

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ГАБШИДЗЕ НАТАЛІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК:616.24-002:[616.98:578.834COVID-19]:[611/018/74:616-005.3]-07-(043.3/5)

ДИСЕРТАЦІЯ

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ФУНКЦІЯ ТА ГЕМОСТАЗ У ОСІБ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ НА ТЛІ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії,
галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»,
спеціальність – 222 «Медицина»

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

_____ Н. О. Габшидзе

Науковий керівник – Перцева Тетяна Олексіївна, академік Національної академії
наук України, доктор медичних наук, професор

Дніпро – 2025

АНОТАЦІЯ

Габшидзе Н. О. Ендотеліальна функція та гемостаз у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії, галузь знань – 22 «Охорона здоров'я», спеціальність – 222 «Медицина». – Міністерство охорони здоров'я України, Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2025 р.

Дисертацію присвячено актуальній задачі пульмонології – розширенню знань щодо стану ендотеліальної функції та гемостазу у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19 та встановленню доцільності застосування антикоагулянтів у ранньому пост-гострому періоді COVID-19. У дисертаційній роботі на основі загальноклінічних даних (збір скарг та амнезу, фізикальний огляд, пульсоксиметрія), ретроспективному аналізу перебігу гострого періоду хвороби, визначення дифузійної здатності легень та лабораторних параметрів, що характеризують коагуляцію (кількість тромбоцитів та рівень фіриногену), фібриноліз (рівень D-димеру), запалення (рівень С-реактивного протеїну) і ендотеліальну функцію (рівні тромбомодуліну й ендотеліну-1) було визначено частоту і характер порушень гемостазу у ранньому пост-гострому періоді хвороби, діагностичну значущість тромбомодуліну як маркеру ендотеліальної функції, предиктори розвитку ендотеліальної дисфункції в ранньому пост-гострому періоді хвороби і тривалість персистенції ендотеліальної дисфункції після COVID-19.

Дисертаційна робота виконана на базі кафедри внутрішньої медицини І Дніпровського державного медичного університету та на базах Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 6» Дніпровської міської ради.

Було проведено скринінг 103 хворих, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19, за результатами якого до основної групи,

відповідно до критеріїв включення, було включено 75 осіб (вік – 60,0 (51,0; 67,5) років, чоловіків – 34 (45,3 %), жінок – 41 (54,7 %)). Вони були оглянуті в ранньому пост-гострому періоді, на 45 (37,5; 60,0) день від початку хвороби, і в подальшому спостерігалися до завершення раннього пост-гострого періоду хвороби, що відповідало завершенню 12 тижня від появи перших проявів. 16 осіб, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду хвороби (вік – 57,5 (43,8; 64,5) роки, чоловіків – 8 (50,0 %), жінок – 7 (50,0 %)), склали підгрупу динамічного спостереження і були обстежені повторно на 312,5 (300,0; 365,0) день хвороби (пізній пост-гострому період хвороби). Для подальшого аналізу хворі були розподілені на три підгрупи: підгрупа 1 – 26 осіб (вік – 63,5 (52,3; 72,0) років, чоловіків – 8 (30,8 %), жінок – 18 (69,2 %)), підгрупа 2 – 34 особи (вік – 63,0 (56,5; 69,5) років), підгрупа 3 – 15 осіб (вік – 53,0 (44,5; 59,0), чоловіків – 9 (60,0 %), жінок – 6 (40,0 %)). Підгрупи були співставними за статтю, проте відрізнялися за віком ($p=0,036$). Контрольну групу для визначення локальних референтних значень ендотеліну-1 у сироватці крові і тромбомодуліну-1 у плазмі крові склали 10 практично здорових осіб (вік – 58,5 (39,5; 67,8) років, чоловіків – 4 (40,0 %), жінок – 6 (60,0 %)). Основна і контрольна групи були співставні за віком і статтю.

Встановлено, що підгрупи статистично достовірно відрізнялися за показниками, що характеризують тяжкість перебігу гострого періоду хвороби (частота дихання ($p=0,001$), частота серцевих скорочень ($p=0,001$), рівень SpO_2 ($p=0,001$), кількість тромбоцитів ($p=0,007$), рівні фібриногену ($p=0,001$), D-димеру ($p=0,001$) і СРП ($p=0,001$)), а також за виразністю задишки за шкалою mMRC ($p=0,001$), частотою дихання ($p=0,001$), частотою серцевих скорочень ($p=0,001$), рівнем SpO_2 в ранньому пост-гострому періоді COVID-19 ($p=0,001$) і DL_{CO} у ранньому пост-гострому періоді COVID-19 ($p=0,001$). Проте кількість тромбоцитів, рівні фібриногену, D-димеру і СРП у підгрупах були співставними ($p=0,216$, $p=0,715$, $p=0,081$ і $p=0,071$ відповідно).

Рівень тромбомодуліну в основній групі, що становив 731,5 (629,0; 926,6) пг/мл, був достовірно вищим порівняно з контрольною групою (451,8 (392,7;

631,4) пг/мл) ($p=0,001$), тоді як рівень ендотеліну-1, що становив 11,5 (8,2; 16,8) пг/мл був співставними з контрольною групою (12,3 (9,7; 15,2) пг/мл) ($p=0,865$). За допомогою ROC-аналізу була визначена оптимальна точка відсікання, що становила 635,0 пг/мл ($AUC = 0,813$; чутливість – 75,5 %, специфічність – 70,0 %, $p=0,003$). Встановлено, що рівні тромбомодуліну й ендотеліну-1 в підгрупах були співставними ($p=0,127$ і $p=0,666$). Рівень тромбомодуліну в підгрупі 1 був співставним з контрольною групою ($p=0,065$), в підгрупах 2 і 3 – був вищим ($p=0,007$ і $p=0,001$). Рівні ендотеліну-1 в підгрупах 1, 2 і 3 були співставними з контрольною групою ($p=0,481$, $p=0,889$; $p=0,667$). Частота підвищення рівня тромбомодуліна понад точку відсікання достовірно відрізнялась залежно від тяжкості перебігу гострого періоду хвороби ($p=0,024$).

Методом кластерного аналізу встановлено, що рівень тромбомодуліну є значно вищим у хворих, що в гострому періоді хвороби мали нижчий рівень SpO_2 і вищий рівень D-димеру, а в ранньому пост-гострому періоді – більш виразну задишку (за шкалою mMRC) та нижчі рівні SpO_2 і DL_{CO} .

Єдиним фактором ризику, що достовірно впливає на ризик розвитку венозних тромбоемболій у ранньому пост-гострому періоді COVID-19, у хворих, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду хвороби, була визначена тривалість антикоагулянтної терапії ($p=0,012$). Встановлено, що ризик розвитку венозних тромбоемболій у хворих, у яких застосування антикоагулянтів було обмежено гострим періодом хвороби є значно вищим ($HR=17,4$ (95 % ДІ 1,9 – 62,0), $\log\text{-rank test}=0,001$).

Встановлено, що клінічний статус і дифузійна здатність легень у осіб підгрупи динамічного спостереження в пізньому пост-гострому періоді хвороби достовірно покращився ($p=0,005$, $p=0,038$, $p=0,012$, $p=0,008$ і $p=0,031$) для виразності задишки за mMRC, частоти дихання, частоти серцевих скорочень і SpO_2 і DL_{CO}). Проте рівень тромбомодуліну був співставним з таким у ранньому пост-гострому періоді ($p=0,405$), а рівень ендотеліну – підвищився ($p=0,022$).

Розроблено алгоритм діагностики ендотеліальної дисфункції і ведення хворих у пост-гострому періоді COVID-19. Показано, що усі хворі, що перенесли

тяжкий або критичний гострий період хвороби, повинні щонайменше протягом року спостерігатися кардіологом для виключення можливості прогресування ендотеліальної дисфункції і запобігання розвитку гострих серцево-судинних катастроф.

У хворих, що мали **середньо-тяжкий перебіг** гострого періоду COVID-19 з **високим рівнем D-димеру** (більше 500 мкг/л), в ранньому пост-гострому періоді доцільним є визначення рівня тромбомодуліну в периферичній крові. При показнику понад 635 пг/мл, рекомендовано їх ведення кардіологом, а при показнику менше 635 пг/мл – спостереження сімейним лікарем. У хворих, що мали середньо-тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19 з рівнем D-димеру <500 мкг/л, наступним етапом є оцінка задишки, сатурації і дифузійної здатності легень у ранньому пост-гострому періоді. При виразності задишки 2 або більше за шкалою mMRC або $SpO_2 < 95\%$ або $DL_{CO} < 80\%$ хворим має бути рекомендоване визначення рівня тромбомодуліну і подальша тактика ведення залежно від його рівня. Якщо задишка є невираженою (1 бал за шкалою mMRC), а SpO_2 і DL_{CO} – в межах норми, ці особи можуть спостерігатися сімейним лікарем.

Новизна дослідження та одержаних результатів. Вперше визначено частоту порушень коагуляції, вираженого фібринолізу і запалення у ранньому пост-гострому періоді COVID-19. Вперше визначені кореляційні зв'язки між виразністю фібринолізу та іншими параметрами, що характеризують перебіг гострого і раннього пост-гострого періодів COVID-19.

Встановлено діагностичну значущість рівня тромбомодуліну для діагностики ендотеліальної дисфункції в ранньому пост-гострому періоді COVID-19. Визначено точку відсічення рівня тромбомодуліну для діагностики ендотеліальної дисфункції на рівні 635 пг/мл. Вперше продемонстровано зв'язок між рівнем тромбомодуліну, з одного боку, та перебігом гострого періоду COVID-19 (рівні SpO_2 і D-димеру в цей період хвороби) і виразністю задишки за mMRC, дифузійною здатністю легень та рівнем SpO_2 в ранньому пост-гострому періоді COVID-19, з іншого боку.

Підтверджено доцільність використання антикоагулянтної терапії у ранньому пост-гострому періоді COVID-19 у осіб, що перенесли тяжкий і критичний перебіг гострого періоду хвороби, для профілактики венозних тромбоемболій.

Вперше визначено динамічні зміни рівнів показників коагуляції, фібринолізу, запалення й ендотеліальної дисфункції. Вперше розроблений алгоритм діагностики ендотеліальної дисфункції та ведення хворих у ранньому пост-гострому періоді COVID-19.

Практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику. Запропонований алгоритм діагностики ендотеліальної дисфункції і ведення в хворих у ранньому пост-гострому періоді для запобігання прогресування ендотеліальної дисфункції і превенції гострих серцево-судинних катастроф у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19. для використання в закладах надання медичної допомоги.

Нові положення дисертації були впроваджені в науково-педагогічний процес у Луганському державному медичному університеті, Полтавському державному медичному університеті, Донецькому національному медичному університеті.

Нові практичні положення дисертації впроваджено у лікувальному процесі консультативно-діагностичного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня No 6» Дніпровської міської ради.

Ключові слова: *коронавірусна хвороба (COVID-19), SARS-CoV-2, негоспітальна пневмонія, тромбоз, венозна тромбоемболія, тромбоемболія легеневої артерії, ендотеліальна функція, антикоагулянти, дифузійна здатність легень (DLco), тромбоцити, фібриноген, С-реактивний протеїн, D-димер, ендотелін-1, тромбомодулін.*

ANNOTATION

Habshydz NO. Endothelial function and hemostatis in patients after COVID-19 associated pneumonia / - Qualifying scientific work manuscript. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of Medicine (Specialty 222 “Medicine”, field of knowledges 22 “Healthcare”). Dnipro State Medical University, Dnipro, 2024.

The dissertation is devoted to a pressing issue in pulmonology—expanding knowledge about endothelial function and hemostasis in individuals who have recovered from community-acquired pneumonia in the context of COVID-19, and assessing the feasibility of anticoagulant therapy in the early post-acute phase of the disease. Based on general clinical data (including symptom assessment, medical history collection, physical examination, and pulse oximetry), retrospective analysis of the acute phase of the disease, evaluation of pulmonary diffusion capacity (DL_{CO}), and laboratory parameters characterizing coagulation (platelet count and fibrinogen levels), fibrinolysis (D-dimer levels), inflammation (C-reactive protein levels), and endothelial function (levels of thrombomodulin and endothelin-1), the study determined the frequency and nature of hemostatic disorders in the early post-acute period of COVID-19. Furthermore, the diagnostic significance of thrombomodulin as a marker of endothelial function was assessed, predictors of endothelial dysfunction development in the early post-acute phase were identified, and the duration of endothelial dysfunction persistence following COVID-19 was established.

The dissertation was performed at the Department of Internal Medicine 1 of the Dnipro State Medical University and at the Municipal Non-Profit Enterprise “City Clinical Hospital № 6” of the Dnipro City Council.

A screening of 103 patients who had recovered from community-acquired pneumonia in the context of COVID-19 was conducted. Based on inclusion criteria, 75 individuals (median age 60,0 (51,0; 67,5) years; 34 males (45,3%), 41 females (54,7%) were enrolled into the main study group. These participants were examined during the early post-acute phase of the disease, on day 45,0 (37,5; 60,0) from disease onset, and were subsequently followed until the end of this phase, corresponding to

week 12 after symptom onset. A subgroup of 16 individuals who had experienced a severe or critical course of the acute phase (median age 57.5 (43,8; 64,5) years; 8 males (50.0%), 8 females (50.0%)) underwent repeated examinations on day 312,5 (300,0; 365,0), corresponding to the late post-acute phase.

For further analysis, patients were divided into three subgroups: subgroup 1: 26 individuals (median age 63,5 (52,3; 72,0) years; 8 males (30,8%), 18 females (69,2%)); subgroup 2: 34 individuals (median age 63.0 (56,5; 69,5) years); subgroup 3: 15 individuals (median age 53.0 (44,5; 59,0) years; 9 males (60,0%), 6 females (40,0%)).

The subgroups were comparable by sex but differed significantly by age ($p = 0,036$). A control group of 10 practically healthy individuals (median age 58,5 (39,5; 67,8) years; 4 males (40,0%), 6 females (60,0%)) was used to establish local reference values for serum endothelin-1 and plasma thrombomodulin-1. The main and control groups were comparable in terms of age and sex.

Statistically significant differences were observed between the subgroups in parameters reflecting the severity of the acute disease phase, including respiratory rate ($p = 0,001$), heart rate ($p = 0,001$), SpO₂ level ($p = 0,001$), platelet count ($p = 0,007$), fibrinogen level ($p = 0,001$), D-dimer level ($p = 0,001$), and C-reactive protein (CRP) level ($p = 0,001$). Additionally, during the early post-acute phase, significant differences were noted in the severity of dyspnea (mMRC scale, $p = 0,001$), respiratory rate ($p = 0,001$), heart rate ($p = 0,001$), SpO₂ level ($p = 0,001$), and lung diffusing capacity (DLCO) ($p = 0,001$). However, platelet count, fibrinogen, D-dimer, and CRP levels among subgroups were not significantly different ($p = 0,216$, $p = 0,715$, $p = 0,081$, and $p = 0,071$, respectively).

The median thrombomodulin level in the main group was 731,5 (629,0; 926,6) pg/mL, which was significantly higher than in the control group (451,8 (392,7; 631,4) pg/mL; $p = 0,001$). In contrast, the endothelin-1 level in the main group (11,5 (8,2; 16,8) pg/mL) was comparable to that in the control group (12,3 (9,7; 15,2) pg/mL; $p = 0,865$). ROC analysis determined an optimal cut-off value for thrombomodulin of 635,0 pg/mL (AUC = 0,813; sensitivity – 75,5 %, specificity – 70,0 %; $p = 0,003$). Thrombomodulin and endothelin-1 levels did not differ significantly across subgroups

($p = 0,127$ and $p = 0,666$, respectively). Thrombomodulin levels in Subgroup 1 were comparable to the control group ($p = 0,065$), while levels in Subgroups 2 and 3 were significantly elevated ($p = 0,007$ and $p = 0,001$, respectively). Endothelin-1 levels in all subgroups were similar to those in the control group ($p = 0,481$, $p = 0,889$, and $p = 0,667$, respectively). The frequency of thrombomodulin elevation above the cut-off level significantly varied depending on the severity of the acute disease phase ($p = 0,024$).

Cluster analysis revealed that thrombomodulin levels were markedly higher in patients who, during the acute phase, had lower SpO₂ and higher D-dimer levels, and in the early post-acute phase exhibited more pronounced dyspnea (mMRC scale), lower SpO₂, and reduced DL_{CO}.

The only risk factor that had a statistically significant impact on the risk of developing venous thromboembolism (VTE) in the early post-acute phase of COVID-19 in patients who experienced a severe or critical course during the acute phase was the duration of anticoagulant therapy ($p = 0,012$). It was established that the risk of VTE was significantly higher in patients whose anticoagulant use was limited to the acute phase of the disease (HR = 17,4 (95% CI 1,9 – 62,0), log-rank test = 0,001).

It was found that the clinical status and lung diffusing capacity in the follow-up subgroup significantly improved in the late post-acute phase of the disease ($p = 0,005$, $p = 0,038$, $p = 0,012$, $p = 0,008$, and $p = 0,031$) for dyspnea severity (mMRC scale), respiratory rate, heart rate, SpO₂, and DLCO, respectively. However, the thrombomodulin level remained comparable to that in the early post-acute phase ($p = 0,405$), while the endothelin level increased ($p = 0,022$).

An algorithm for diagnosing endothelial dysfunction and managing patients in the post-acute phase of COVID-19 was developed. It was demonstrated that all patients who experienced a severe or critical acute phase should be monitored by a cardiologist for at least one year to exclude the possibility of progressive endothelial dysfunction and prevent acute cardiovascular events.

In patients who had a moderate-to-severe course of the acute COVID-19 phase with an elevated D-dimer level (more than 500 µg/L), it is advisable to assess the

thrombomodulin level in peripheral blood during the early post-acute phase. If the level exceeds 635,0 pg/mL, follow-up by a cardiologist is recommended; if it is below 635,0 pg/mL, monitoring by a general practitioner is sufficient.

For patients with a moderate-to-severe course of acute COVID-19 and a D-dimer level $<500 \mu\text{g/L}$, the next step is to assess dyspnea, oxygen saturation, and lung diffusing capacity in the early post-acute phase. If dyspnea is rated 2 or more on the mMRC scale, or $\text{SpO}_2 <95\%$, or $\text{DLCO} <80\%$, measurement of thrombomodulin is recommended, with further management based on the result. If dyspnea is mild (1 point on the mMRC scale) and both SpO_2 and DLCO are within normal limits, these individuals may be monitored by a general practitioner.

Novelty of the study and obtained results. For the first time, the frequency of coagulation disorders, pronounced fibrinolysis, and inflammation in the early post-acute phase of COVID-19 has been determined. Correlation relationships between the severity of fibrinolysis and other parameters characterizing the course of the acute and early post-acute phases of COVID-19 have been identified for the first time.

The diagnostic significance of the thrombomodulin level for diagnosing endothelial dysfunction in the early post-acute phase of COVID-19 has been established. A cut-off value of 635,0 pg/mL for thrombomodulin level has been determined to diagnose endothelial dysfunction.

For the first time, an association has been demonstrated between thrombomodulin level, on the one hand, and the course of the acute phase of COVID-19 (SpO_2 and D-dimer levels during this period) and, on the other hand, the severity of dyspnea (mMRC scale), lung diffusing capacity, and SpO_2 level in the early post-acute phase of COVID-19.

The appropriateness of using anticoagulant therapy in the early post-acute phase of COVID-19 in individuals who experienced a severe or critical course of the acute phase has been confirmed for the prevention of venous thromboembolism.

For the first time, dynamic changes in the levels of coagulation, fibrinolysis, inflammation, and endothelial dysfunction markers have been identified. An algorithm

for diagnosing endothelial dysfunction and managing patients in the early post-acute phase of COVID-19 has been developed for the first time.

Practical significance of the obtained results and their implementation. The proposed algorithm for diagnosing endothelial dysfunction and managing patients in the early post-acute phase is aimed at preventing the progression of endothelial dysfunction and preventing acute cardiovascular events in individuals who experienced non-hospital pneumonia in the context of COVID-19, for use in healthcare institutions.

The new provisions of the dissertation have been implemented into the scientific and educational process at Luhansk State Medical University, Poltava State Medical University, and Donetsk National Medical University.

The new practical provisions of the dissertation have been implemented in the treatment process of the consultative and diagnostic department of the Municipal Non-Profit Enterprise “City Clinical Hospital No. 6” of the Dnipro City Council.

Key words: *COVID-19, SARS-CoV-2, community-acquired pneumonia, thrombosis, venous thromboembolism, pulmonary embolism, endothelial function, anticoagulants, diffusion lungs ability (DLco), platelets, fibrinogen, C-reactive protein, D-dimer, thrombomodulin, endothelin-1.*

Список публікацій здобувача:

1. Перцева ТО, Габшидзе НО. Фактори ризику тромбозу у осіб, які перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19). Український пульмонологічний журнал. 2023;31(2):24–28. doi: 10.31215/2306-4927-2023-31-2-24-28. *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*
2. Перцева ТО, Габшидзе НО. Залежність рівня ендотеліну-1 у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19), від особливостей перебігу гострого й постгострого періодів. Астма та алергія. 2023;4:5-12. doi: 0.31655/2307-3373-2023-4-5-12. *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*
3. Перцева ТО, Габшидзе НО. Стан ендотеліальної функції в осіб, що перенесли тяжкий або критичний гострий період COVID-19, через рік після початку хвороби. Інфузія & хіміотерапія. 2024;3:7–13. doi: 10.32902/2663-0338-2024-3-7-13. *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*
4. Pertseva, T., Konopkina, L., Bielosludtseva, K., & Habshydzhe, N. Prediction of reccurent thrombotic events in survivors after COVID-19 Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis Conference. 2022;6(1):PO0009. doi:10.1002/rth2.12788.
5. Habshydzhe, N., Pertseva, T., Konopkina, L., Krykhtina, M., & Fuhol, K. Reasons for rehospitalization among patients recovered from COVID-associated pneumonia. ERJ Open Research. 2023;9(10):141. doi:10.1183/23120541.LSC-2023.141.

6. Habshydze, N., Pertseva, T., Konopkina, L., Hyba, Y., Krykhtina, M. COVID-19 as endothelial dysfunction trigger. *European Respiratory Journal*. 2023;62(67):PA2060. doi:10.1183/13993003.congress- 2023.PA2060.
7. Krykhtina, M., Habshydze, N., Konopkina, L., Pertseva, T., Botvinikova, L. Does diffusion ability of lungs return to normal after COVID-19? *European Respiratory Journal*. 2023;62(67):PA5056. doi:1183/13993003.congress-2023.PA5056.
8. Pertseva, T., Konopkina, L., Krykhtina, M., & Habshydze, N. COVID-Associated Thrombosis: New Insights. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2023;7: PB0117. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100866.
9. Pertseva, T., Konopkina, L., Habshydze, N., Botvinikova, L., & Myronenko, O. Anticoagulants after COVID-19 Pneumonia for Patients with Low Thrombotic Risk. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2023;7:PB0089. doi:10.1016/j.rpth.2023.100880.
10. Габшидзе НО., Щудро ОО, Фуголь КВ. Рівні D-димеру у хворих, які перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19). Матеріали 84-го всеукраїнського наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених «Медицина ХХІ сторіччя» (з міжнародною участю). Київ: ТОВ «Видавництво Ліра-К», 2023, 248 с.
11. Habshydze, N., Pertseva, T., Konopkina, L., Huba, Y. Is there a need for prolonged anticoagulation after COVID- 19? *European Respiratory Journal*. 2024;64(68): PA309. doi:10.1183/13993003.congress- 2024.PA309.
12. Habshydze, N., Rybalka, K., Konopkina, L., Myronenko, O., Pertseva, T. Post-acute COVID-19: results of large principal component analysis. *European Respiratory Journal*. 2024;64(68):PA305. doi:10.1183/13993003.congress- 2024.PA309
13. Habshydze, N., Pertseva, T., Konopkina, L., Krykhtina, M. Endothelial function one year after COVID-19: unexpected results. *European Respiratory Journal*. 2024;64(68):PA530. doi: 10.1183/13993003.congress-2024.PA530.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1. СТАН ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ТА ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА COVID-19 В РІЗНІ ПЕРІОДИ ХВОРОБИ (огляд літератури)	25
1.1. Загальні відомості щодо коронавірусної хвороби (COVID-19); термінологія гострого і пост-гострого періодів хвороби	25
1.2. Ендотеліальна функція і гемостаз у гострому періоді COVID-19	28
1.3. Ендотеліальна функція і гемостаз у ранньому і пізньому пост-гострих періодах COVID-19	34
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	39
2.1. Дизайн дослідження	39
2.2. Розрахунок обсягу вибірки	41
2.3. Загальна характеристика хворих та груп обстежених	43
2.4. Методи досліджень	46
РОЗДІЛ 3. СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ОСІБ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ НА ТЛІ COVID-19, У РАННЬОМУ ПОСТ-ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19	54
3.1. Клініко-анамнестичні дані у хворих основної групи в гострому та ранньому пост-гострому періодах COVID-19	55
3.2. Стан коагуляції, запалення й фібринолізу у ранньому пост-гострому періоді COVID-19	65
3.3. Взаємозв'язок між лабораторними показниками, що характеризують запалення і фібриноліз, та клініко-анамнестичними даними в ранньому пост-гострому періоді COVID-19.	69
3.4. Узагальнення результатів дослідження	72
РОЗДІЛ 4. СТАН ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У РАННЬОМУ ПОСТ-ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19	74

4.1. Діагностична значущість рівнів тромбомодуліну й ендотеліну-1 в ранньому пост-гострому періоді COVID-19 залежно від тяжкості перебігу гострого періоду хвороби	74
4.2. Вплив тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19 на ендотеліальну функцію та клінічний стан пацієнтів у ранньому пост-гострому періоді хвороби	77
4.3. Вплив клініко-анамнестичних та лабораторних показників на ендотеліальну функцію в ранньому пост-гострому періоді COVID-19	81
4.5. Узагальнення результатів дослідження	88
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ВЕНОЗНИХ ТРОМБОЕМБОЛІЙ У ОСІБ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ НА ТЛІ COVID-19 ТА ДОЦІЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ	90
5.1. Фактори, що вплинули на розвиток венозних тромбоемболій у пост- гострому періоді COVID-19 у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19.	90
5.2. Вплив тривалості антикоагулянтної терапії на виникнення ВТЕ у ранньому пост-гострому періоді COVID-19 у осіб, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду хвороби	93
5.3. Аналіз випадків ВТЕ в пост-гострому періоді COVID-19 у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19	99
5.3. Узагальнення результатів дослідження	106
РОЗДІЛ 6. ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ФУНКЦІЯ І ГЕМОСТАЗ У ОСІБ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ НА ТЛІ COVID-19, У ПІЗНЬОМУ ПОСТ-ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19	108
6.1. Стан коагуляції, запалення й фібринолізу в підгрупі динамічного спостереження у пізньому пост-гострому періоді COVID-19	108
6.2. Узагальнення результатів дослідження	118
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	120

ВИСНОВКИ	127
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	129
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	130
ДОДАТКИ.....	145

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АПФ	– ангіотензин-перетворюючий фермент
АТ	– артеріальний тиск
ВІЛ	– вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВРІТ	– відділення реанімації та інтенсивної терапії
ВТЕ	– венозні тромбоемболії
ГКС	– глюкокортикостероїди
ГПМК	– гостре порушення мозкового кровообігу
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ІМТ	– індекс маси тіла
КТ	– комп'ютерна томографія
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я
НМГ	– низькомолекулярні гепарини
НОАК	– нові оральні антикоагулянти
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СНІД	– синдром набутого імунодефіциту
СРП	– С-реактивний протеїн
ТГВ	– тромбоз глибоких вен
ТЕЛА	– тромбоемболія легеневої артерії
ТІА	– транзиторна ішемічна атака
ХХН	– хронічна хвороба нирок
ЧДР	– частота дихальних рухів
ЧСС	– частота серцевих скорочень
COVID-19	– коронавірусна хвороба (<i>від англ.</i> – coronavirus disease 2019)
DLco	– дифузійна здатність легень за монооксидом вуглецю (<i>від англ.</i> – diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide)

K_{CO} – коефіцієнт швидкості транспортування CO через альвеоло-капілярну мембрану

Me – медіана вибірки

mMRC – modified Medical Research Council

n – кількість спостережень

SARS-CoV – коронавірус, що викликає гострий респіраторний дистрес-синдром

SARS-CoV-2 – коронавірус, що викликає коронавірусну хворобу COVID-19

SpO₂ – насиченість крові киснем (*від англ.* – saturation of O₂)

V_a – альвеолярний об'єм (*від англ.* – alveolare volume)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми.

Всесвітня пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) була глобальним викликом безпрецедентного масштабу. Втім, на сьогоднішній день захворювання більше не класифікується як надзвичайна ситуація у сфері громадського здоров'я, що становить загрозу міжнародного значення. Попри це, COVID-19 і надалі залишається суттєвим викликом для систем охорони здоров'я у всьому світі [1, 2].

Відомо, що важливою ланкою патогенезу гострого періоду COVID-19 є розвиток коагулопатії й ендотеліальної дисфункції. Основними механізмами їх формування є пряма цитопатична дія вірусу SARS-CoV-2, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи внаслідок взаємодії вірусу з рецепторами ангіотензин-перетворюючого фермента (АПФ), розвиток цитокінового шторму та гіпоксія, що формується внаслідок ураження легень і розвитку дихальної недостатності [4, 5]. Відомо, що і тяжкий перебіг негоспітальної пневмонії бактеріальної етіології може провокувати розвиток порушень коагуляції, зокрема, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Втім, порушення коагуляції при COVID-19 розвивається і при значно менш тяжкому перебігу хвороби, а його клінічні прояви і лабораторні характеристики є відмінними від таких при синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання [5, 6]. Таким чином, порушення коагуляції й ендотеліальної дисфункції при COVID-19 є самостійним клінічним станом, що негативно впливає на прогноз захворювання [7]. Його тривалість і досі є невизначеною, хоча, за даними деяких публікацій, порушення ендотеліальної функції і гемостазу у хворих, що перенесли COVID-19, можуть спостерігатися протягом тривалого часу [8].

Після завершення гострого періоду COVID-19 було визначено широкий спектр серцево-судинних порушень, що розвиваються у хворих, зокрема, міокардит, інфаркт міокарда, дисфункція правого шлуночка та порушення ритму

серця. При цьому спостерігається невідповідність між наявністю персистуючих симптомів і об'єктивними показниками кардіопульмонального здоров'я. Очікується, що COVID-19 вплине на довгостроковий перебіг багатьох хронічних серцевих захворювань, які є поширеними серед осіб із високим ризиком тяжкого перебігу інфекції [9, 10]. Втім, оптимальний підхід до ведення пацієнтів у пост-гострому періоді COVID-19 з метою запобігання прогресуванню цих станів і патологічних механізмів, що лежать в їх основі, і досі залишається не визначеним.

Іншим актуальним питанням є призначення антикоагулянтів хворим, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19. Згідно з поточними українськими та міжнародними рекомендаціями, всі ці хворі мають отримувати антикоагулянти в гострому періоді хвороби, проте рекомендації щодо доцільності застосування антикоагулянтів у пост-гострому періоді хвороби, після завершення стаціонарного лікування, є неоднозначними та мають низький рівень доказовості [11, 12, 13, 14]

Отже, на основі вище сказаного можна стверджувати, що вивчення стану ендотеліальної функції та гемостазу з метою створення рекомендацій щодо ведення хворих у ранньому пост-гострому періоді хвороби є актуальним, та обґрунтовує доцільність обраної теми дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини 1 ДДМУ «Клінічні, морфологічні та молекулярно-генетичні підходи у діагностиці та лікуванні коронавірусної хвороби (COVID-19) та її ускладнень, оцінка ризиків прогресування та вивчення особливостей постморбідної реабілітації хворих: мультисистемний аналіз», No держреєстрації 0120U105652, термін виконання 01.2021 - 12.2024.

Мета дослідження: вивчити стан гемостазу та ендотеліальної функції у пацієнтів, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19), і визначити показання до застосування антикоагулянтної терапії в пост-гострому періоді хвороби.

Задачі дослідження:

1. Вивчити стан коагуляції (за кількістю тромбоцитів та рівнем фібриногену), виразність фібринолізу (за рівнем D-димеру) та запалення (за рівнем СРП) в ранньому пост-гострому періоді COVID-19 та встановити зв'язок показників з тяжкістю перебігу гострого періоду хвороби.

2. Визначити діагностичну значущість показників ендотеліальної функції (тромбомобуліну й ендотеліну-1) в ранньому пост-гострому періоді COVID-19 та встановити їхній зв'язок з тяжкістю перебігу гострого періоду хвороби.

3. Визначити фактори ризику формування ендотеліальної дисфункції в ранньому пост-гострому періоді COVID-19.

4. Обґрунтувати тривалість антикоагулянтної терапії у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19, та визначити її вплив на розвиток венозних тромбоемболій у пост-гострому періоді COVID-19.

5. Провести порівняльний аналіз змін показників ендотеліальної функції в ранньому та пізньому пост-гострому періодах COVID-19.

6. Розробити алгоритм діагностики ендотеліальної дисфункції та ведення хворих у пост-гострому періоді COVID-19.

Об'єкт дослідження: хворі, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19, в пост-гострому періоді хвороби.

Предмет дослідження: клінічний статус, анамнестичні дані, дифузійна здатність легень, показники, що характеризують коагуляцію (кількість тромбоцитів і рівень фібриногену), фібриноліз (рівень D-димеру), запалення (рівень СРП) та ендотеліальну функцію (тромбомодулін і ендотелін-1).

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Вперше визначено частоту порушень коагуляції (кількість тромбоцитів і рівень фібриногену), вираженого фібринолізу (за рівнем D-димеру) і запалення (за рівнем СРП) у ранньому пост-гострому періоді COVID-19.

Вперше визначені кореляційні зв'язки між виразністю фібринолізу (за рівнем D-димеру) в ранньому пост-гострому періоді, з одного боку, і виразністю фібринолізу (за рівнем D-димеру) в гострому періоді хвороби та виразністю

дихальної недостатності (за показником SpO_2) у ранньому пост-гострому COVID-19.

Встановлено діагностичну значущість рівня тромбомодуліну для діагностики ендотеліальної дисфункції в ранньому пост-гострому періоді COVID-19. Визначено точку відсічення рівня тромбомодуліну для діагностики ендотеліальної дисфункції на рівні 635 пг/мл.

Вперше продемонстровано зв'язок між рівнем тромбомодуліну, з одного боку, та перебігом гострого періоду COVID-19 (рівні SpO_2 і D-димеру в цей період хвороби) і виразністю задишки за mMRC, дифузійною здатністю легень та рівнем SpO_2 в ранньому пост-гострому періоді COVID-19, з іншого боку.

Підтверджено доцільність використання антикоагулянтної терапії у ранньому пост-гострому періоді COVID-19 у осіб, що перенесли тяжкий і критичний перебіг гострого періоду хвороби, для профілактики венозних тромбоемболій.

Вперше розроблений алгоритм діагностики ендотеліальної дисфункції та ведення хворих у ранньому пост-гострому періоді COVID-19.

Практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику.

Розроблений алгоритм діагностики ендотеліальної дисфункції та ведення хворих у ранньому пост-гострому періоді COVID-19 для виключення можливості прогресування ендотеліальної дисфункції і превенції гострих серцево-судинних подій.

Нові положення дисертації були впроваджені в науково-педагогічний процес в Луганському державному медичному університеті, Полтавському державному медичному університеті, Донецькому національному медичному університеті.

Нові практичні положення дисертації впроваджено у лікувальному процесі консультативно-діагностичного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 6» Дніпровської міської ради.

Особистий внесок здобувача. Мета роботи та основні напрями її розкриття були сформульовані разом з науковим керівником, академіком НАМН України, доктором медичних наук, професором Т. О. Перцевою. Самостійно проведений літературний огляд сучасних вітчизняних та зарубіжних джерел, за результатами якого були обрані основні напрями роботи. Автором особисто проводились відбір та курація хворих, виконання запланованих функціональних досліджень, оцінка даних за шкалами, забір клінічного матеріалу. Дослідження крові проводились на базі Діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії», м. Дніпро. Самостійно проведений аналіз, статистична обробка отриманих результатів, опубліковані результати, що забезпечено їх впровадження у практику охорони здоров'я і навчальний процес медичних ЗВО, написані всі розділи дисертаційної роботи, разом з науковим керівником сформульовані висновки й практичні рекомендації.

Дисертаційна робота виконана на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету.

Апробація результатів дисертації. Результати наукового пошуку здобувача представлено на українських та міжнародних науково-практичних конференціях: International Society of Thrombosis and Haemostasis 2022 Congress (London, UK, 2022); Lung Science Conference (Estoril, Portugal, 2023); European Respiratory Society Congress 2023 (Milan, Italy, 2023); XI International Workshop on Lung Health (Sevilla, Spain, 2024); European Respiratory Society Congress 2023 (Wein, Austria, 2024); Всеукраїнська науково-практична конференція «COVID-школа 2022» (м. Дніпро, 2022 р.); Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Дніпро, 2022 р.); Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторні читання» (м. Дніпро, 2022 р.); Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторні читання» (м. Дніпро, 2023 р.); 84й Всеукраїнський науковий медичний конгрес студентів та молодих вчених (з міжнародною участю) «Медицина XXI сторіччя» (м. Лиман, 2023 р.), Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична

конференція з міжнародною участю «Респіраторні читання» (м. Дніпро, 2024 р.); Всеукраїнська науково-практична конференція «Терапевтичні орієнтири: вчора, сьогодні, завтра» (м. Дніпро, 2024 р.); Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторні читання» (м. Дніпро, 2025 р.).

Автором отримані наступні зарубіжні гранти:

- тревел-грант для молодих вчених від Європейського респіраторного товариства для участі у Щорічному Конгресі Європейського респіраторного товариства (м. Мілан, Італія, 2023 р.);
- винагорода «Rising Stars» для участі в XI Міжнародного майстер-класу зі здоров'я легень» (м. Севілья, Іспанія, 2024 р.);
- грант для участі в навчальному курсі Європейського респіраторного товариства «Академія респіраторної медицини дорослих» (м. Відень, Австрія, 2024 р.);
- грант від Міжнародного товариства тромозів і гемостазу для проходження стажування в Центрі дослідження тромбозів на базі відділення гематології Центру дослідницьких і практичних інновацій Дослідницького інституту лікарні Оттави (м. Оттава, Канада, 2025 р.).

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 150 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, а також переліку літератури, що містить 111 посилань. Робота ілюстрована 23 таблицями та 23 рисунками.

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 13 наукових праць, серед яких 3 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України і 10 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

РОЗДІЛ 1

СТАН ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ТА ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА COVID-19 В РІЗНІ ПЕРІОДИ ХВОРОБИ (огляд літератури)

1.1. Загальні відомості щодо коронавірусної хвороби (COVID-19); термінологія гострого і пост-гострого періодів хвороби

Коронавірусна хвороба (COVID-19) є новим захворюванням, зумовленим вірусом SARS-CoV-2. Перші випадки COVID-19 були зафіксовані в грудні 2019 року, в китайському місті Ухань, в березні 2020 року розповсюдження інфекції досягло рівня пандемії, що продовжується і по теперішній час. Хоча в травні 2023 року експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) статус надзвичайної ситуації в сфері суспільної охорони здоров'я міжнародного значення і був скасований, COVID-19 і на сьогодні є важливою медичною та суспільною проблемою [2]

Людство і раніше стикалося з коронавірусами. Так, у листопаді 2002 року в Китаї вперше було зафіксовано виникнення гострого респіраторного дистрес синдрому (SARS від *англ.* – Severe Acute Respiratory Syndrome), викликаного вірусом SARS-CoV. Протягом найближчих місяців це висококонтагіозне захворювання поширилося територією близько 30 країн світу і набуло статусу пандемії. Внаслідок захворювання загинуло близько 700 осіб, тоді як перехворіли понад 8000 осіб. Пандемія тривала до липня 2003 року, проте поодинокі випадки хвороби спостерігалися до 2004 року [15]. Близькосхідний респіраторний синдром (MERS від *англ.* – Middle East Respiratory Syndrome), викликаний вірусом MERS-CoV, не спричинив пандемії, проте окремі випадки інфікування діагностувалися в країнах близького сходу (Саудівська Аравія, Катар, Об'єднані Арабські Емірати, Бахрейн) щонайменше до 2018 року [16].

Особливістю перебігу COVID-19 порівняно з SARS і MERS є значно менший рівень смертності: 2,1 % порівняно з 9,5 % та 34,4 % відповідно [17]. Тим не менш, кількість жертв пандемії COVID-19 є найвищою порівняно із

захворюваннями, зумовленими іншими коронавірусами: так, у квітні 2024 року кількість летальних випадків становила понад 7 мільйонів (COVID-19 Coronavirus Pandemic [18]. Підтверджена кількість летальних випадків, спричинених вірусом SARS-CoV становить близько 800 осіб, вірусом MERS-CoV – понад 900 [19, 20].

Ключовою відмінністю COVID-19 від інших коронавірусів є значно більш виражений системний характер клінічних проявів: ураження серцево-судинної, нервової та травної систем, порушення гемокоагуляції, а також затяжний процес реконвалесценції після гострого періоду хвороби. Натомість, єдиним позалегеневим проявом SARS була діарея, що спростерігалася приблизно у 70 % хворих на початку захворювання. У близько третини хворих на MERS розвивалася гостра ниркова недостатність, небезпечне ускладнення з високою імовірністю летального наслідку, проте ураження інших органів та систем не були описані в літературі [17].

Згідно з наявними статистичними даними, близько 40 % осіб хворих на COVID-19 мають легкий перебіг захворювання, тоді як у 60 % хворих відбувається ураження легеневої тканини. Середньо-тяжкий перебіг захворювання характеризується розвитком негоспітальної пневмонії, не ускладненої дихальною недостатністю (40 % хворих на COVID-19), тяжкий перебіг хвороби характеризується наявністю негоспітальної пневмонії, що потребує кисневої терапії внаслідок розвитку дихальної недостатності (15 % хворих на COVID-19), для критичного перебігу хвороби характерними є розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), сепсису, порушення свідомості або поліорганної недостатності (5 % хворих на COVID-19) [21].

На початку пандемії COVID-19 серед науковців виникли дискусії щодо вибору терміну для формулювання діагнозу у пацієнтів з ураженням легень на тлі COVID-19.

З одного боку, ураження легень при COVID-19 характеризується патофізіологічними процесами, що не є характерними для пневмонії. Патогенез

COVID-19 включає значні ушкодження ендотелію, тромбоінфламацію та мікрovasкулярний тромбоз, що відрізняється від звичайної пневмонії. Рентгенологічні прояви, такі як затемнення типу "матового скла" та консолидація, більше відповідають пневмоніту, аніж традиційній пневмонії [22]. Проте загальноприйняте використання терміну «пневмоніт» обмежено лише тими випадками, коли провокуючим фактором захворювання є неінфекційний агент [23].

З іншого боку, незважаючи на особливості патогенезу ураження легень при COVID-19, клінічна картина захворювання більше відповідає такій при пневмонії [24]. Окрім того, термін «пневмонія» підкреслює інфекційний характер захворювання та обґрунтовує можливість застосування етіотропної терапії [25].

На сьогоднішній день при формулюванні діагнозу у хворих на COVID-19 використовується термін «негоспітальна пневмонія», при цьому термін «негоспітальна» уточнює обставини розвитку ураження легень у таких хворих [11, 12, 26].

Іншою особливістю COVID-19 є розвиток у хворих довготривалих наслідків хвороби, найчастішими з яких є когнітивні та респіраторні порушення [27]. На сьогоднішній момент загальноприйнятною класифікацією періоді захворювання є та, що була прийнята в 2021 році експертами Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги Великої Британії (NICE від англ. – National Institute for Health and Care Excellence) (рис. 2.1) [28].

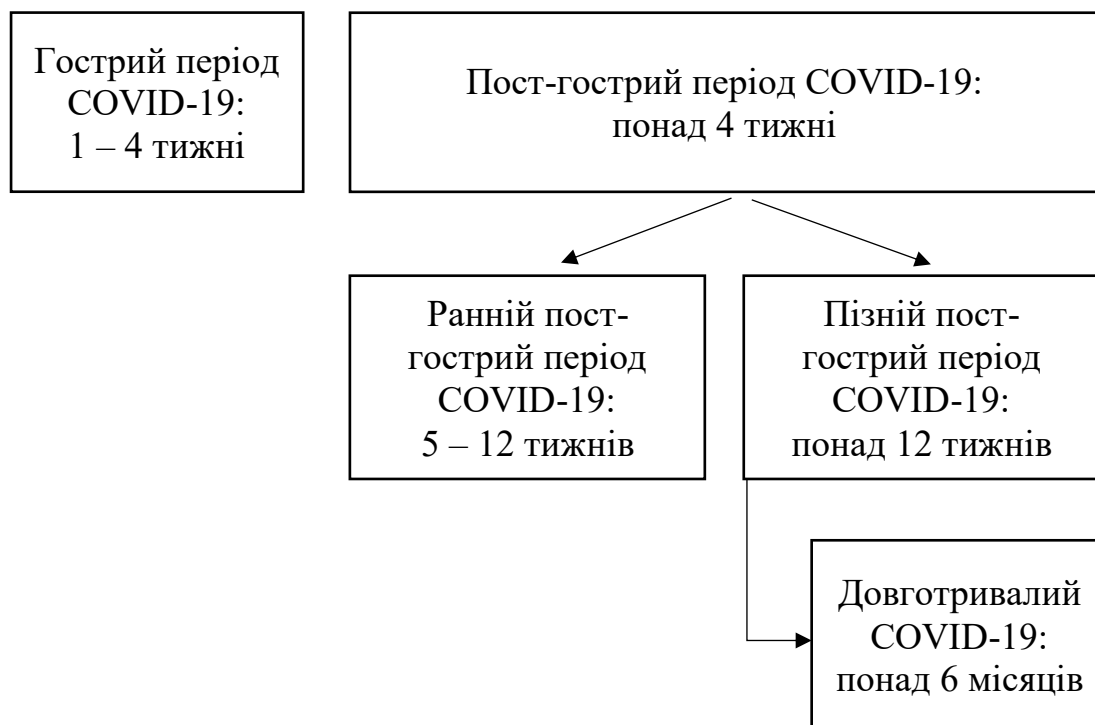


Рис. 2.1. Класифікація COVID-19 за періодами

1.2. Ендотеліальна функція і гемостаз у гострому періоді коронавірусної хвороби

Патофізіологічною основною прогресування хвороби COVID-19 є системне вивільнення цитокінів, що супроводжується формуванням легневих інфільтратів і швидким розвитком дихальної недостатності. Зазвичай ця клінічна ситуація супроводжується ендотеліальною дисфункцією та гіперкоагуляційним станом. Клінічні та лабораторні ознаки вказують на те, що активація та пошкодження ендотелію відіграють ключову роль у патофізіології цього стану.

Судинний ендотелій є високо спеціалізованим метаболічно активним органом. Він знаходиться на межі судинної стінки та кровотоку, проте його функції є значно більш широкими, ніж просте утримання крові в судинному руслі. Ендотелій активно регулює гемостаз, фібриноліз, запальні процеси, окислювальний стрес, проникність судин та їх структуру. Ендотеліальні клітини здатні адаптуватися до умов навколишнього середовища та відповідати на

стимули. Однак, якщо ця здатність порушується, ендотеліальні клітини починають відігравати ключову роль у розвитку судинних захворювань [29].

Зокрема, втрата фізіологічних функцій ендотелію призводить до ендотеліальної дисфункції, що проявляється зниженням здатності до вазодилатації, підвищенням прозапальних і протромботичних властивостей, а також порушенням регуляції росту судин. Ендотеліальна дисфункція є характерною для багатьох захворювань, таких як хронічні хвороби нирок, печінкова недостатність, діабет, ожиріння, артеріальна гіпертензія, септичні стани, ішемічна хвороба серця [30, 31, 32].

Численні дослідження характеризують ендотеліальну дисфункцію. Вона характеризується порушенням гемостазу, прискореним розвитком атеротромбозу, посиленням запальної реакції та ослабленням імунної відповіді. Незважаючи на те, що причини ендотеліальної дисфункції різняться, у всіх випадках вона має спільні риси, зокрема підвищену експресію адгезивних рецепторів на поверхні клітин, утворення більш тромбогенної позаклітинної матриці, збагаченої проадгезивними білками, такими як фактор фон Віллебранда і тканинний фактор, активацію внутрішньоклітинних білків, пов'язаних із запаленням (наприклад, p38 MAPK і ядерного фактора каппа В), а також розвиток оксидативного стресу. Ці характеристики супроводжуються активацією моноцитів, макрофагів і гранулоцитів, що сприяє формуванню запального фенотипу [30, 33, 34].

Для більш поглибленого розуміння механізмів формування ендотеліальної дисфункції необхідно детально розглянути патогенез коронавірусної хвороби. «Вхідними воротами» для вірусу SARS-CoV-2 є рецептор ангіотензин-перетворюючого ферменту-2 (АПФ-2). Дані рецептори експресуються ендотеліальними і гладком'язовими клітинами, що розташовані в легенях, судинному руслі, серці, кишківнику, нирках і головному мозку, що пояснює широку варіабельність клінічних симптомів при COVID-19. Більшість клітин (близько 80 %), що експресують рецептори АПФ-2, становлять альвеолоцити II типу. У легенях активація системи RAS локально може впливати на розвиток

ушкоджень через такі механізми, як підвищення судинної проникності та зміни в структурах альвеолярного епітелію [30, 35, 36, 37].

АПФ є частиною ренин-ангіотензинової системи, що є основною гуморальною системою регуляції серцево-судинної системи. Ренин-ангіотензинова система характеризується каскадними реакціями, що в решті-решт перетворюють ангіотензин-I в ангіотензин-II за допомогою ферменту АПФ. Взаємодіючи з рецепторами AT1R на клітинній мембрані, ангіотензин-II реалізує протромботичні, прозапальні, профібротичні та вазоконстрикторні властивості. Антагоністами ангіотензину-II є молекули ангіотензину 1-9 та 1-7, трансформація яких з молекул-попередників (відповідно, ангіотензинів I і II) відбувається внаслідок взаємодії з рецепторів АПФ-2 з молекулою АПФ-2. Відповідно, дія молекул ангіотензину 1-9 та 1-7 є протилежною до ангіотензину II і має антитромботичні, антизапальні, антифібротичні та вазодилатаційні властивості та релізується шляхом зв'язування молекул з рецепторами АПФ-2. Оскільки зв'язування вірусу SARS-CoV-2 з рецепторами АПФ-2 блокує можливість перетворення ангіотензину II в ангіотензин 1-7, його концентрація у хворих на COVID-19 є значно підвищеною [30, 36, 37].

Взаємодія вірусу SARS-CoV-2 з рецепторами АПФ-2 не лише зумовлює дисбаланс ренин-ангіотензинової системи, але й провокує пряме ураження ендотеліальних клітин. Реплікація вірусу внутрішньоклітинно зумовлює апоптоз ендотеліоцитів. Залучення імунних клітин до місця інфекції та їхня цитотоксична дія також провокує загибель клітин ендотелію, внаслідок чого втрачається його антикоагулянтна, вазоділатуюча і протизапальна дія, а вивільнення метаболічно активних речовин з ендотеліоцитів у судинне русло робить внесок у формування гіперкоагуляційного стану, зокрема шляхом активації тромбоцитів і системи комплементу [35, 38].

Ендотеліальна дисфункція є не лише самостійним клінічним станом, що асоційований з рядом серцево-судинних і метаболічних захворювань. Пошкодження ендотелію є першою ланкою тріади Вірхова, що пояснює механізм утворення венозних тромбозів, тоді як іншими двома механізмами є

наявність прокоагулянтного статусу і сповільнення кровотоку [39]. Патогенез COVID-19 включає в себе декілька механізмів формування прокоагулянтного стану, другої ланки тріади Вірхова, а розвиток тяжкої дихальної недостатності змушує пацієнтів бути прикутими до ліжка, відповідно, відсутність руху призводить до сповільнення кровотоку, третьої ланки тріади Вірхова.

Вплив SARS-CoV-2 на розвиток прокоагулянтного стану в першу чергу реалізується шляхом розвитку цитокинового шторму. Апоптоз і піроптоз інфікованих вірусом клітин призводять до вивільнення у кровотік великої кількості прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлин, С-реактивний протеїн (СРП), що провокує активацію нейтрофілів і формування позаклітинних ловушок нейтрофілів (NET від *англ.* – neutrophil extracellular traps). Роль NETs полягає в захопленні і нейтралізації патогенів, проте надмірне утворення NETs також посилює цитокиновий шторм шляхом активації імунних клітин та вивільнення запальних медіаторів, що погіршує системне запалення у пацієнтів із COVID-19 [40, 41]. NETs також слугують субстратом для адгезії тромбоцитів і факторів коагуляції і активують каскад згортання крові шляхом активації фактору XII [37]. Важливу роль в активації каскаду згортання крові відіграє і система комплементу, що також активується внаслідок вивільнення прозапальних цитокінів з NET [42].

Не менш важливою складовою коагулопатії, асоційованої з COVID-19, є сповільнення фібринолізу, що є наслідком гіперактивності ангіотензину-II. Ангіотензин-II підвищує активність активатора інгібітору плазміногену-1 (PAI-1), що шляхом блокування дії тканинного активатора плазміногену перешкоджає утворенню плазміну з плазміногену [35].

У 2021 році японським вченим Т. Ібо був запропонований термін «коагулопатія, асоційована з COVID-19». Критеріями діагностики даного стану є підвищення рівня D-димеру більше ніж вдвічі відносно лабораторного референсного значення, зниження кількості тромбоцитів у периферичній крові менше ніж 150 Г/л, продовження протромбінового часу або міжнародне нормалізоване значення $>1,2$, а також наявність макро- чи мікроеваскулярних

тромбозів. Оцінка рівня фібриногену не входить до критеріїв діагностики даного стану, проте його збільшення понад 4 г/л свідчить про підвищені ризики розвитку COVID-19 асоційованої коагулопатії. Іншими факторами ризику є підвищення рівня фактору Віллебранда більше ніж вдвічі відносно лабораторного референсного значення і наявність антифосфоліпідних антитіл у високому титрі [36].

Всі зазначені вище патофізіологічні процеси відображаються в епідеміологічних показниках, що характеризують розповсюдженість венозних і артеріальних тромботичних подій у хворих на COVID-19 в гострому періоді хвороби. Згідно з результатами мета-аналізу, опублікованого в 2020 році, венозні тромбоемболії (ВТЕ) мають місце у 14 % хворих на COVID-19 тяжкого або критичного перебігу, зокрема, у 7,9 % хворих з тяжким і 22,7 % хворих з критичним перебігом хвороби [43]. Реальна частота ВТЕ може бути навіть вищою, ніж зафіксовано в дослідженнях, оскільки тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) може стати причиною раптового погіршення дихальної функції у важких пацієнтів із COVID-19. У німецькому дослідженні, проведеному на основі розтинів пацієнтів, які померли від COVID-19, венозний тромбоз виявили у 58% випадків, при цьому ВТЕ не підозрювали до смерті. У чотирьох із дванадцяти випадків ТЕЛА була безпосередньою причиною смерті [44]. Інше дослідження розтинів описало тромбоз дрібних і середніх легеневих артерій у всіх 11 обстежених пацієнтів [45].

Відомо, що негоспітальна пневмонія тяжкого перебігу незалежно від етіології провокує розвиток гіперкоагуляції [46]. Наприклад, при пневмококовій пневмонії ризики розвитку ТГВ та ТЕЛА підвищуються у 1,78 (95% ДІ: 1.39-2.28) та 1,97 (95% ДІ: 1.43-2.72) рази відповідно порівняно з контрольною групою, з урахуванням різниці у віці, статі та супутніх захворюваннях [47]. Проте ризики ВТЕ при пневмонії на тлі COVID-19 значно вищі: 5.94 (95% ДІ 3.91–10.09) і 2.79 (95% ДІ 1.43–5.60) для тяжких і нетяжких випадків відповідно, хоча результати були скориговані відповідно до різниці у віці та статі, але без урахування супутніх захворювань [48].

Артеріальні тромбози у хворих на COVID-19 є дещо рідшими. Так, згідно з мета-аналізом 2020 року, гострі артеріальні тромбози (гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом, артеріальні тромбози нижніх кінцівок, коронарних та мезентеріальних артерій) діагностуються лише у 4,4 % хворих на COVID-19 тяжкого та критичного перебігу [49]. За результатами іншого мета-аналізу, опублікованого в 2021 році, ГПМК за ішемічним типом мало місце у близько 2 % хворих [50].

Вираженість ендотеліальної дисфункції і коагулопатії у хворих на COVID-19 є несприятливим прогностичним фактором. Так, N. Alipanah-Lechner зі співавторами виділяють 2 кластери хворих, що мають тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19: до 1 кластеру відносяться хворі з високим рівнем маркерів запалення (інтерлейкин-6, інтерлейкин-8) та ендотеліального ушкодження (розчинний тромбомодулін); у цих хворих прогноз (смертність, що була оцінена на 28 і 60 день) є гіршим порівняно з хворими кластеру 2, де рівні цих маркерів достовірно нижчі [51]. Згідно з результатами дослідження Adrianto зі співавторами, підвищений рівень маркерів ендотеліальної дисфункції (фактор Вілебранда, PAI-1, розчинний тромбомодулін) у гострому періоді асоціюється з більш високим ризиком критичного перебігу хвороби та летального наслідку [52].

Встановлено, що тяжкість перебігу гострого періоду COVID-19 асоційована з виразністю підвищення біомаркерів коагулопатії у периферичній крові. Так, рівень розчинного тромбомодуліну є підвищеним у пацієнтів, що мають помірний, тяжкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19 порівняно з тими хворими, які мають легкий перебіг хвороби [53, 54]. Рівень ендотеліну-1 є значно більш високим у хворих з тяжким або критичним перебігом гострого періоду COVID-19 порівняно з хворими із середньо-тяжким перебігом [55].

Згідно з висновками мета-аналізу, що включав у себе 48 досліджень, присвячених виявленню впливу параметрів гемостазу на прогноз перебігу гострого періоду COVID-19, декілька параметрів коагуляції асоційовані з

несприятливим перебігом захворювання. Середній рівень тромбоцитів був достовірно нижчим у пацієнтів із COVID-19, які померли, порівняно з тими, хто вижив. Активований частковий тромбопластиновий час та рівні фібриногену не демонстрували статистично значущих відмінностей. Узагальнені середні значення D-димеру, міжнародного нормалізованого відношення та протромбінового часу були достовірно нижчими у пацієнтів, які вижили [53].

Таким чином, ендотеліальна дисфункція і порушення системи коагуляції є невід’ємними складовими патогенезу COVID-19 і асоційовані з тяжкістю хвороби та її наслідками. Наступним питанням є тривалість персистенції даних патологічних змін і їхній вплив на клінічний статус хворих у пост-гострому періоді хвороби.

1.3. Ендотеліальна функція і гемостаз у гострому періоді COVID-19

Значна кількість пацієнтів, які одужали після гострої інфекції COVID-19, повідомляють про стійкі симптоми, що заважають їхній щоденній активності навіть після завершення гострого періоду хвороби. Найпоширенішими проявами даного стану є неврологічні та психіатричними порушення, такі як безсоння, когнітивні розлади (так званий «туман в голові»), безсоння, депресія, порушення сприйняття запахів та смаку. На другому місці – скарги з боку респіраторної системи, зокрема задишка та кашель, на третьому – симптоми з боку серцево-судинної системи, такі як низький тиск, серцебиття, тахікардія та біль у грудях [56]. Частота цих симптомів значно варіюється залежно від дослідження [57]. Порівняно з іншими респіраторними вірусними інфекціями, частота розвитку неспецифічних довготривалих наслідків COVID-19 є підвищеною в 6 [58].

Згідно з результатами проспективного дослідження пацієнтів з довготривалим COVID-19, протягом двох років спостереження лише близько 8 % хворих повністю одужали, причому усі вони належали до кластеру з найменш виразними проявами довготривалого COVID-19 [59].

Встановлено, що у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19, підвищеними є ризики розвитку серцево-судинних хвороб і

цукрового діабету. Так, ризик розвитку ГПМК по ішемічному типу у цій популяції сягає 6 %, ризик розвитку ВТЕ – 12,5 % [56]. Хоча дослідження переважно стосуються лише осіб з тяжким і критичним перебігом гострого періоду COVID-19, підвищені ризики розвитку ВТЕ після перенесеного COVID-19 стосуються і хворих, що мали легкий або середньо-тяжкий перебіг хвороби і лікувалися амбулаторно [60]. Епідеміологічне дослідження, результати якого були опубліковані в 2023 році, підтверджує підвищену частоту розвитку тромбозу глибоких вен (ТГВ) у пацієнтів, що перенесли COVID-19, у порівнянні з тими, хто, згідно медичній документації, ніколи не хворів на COVID-19, причому підвищення ризиків зберігається і при порівнянні з загальною популяцією хворих, що перенесли легкий або середньо-тяжкий COVID-19 і не були госпіталізовані з цього приводу [61]. Найчастішим тромботичним ускладненням у хворих, що перенесли COVID-19, є розвиток ТЕЛА дрібних гілок (сегментарний і субсегментарний рівень) [62].

Покази і тривалість профілактичного застосування антикоагулянтів у осіб, що перенесли COVID-19 у пост-гострому періоді хвороби, залишаються невизначеними. Так, Міжнародна спільнота тромбозів і гемостазу (ISTH від англ. – International Society of Thrombosis and Haemostasis) рекомендує обмежити профілактичне призначення антикоагулянтів після завершення стаціонарного лікування хворими, у яких на момент виписки в периферичній крові були підвищені показники запалення чи фібринолізу (СРП, D-димер, фібриноген). Тривалість такого лікування має становити 35 днів з моменту виписки, а препарат вибору – ривароксабан у дозуванні 10 мг щоденно [13]. Проте, оскільки вище описана рекомендація була сформульована за даними лише одного рандомізованого контрольованого дослідження (MICHELLE), вона визнана слабкою та такою, що має помірний рівень доказовості [63]. Зокрема, кількість рандомізованих пацієнтів становила лише 320 осіб, з яких 160 отримували ривароксабан по 10 мг на добу, а 160 – плацебо. Втім, зниження кількості ВТЕ у пост-гострому періоді COVID-19 було статистично достовірним, незважаючи на низьку кількість хворих (relative risk =0,33, 95% ДІ 0,12–0,90; p=0,029). Іншою

особливістю дослідження MICHELLE є критерії включення пацієнтів у дослідження: хворі мали бути госпіталізовані з приводу важкого або критичного перебігу COVID-19 протягом щонайменше 3 днів, а також мати фактори ризику розвитку ВТЕ (кількість балів за шкалою IMPROVE або IMPROVEDD ≥ 4).

Пізніше, коли клінічні рекомендації ISTH вже були опубліковані і затверджені, були опубліковані результати клінічного дослідження ACTIV-4A [64]. Ключовою відмінністю даного дослідження від MICHELLE є те, що критерії включення пацієнтів у дослідження не вимагали наявності в них факторів ризику розвитку ВТЕ. Одним із завдань дослідження було визначити позитивний вплив прийому антикоагулянтів (апикасан 2,5 мг двічі на добу протягом 30 днів) після виписки з лікарні хворими, що перенесли важкий або критичний перебіг COVID-19, на перебіг пост-гострого періоду хвороби. Був розрахований необхідний обсяг вибірки, що становив 5000 пацієнтів. Втім, після залучення 1217 хворих клінічне дослідження було зупинене, у зв'язку зі значно повільнішим темпом включення хворих у дослідження і значно меншою кількістю ВТЕ, ніж було враховано при розрахуванні обсягу вибірки. Результати дослідження не продемонстрували жодних переваг у застосуванні апіксабану в профілактичному дозуванні для всіх хворих з важким або критичним перебігом гострого періоду COVID-19, проте ці результати неможна вважати достовірними у зв'язку з недостатньою потужністю вибірки.

Таким чином, нестача достовірних даних щодо переваг застосування антикоагулянтів у хворих, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19, у ранньому пост-гострому періоді хвороби, і обґрунтовує необхідність проведення подальших наукових досліджень, включаючи й ті, що спрямовані на з'ясування необхідності та доцільності призначення антикоагулянтної терапії при середньо-тяжкому перебігу гострого періоду COVID-19, а також визначення оптимальних строків застосування антикоагулянтних засобів.

У звичайних умовах, поза пандемією, потенційно загрозливим для життя ускладненням ТЕЛА є хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія (ХЛТГ),

що виникає приблизно у 4% пацієнтів, які перенесли ТЕЛА. Попри значну кількість випадків COVID-19-асоційованих емболій у всьому світі, зростання частоти ХТЛГ поки не зафіксовано [65].

Відсутність очевидного зв'язку між COVID-19 і ХТЛГ може бути пов'язана з тим, що згустки крові частіше вражають більш віддалені сегментальні ділянки легеневої судинної системи, що було зафіксовано в низці досліджень. Є припущення, що ці субсегментальні ураження можуть бути результатом локального тромбозу (імунотромбозу), спричиненого запальними процесами в легенях, а не тромбоемболії з глибоких вен. Це підтверджується тим, що більшість COVID-19-асоційованих легених емболій не супроводжуються тромбозами глибоких вен [66]. На розтинах частіше фіксуються тромби *in-situ* або мікротромби, ніж легеневі емболії [67]. Пошкодження ендотелію, включаючи запалення або некроз, є звичайними патологічними знахідками, підтвердженими електронною мікроскопією під час розтинів пацієнтів з COVID-19 [68].

На сьогодні саме ендотеліальна дисфункція, коагулопатія і мікротромбози вважаються експертами Європейського товариства кардіології (ESC від англ. – European Society of Cardiology) і Європейського респіраторного товариства (ERS від англ. – European Respiratory Society) одними з найважливіших етіологічних факторів розвитку клінічних проявів довготривалого COVID-19 [56].

Так, згідно з дослідженнями Р. Ambrosino зі співавторами, вираженість ендотеліальної дисфункції у осіб, що перенесли COVID-19, асоційована з порушеннями функції зовнішнього дихання і дифузійної здатності легень [69, 70]. Згідно з дослідженням L. M. C. Jacobs, через 24 місяця після COVID-19 у пацієнтів був наявний кореляційний зв'язок між кількістю балів за шкалою CORFU (виразність симптомів пост-ковідного синдрому) та рівнем маркерів ендотеліальної дисфункції (ендотелін-1, фактор фон Віллебранда) [71].

Були виявлені деякі особливості стану ендотеліальної функції і гемостазу у осіб в пост-гострому періоді COVID-19. Так, персистенція гіперактивованих

тромбоцитів зберігається протягом щонайменше 40 днів після госпіталізації пацієнтів, незалежно від тяжкості перебігу інфекції COVID-19 [72]. Рівень ендотеліну-1 залишається підвищеним щонайменше протягом 3 місяців від появи перших проявів COVID-19 порівняно з загальною популяцією [73].

Проте на даний момент кількість досліджень, присвячених стану ендотеліальної функції і гемостазу у пост-гострому періоді COVID-19, а також взаємозв'язку цих показників ендотеліальної функції і гемостазу з клініко-функціональними показниками, а також динамічні зміни цих показників є недостатньою, що зумовлює необхідність проведення подальших досліджень в цій області і накопичення емпіричних даних.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Дизайн дослідження

Дисертаційне дослідження було виконане в період з жовтня 2021 року по листопад 2023 року і складалося з двох етапів (рис. 2.1.).

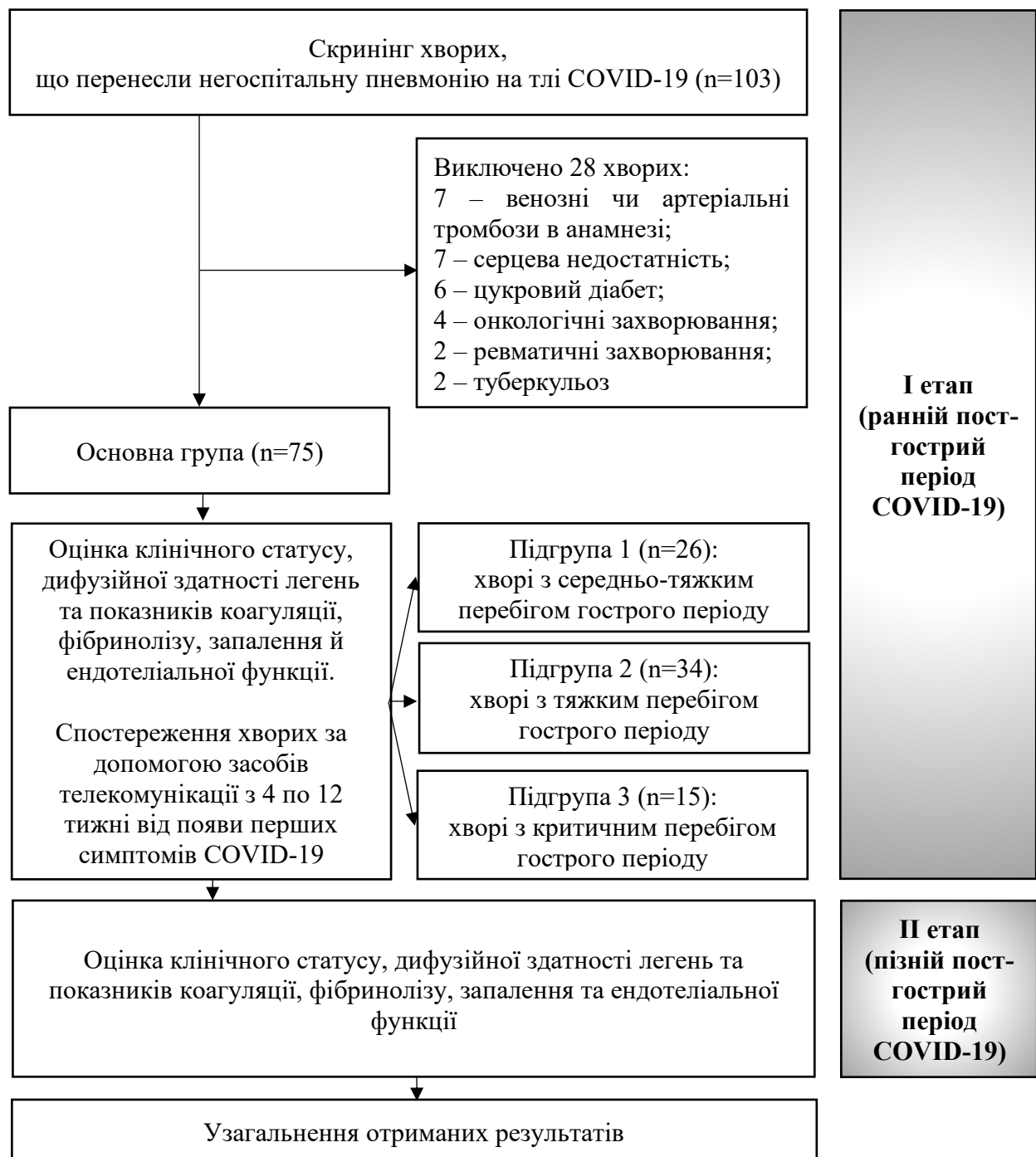


Рис 2.1. Дизайн дисертаційного дослідження

Згідно з представленим дизайном дисертаційне дослідження проходило у двох напрямках:

- 1) діагностичний напрям: а) оцінка скарг, даних анамнезу і клінічного статусу хворих у ранньому та пізньому пост-гострих періодах COVID-19; б) оцінка дифузійної здатності легень у ранньому та пізньому пост-гострих періодах COVID-19; в) оцінка лабораторних параметрів, що характеризують виразність запалення, коагуляцію і фібриноліз у ранньому і пізньому пост-гострих періодах COVID-19; г) оцінка лабораторних параметрів, що характеризують стан ендотеліальної функції у ранньому і пізньому пост-гострих періодах COVID-19; д) динамічне спостереження осіб протягом року від появи перших симптомів COVID-19.
- 2) лікувальний напрям: а) випрацювання рекомендацій щодо необхідності і тривалості застосування антитромботичних препаратів у гострому та пост-гострому періодах COVID-19 для профілактики виникнення тромботичних подій у пост-гострому періоді COVID-19.

Критерії включення хворих до дисертаційного дослідження:

- 1) вік понад 18 років;
- 2) діагноз COVID-19, підтверджений лабораторно;
- 3) діагноз негоспітальної пневмонії на тлі COVID-19, підтверджений клініко-рентгенологічно;
- 4) інформована добровільна згода взяти участь у дослідженні.

Критерії виключення хворих з дисертаційного дослідження:

- 1) відмова взяти участь у дослідженні;
- 2) ВТЕ в анамнезі;
- 3) артеріальні тромбози в анамнезі (у тому числі гострий інфаркт міокарда, ГПМК за ішемічним типом або транзиторна ішемічна атака (ТІА));
- 4) стенокардія напруги будь-якого функціонального класу;
- 5) цукровий діабет 2 типу;
- 6) серцева недостатність (СН) стадії С або D;

- 7) фібриляція передсердь;
- 8) онкологічні захворювання;
- 9) ревматологічні захворювання;
- 10) туберкульоз легень;
- 11) ВІЛ-інфекція;
- 12) активні гепатити, цирози печінки;
- 13) хронічна хвороба нирок (ХХН) III стадії та вище.

Згідно з критеріями виключення 25 осіб були виключені з подальшого дослідження після проведення скринінгу: 3 мали ТЕЛА в анамнезі, 6 – із артеріальними тромбозами в анамнезі (зокрема, 1 – у зв'язку з перенесеним інфарктом міокарда, 2 – у зв'язку з перенесеним ГПМК, 3 – у зв'язку з перенесеною ТІА), 2 – через наявність ішемічної хвороби серця (ІХС) і стенокардії напруги, 5 – у зв'язку з наявністю цукрового діабету, 4 – у зв'язку з наявністю СН стадії С, 1 – у зв'язку з наявністю персистуючої форми фібриляції передсердь, 2 – у зв'язку з наявністю онкологічних захворювань (рак молочної залози, рак легень), 1 – у зв'язку з наявністю ревматологічної патології, 3 – у зв'язку з наявністю туберкульозу легень, 1 – у зв'язку з наявністю хронічної хвороби нирок IV стадії.

2.2. Розрахунок обсягу виборки

Для визначення обсягу вибірки була використана формула У. Кохрена для відносних величин, щоб визначити необхідну кількість спостережень [74].

$$n = \frac{N \times t^2 \times p \times q}{N \times \Delta^2 + t^2 \times p \times q}, \text{ де}$$

n – кількість спостережень, що розраховується;

N – розмір генеральної сукупності;

Δ – максимальна помилка спостереження;

t – довірчий коефіцієнт, що гарантує величину помилки, що допускається, в межах Δ , чим забезпечує ймовірність безпомилкового прогнозу ($p = 0,95$ при $t = 1,96$);

p – відносний показник, що вивчається;

q – альтернативна величина, зворотна до p .

Згідно зі статистичними даними Міністерства охорони здоров'я України від 13 квітня 2024 року, кількість осіб, що за весь час від початку пандемії захворіли на COVID-19, склала 4 809 624, із них летальних випадків було 105 505 [75]. Відповідно, розрахункова кількість осіб, що вижили після COVID-19, склала 4 058 020 осіб. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, негоспітальна пневмонія на тлі COVID-19 розвивається у 60 % хворих на COVID-19, тоді як 40 % осіб мають легкий перебіг хвороби [76]. Відповідно, розрахункова кількість осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19, становить 2 434 812 осіб, що є розміром генеральної сукупності (N).

Згідно з даними літератури, частота виникнення венозних тромбоемболій у пост-гострому періоді COVID-19 коливається від 0,2 до 12,5 % [56]. Епідеміологічні дослідження щодо визначення розповсюдженості ендотеліальної дисфункції у пост-гострому періоді відсутні, а використання показників розповсюдженості артеріальних тромбозів не буде коректним, оскільки артеріальні тромбози є крайнім проявом ендотеліальної дисфункції. Відповідно, для розрахунку необхідної кількості спостережень був використаний середній показник розповсюдженості ВТЕ, що склав 6,35 %.

Використовуючи значення змінних ($p = 6,35$ %; $q = 100 - 6,3 = 93,65$ (%), $t = 1,96$ (при довірчій імовірності $p = 0,95$), $\Delta = 6$ %), був проведений розрахунок необхідного мінімального розміру вибірки:

$$n = \frac{2\,434\,812 \times 1,96^2 \times 6,35 \times 93,65}{2\,434\,812 \times 6^2 + 1,96^2 \times 6,35 \times 93,65} = 63,5 \approx 64 \text{ особи}$$

Отже, вибірка, до якої увійшло 75 осіб, що склали основну групу дисертаційного дослідження, є репрезентативною.

2.3. Загальна характеристика хворих та груп обстежених

Було обстежено 75 осіб (вік – 60,0 (51,0; 67,5) років, чоловіків – 34 (45,3 %), жінок – 41 (54,7 %)) у ранньому пост-гострому періоді COVID-19 (на 45,0 (37,5; 60,0) день від появи перших симптомів COVID-19), що склали основну групу дослідження. Вони перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19 у період з вересня 2021 року по грудень 2022 року. На момент обстеження усі хворі мали симптоми, що маніфестували в гострому періоді COVID-19 і на момент огляду все ще зберігалися. У подальшому щомісяця за допомогою засобів телекомунікації оцінювали статус пацієнтів щодо розвитку у них тромботичних подій; дослідження проводили до 180-го дня від появи перших симптомів COVID-19. 16 осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19 (вік – 57,5 (43,8; 64,5) роки, чоловіків – 8 (50,0 %), жінок – 7 (50,0 %)) були додатково обстежені у пізньому пост-гострому періоді COVID-19 (на 312,5 (300,0; 365,0) день від появи перших симптомів COVID-19), вони склали підгрупу динамічного спостереження.

Усі обстежені хворі дали письмову згоду на участь у дослідженні та обробку персональних даних. При проведенні дослідження було дотримано етичні принципи, викладені в Гельсінській декларації (в редакції 2013 року, прийнятій на 64-й Генеральній асамблеї Всесвітньої медичної організації у Форталезі, Бразилія).

Встановлення діагнозу COVID-19 і визначення тяжкості перебігу гострого періоду хвороби здійснювали згідно з рекомендаціями, викладеними в Наказі МОЗ від 2 квітня 2020 р. № 762. З метою верифікації інфікування вірусом SARS-CoV-2 застосовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення ДНК вірусу в зразках слизу верхніх дихальних шляхів [77]. Діагноз негоспітальної пневмонії встановлювали на підставі клініко-рентгенологічних даних відповідно до Адаптованої клінічної настанови «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія і профілактика» (Національна академія медичних наук України, 2016 рік) [78, 79]. Діагностика ВТЕ у пост-гострому періоді хвороби

проводилася відповідно до Клінічної настанови Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України «Тромбоемболія легеневої артерії» від 2017 р [80].

Відповідно, середньо-тяжкий перебіг COVID-19 діагностували за наявності клініко-рентгенологічних ознак негоспітальної пневмонії та відсутності характеристик, що дозволили би класифікувати перебіг хвороби як тяжкий або критичний.

Тяжкий перебіг COVID-19 діагностували за наявності щонайменше однієї ознаки з наступних: частота дихальних рухів (ЧДР) > 30 ударів за хвилину, сатурація кисню в крові (SpO_2) при диханні атмосферним повітрям $\leq 92\%$, ураження більше 50% легеневого поля згідно з результатами рентгенологічного дослідження.

Критичний перебіг COVID-19 діагностували за наявності щонайменше однієї ознаки з наступних: змінена свідомість, гострий респіраторний дистрес-синдром, сепсис, поліорганна недостатність.

26 (34,7 %) осіб основної групи перенесли гострий період COVID-19 середньої тяжкості, вони лікувалися амбулаторно під наглядом сімейного лікаря, вони склали підгрупу 1. 34 (45,3 %) особи основної групи мали тяжкий перебіг COVID-19, вони були госпіталізовані та отримували лікування в умовах пульмонологічного відділення і склали підгрупу 2. 15 (20,0 %) осіб перенесли гострий період COVID-19 критичного перебігу, що потребувало лікування в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ).

Підгрупи обстежених були співставні за статтю та анамнестичними показниками, представленими в табл. 2.1, проте відрізнялися за віком. Зокрема, підгрупи 1 і 2 були співставними за віком ($p=0,622$), проте у підгрупі 3 вік був достовірно нижчим у порівнянні як з підгрупою 1, так і з підгрупою 2 ($p=0,019$ та $p=0,021$ відповідно).

Таблиця 2.1

Характеристика підгруп основної групи обстежених хворих

№ з/п	Показники	Підгрупи основної групи			p
		1 (n=26)	2 (n=34)	3 (n=15)	
1.	Вік, роки, Me (25 %; 75 %)	63,5 (52,3; 72,0)	63,0 (56,5; 69,5)	53,0 (44,5; 59,0)	0,036
2.	Розподіл хворих за статтю, абс. (%): - чоловіки - жінки	8 (30,8) 18 (69,2)	17 (50,0) 17 (50,0)	9 (60,0) 6 (40,0)	0,152
3.	Наявність артеріальної гіпертензії в анамнезі, абс. (%)	14 (53,8)	20 (58,8)	5 (33,3)	0,248
4.	Прийом інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II, абс. (%)	12 (46,2)	16 (47,1)	4 (26,7)	0,374
5.	Прийом статинів, абс. (%)	10 (38,4)	17 (50,0)	3 (20,0)	0,139
6.	Відношення до куріння, абс. (%): - активний курець - экс-курець - ніколи не курив	4 (15,4) 2 (7,7) 21 (72,5)	4 (11,8) 4 (11,8) 26 (76,4)	2 (13,3) 1 (6,7) 12 (8,0)	0,973
7.	Індекс «пачка/рік» серед активних та экс-курців, Me (25%; 75%)	10,0 (9,3; 14,5)	10,0 (7,0; 14,5)	18,0 (16,5; 21,0)	0,216

Контрольну групу для визначення локальних референтних значень ендотеліну-1 у сироватці крові і тромбомодуліну-1 у плазмі крові склали 10 практично здорових осіб (вік – 58,5 (39,5; 67,8) років, чоловіків – 4 (40,0 %), жінок – 6 (60,0 %)). Основна і контрольна групи були співставні за віком і статтю.

2.4. Методи досліджень

Загальноклінічні методи досліджень. Усім хворим проводили оцінку скарг. Для визначення виразності задишки використовували шкалу задишки mMRC (*від англ.* – modified Medical Research Council) (табл. 2.2), для визначення виразності кашлю та кількості мокротиння – за В. М. Савченком (табл. 2.3, 2.4) [81, 82]. Також оцінювали наявність та виразність загальної слабкості, підвищеної втомлюваності, прискороного серцебиття в спокої, суб'єктивне зниження толерантності до фізичного навантаження.

Дані анамнезу збирали шляхом як детального опитування пацієнтів, так і ретельного аналізу медичної документації. Для подальшого аналізу показників, що характеризують перебіг гострого періоду COVID-19, реєстрували наступне:

- 1) дата появи перших проявів COVID-19;
- 2) наявність, тривалість і виразність лихоманки;
- 3) дата надходження до стаціонару (у осіб з тяжким та критичним перебігом гострого періоду хвороби);
- 4) профіль відділення, де пацієнт отримував лікування (терапевтичний, відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ)), тривалість перебування у ВАІТ;
- 5) клінічні показники: ЧДР, частота серцевих скорочень (ЧСС) за хвилину, артеріальний тиск (АТ), SpO₂ у гострому періоді хвороби (показники з найбільшим відхиленням від нормативних);
- 6) лабораторні показники: кількість тромбоцитів, рівні СРП, D-димеру, фібриногену (показники з найбільшим відхиленням від нормативних);

- 7) площа ураження за результатами комп'ютерної томографії органів грудної клітки (КТ ОГК);
- 8) дата початку антикоагулянтів (якщо застосовувалися), дозування і тривалість застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ).
- 9) кількість балів згідно зі шкалами Padua та IMPROVEDD у гострому періоді хвороби [83, 84] (табл. 2.5, табл. 2.6).

Таблиця 2.2

Шкала задишки mMRC (цит. за [81])

Бали	Опис
0	Задишка виникає лише при дуже інтенсивному навантаженні
1	Задишка виникає при швидкому підйомі на поверх або при ходьбі вгору
2	Задишка примушує мене ходити повільніше, ніж ходять люди мого віку, або з'являється необхідність зупинки при ходьбі в звичайному темпі по рівній місцевості
3	Задишка примушує робити зупинки при ходьбі на відстань близько 100 м або через декілька хвилин ходьби по рівній місцевості
4	Задишка робить неможливим вихід за межі свого будинку або з'являється при одяганні і роздяганні

Таблиця 2.3

Шкала оцінки кашлю за В. М. Савченком (2001)

(цит. за [82])

Бали	Опис
0	Кашель відсутній
1	Кашель виникає рідко, не привертає уваги
2	Кашель виникає часто, не знижує активності
3	Кашель виникає часто, знижує активність
4	Кашель привертає увагу більшу частину часу

Таблиця 2.4

Шкала оцінки кашлю за В. М. Савченком (2001)

(цит. за [82])

Бали	Опис
0	Мокротиння відсутнє
1	Незначна кількість мокротиння
2	Помірна кількість мокротиння
3	Значна кількість мокротиння
4	Дуже велика кількість мокротиння

Таблиця 2.5

Шкала Padua (цит. за [83])

№ з/п	Фактор ризику	Бали
1.	Активне онкологічне захворювання (пацієнти з метастазами в регіональні лімфовузли або з віддаленими метастазами, які отримували хіміотерапію або променеву терапію протягом останніх 6 місяців)	3
2.	ВТЕ в анамнезі (за винятком тромбозу поверхневих вен)	3
3.	Імобілізація (планується постільний режим [з можливістю користуватися ванною/туалетом] в зв'язку зі зниженою руховою мобільністю хворого або рекомендаціями лікаря протягом ≥ 3 днів)	3
4.	Діагностована тромбофілія (дефіцит антитромбіну, протеїну С або S, фактора V Лейдена, мутація G20210A гена протромбіну або антифосфоліпідний синдром)	3
5.	Недавня (≤ 1 міс.) травма або хірургічне втручання	2
6.	Вік ≥ 70 років	1
7.	Серцева або дихальна недостатність	1

8.	Гострий інфаркт міокарда або ішемічний інсульт	1
9.	Гостра інфекція або ревматологічне захворювання	1
10.	Ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м ²)	1
11.	Лікування гормонами	1

Таблиця 2.6

Шкала IMPROVEDD (цит. за [84])

№ з/п	Фактор ризику	Бали
1.	Венозні тромбоемболії в анамнезі	3
2.	Відома тромбофілія (вроджена або набута)	2
3.	Параліч нижніх кінцівок	2
4.	Злоякісне новоутворення (протягом останніх 5 років)	2
5.	Перебування у ВРІТ	1
6.	Повна іммобілізація ≥ 7 днів	1
7.	Вік > 60 років	1
8.	Уровень Д-димера ≥ 2 рази від верхньої межі норми	2

Фізикальне обстеження хворих включало оцінку загального стану, вимірювання температури тіла, перкусію та аускультацию серця і легень, оцінку ЧДР і ЧСС за хвилину, вимірювання АТ, розрахунок ІМТ за формулою Кетле [85]:

$ІМТ = \text{маса тіла} / (\text{зріст})^2$, кг/м², де ІМТ – індекс маси тіла.

Інтерпретація даних ґрунтувалася на класифікації ВООЗ [86, 87]:

18,5–24,9 кг/м² – нормальна маса тіла;

25,0–29,9 кг/м² – надлишок маси тіла;

30–34,9 кг/м² – ожиріння І ступеня;

35–39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня;

40 та більше кг/м² – ожиріння III ступеня.

Рівень SpO₂ вимірювали за допомогою пульсоксиметра «Little Doctor» (MD300C23) неінвазивним методом. Під час проведення дослідження пацієнти перебували в сидячому положенні. Вимірювання проводили тричі, для подальшого аналізу обирався найкращий показник.

Проводили аналіз даних додаткових загальноклінічних методів дослідження: кількість тромбоцитів, рівні фібриногену, D-димеру, СРП.

Лабораторні методи досліджень. Стан ендотеліальної функції оцінювали за допомогою визначення рівнів ендотеліну-1 та розчинного тромбомодуліну у, відповідно, сироватці та плазмі периферичної крові учасників дослідження. Забір крові проводили натщесерце, до прийому пацієнтами будь-яких лікарських засобів, після 20-хвилинного відпочинку.

Для визначення рівнів ендотеліну-1 кров збирали у вакутайнери, залишали на 2 години при кімнатній температурі, центрифугували (1000 x g при 18°C впродовж 20 хвилин), після чого переносили до інших пробірок і заморожували при температурі -20°C згідно з протоколом виробника. Дослідження проводили на базі Діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» (м. Дніпро) імуноферментним методом з використанням набору реактивів «Human EDN1 (Endothelin-1) ELISA Kit» виробництва «Wuhan Fine Biotech Co Ltd» (Китай).

Для визначення рівнів розчинного тромбомодуліну збирали ЕДТА-плазму і протягом 20 хвилин центрифугували (1000 x g при 4°C впродовж 15 хвилин), після чого переносили до інших пробірок і заморожували при температурі -20°C. Дослідження проводили на базі Діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» (м. Дніпро) імуноферментним методом з використанням набору реактивів «Human TM(Thrombomodulin) ELISA Kit» виробництва «Wuhan Fine Biotech Co Ltd» (Китай).

Інструментальні методи досліджень. Для визначення дифузійної здатності легень застосовували метод одного вдиху моноокису вуглецю (CO) з подальшою затримкою дихання протягом 10 секунд на апараті «PowerCube Body+/Diff» («Ganshorn», Німеччина). Отримані дані коригували відповідно до рівня гемоглобіну особи, що проходить дослідження. Вимірювали показник

дифузійної здатності легень (DL_{CO} , одиниця виміру – ммоль/мін/кПА), а також його складові: альвеолярний об'єм (V_a , одиниця виміру – л) та коефіцієнт швидкості транспортування CO через альвеоло-капілярну мембрану (K_{CO} , одиниця виміру – ммоль/мін/кПА/л). Показники DL_{CO} , V_a і K_{CO} були представлені як % від розрахованої належної величини. Дослідження проводили відповідно до міжнародних і національних стандартів [88, 89].

Отримані значення DL_{CO} порівнювали з нормативними, що дозволило визначити ступінь тяжкості порушення дифузії: легкий (79–60 %), помірний (59–40 %) та тяжкий (<40 %) [89].

КТ-ангіопульмонографію для підтвердження діагнозу ТЕЛА константували в спеціалізованому КТ-центрі м. Дніпра на апараті PHILIPS, модель BRILLIANCE CT 16 SLICE, серія 3235, дата випуску – 29.05.2003р. Аналіз комп'ютерних томограм проводили досвідчені рентгенологи. При додатковому перегляді знімків використовували програмне забезпечення «RadiAnt DICOM Viewer» у пробній версії.

Статистична обробка результатів дослідження. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою персонального комп'ютера із використанням програмного забезпечення Prism 10 (GraphPad Software, Boston, USA, серійний номер GPS-2916383-TBVW-5D290) та мови програмування R (версія 4.2.1) [90].

Для перевірки типу розподілу даних застосовували тест Шапіро-Уїлка, для перевірки гіпотези про рівність дисперсій – тест Левене. З огляду на переважно ненормальний розподіл кількісних змінних для їх опису застосовувалися медіана (Me) та міжквартильний інтервал (25 %; 75 %). Також для опису даних використовували кількість спостережень (n), абсолютну і відносну частоти для якісних ознак.

Для порівняння кількісних показників у незалежних вибірках використовували U-тест Манна-Уїтні (для двох вибірок) і тест Краскела-Уолліса (для трьох і більше вибірок); для пов'язаних вибірок – W-тест Вілкоксона. Якісні ознаки незалежних вибірок

порівнювали методом χ^2 Пірсона з використанням поправки Йейтса для величин частот, наближених до 0 або до 100 % [91].

Для оцінки наявності та сили взаємозв'язку між показниками проводили кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r). Силу кореляційного зв'язку оцінювали відповідно до наступної класифікації: при коефіцієнті $|r| \leq 0,25$ – слабка, $0,25 < |r| < 0,75$ – середня (помірна), $|r| \geq 0,75$ – сильна [92].

Для аналізу впливу досліджуваних факторів на виникнення ВТЕ і оцінювання залежностей між багатовимірними безперервними та бінарними змінними використовували моделі пропорційних ризиків Кокса (Cox proportional-hazards regression). Проводили аналіз впливу кожного окремого показника на час від початку спостереження до виникнення ВТЕ (уніваріантний аналіз) та в подальшому – множинний аналіз, до якого залучалися усі показники, що за даними попереднього аналізу вірогідно впливали на виникнення події ($p < 0,05$). Визначали відношення ризиків (HR від англ. Hazard ratio)) та 95 %-довірчий інтервал (95 % ДІ). HR було інтерпретоване як відношення інтенсивностей у пуассонівській регресії, тому величини вище одиниці означають підвищений ризик, нижче одиниці – знижений ризик, а рівні одиниці – як такі, що не мають підвищеного або зниженого ризику досягнення кінцевої точки. HR та 95 % ДІ, розраховані методом уніваріантного аналізу, становили некориговані показники, тоді як розраховані методом множинного аналізу – кориговані [93].

Оцінювання безпідійної виживаності здійснювали за методикою Каплана-Майєра з побудовою кривих виживаності (Kaplan-Meier method), що характеризує частоту розвитку ВТЕ протягом періоду спостереження. В якості часу спостереження для кожного хворого використовували часовий інтервал між першим та 180-м днем від появи клінічних проявів COVID-19 або інтервал між першим днем від появи клінічних проявів COVID-19 та днем розвитку ВТЕ. Для оцінки достовірності різниці в ризику розвитку ВТЕ застосовували критерій Ментель-Гейзеля (Mantel-Haenszel test). [94].

Для визначення зв'язку між показниками ендотеліальної функції, з одного боку, та клініко-лабораторними й інструментальними показниками, з іншого, проводили кластерний аналіз. Для визначення кількості кластерів проводили ієрархічний кластерний аналіз з побудовою дерева кластеризації. Перед проведенням розрахунків усі показники були стандартизовані. В якості міри подібності був використаний метод Евклідової відстані, в якості правила об'єднання – метод Варда. Після визначення кількості кластерів проводили статистичний аналіз методом k-кластеризації з метою визначення достовірної різниці між показниками залежно від кластерів [95].

Для визначення діагностичної значущості рівнів ендотеліну-1 і тромбомодуліну проводили ROC-аналіз з розрахунком площі під кривою (AUC від англ. – Area Under Curve) [95]. Якість побудованої моделі оцінювали відповідно до наступної класифікації: при величині AUC в межах 0,5–0,6 якість моделі вважалася незадовільною, в межах 0,6–0,7 – середньою, в межах 0,7–0,8 – хорошою, в межах 0,8–0,9 – дуже хорошою, в межах 0,9–1 – відмінною. Методом ROC-аналізу розраховали точку відсічення на підставі оптимальних показників чутливості і специфічності показник [96].

Статистичні результати вважали достовірними при $p < 0,05$, тенденцію змін вказували в діапазоні $0,050 < p < 0,100$ [91].

РОЗДІЛ 3

СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ОСІБ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ НА ТЛІ COVID-19, У РАННЬОМУ ПОСТ-ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19

На сьогодні вже добре відомо, що патологічні зміни лабораторних показників запалення, коагуляції та фібринолізу є характерною ознакою гострого періоду COVID-19. Однак наявність та особливості цих змін у пост-гострому періоді залишаються недостатньо вивченими.

Зокрема, одним із основних завдань, поставлених перед нами під час виконання даного дослідження, було визначити, чи відображають показники запалення, коагуляції та фібринолізу в ранньому пост-гострому періоді COVID-19 тяжкість перебігу гострого періоду хвороби. Слід зазначити, що згідно з визначенням Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги Великої Британії (NICE, від англ. – *National Institute for Health and Care Excellence*) 2021 року, «гострим» періодом хвороби вважався період від появи перших симптомів COVID-19 до кінця четвертого тижня хвороби. Період, що настав після цього, вважався «постковідним».

Водночас, як показали клінічні спостереження, велика кількість пацієнтів, які перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19, мають симптоми хвороби й після завершення «гострого» періоду [97, 98, 99]. Таким чином, не можна виключати, що в частини хворих активний патологічний процес може тривати значно довше, ніж чотири тижні від початку хвороби. Відображенням пролонгації патологічного процесу може бути порушення в системі гемостазу.

У зв'язку з цим нами було оцінено стан системи коагуляції (за кількістю тромбоцитів і рівнем фібриногену), виразність фібринолізу (за рівнем D-димеру) та запалення (за рівнем СРП) у пацієнтів у так званому «ранньому пост-гострому» періоді хвороби (після завершення перших чотирьох тижнів хвороби) після перенесеної COVID-19-асоційованої пневмонії.

Відповідно, завданням було визначити частоту цих порушень у «ранньому пост-гострому» періоді COVID-19, їхню вираженість та кореляційні зв'язки як із тяжкістю перебігу умовного «гострого» періоду COVID-19 загалом, так і з конкретними клініко-лабораторними показниками.

3.1. Клініко-анамнестичні дані у хворих основної групи в гострому та ранньому пост-гострому періодах COVID-19

Оскільки дане дослідження ставить перед собою мету не лише охарактеризувати лабораторні показники хворих, які перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19, а й проаналізувати патологічні зміни в клінічному контексті, важливим етапом цієї роботи є дослідження клінічного та анамнестичного статусу пацієнта. Тому нами була проведена комплексна оцінка клінічного статусу хворих і дифузійної здатності легень у ранньому пост-гострому періоді захворювання, а також аналіз анамнестичних даних щодо особливостей перебігу гострого періоду хвороби.

На момент огляду всі хворі основної групи повідомляли про симптоми, які виникли в гострому періоді COVID-19 і, хоча й поступово поліпшувалися в пост-гострому періоді, повністю не зникли. Усі 75 (100,0 %) учасників дослідження скаржилися на підвищену втомлюваність, зниження толерантності до фізичних навантажень та задишку. Окрім задишки, скарги хворих основної групи в ранньому пост-гострому періоді включали загальну слабкість і прискорене серцебиття. На постійну загальну слабкість скаржилися 63 (84,0 %) хворих основної групи, на прискорене серцебиття в стані спокою – 48 (64,0 %) хворих. Респіраторна симптоматика у вигляді кашлю мала місце у 22 (29,3 %) хворих основної групи. Виразність кашлю та кількість мокротиння, що оцінювалися за шкалою В. М. Савченка, значно відрізнялися серед пацієнтів. Таким чином, через значну варіабельність клінічної картини перебігу раннього пост-гострого періоду хвороби у хворих основної групи, для подальшого аналізу пацієнти були розподілені на три підгрупи залежно від тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19. Демографічні характеристики підгруп наведені в розділі 2.

Хоча всі хворі основної групи скаржилися на задишку, її виразність, оцінена за шкалою mMRC, значно відрізнялася залежно від тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19. У більшості (18 (69,2 %)) хворих підгрупи 1 виразність задишки відповідала 1 балу за шкалою mMRC, тоді як у 8 (30,8 %) осіб – 2 балам. У хворих підгрупи 2 задишка на рівні 1 балу за шкалою mMRC була лише у 6 (17,6 %) осіб, у 20 (58,8 %) пацієнтів виразність задишки відповідала 2 балам, а у 8 (23,6 %) – 3 балам за шкалою mMRC. Натомість лише у 3 (20,0 %) хворих підгрупи 3 задишка відповідала 2 балам за шкалою mMRC, тоді як у більшості (12 (80,0 %)) обстежених осіб її виразність становила 3 бали за шкалою mMRC. Різниця між підгрупами була достовірною ($p=0,001$).

На постійну загальну слабкість скаржилися 13 (50,0 %) осіб підгрупи 1, 24 (92,3 %) підгрупи 2 та 15 (100,0 %) осіб підгрупи 3 ($p=0,004$). Прискорене серцебиття в стані спокою турбувало 8 (30,8 %) осіб підгрупи 1, 25 (73,5 %) осіб підгрупи 2 та 15 (100,0 %) осіб підгрупи 3 ($p=0,001$).

Кашель у ранньому пост-гострому періоді COVID-19 спостерігався у 9 (34,6 %) осіб підгрупи 1, при цьому у 6 (23,1 %) виразність кашлю відповідала 1 балу за шкалою В. М. Савченка, а у 3 (11,5 %) – 2 балам. Більшість хворих (6 (23,1 %)) підгрупи 1 повідомляли про сухий кашель, тоді як лише 3 (11,5 %) мали кашель з невеликою кількістю мокротиння (1 бал за В. М. Савченка).

У підгрупі 2 кашель також спостерігався у 9 (26,5 %) осіб, з яких у 7 (20,7 %) виразність кашлю відповідала 1 балу, а у 2 (5,9 %) – 2 балам за шкалою В. М. Савченка. На відміну від підгрупи 1, у хворих підгрупи 2 переважав кашель з мокротинням, що спостерігався у 6 (17,6 %) осіб, причому кількість мокротиння була невеликою (1 бал за В. М. Савченком).

У підгрупі 3 на кашель скаржилися 4 (26,7 %) особи, з яких 2 (13,4 %) мали сухий кашель, а 2 (13,4 %) – кашель з невеликою кількістю мокротиння (1 бал за В. М. Савченком). Частота скарг на кашель не відрізнялася між підгрупами ($p=0,765$).

На біль у грудній клітці скаржилися 4 особи основної групи, всі вони належали до підгрупи 3. Біль цих хворих мав спільні характеристики: він був

ниючим, локалізувався в нижніх відділах грудної клітки з обох боків, з'являвся спонтанно без певних тригерів і тривав кілька годин, після чого минав самостійно.

Таким чином, хворі з більш тяжким перебігом гострого періоду COVID-19 мали менш сприятливий перебіг і в пост-гострому періоді хвороби, що, зокрема, проявлялося у більшій виразності задишки.

Аналіз даних анамнезу щодо перебігу гострого періоду COVID-19 показав, що у всіх 75 (100,0 %) хворих основної групи захворювання розпочиналося з підвищення температури тіла. У 20 (26,7 %) пацієнтів температура підвищувалася до 38 °С, тоді як у 55 (73,4 %) – понад 38 °С. Зокрема, субфебрильна температура (<38 °С) спостерігалася у 15 (57,7 %) осіб підгрупи 1, 5 (14,7 %) осіб підгрупи 2 та у жодного хворого підгрупи 3, тоді як температура вище 38 °С мала місце у 11 (42,3 %) осіб підгрупи 1, 21 (80,8 %) осіб підгрупи 2 і 15 (100,0 %) осіб підгрупи 3 ($p=0,001$).

Пацієнти підгрупи 2 були госпіталізовані на 7,0 (5,0; 10,0) день від початку захворювання, а тривалість госпіталізації склала 20,0 (15,0; 24,0) днів. Пацієнти підгрупи 3 були госпіталізовані на 9,0 (7,0; 11,5) день від початку захворювання, а тривалість госпіталізації склала 30,0 (25,5; 38,8) днів. Таким чином, госпіталізація пацієнтів підгрупи 3 тривала довше, що відображає більшу тяжкість їхнього стану в гострому періоді хвороби порівняно з підгрупою 2 ($p=0,001$).

Для аналізу клінічного статусу пацієнтів основної групи в гострому періоді COVID-19 були використані показники об'єктивного стану, зафіксовані в медичній документації, які мали найбільші відхилення від нормативних значень (табл. 3.1). Також були оцінені показники, що характеризують площу ураження легень у гострому періоді хвороби за даними КТ ОГК (рис. 3.1). виявлена достовірна різниця між підгрупами ($p=0,001$).

**Рівні клінічних показників у осіб основної групи в гострому періоді
COVID-19, Me (25 %; 75 %)**

№ з/п	Показники	Підгрупи обстежених			p
		1 (n=26)	2 (n=34)	3 (n=15)	
1.	Температура тіла, °C	37,9 (37,8; 38,1)	38,2 (38,0; 38,4)	38,7 (38,3; 38,8)	0,007
2.	ЧДР за 1 хвилину	16,0 (16,0; 18,0)	24,0 (22,0; 27,5)	32,0 (30,0; 34,0)	0,001
3.	ЧСС за 1 хвилину	84,0 (80,0; 88,0)	95,0 (92,0; 100,0)	110,0 (100,0; 114,0)	0,001
4.	SpO ₂ , %	95,0 (94,0; 95,0)	81,0 (78,0; 90,0)	63,0 (47,5; 69,0)	0,001

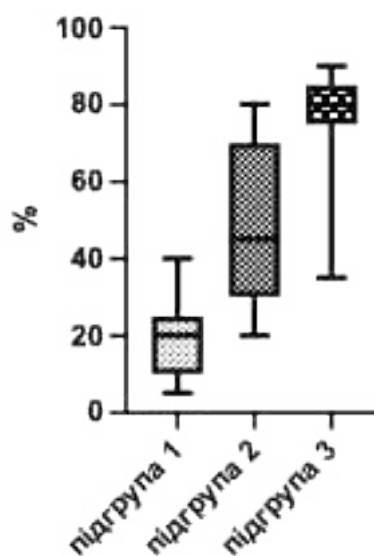


Рис. 3.1. Площа ураження легень за даними КТ ОГК у гострому періоді COVID-19 у підгрупах хворих

Показники лабораторного статусу хворих основної групи представлені в табл. 3.2. Для аналізу лабораторного статусу були враховані параметри, що мали найбільші відхилення від нормативних значень, зафіксовані в медичній документації, аналогічно аналізу клінічного статусу.

Таблиця 3.2

Рівні лабораторних показників у осіб основної групи в гострому періоді COVID-19, Me (25 %; 75 %)

№ з/п	Показники	Підгрупи обстежених			p
		1 (n=26)	2 (n=34)	3 (n=15)	
1.	Кількість тромбоцитів, Г/л	252,0 (191,0; 296,0)	255,0 (167,0; 341,5)	186,5 (163,5; 281,8)	0,007
2.	Рівень фібриногену, г/л	4,0 (3,8; 4,0)	4,0 (3,8; 4,0)	4,0 (3,7; 4,5)	0,001
3.	Рівень СРП, мг/мл	12,0 (5,0; 28,0)	30,0 (12,0; 85,0)	96,0 (51,5; 133,5)	0,001
4.	Рівень D-димеру, мкг/л	397,8 (307,5; 579,0)	541,5 (264,4; 912,5)	3500,0 (720,8; 4766,4)	0,001

Діапазон варіабельності лабораторних показників у гострому періоді хвороби був широким для всіх проаналізованих показників. Так, кількість тромбоцитів у гострому періоді COVID-19 була підвищена (в межах 430,0–702,0 Г/л) лише у 6 (8,0 %) хворих основної групи, зокрема, у 1 (3,9 %) особи підгрупи 1 (кількість тромбоцитів – 566 Г/л), у 4 (11,2 %) осіб підгрупи 2 (середні значення в цій когорті хворих – 496,5 (435,0; 575,5) Г/л) і у 1 (6,7 %) особи підгрупи 3 (кількість тромбоцитів – 702 Г/л).

Тільки у 5 (13,3 %) осіб основної групи кількість тромбоцитів у гострому періоді COVID-19 була знижена (в межах 96,0–143,0 Г/л). Зокрема, у підгрупі 1

тромбоцитопенія не спостерігалась, у підгрупі 2 вона була виявлена у 4 (11,8 %) осіб (середні значення в цій когорті хворих – 105,0 (98,0; 133,5) Г/л).

Рівень фібриногену в гострому періоді COVID-19 був підвищений лише у 10 (13,3 %) осіб основної групи: у 2 (7,7 %) осіб підгрупи 1 (4,8 і 5,0 г/л відповідно), у 5 (14,7 %) осіб підгрупи 2 (середні значення в цій когорті хворих – 5,94 (4,6; 8,7) г/л) і у 3 (20,0 %) осіб підгрупи 3 (5,0; 6,7 і 9,9 г/л відповідно). Частота підвищення рівня фібриногену у гострому періоді COVID-19 в підгрупах 1, 2 і 3 була співставною ($p=0,50$).

Рівень СРП у гострому періоді хвороби був підвищений у більшості хворих основної групи, зокрема, у 66 (88,0 %) осіб (в межах 6–384 мг/мл). Зокрема, цей показник був підвищений у 17 (65,4 %) осіб підгрупи 1 (середні значення СРП в цій когорті осіб – 23,5 (11,8; 39,4) мг/мл); у всіх 34 (100,0 %) хворих підгрупи 2 і 15 (100,0 %) хворих підгрупи 3 (середні значення СРП наведені в табл. 3.7).

Рівень D-димеру у гострому періоді хвороби підвищувався рідше, ніж рівень СРП, приблизно у половини хворих: вищі за лабораторні референсні значення показники були визначені у 42 (56,0 %) осіб основної групи. Зокрема, підвищений рівень D-димеру в гострому періоді COVID-19 був виявлений у 8 (31,8 %) осіб підгрупи 1 (середні значення в цій когорті хворих – 808,0 (603,0; 1020,0) мкг/л), у 20 (58,8 %) осіб підгрупи 2 (середні значення в цій когорті хворих – 966,7 (689,5; 1525,0) мкг/л) і у 14 (93,3 %) осіб підгрупи 3 (середні значення в цій когорті хворих – 3895,0 (726,2; 6150,0) мкг/л).

Таким чином, відмінності рівнів клініко-лабораторних показників у гострому періоді COVID-19 між підгрупами 1, 2 і 3 є значущими, що відображає необхідність розглядати особливості перебігу пост-гострого періоду хвороби виключно в контексті тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19.

Загальний стан пацієнтів основної групи був задовільним у всіх 75 (100,0 %) випадках. Результати об'єктивного огляду пацієнтів представлені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3.

**Рівні показників об'єктивного статусу у осіб основної групи в
ранньому пост-гострому періоді COVID-19, Me (25 %; 75 %)**

№ з/п	Показники	Підгрупи обстежених			p
		1 (n=26)	2 (n=34)	3 (n=15)	
1.	Температура тіла, °C	36,6 (36,6; 36,6)	36,6 (36,6; 36,6)	36,6 (36,4; 36,6)	0,987
2.	ІМТ (кг/м ²)	26,4 (24,2; 29,8)	27,6 (25,4; 30,4)	26,8 (24,9; 29,5)	0,489
3.	ЧДР за 1 хвилину	16,0 (16,0; 16,0)	18,0 (16,0; 18,0)	18,0 (18,0; 20,0)	0,001
4.	ЧСС за 1 хвилину	76,0 (70,5; 83,5)	78,0 (75,3; 87,5)	88,0 (84,0; 90,0)	0,001
5.	САТ, мм рт. ст.	130,0 (120,0; 140,0)	130,0 (130,0; 138,8)	130,0 (120,0; 130,0)	0,599
6.	ДАТ, мм рт. ст.	80,0 (75,0; 80,0)	80,0 (80,0; 90,0)	80,0 (75,0; 80,0)	0,134
7.	Рівень SpO ₂ %	97,0 (95,3; 97,0)	95,0 (95,0; 96,0)	94,0 (92,5; 95,0)	0,001

Загалом по основній групі нормальну масу тіла мали лише 18 (24,0 %) осіб. Звертає на себе увагу те, що у підгрупі 1 третина хворих не мали надлишку маси тіла або ожиріння, тоді як у підгрупах 2 і 3 – лише близько чверті (9 (34,6 %), 5 (14,7 %) і 4 (26,7 %) відповідно). Надлишок маси тіла у підгрупі 1 був виявлений у 10 (38,5 %) хворих, у підгрупі 2 – у 18 (52,9 %), у підгрупі 3 – у 8 (53,3 %), тоді як ожиріння було виявлене у 7 (26,9 %) осіб підгрупи 1, у 11 (32,4 %) осіб підгрупи 2 і у 3 (20,0 %) осіб підгрупи 3. Привернуло увагу також те, що ожиріння у хворих підгрупи 1 відповідало виключно І ступеню, тоді як у хворих підгруп 2 і 3 варіювалося від І до ІІІ ступеня. При порівнянні частоти нормальної

ваги тіла, надлишку маси тіла та ожиріння в підгрупах різниця не була достовірною ($p=0,430$).

Частота дихання в стані спокою не була підвищеною на момент огляду в усіх хворих незалежно від підгрупи. Тахікардія на момент огляду спостерігалась у 3 (8,8 %) осіб підгрупи 2 (де показник ЧСС за хвилину становив 94-95), а також у 3 (20,0 %) осіб підгрупи 3 (де ЧСС коливався в межах 93-98 ударів на хвилину) ($p=0,271$). Показник SpO_2 був зниженим ($< 95\%$) у 4 (11,8 %) осіб підгрупи 2 і у 10 (66,7 %) осіб підгрупи 3 ($p=0,001$). Натомість у хворих підгрупи 1 показники ЧСС і SpO_2 під час огляду в ранньому пост-гострому періоді хвороби не виходили за межі норми.

Таким чином, клінічний статус пацієнтів у ранньому пост-гострому періоді COVID-19, згідно з показниками ЧСС, ЧД і SpO_2 , значно відрізнявся залежно від тяжкості перебігу гострого періоду хвороби. Найбільша варіабельність характерна для показника SpO_2 , який перебуває в межах норми у всіх хворих після середньо-тяжкого перебігу гострого періоду хвороби, проте є зниженим у деяких хворих після тяжкого перебігу і в більшості хворих після критичного перебігу.

Дифузійна здатність легень. У трьох чвертей обстежених хворих основної групи (59 (78,7 %) осіб) було визначено порушення дифузійної здатності легень згідно з показником DL_{CO} . Зокрема, показник DL_{CO} був зниженим ($< 80\%$) у 15 (57,7 %) осіб підгрупи 1, у 29 (85,3 %) осіб підгрупи 2 і у 15 (100,0 %) осіб підгрупи 3 ($p=0,003$). Оскільки рівень DL_{CO} залежить від рівнів V_a та K_{CO} ($DL_{CO} = V_a * K_{CO}$), у хворих із порушеною дифузійною здатністю легень також були проаналізовані рівні складових DL_{CO} (табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

**Рівні показників дифузійної здатності легень у осіб основної групи в
ранньому пост-гострому періоді COVID-19, Me (25 %; 75 %)**

№ з/п	Показники	Підгрупи обстежених			p
		1 (n=26)	2 (n=34)	3 (n=15)	
1.	DL _{CO} , % належного	78,0 (71,3; 84,3)	62,5 (50,0; 71,0)	43,0 (29,5; 53,0)	0,001
2.	K _{CO} , % належного	89,9 (84,0; 93,5)	77,5 (73,0; 90,8)	67,0 (59,5; 85,0)	0,002
3.	Va, % належного	89,0 (83,0; 99,5)	81,5 (67,0; 88,0)	54,0 (46,0; 77,5)	0,001

Розподіл виразності порушень дифузійної здатності легень у хворих залежно від їхньої належності до підгрупи представлений на рис. 3.2. Різниця між підгрупами щодо виразності порушень дифузійної здатності легень була достовірною ($p=0,001$).

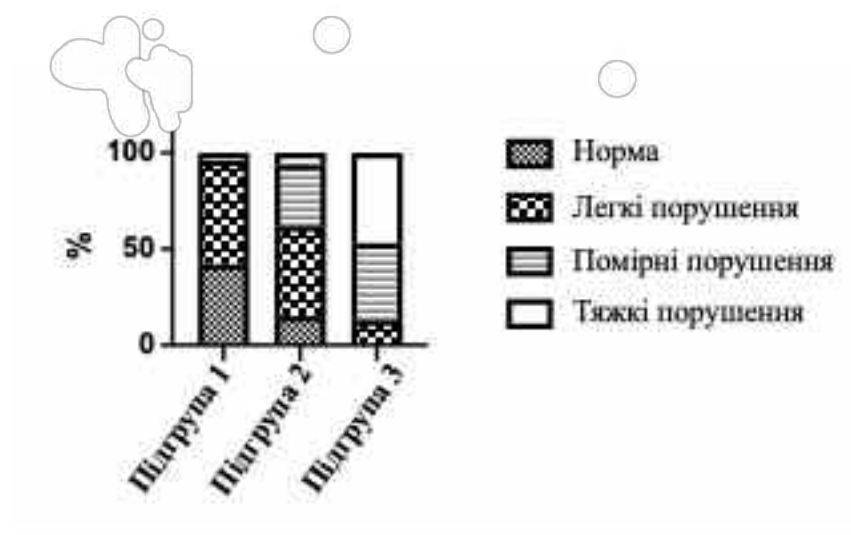


Рис. 3.2. Рівень дифузійної здатності легень у хворих основної групи

Індивідуальний аналіз отриманих результатів продемонстрував, що у 5 (19,2 %) осіб підгрупи 1 зниження DL_{CO} відбулося за рахунок погіршення

проникності альвеоло-капілярної мембрани (за рівнем K_{CO}), у 3 (11,5 %) – за рахунок зменшення альвеолярного об'єму (за рівнем V_a), у решти 7 (26,9 %) осіб підгрупи 1, у яких дифузійна здатність легень була порушена, – за рахунок рівномірного порушення обох компонентів, яке, втім, було слабо вираженим.

У 6 (17,6 %) осіб підгрупи 2 зниження DL_{CO} відбулося за рахунок погіршення проникності альвеоло-капілярної мембрани (за рівнем K_{CO}), у 5 (14,7 %) – за рахунок зменшення альвеолярного об'єму (за рівнем V_a), у решти 18 (52,9 %) осіб підгрупи 2, у яких дифузійна здатність легень була порушена, – за рахунок рівномірного зниження обох компонентів.

У 4 (26,7 %) осіб підгрупи 3 зниження DL_{CO} відбулося за рахунок погіршення проникності альвеоло-капілярної мембрани (за рівнем K_{CO}), у 4 (26,7 %) – за рахунок зменшення альвеолярного об'єму (за рівнем V_a), у решти 7 (46,7 %) осіб підгрупи 3 – за рахунок рівномірного зниження обох компонентів.

Застосування антикоагулянтів у пацієнтів основної групи варіювалося від повної відсутності антикоагулянтної терапії як у гострому, так і в пост-гострому періоді COVID-19 до тривалого застосування цих препаратів протягом обох періодів.

Згідно з Наказом МОЗ від 2 квітня 2020 року № 762, для профілактики розвитку ВТЕ в гострому періоді COVID-19 лікування препаратами з групи НМГ отримали 66 (88,0 %) осіб основної групи, зокрема 17 (65,4 %) хворих підгрупи 1, у яких ризик розвитку ВТЕ, відповідно до шкал PADUA та IMPROVEDD, був підвищений (≥ 4 та ≥ 2 балів відповідно), а також 34 (100,0 %) хворих підгрупи 2 і 15 (100,0 %) хворих підгрупи 3.

Оскільки на момент проведення дослідження застосування антикоагулянтів після завершення гострого періоду COVID-19 не було регламентовано, призначення препаратів здійснювали індивідуально. Це призвело до широкої варіативності застосування антикоагулянтів у пост-гострому періоді COVID-19. Так, 5 (19,2 %) осіб підгрупи 1, 26 (76,5 %) осіб підгрупи 2 і 15 (100,0 %) осіб підгрупи 3 продовжували отримувати препарати цієї групи і в пост-гострому періоді хвороби (ривароксабан 20 мг), тоді як у 12

(46,2 %) осіб підгрупи 1 і у 8 (23,5 %) осіб підгрупи 2 застосування антикоагулянтів було обмежене лише гострим періодом COVID-19. Тривалість застосування антикоагулянтів у підгрупі 1 становила 20,0 (14,0; 27,0) днів, у підгрупі 2 – 51,0 (22,5; 66,0) днів, у підгрупі 3 – 88,0 (62,5; 118,0) днів ($p=0,001$).

Таким чином, відмінності перебігу гострого періоду COVID-19 призвели до значних відмінностей у клініко-функціональному статусі хворих і в ранньому пост-гострому періоді хвороби.

3.2. Стан коагуляції, запалення й фібринолізу, у ранньому пост-гострому періоді COVID-19

Для оцінки стану системи коагуляції, запалення й фібринолізу в ранньому пост-гострому періоді хвороби нами були проаналізовані кількість тромбоцитів та рівні фібриногену (система коагуляції), D-димеру (активність фібринолізу) і СРП (виразність запалення). На відміну від аналогічних показників у гострому періоді COVID-19, представлених у підрозділі 3.1, частота відхилення від норми і варіабельність рівнів цих маркерів у ранньому пост-гострому періоді була значно нижчою.

Порушення коагуляції були виявлені у 11 (14,7 %) осіб основної групи. Так, тромбоцитоз (405,0–430,0 Г/л) був виявлений у 4 (5,3 %) осіб основної групи, тоді як тромбоцитопенія спостерігалась у 2 (2,7 %) осіб основної групи (кількість тромбоцитів у них становила 78,0 до 93,0 Г/л). Підвищений рівень фібриногену (від 4,2 до 5,8 г/л) був визначений у 7 (9,3 %) осіб. Рівень СРП був підвищеним у 17 (22,7 %) осіб основної групи, однак це підвищення не було вираженим і коливалось в межах від 6,0 до 18,0 мг/мл. Рівень D-димеру також був підвищеним у 16 (21,3 %) осіб, але варіабельність цього показника була значно більшою, ніж рівня СРП, і коливалася від 522,0 до 3800,0 мкг/л.

Оскільки хворі були розподілені на підгрупи залежно від тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19, а клінічні показники та дифузійна здатність легень у ранньому пост-гострому періоді хвороби значно варіювалися між підгрупами,

показники коагуляції, запалення та фібринолізу також було проаналізовано залежно від підгрупи (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Рівні лабораторних показників у осіб основної групи в ранньому пост-гострому періоді COVID-19, Me (25 %; 75 %)

№ з/п	Показники	Підгрупи обстежених			p
		1 (n=26)	2 (n=34)	3 (n=15)	
1.	Кількість тромбоцитів, Г/л	255,5 (228,5; 303,0)	239,5 (179,0; 284,5)	270,0 (219,5; 291,5)	0,216
2.	Рівень фібриногену, г/л	3,8 (3,2; 4,0)	3,5 (3,1; 3,9)	4,1 (2,8; 4,4)	0,715
3.	Рівень СРП, мг/мл	3,8 (3,0; 4,9)	4,0 (3,0; 4,0)	5,0 (4,0; 8,5)	0,071
4.	Рівень D-димеру, мкг/л	259,1 (159,6; 463,8)	314,1 (232,2; 459,6)	426,0 (334,0; 997,4)	0,081

Порушення коагуляції спостерігалися у 4 (15,4 %) осіб підгрупи 1, 2 (5,9 %) – підгрупи 2 і 5 (33,3 %) – підгрупи 3. 4 хворих основної групи, у яких у ранньому пост-гострому періоді COVID-19 був виявлений тромбоцитоз, належали до підгрупи 1 і становили 15,4 % ($p=0,019$). Натомість 2 хворих основної групи, у яких у ранньому пост-гострому періоді COVID-19 була виявлена тромбоцитопенія, належали до підгрупи 2 і становили 5,9 % ($p=0,290$). Підвищення рівнів фібриногену спостерігалось в 1 (3,8 %) осіб, що увійшли до підгрупи 1, 3 (8,8 %) осіб, що увійшли до підгрупи 2, і 5 (33,3 %) осіб, що увійшли до підгрупи 3 ($p=0,015$). Підвищення рівнів D-димеру спостерігалось у 5 (19,2 %) осіб, що увійшли до підгрупи 1, 6 (17,6 %) осіб, що увійшли до підгрупи 2, і 5 (33,3 %) осіб, що увійшли до підгрупи 3 ($p=0,442$). Підвищення рівнів СРП спостерігалось у 8 (30,8 %) осіб, що увійшли до підгрупи 1, 7 (20,6 %)

осіб, що увійшли до підгрупи 2, і 2 (13,3 %) осіб, що увійшли до підгрупи 3 ($p=0,419$).

При проведенні статистичного аналізу для рівнів фібриногену і кількості тромбоцитів було встановлено, що рівні цих показників є співставними ($p_{1-2}=0,602$, $p_{2-3}=0,605$, $p_{1-3}=0,400$ для фібриногену та $p_{1-2}=0,114$, $p_{2-3}=0,226$, $p_{1-3}=0,869$ для тромбоцитів). Відповідно, порушення цих ланок коагуляції у ранньому пост-гострому періоді COVID-19 не спостерігаються незалежно від виразності патологічного процесу в гострому періоді хвороби.

Хоча при порівнянні рівнів СРП і D-димеру між трьома підгрупами була виявлена лише тенденція до наявності достовірних відмінностей (оскільки рівень p знаходився в діапазоні $0,050 < p < 0,100$), при проведенні порівняння підгруп окремо (підгрупи 1 і 2, 2 і 3, 1 і 3) були виявлені статистично достовірні відмінності. Так, рівень СРП у підгрупах 1 і 2 був співставним ($p=0,901$), проте у підгрупі 3 його рівень був значно вищим при порівнянні як з підгрупою 1, так і з підгрупою 2 ($p=0,037$ та $p=0,036$ відповідно). Таким чином, для хворих із критичним перебігом гострого періоду COVID-19 у ранньому пост-гострому періоді характерною є більша виразність запалення порівняно з хворими після середньо-тяжкого та тяжкого перебігу.

Щодо D-димеру, його рівні є співставними у підгрупах 1 і 2 ($p=0,267$). При порівнянні рівнів між підгрупами 2 і 3 спостерігається тенденція до відмінності ($p=0,096$), а між підгрупами 1 і 3 – значуща відмінність ($p=0,039$). Таким чином, для хворих із критичним перебігом гострого періоду COVID-19 у ранньому пост-гострому періоді характерною є й більша виразність фібринолізу порівняно з хворими після середньо-тяжкого перебігу. Для хворих, що перенесли тяжкий перебіг гострого періоду хвороби, наявність статистичної тенденції свідчить про певну ймовірність підвищення активності фібринолізу в них у ранньому пост-гострому періоді COVID-19.

Таким чином, порушення коагуляції, зокрема тромбоцитоз, тромбоцитопенія та підвищення рівня фібриногену, загалом не є характерними для раннього пост-гострого періоду COVID-19, що підтверджується невеликою

кількістю пацієнтів, у яких ці показники виходили за межі референтних значень. Водночас, у частини хворих (близько 15 %), що перенесли середньо-тяжкий перебіг гострого періоду, у ранньому пост-гострому періоді спостерігався тромбоцитоз, що достовірно частіше відзначався порівняно з пацієнтами, які перенесли тяжкий або критичний перебіг COVID-19. Виразність тромбоцитозу була помірною, оскільки рівень тромбоцитів у цих пацієнтів не перевищував 430,0 Г/л.

Натомість у третини пацієнтів, які перенесли критичний перебіг гострого періоду COVID-19, у ранньому пост-гострому періоді відзначалася коагулопатія, що проявлялася підвищенням рівня фібриногену. Ця тенденція може свідчити про необхідність тривалого застосування антикоагулянтної терапії у таких пацієнтів, оскільки підвищений рівень фібриногену в периферичній крові вказує на активізацію тромбоутворення, зокрема на переважання процесів коагуляції над фібринолізом [100].

Виражене запалення у ранньому пост-гострому періоді COVID-19 (за частотою відхилення рівня СРП від нормативних показників) має місце у близько п'ятої частини хворих, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19, незалежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби. Втім, в окремих осіб, що перенесли критичний перебіг хвороби, виразність запалення може бути значно більш вираженою, що відобразилося на вищих середніх значеннях даного показника у цих хворих.

Гіперактивація фібринолізу в ранньому пост-гострому періоді COVID-19 (за частотою відхилення рівня D-димер від нормативних показників) також має місце у близько п'ятої частини хворих, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19 незалежно від тяжкості перенесеного гострого періоду хвороби. Втім, дещо більша виразність фібринолізу серед хворих після критичного перебігу COVID-19, відобразилася на вищих середніх значеннях даного показника у цих хворих.

3.3. Взаємозв'язок між лабораторними показниками, що характеризують запалення і фібриноліз, та клініко-анамнестичними даними в ранньому пост-гострому періоді COVID-19

При проведенні аналізу лабораторних показників у хворих основної групи було виявлено підвищення показників, що характеризують виразність фібринолізу (за рівнем D-димеру) та запалення (за рівнем СРП) у ранньому пост-гострому періоді COVID-19. Ці зміни спостерігались приблизно у 1/5 осіб основної групи і значно більш ймовірні після критичного перебігу гострого періоду COVID-19, хоча можуть виникати й після тяжкого перебігу. У зв'язку з цим виникає питання: які саме особливості перебігу гострого періоду COVID-19 зумовлюють персистенцію запалення і фібринолізу, що тривають і в ранньому пост-гострому періоді хвороби?

Також, оскільки тяжкість перебігу гострого періоду COVID-19 впливає на перебіг раннього пост-гострого періоду хвороби, доцільним є визначення взаємозв'язку між клінічним статусом і дифузійною здатністю легень у хворих у ранньому пост-гострому періоді, з одного боку, та лабораторними показниками запалення і фібринолізу, з іншого.

Для виявлення факторів, що пов'язані з патологічними змінами рівнів лабораторних маркерів запалення і фібринолізу, був проведений кореляційний аналіз (табл. 3.6).

Таким чином, можна сказати, що активність запалення і фібринолізу в ранньому пост-гострому періоді COVID-19 пов'язані зі значною кількістю показників клініко-анамнестичного статусу хворих. Так, на виразність запалення (за рівнем СРП) достовірно впливають виразність дихальної недостатності (за показником частоти дихання, ЧД), стан серцево-судинної системи (за показником частоти серцевих скорочень, ЧСС) та виразність коагулопатії (за кількістю тромбоцитів) у гострому періоді хвороби та виразність дихальної недостатності (за показником ЧД) і стан серцево-судинної системи (за показником ЧСС) у пост-гострому періоді хвороби. На активність фібринолізу, натомість, достовірно впливає більша кількість показників: виразність задишки

у ранньому пост-гострому періоді COVID-19, тяжкість перенесеного гострого періоду хвороби як загалом, так і окремі показники, що її характеризують (ЧДР, ЧСС, SpO₂), виразність фібринолізу в гострому періоді хвороби (за рівнем D-димеру) і ступінь насиченості крові киснем у пост-гострому періоді хвороби (за SpO₂). Проте в більшості випадків сила взаємозв'язку між даними показниками є слабкою, що, імовірно, відображає наявність складних опосередкованих впливів та мультифакторних взаємозв'язків між змінними і зумовлює необхідність проведення статистичного аналізу методом множинної лінійної регресії.

Таблиця 3.6

Взаємозв'язок між клініко-анамнестичними та показниками запалення та фібринолізу у ранньому пост-гострому періоді COVID-19

№ з/п	Показники	Основна група (n=75)			
		Рівень СРП, мг/мл		Рівень D-димеру, мкг/л	
		R	p	R	p
Демографічні показники					
1.	Стать	0,208	0,074	−0,090	0,444
2.	Вік, років	0,018	0,880	−0,008	0,943
Скарги					
3.	Виразність задишки за шкалою mMRC, балів	0,017	0,880	0,323	0,004
Дані анамнезу (перебіг гострого періоду COVID-19)					
4.	Тяжкість	0,211	0,071	0,254	0,028
5.	ЧДР за 1 хвилину	0,310	0,007	0,267	0,021
6.	ЧСС за 1 хвилину	0,277	0,016	0,359	0,002
7.	SpO ₂ , %	−0,204	0,079	−0,266	0,021

8.	Площа ураження легень, %	0,156	0,252	0,189	0,163
9.	Кількість тромбоцитів, Г/л	−0,276	0,030	−0,073	0,574
10.	Рівень СРП, мг/мл	0,108	0,355	0,167	0,152
11.	Рівень D-димеру, мкг/л	0,133	0,257	0,421	0,001
12.	Рівень фібриногену, г/л	−0,162	0,271	0,143	0,333
Показники клінічного статусу					
13.	ІМТ (кг/м ²)	0,193	0,097	−0,008	0,943
14.	ЧДР за 1 хвилину	0,303	0,008	0,202	0,083
15.	ЧСС за 1 хвилину	0,305	0,008	0,132	0,258
16.	Рівень SpO ₂ %	−0,220	0,058	−0,318	0,005
Показники дифузійної здатності легень					
17.	DL _{CO} , % належного	−0,227	0,051	−0,218	0,061
18.	K _{CO} , % належного	−0,156	0,182	−0,110	0,350
19.	Va, % належного	−0,199	0,087	0,151	0,197
Лабораторні показники					
20.	Кількість тромбоцитів, Г/л	−0,052	0,705	0,129	0,349
21.	Рівень СРП, мг/мл	n/a	n/a	0,082	0,480
22.	Рівень D-димеру, мкг/л	0,082	0,480	n/a	n/a
23.	Рівень фібриногену, г/л	0,088	0,605	0,248	0,061
Застосування антикоагулянтів					
24.	Тривалість, днів	0,224	0,071	0,213	0,086

Примітка. n/a – not applicable (незастосовний).

Була побудована лінійна регресійна модель, яка дозволила виявити статистично значущий поєднаний вплив рівня D-димеру у гострому періоді COVID-19 та рівня SpO₂ у ранньому пост-гострому періоді на рівень D-димеру в ранньому пост-гострому періоді хвороби. Модель виявилася достовірною ($p = 0,018$) і пояснює близько 29% варіабельності рівня D-димеру у пост-гострому періоді ($R^2 = 0,289$). Окремо рівень D-димеру у гострому періоді хвороби показав високозначущий вплив ($p = 0,001$), тоді як рівень SpO₂ у пост-гострому періоді

також продемонстрував статистично значущий, але слабший вплив ($p = 0,024$). Отримані результати вказують на те, що вищий рівень D-димеру в гострому періоді асоційований з його підвищенням у пост-гострому періоді, а зниження рівня SpO_2 може бути предиктором вищих показників D-димеру, що потенційно відображає вплив гіпоксії на коагуляційні зміни після COVID-19.

Щодо поєднаного впливу клініко-анамнестичних показників на рівень CRP у ранньому пост-гострому періоді COVID-19, не вдалося побудувати статистично значущу лінійну регресійну модель, яка б дозволила виявити їхній спільний вплив. Статистична значущість побудованих моделей залишалася низькою ($p \approx 0,300-0,400$), а їхня здатність пояснювати варіабельність рівня CRP у ранньому пост-гострому періоді була обмеженою ($R^2 \approx 0,100$).

Узагальнення отриманих результатів

Хоча порушення самопочуття, клінічні симптоми та зниження дифузійної здатності легень і її компонентів є поширеними в ранньому пост-гострому періоді COVID-19, порушення коагуляції спостерігаються лише у 14,7 % осіб, а виразні запалення й фібриноліз – у 22,7 % і 21,3 % осіб відповідно. Після середньо-тяжкого перебігу гострого періоду COVID-19 порушення коагуляції спостерігаються у 15,4 %, виразні фібриноліз і запалення – у 19,2 і 30,8 % випадків; після тяжкого перебігу – у 5,9, 17,6 % і 20,6 % відповідно; після критичного перебігу – 33,3, 33,3 і 13,3 %.

Попри те, що клінічний статус та дифузійна здатність легень у цей період значно варіюють залежно від тяжкості перебігу гострого періоду хвороби, показники коагуляції та запалення зазвичай не пов'язані ані із загальною тяжкістю перебігу COVID-19, ані з окремими параметрами, що характеризують як гострий, так і пост-гострий періоди захворювання.

Водночас встановлено, що у хворих, які перенесли критичний перебіг гострого періоду COVID-19, активність фібринолізу є найвищою, що підтверджується рівнем D-димеру. Крім того, рівень D-димеру в ранньому пост-

гострому періоді COVID-19 пов'язаний з його рівнем у гострому періоді хвороби та показником насичення крові киснем (SpO_2) у пост-гострому періоді.

Матеріали розділу викладені в наступних виданнях:

1. Krykhtina, M., Habshydz, N., Konopkina, L., Pertseva, T., Botvinikova, L. Does diffusion ability of lungs return to normal after COVID-19? European Respiratory Journal. 2023;62(67):PA5056. DOI: 10.1183/13993003.congress-2023.PA5056.
2. Habshydz, N., Rybalka, K., Konopkina, L., Myronenko, O., Pertseva, T. Post-acute COVID-19: results of large principal component analysis. European Respiratory Journal. 2024;64(68):PA305. DOI: 10.1183/13993003.congress-2024.PA309.
3. Габшидзе НО., Щудро ОО, Фуголь КВ. Рівні D-димеру у хворих, які перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19). Матеріали 84-го всеукраїнського наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених «Медицина ХХІ сторіччя» (з міжнародною участю). Київ: ТОВ «Видавництво Ліра-К», 2023, 248 с.

РОЗДІЛ 4

СТАН ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У РАННЬОМУ ПОСТ-ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19

Порушення ендотеліальної функції є ланкою патогенезу гострого періоду COVID-19, проте стан ендотеліальної функції в пост-гострому періоді хвороби вивчений недостатньо. Залишається відкритим питання щодо того, чи є ендотеліальна функція у пацієнтів, які нещодавно перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19, порушеною порівняно із загальною популяцією. Також невідомо, які саме фактори є предикторами розвитку ендотеліальної дисфункції та які рівні маркерів є діагностично значущими.

У рамках дисертаційного дослідження для оцінки ризику їх виникнення були використані лабораторні показники, що відображають стан ендотеліальної функції, зокрема рівні ендотеліну та тромбомодуліну в периферичній крові пацієнтів.

4.1. Діагностична значущість рівнів тромбомодуліну й ендотеліну-1 в ранньому пост-гострому періоді COVID-19 залежно від тяжкості перебігу гострого періоду хвороби

Для оцінки стану ендотеліальної функції у осіб основної групи були визначені рівні розчинного тромбомодуліну в плазмі венозної крові ендотеліну-1 у сироватці крові та. Рівні тромбомодуліну та ендотеліну-1 були оцінені та проаналізовані у 53 (70,7%) осіб основної групи (табл. 4.1).

Рівень тромбомодуліну у пацієнтів основної групи демонстрував значну варіабельність – від 272,3 до 2237,2 нг/мл, тоді як у контрольній групі цей показник коливався в значно вужчих межах від 223,8 до 988,0 нг/мл. Рівень ендотеліну-1 у пацієнтів основної групи варіював у діапазоні від 2,4 до 39,7 нг/мл, тоді як у контрольній групі цей показник мав дещо меншу варіабельність – від 5,8 до 18,2 нг/мл.

Рівні показників ендотеліальної функції у осіб основної групи в ранньому пост-гострому періоді COVID-19, Me (25 %; 75 %)

№ з/п	Показники	Групи обстежених		p
		основна (n=53)	контрольна (n=10)	
1.	Рівень тромбомодуліну, пг/мл,	731,5 (629,0; 926,6)	451,8 (392,7; 631,4)	0,001
2.	Рівень ендотеліну-1, пг/мл	11,5 (8,2; 16,8)	12,3 (9,7; 15,2)	0,865

Оскільки визначення рівня розчинного тромбомодуліну не є загальноклінічним лабораторним дослідженням, на сьогодні не визначені референсні значення показника. Відповідно, для подальшого аналізу був проведений ROC-аналіз із урахуванням показників основної групи загалом (рис. 4.1.). Значення площі під ROC-кривою 0свідчить про хорошу діагностичну здатність тесту. Рівень тромбомодуліну в плазмі периферичної крові виявився достатньо чутливим (75,5%) та специфічним (70,0%) маркером ендотеліальної дисфункції в підгострому періоді COVID-19. Оптимальна точка відсікання для діагностики становила 635,0 пг/мл. Встановлено, що рівень тромбомодуліну був нижче точки відсікання у 13 (24,5 %) осіб основної групи, а у 40 (75,6 %) осіб – вище цієї точки.

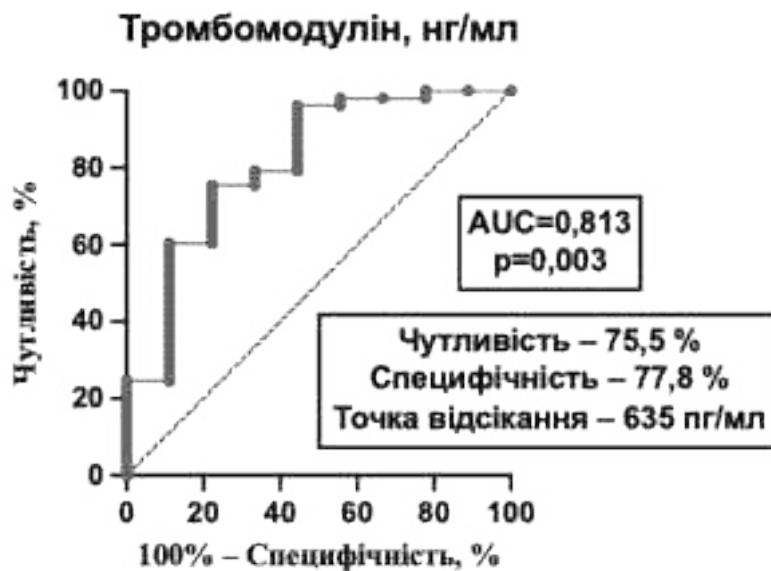


Рис. 4.1. ROC-крива рівня тромбомодуліну в плазмі крові осіб основної групи в ранньому пост-гострому періоді COVID-19

Оскільки достовірної різниці між рівнем ендотеліну-1 у загальній популяції та у осіб основної групи виявлено не було, проведення ROC-аналізу для цього показника було неможливим.

Були проаналізовані рівні маркерів ендотеліальної дисфункції у підгрупах залежно від тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19 (табл. 4.2). Встановлено, що в підгрупі 1 рівень тромбомодуліну був вищим за точку відсікання у 9 (64,3 %) осіб, у підгрупі 2 – у 18 (81,8 %), у підгрупі 3 – у 14 (92,9 %) осіб ($p=0,024$).

Середні рівні тромбомодуліну у підгрупах не відрізнялися між собою ($p_{1-2}=0,439$, $p_{2-3}=0,164$, $p_{1-3}=0,052$). Проте рівень тромбомодуліну в підгрупі 1 не відрізнявся від рівня показника контрольної групи ($p=0,065$), то у підгрупах 2 і 3 – відрізнявся ($p=0,007$ і $p=0,001$).

Рівні ендотеліну-1 не відрізнялися між собою як при порівнянні окремо по підгрупах ($p_{1-2}=0,475$, $p_{2-3}=0,810$, $p_{1-3}=0,186$), так і при порівнянні кожної підгрупи з контрольною групою ($p=0,481$, $p=0,889$; $p=0,667$).

Рівні показників ендотеліальної функції у осіб основної групи в ранньому пост-гострому періоді COVID-19 залежно від тяжкості перебігу гострого періоду хвороби, Ме (25 %; 75 %)

№ з/п	Показники	Підгрупи обстежених			p
		1 (n=17)	2 (n=22)	3 (n=14)	
1.	Рівень тромбомодуліну, пг/мл,	709,3 (522,7; 936,3)	745,7 (648,7; 911,2)	793,4 (696,5; 1178,7)	0,127
2.	Рівень ендотеліну-1, пг/мл	13,5 (9,6; 17,3)	11,7 (7,9; 17,5)	10,2 (8,1; 13,9)	0,666

Таким чином, підвищення рівня тромбомодуліну в плазмі периферичної крові осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19, свідчить про розвиток у них ендотеліальної дисфункції, що є найчастіше спостерігається після тяжкого або критичного перебігу гострого періоду хвороби, хоча індивідуально може бути підвищеною й після середньо-тяжкого перебігу гострого періоду хвороби. Встановлено, що тромбомодулін є діагностично значущим показником для оцінки стану ендотеліальної функції у цих хворих, на відміну від ендотеліну-1, який не є діагностично значущим.

4.2. Вплив тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19 на ендотеліальну функцію та клінічний стан пацієнтів ранньому пост-гострому періоді хвороби

Обстежені нами хворі, що увійшли до основної групи, мали різні клінічні прояви хвороби в ранньому пост-гострому періоді COVID-19, зокрема щодо виразності задишки, а також показників рівнів запалення й фібринолізу в гострому періоді хвороби, що відображали тяжкість перебігу хвороби. Крім того, спостерігалася висока варіабельність лабораторних показників, що

характеризують стан ендотеліальної функції. Тому для систематизації й узагальнення отриманих результатів був застосований кластерний аналіз, що дозволило комплексно оцінити взаємозв'язок між рівнем тромбомодуліну в плазмі периферичної крові та деякими клініко-анамнестичними, лабораторними й інструментальними показниками у пацієнтів.

Результати обстеження 2 хворих були виключені у зв'язку з алгоритмом кластерного аналізу, який вимагає та забезпечує виявлення «викидів» (артефактів) у вихідних даних та виключення їх із подальшого аналізу. Таким чином, до аналізу були включені дані 51 особи основної групи. Достовірне кластерне рішення було отримано після включення до аналізу наступних показників: рівень тромбомодуліну в ранньому пост-гострому періоді хвороби, показники SpO_2 і DL_{CO} в ранньому пост-гострому періоді хвороби. Оскільки ці ознаки вимірюють у різних одиницях, для проведення аналізу всі дані були стандартизовані.

Для визначення кількості кластерів був проведений ієрархічний кластерний аналіз. Побудований графік схеми об'єднання (рис. 4.2) показав, що точка заломлення припадає на 49-й крок кластеризації, а відстань об'єднання становить 7. Це дало змогу виокремити відповідні кластери для подальшого аналізу.

Кількість кластерів, на які були розподілені всі хворі, була визначена за формулою: $(n - m)$, де n – загальна кількість спостережень, а m – крок точки заломлення. Таким чином, у проведеному нами дослідженні кількість кластерів склала $51 - 49 = 2$.

Для підтвердження правильності кількості обраних кластерів була побудована вертикальна дендрограма (рис. 4.3). На рівні відстані об'єднання, що становить 7, було відмічено два перетини перпендикуляра з «гілками» дендрограми. Отже, кількість перетинів відповідала кількості кластерів, а об'єкти, що на дендрограмі знаходилися нижче відсіченої гілки, характеризували склад кластерів.

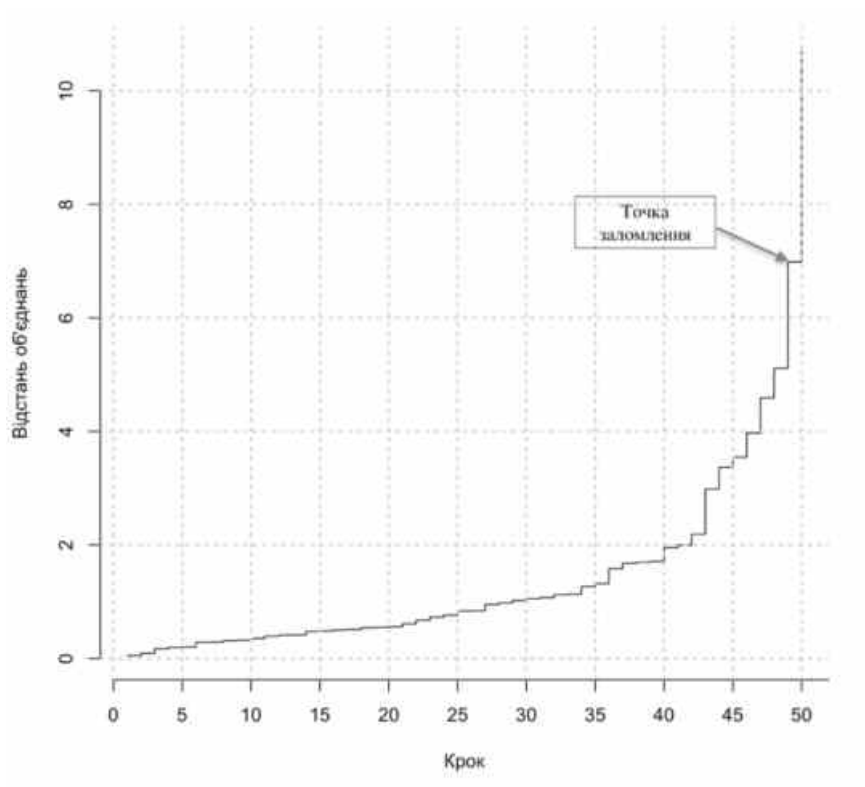


Рис. 4.2. Графік процесу об'єднання осіб основної групи у кластери

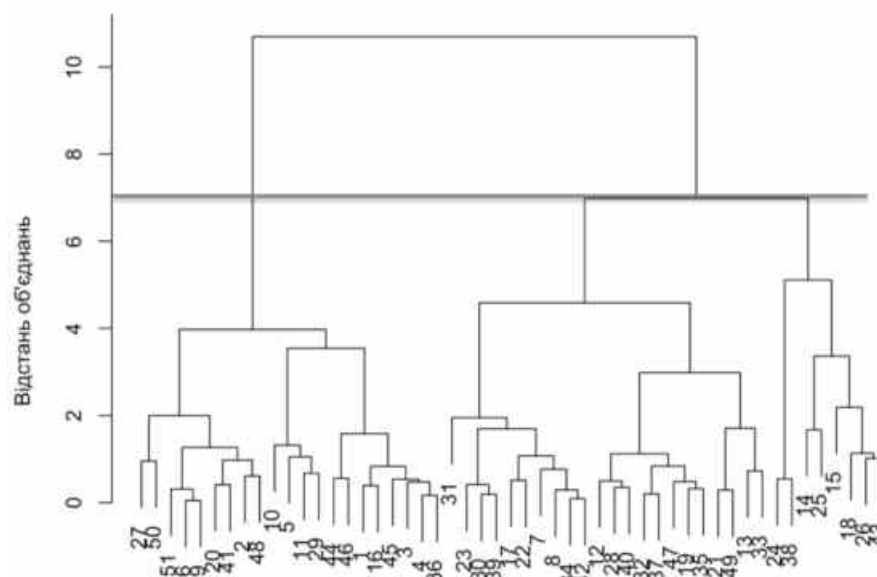


Рис. 4.3. Ієрархічне кластерне дерево, побудоване на основі кластерного аналізу

Після визначення оптимальної кількості кластерів був проведений подальший статистичний аналіз методом k-середнього. Алгоритм кластеризації

дав змогу виділити два кластери хворих з максимальною різницею між наступними показниками: показник SpO₂ та рівень D-димеру в гострому періоді COVID-19, а також рівень тромбомодуліну, виразність задишки за mMRC та показники SpO₂ й DLco у ранньому пост-гострому періоді COVID-19 (рис. 4.4). Відмінність була достовірною ($p < 0,05$) для всіх показників. Таким чином, стійкість кластерного аналізу, визначеного при застосуванні ієрархічного методу, була підтверджена методом k-середнього.

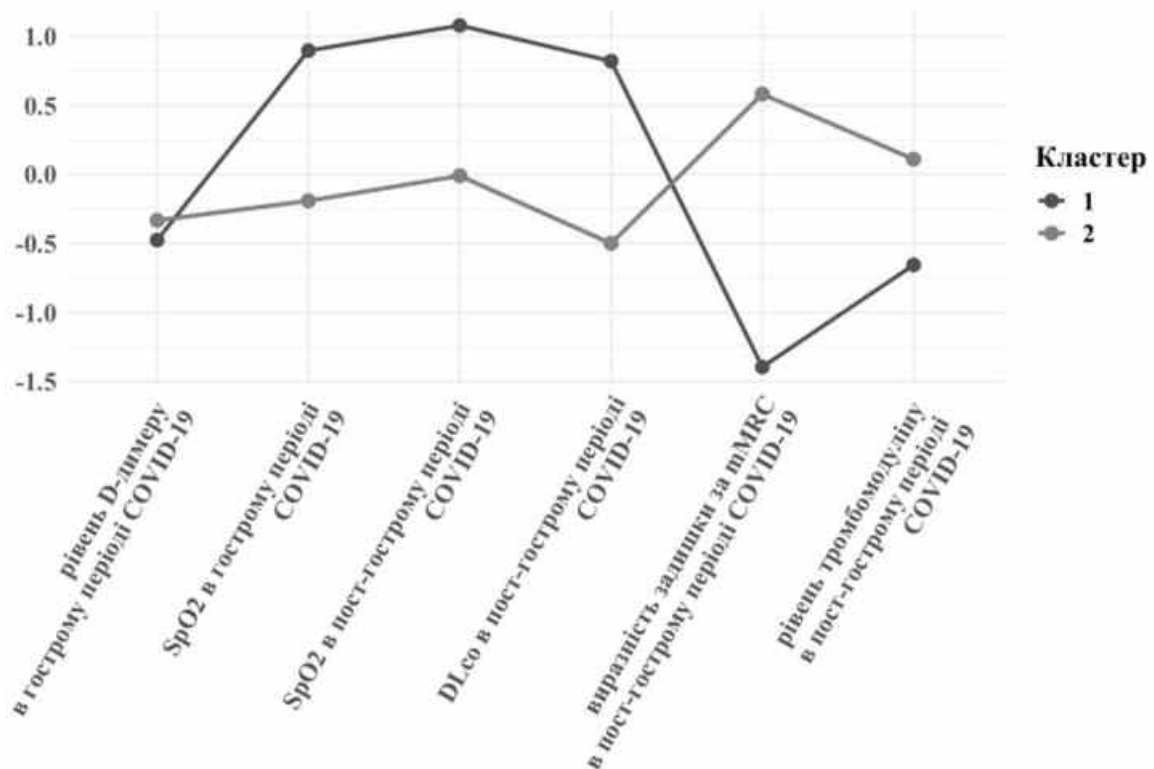


Рис. 4.4. Кластери осіб основної групи за клінічними, лабораторними й інструментальними параметрами (показники стандартизовані)

Проведений кластерний аналіз показав, що низький рівень тромбомодуліну в ранньому пост-гострому періоді COVID-19 характерний для пацієнтів, у яких гострий період хвороби характеризувався більш легким перебігом (з більш високим рівнем сатурації крові киснем та менш вираженою активністю фібринолізу (за рівнем D-димеру)). При цьому в ранньому пост-гострому періоді хвороби рівень сатурації крові киснем не був порушений,

задишка була менш виразною, а дифузійна здатність легень – кращою (кластер 1). Натомість, високий рівень тромбомодуліну в ранньому пост-гострому періоді хвороби характерний для пацієнтів, у яких гострий період хвороби характеризувався більш тяжким перебігом (з нижчим рівнем сатурації крові киснем та більш вираженою активністю фібринолізу (за рівнем D-димеру)). При цьому в ранньому пост-гострому періоді хвороби рівень сатурації крові киснем був зниженим, задишка – більш виразною, а дифузійна здатність легень у пост-гострому періоді хвороби – порушеною (кластер 2).

4.3. Вплив клініко-анамнестичних та лабораторних показників на ендотеліальну функцію в ранньому пост-гострому періоді COVID-19

З метою поглибленого розуміння поєданого впливу клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних показників на рівень тромбомодуліну в плазмі периферичної крові були визначені рівні цих показників у кожному кластері. До кластеру 1 увійшла 21 (41,2 %) особа основної групи (вік – 62,0 (52,0; 68,0) років, чоловіків – 11 (52,4 %), жінок – 10 (47,2 %)), до кластеру 2 – 30 (58,8 %) осіб основної групи (вік – 57,5 (44,3; 64,8), чоловіків – 16 (53,3 %), жінок – 14 (46,7 %)). Кластери були співставними за віком і статтю ($p=0,236$ та $0,952$ відповідно). Артеріальна гіпертензія в анамнезі була визначена у 11 (52,4 %) осіб кластеру 1 і 13 (43,3 %) осіб кластеру 2 ($p=0,524$), гіпертензивна терапія інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II – у 10 (47,6 %) осіб кластеру 1 і 10 (33,3 %) осіб кластеру 2 ($p=0,304$). Статини приймали хворих 9 (42,9 %) хворих кластеру 1 і 10 (33,3 %) хворих кластеру 2 ($p=0,489$).

Клінічний стан хворих у ранньому пост-гострому періоді хвороби між кластерами достовірно відрізнявся (табл. 4.3). Як показав індивідуальний аналіз, у хворих, що склали кластер 1, переважала задишка виразністю 1 або 2 бали за шкалою mMRC, тоді як у хворих, що склали кластер 2, – задишка виразністю 2 або 3 бали за шкалою mMRC (рис. 4.5, $p=0,001$).

Таблиця 4.3

**Рівні клінічних показників у ранньому пост-гострому періоді
COVID-19 у кластерах хворих, Me (25 %; 75 %)**

№ з/п	Показники	Кластери		p
		1 (n = 21)	2 (n = 30)	
1.	Виразність задишки за шкалою mMRC, кількість балів	1,0 (1,0; 2,0)	2,5 (2,0; 3,0)	0,001
2.	Рівень SpO ₂ , %	97,0 (96,0; 97,0)	95,0 (93,3; 95,0)	0,001
3.	ЧДР, за хвилину	16,0 (16,0; 17,0)	18,0 (16,0; 20,0)	0,001
4.	ЧСС, за хвилину	72,0 (72,0; 80,0)	88,0 (79,0; 90,0)	0,001
5.	САТ, мм рт. ст.	130,0 (120,0; 140,0)	130,0 (130,0; 133,8)	0,733
6.	ДАТ, мм рт. ст.	80,0 (70,0; 85,0)	80,0 (70,0; 85,0)	0,986

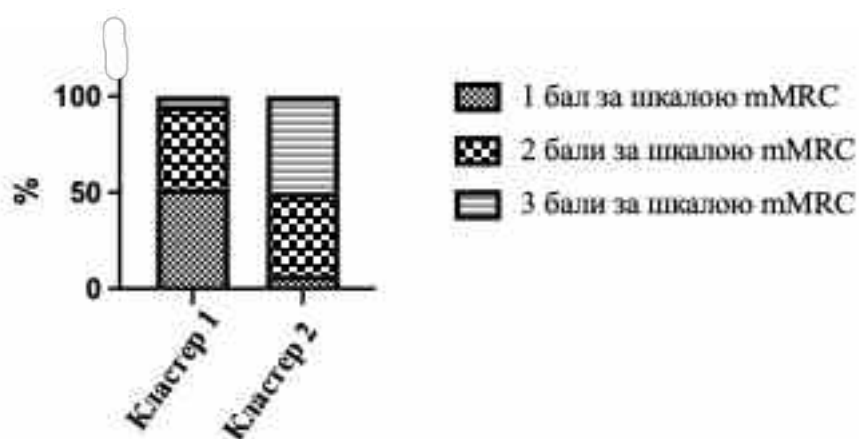


Рис. 4.5. Виразність задишки в ранньому пост-гострому періоді COVID-19 у кластерах хворих основної групи

Таким чином, пацієнти з невираженою задишкою в ранньому пост-гострому періоді COVID-19 (що відповідає 1 балу за шкалою mMRC), мають здебільшого низький рівень тромбомодуліну в плазмі периферичної крові; хворі з вираженою задишкою в ранньому пост-гострому періоді COVID-19 (що

відповідає 3 балам за шкалою mMRC) – високий рівень тромбомодуліну, що відображає тяжкість стану пацієнтів, яка може бути обумовлена порушенням ендотеліальної функції. Хворі з помірно вираженою задишкою в ранньому пост-гострому періоді COVID-19 (що відповідає 2 балам за шкалою mMRC) можуть мати як низький, так і підвищений рівень тромбомодуліну в плазмі периферичної крові, що, імовірно, є відображенням інших процесів.

Аналіз результатів пульсоксиметрії, проведеної в ранньому пост-гострому періоді COVID-19, показав, що рівень SpO_2 у всіх осіб кластеру 1 був нормальним і становив $\geq 95\%$, тоді як у 13 (43,3 %) осіб кластеру 2 цей показник був знижений і становив $<95\%$ ($p=0,005$).

У перебігу гострого періоду COVID-19, залежно від приналежності пацієнтів до певного кластеру, спостерігалися як виразні, так і статистично незначущі відмінності (табл. 4.4). Зокрема, у пацієнтів, що мали низький рівень тромбомодуліну в ранньому пост-гострому періоді COVID-19, дихальна недостатність у гострому періоді хвороби (за рівнем SpO_2) була відсутньою або менш виразною порівняно з хворими, що мали високий рівень тромбомодуліну в ранньому пост-гострому періоді хвороби, у яких була виразна дихальна недостатність в гострому періоді хвороби.

Підвищення рівня D-димеру понад лабораторне референсне значення (500 мкг/л) у гострому періоді COVID-19 було визначено у 4 (19,0 %) осіб кластеру 1 і 20 (66,7 %) осіб кластеру 2 ($p=0,001$). Таким чином, активність фібринолізу в гострому періоді хвороби була значно виразнішою у хворих, що склали кластер 2, порівняно з кластером 1. Натомість, виразність запалення в пост-гострому періоді була співставною між кластерами 1 і 2: рівень СРП був підвищеним у 2 (9,5 %) осіб кластеру 1 і у 7 (23,3 %) осіб кластеру 2 ($p=0,203$). Натомість, порушення коагуляції у ранньому пост-гострому періоді частіше зустрічалися в кластері 2, де підвищення рівня фібриногену було виявлено у 5 (16,7 %) осіб, тоді як у всіх осіб кластеру 1 рівень фібриногену знаходився в межах норми. Тромбоцитоз був виявлений у 1 (4,7 %) особи кластеру 1 й у 1 (3,3 %) особи кластеру 2 ($p=0,796$), а тромбоцитопенія у була відсутня в обох кластерах.

Таблиця 4.4

**Рівні показників, що характеризують перебіг гострого періоду
COVID-19, у кластерах хворих, Ме (25 %; 75 %)**

№ з/п	Показники	Кластери		p
		1 (n = 21)	2 (n = 30)	
1.	SpO ₂ , %	94,0 (90,0; 95,0)	76,5 (63,5; 81,5)	0,001
2.	Площа ураження легень, %	30,0 (22,5; 42,5)	80,0 (35,5; 80,0)	0,001
3.	Кількість тромбоцитів, Г/л	252,0 (191,0; 259,0)	264,0 (185,0; 351,0)	0,209
4.	Рівень фібриногену, г/л	4,0 (4,0; 4,0)	4,0 (3,8; 5,0)	0,962
5.	Рівень СРП, мг/мл	12,0 (5,0; 86,0)	40,5 (16,3; 96,0)	0,059
6.	Рівень D-димеру, мкг/л	330,0 (240,0; 500,0)	680,0 (405,0; 3380,7)	0,006

Встановлено, що середньо-тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19 найчастіше спостерігався у пацієнтів, що склали кластер 1, тоді як критичний перебіг найчастіше спостерігався у осіб, що склали кластеру 2 (рис. 4.7, $p=0,001$). Водночас пацієнти з тяжким перебігом хвороби увійшли як до кластеру 1, так і до кластеру 2.

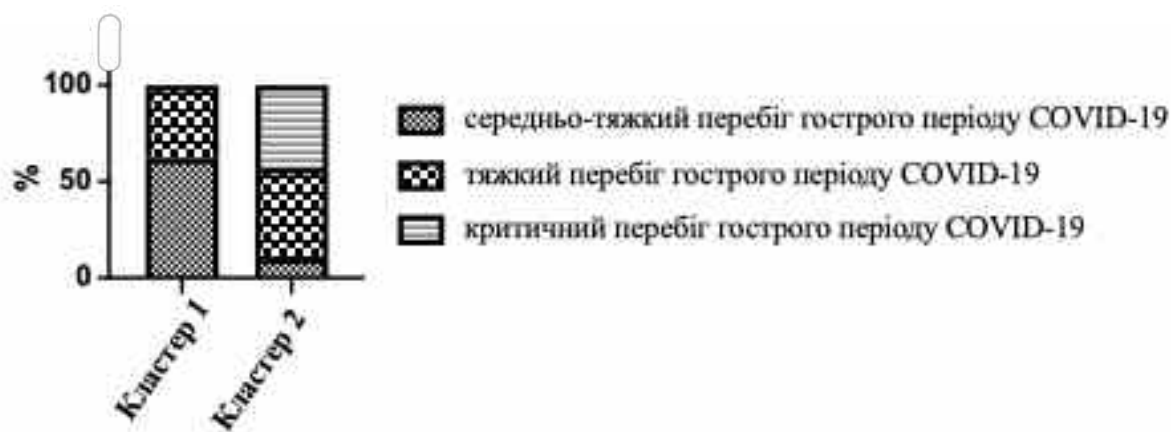


Рис. 4.6. Тяжкість перебігу гострого періоду COVID-19 у кластерах хворих основної групи

Виявлені закономірності клінічних характеристик хворих залежно від належності до кластеру зберігалися й при аналізі дифузійної здатності легень у ранньому пост-гострому періоді хвороби (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Рівні показників дифузійної здатності легень у ранньому пост-гострому періоді COVID-19 у кластерах хворих, Me (25 %; 75 %)

№ з/п	Показники	Кластери		p
		1 (n = 21)	2 (n = 30)	
1.	DL _{CO} , % належного	78,0 (71,0; 85,0)	51,5 (36,5; 62,8)	0,091
2.	K _{CO} , % належного	89,0 (80,0; 94,0)	74,5 (64,0; 86,5)	0,091
3.	Va, % належного	90,0 (85,0; 101,0)	69,0 (54,8; 80,5)	0,091

У хворих, що склали кластер 1, дифузійна здатність легень або зовсім не була порушена, або мали місце її легкі порушення, тоді як у хворих кластеру 2 порушення дифузійної здатності легень широко варіювали (рис. 4.7). Таким чином, якщо хворі з нормальною дифузійною здатністю легень ($DL_{CO} \geq 80\%$) можуть бути віднесені лише до кластеру хворих з нижчим рівнем

тромбомодуліну, а хворі з помірно або значно зниженою дифузійною здатність легень ($DL_{CO} < 60 \%$) – до кластеру хворих з вищим рівнем тромбомодуліну, то хворі з легким зниженням дифузійної здатності легень ($DL_{CO} = 60-79 \%$) можуть належати як до кластеру 1, так і до кластеру 2.

Зниження дифузійної здатності легень у 5 (23,8 %) осіб кластеру 1 відбулося за рахунок погіршення проникності альвеоло-капілярної мембрани (за рівнем K_{CO}), у 1 (4,8 %) – за рахунок зменшення альвеолярного об'єму (за рівнем V_a), у решти 6 (28,6 %) осіб підгрупи 1 – за рахунок рівномірного порушення обох компонентів, яке, втім, було слабо вираженим. Тоді як у кластері 2 зниження DL_{CO} за рахунок погіршення проникності альвеоло-капілярної мембрани (за рівнем K_{CO}) було визначене у 8 (26,7 %) осіб, за рахунок зменшення альвеолярного об'єму (за рівнем V_a) – у 13 (43,3 %) осіб, за рахунок рівномірного порушення обох компонентів – у 8 (26,7 %) осіб. Таким чином, у кластері 2 дещо частіше спостерігалось порушення дифузійної здатності легень за рахунок зниження альвеолярного об'єму ($p=0,079$).

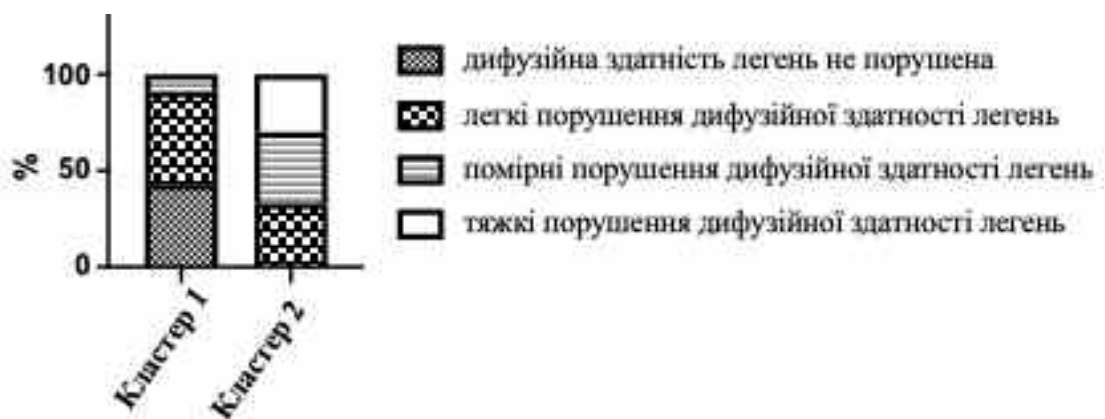


Рис. 4.7. Ступені порушення дифузійної здатності легень у кластерах хворих основної групи

При аналізі лабораторних показників, що відображають процеси запалення, коагуляції та фібринолізу в ранньому пост-гострому періоді COVID-19, достовірні відмінності між кластерами виявлені не були (табл. 4.6). Таким чином, рівні лабораторних показників, що характеризують виразність запалення

й фібринолізу та стан системи коагуляції, не пов'язані зі станом ендотеліальної функції в ранньому пост-гострому періоді COVID-19.

Таблиця 4.6

**Рівні лабораторних показників у ранньому пост-гострому періоді
COVID-19 у кластерах хворих, Me (25 %; 75 %)**

№ з/п	Показники	Кластери		p
		1 (n = 21)	2 (n = 30)	
1.	Кількість тромбоцитів, Г/л	239,0 (215,0; 268,0)	286,0 (204,0; 312,0)	0,159
2.	Рівень фібриногену, г/л	3,3 (2,9; 3,9)	3,7 (2,9; 4,2)	0,366
3.	Рівень СРП, мг/мл	3,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 5,0)	0,268
4.	Рівень D-димеру, мкг/л	325,3 (160,6; 475,0)	369,0 (235,0; 484,3)	0,406

Середні значення маркерів ендотеліальної функції залежно від приналежності до кластеру кластеру наведені в табл. 4.7. Рівні тромбомодуліну в кластері 1 коливалися від 375,1 до 1101 пг/мл, в кластері 2 – від 558,4 до 1658 пг/мл. При порівнянні з показниками контрольної групи рівень тромбомодуліну в кластері 2 був достовірно вищим, тоді як в кластері 1 – не відрізнявся (див. табл. 4.3). Рівні тромбомодуліну, нижчі за точку відсікання 635 пг/мл (див. підрозділ 4.1), були визначені приблизно у половини хворих (11 (52,4 %) осіб), що склали кластер 1, проте лише у 2 (6,7 %) хворих, що склали кластер 2 (p=0,001).

Рівні показників ендотеліальної функції в ранньому пост-гострому періоді COVID-19 у кластерах хворих, Me (25 %; 75 %)

№ з/П	Показники	Кластери		Контрольна група (n = 10)	p
		1 (n = 21)	2 (n = 30)		
1.	Рівень тромбомодуліну, пг/мл	619,3 (483,7; 828,7)	831,6 (686,4; 995,7)	451,7 (349,3; 662,8)	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-к}=0,077$ $p_{2-к}=0,001$
2.	Рівень ендотеліну-1, пг/мл	12,7 (8,3; 17,4)	13,5 (8,3; 17,6)	12,3 (8,6; 15,7)	$p_{1-2}=0,977$ $p_{1-к}=0,863$ $p_{2-к}=0,889$

Таким чином, на рівень розчинного тромбомодуліну в плазмі периферичної крові хворих, що перенесли COVID-19, у ранньому пост-гострому періоді хвороби залежить від тяжкості стану хворих та виразності фібринолізу в гострому періоді COVID-19, а також відображає клінічний статус пацієнтів та корелює з дифузійною здатністю легень у ранньому пост-гострому періоді хвороби.

Узагальнення результатів дослідження

Для вивчення ендотеліальної функції в ранньому пост-гострому періоді COVID-19 у осіб, що перенесли COVID-19, були використані два лабораторних маркера: рівні тромбомодуліну та ендотеліну-1 в плазмі та сироватці периферичної крові відповідно.

Показано, що у більшості хворих у ранньому пост-гострому періоді формується ендотеліальна дисфункція, оцінити яку можна за рівнем тромбомодуліну в плазмі периферичної крові. Натомість рівень ендотеліну-1 в сироватці периферичної крові не відображає стан ендотеліальної функції в ранньому пост-гострому періоді COVID-19.

Оскільки рівні тромбомодуліну були вищими за порогові значення не лише у переважної більшості хворих кластеру 2, але й у половини хворих кластеру 1, це свідчить про те, що розвиток ендотеліальна дисфункція може розвиватися й у хворих з більш сприятливим перебігом COVID-19. Виходячи з цього, нами був розроблений алгоритм визначення групи ризику щодо розвитку ендотеліальної дисфункції після перенесеної COVID-19.

Матеріали розділу викладені в наступних виданнях:

1. Перцева ТО, Габшидзе НО. Залежність рівня ендотеліну-1 у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19), від особливостей перебігу гострого й пост-гострого періодів. Астма та алергія. 2023;4;5-11. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-1-5-12.
2. Habshydz N, Pertseva T, Konopkina L, Hyba Y, Krykhtina M. COVID-19 as endothelial dysfunction trigger. Eur Respir Journal. 2023;62(67):5056. DOI: [10.1183/13993003.congress-2023.PA2060](https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA2060).
3. Habshydz N, Pertseva T, Konopkina L, Myronenko O. Prediction of endothelial dysfunction after COVID-19. In: XI International Workshop on Lung Health: new scenarios. Abstract Book. 2024 Jan 18-20; Seville, Spain. URL: <https://lung-health.org/2024/wp-content/uploads/2024/01/AbstractBook.pdf> (дата звернення: 11.04.2025).

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ВЕНОЗНИХ ТРОМБОЕМБОЛІЙ У ОСІБ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ НА ТЛІ COVID-19 ТА ДОЦІЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ

Відомо, що тривала іммобілізація, яка супроводжує перебування хворого в стаціонарі, значно підвищує ризики виникнення ВТЕ не лише в період госпіталізації, але й після його завершення. Проте, оскільки вагомим фактором патогенезу COVID-19 визнані імунотромбоз [37], гіперкоагуляційний стан [коноп] та ендотеліальна дисфункція [30], що можуть спостерігатися і в пост-гострому періоді хвороби, перенесена інфекція SARS-CoV-2 може спричиняти додаткові ризики.

Відсутність широкомасштабних рандомізованих досліджень у перші роки пандемії COVID-19 зумовила значну варіативність підходів до застосування антикоагулянтної терапії в постгострому періоді захворювання. Саме тому одним з актуальних завдань є обґрунтування тривалості антикоагулянтної терапії, особливо для пацієнтів, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду хвороби.

5.1. Фактори, що вплинули на розвиток венозних тромбоемболій у пост-гострому періоді COVID-19 у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19

За період спостереження ВТЕ (зокрема, ТЕЛА) були діагностовані у 7 (9,3 %) осіб основної групи (вік – 58,0 (46,5; 59,5) років, чоловіків – 5 (71,4 %), жінок – 2 (28,6 %)). Усі вони перенесли гострий період COVID-19 тяжкого або критичного перебігу. Таким чином, хворі основної групи, що перенесли середньо-тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19, були виключені з подальшого статистичного аналізу.

Хворі, що перенесли ВТЕ у ранньому пост-гострому періоді COVID-19, були госпіталізовані протягом гострого періоду хвороби, проте тромботичні події у цих хворих мали місце вже після завершення стаціонарного лікування, зокрема, на 49,0 (38,5; 60,0) день після появи перших проявів COVID-19, що відповідало 11,0 (10,0; 28,5) дням після завершення стаціонарного лікування.

Для визначення факторів, що вплинули на розвиток ВТЕ у хворих пост-гострому періоді COVID-19, була побудована модель пропорційних ризиків Кокса методом уніваріантного аналізу. Результати статистичного аналізу представлені в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Фактори ризику виникнення ВТЕ у пост-гострому періоді COVID-19 за пропорційною моделлю ризиків Кокса

№ з/п	Показники	HR	95 % ДІ	p
Клініко-лабораторні показники в гострому періоді COVID-19				
1.	Тяжкість перебігу: тяжкий vs критичний	0,37	0,04; 3,11	0,37
2.	Температура тіла, °C	1,94	0,33; 11,50	0,46
3.	Мінімальний рівень SpO ₂ , %	1,06	0,98; 1,15	0,15
4.	Кількість тромбоцитів у периферичній крові, Г/л	0,99	0,98; 1,07	0,19
5.	Рівень фібриногену у периферичній крові, г/л	1,04	0,94; 1,11	0,56
6.	Рівень СРП у периферичній крові, мг/мл	0,99	0,97; 1,01	0,12
7.	Рівень D-димеру у периферичній крові, мкг/л	1,00	0,99; 1,00	0,35
8.	Тривалість госпіталізації, дні	0,85	0,72; 1,00	0,06
Анамнестичні показники				

9.	Куріння: відсутність vs активні курці (включно з экс-курці)	0,46	0,28; 1,47	0,33
10.	Серцево-судинна патологія: відсутність vs наявність	1,16	0,26; 5,19	0,84
11.	Дизліпідемія: відсутність vs наявність	0,86	0,19; 3,84	0,84
Клінічні показники у пост-гострому періоді COVID-19				
12.	Виразність задишки за mMRC:			
	Незначна (1 бал) vs помірна (2 бали) або виразна (3 бали)	0,15	0,03; 0,67	0,02
	Незначна (1 бал) або помірна (3 бали) vs виразна (3 бали)	1,06	0,24; 4,76	0,94
13.	Тривалість антикоагулянтної терапії, дні	18,5	3,52; 37,49	0,012
14.	ІМТ	0,99	0,85; 1,16	0,91
15.	SpO ₂ , %	1,24	0,80; 1,93	0,34
16.	ЧСС за хвилину	0,99	0,89; 1,09	0,78
17.	ЧД за хвилину	0,88	0,59; 1,31	0,52
18.	САТ, мм рт. ст.	0,96	0,88; 1,06	0,44
19.	ДАТ, мм рт. ст.	0,98	0,87; 1,09	0,66
Лабораторні показники в пост-гострому періоді COVID-19				
20.	Кількість тромбоцитів, Г/л	1,0	0,99 - 1,0	0,42
21.	Рівень фібриногену, г/л	1,54	0,68 - 3,10	0,34
22.	Рівень СРП, мг/мл	1,12	0,96; 1,30	0,15
23.	Рівень D-димеру, мкг/л	1,0	0,99; 1,0	0,48
Показники дифузійної здатності легень у пост-гострому періоді COVID-19				
24.	DL _{co} , % належного	1,0	0,96; 1,04	0,88
25.	K _{co} , % належного	1,02	0,97; 1,07	0,46
26.	V _a , % належного	0,98	0,94; 1,03	0,45

Таким чином, два фактори (наявність помірної або виразної задишки в ранньому пост-гострому періоді COVID-19 (що відповідає 2 або 3 балам за

шкалою mMRC) та тривалість антикоагулянтної терапії) продемонстрували вплив на збільшення ризику розвитку ВТЕ у пост-гострому періоді COVID-19.

Щоб оцінити спільний вплив цих двох факторів на розвиток тромботичних подій, була побудована регресійна модель Кокса. Встановлено, що обмеження антикоагулянтної терапії гострим періодом хвороби (до завершення перших 4 тижнів хвороби) достовірно підвищує ризик ВТЕ в пост-гострому періоді COVID-19 (HR = 14,97 (95 % ДІ 2,37; 94,38); $p = 0,004$). Водночас вираженість задишки в пост-гострому періоді хвороби (≥ 2 балів за шкалою mMRC) не продемонструвала статистично значущого впливу на ризик ВТЕ у пост-гострому періоді хвороби (HR = 1,66 (95% ДІ 0,31; 9,07), $p = 0,556$).

Виявлені закономірності можна оцінити наступним чином: антикоагулянтна терапія, застосована не лише в гострому, але й у пост-гострому періоді COVID-19 (після завершення перших 4 тижнів хвороби) нівелює вплив виразності на розвиток ВТЕ патологічних процесів, що зумовлюють задишку в пост-гострому періоді хвороби. Зокрема, це порушення стану респіраторної та серцево-судинної системи [102]. Натомість при обмеженні антикоагулянтної терапії гострим періодом хвороби (до завершення 4 тижнів від появи перших проявів COVID-19) навіть при слабко виражених порушеннях параметрів дихальної і серцево-судинної системи та, відповідно, слабко вираженій задишці, ризику зберігаються.

5.2. Вплив тривалості антикоагулянтної терапії на виникнення ВТЕ у ранньому пост-гострому періоді COVID-19 у осіб, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду хвороби

49 осіб основної групи, що мали тяжкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19, для подальшого аналізу були розподілені на дві підгрупи. До підгрупи 2_{AK+} був включений 41 (83,7 %) пацієнт (вік – 59,0 (47,0; 67,0), чоловіків – 23 (56,1 %), жінок – 18 (43,9 %)), що продовжував отримувати антикоагулянти і в пост-гострому періоді хвороби, прийом яких був розпочатий у гострому періоді хвороби. Зокрема, ці хворі отримували пероральний антикоагулянт

ривароксабан (по 20 мг щоденно) до 70,0 (60,0; 100,0) дня хвороби, що відповідало 56,0 (36,0; 88,0) дням антикоагулянтної терапії. 23 (56,1 %) особи підгрупи 2_{AK+} були чоловічої статі, 18 (43,9 %) – жіночої, вік хворих становив 59,0 (47,0; 67,0) років.

8 осіб основної групи, що мали тяжкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19 припинили прийом препаратів на етапі виписки зі стаціонару (на 26,0 (22,0; 28,0) день від початку хвороби, що відповідало 13,0 (11,5; 13,0) дням антикоагулянтної терапії). Вони склали підгрупу 2_{AK-} (вік – 59,0 (49,8; 64,0), чоловіків – 3 (37,5 %), жінок – 5 (62,5 %)). Підгрупи були співставними за віком і статтю.

Перебіг гострого періоду COVID-19 у осіб підгруп 2_{AK+} і 2_{AK-} значно відрізнявся. Так, у підгрупі 2_{AK+} 26 (63,4 %) пацієнтів мали тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19 і 15 (36,6 %) пацієнтів – критичний, тоді як у підгрупі 2_{AK-} всі 8 (100,0 %) мали тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19. У хворих підгрупи 2_{AK+} дихальна недостатність була більш тяжкою (за мінімальним рівнем SpO₂ в гострому періоді хвороби), більш виразним був і процес запалення (за рівнем СРП в гострому періоді хвороби), тоді як виразність коагулопатії була співставною (за рівнем D-димеру й фібриногену та кількістю тромбоцитів). Показники представлені в таблиці 5.2.

На момент огляду у пост-гострому періоді хвороби суб'єктивний стан пацієнтів підгрупи 2_{AK+} також був більш тяжким порівняно з підгрупою 2_{AK-} за рахунок виразності задишки (рис. 5.1). Зокрема, виразність даного симптому за шкалою mMRC у хворих підгрупи 2_{AK-} відповідала 1 або 2 балам, тоді як близько половини хворих підгрупи 2_{AK+} скаржилися на задишку, що відповідала 3 балам за шкалою mMRC ($p<0,01$) (рис. 5.1.) З іншого боку, розповсюдженість скарг на кашель була співставною в обох підгрупах (10 (24,4 %) осіб підгрупи 2_{AK+} та 3 (37,5 %) осіб підгрупи 2_{AK-}, $p=0,442$), як і скарг на прискорене серцебиття (34 (82,9 %) осіб підгрупи 2_{AK+} та 6 (75,0 %) осіб підгрупи 2_{AK-}, $p=0,596$).

Рівні клініко-лабораторних показників у гострому періоді COVID-19 у осіб основної групи, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду хвороби, Me (25 %; 75 %)

№ з/П	Показники	Підгрупи обстежених		p
		підгрупа 2 _{AK+} (n=41)	підгрупа 2 _{AK-} (n=8)	
1.	Мінімальний рівень SpO ₂ , %	77,0 (78,0; 82,0)	88,5 (81,5; 91,3)	0,006
2.	Кількість тромбоцитів у периферичній крові, Г/л	252,5 (158,5; 331,5)	185,5 (175,5; 369,5)	0,858
3.	Рівень фібриногену у периферичній крові, г/л	4,0 (3,8; 4,1)	4,0 (3,6; 4,0)	0,301
4.	Рівень СРП у периферичній крові, мг/мл	55,0 (24,0; 96,0)	13,0 (10,5; 27,0)	0,002
5.	Рівень D-димеру у периферичній крові, мкг/л	650,0 (400,0; 2474,0)	707,5 (327,5; 789,2)	0,442

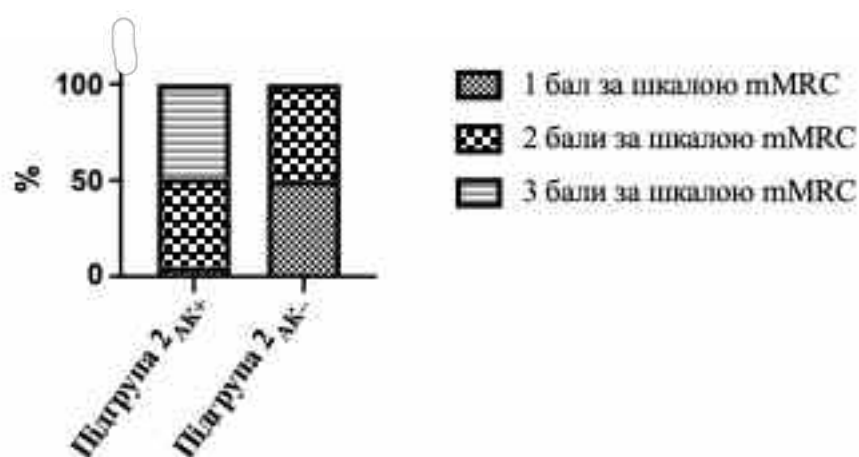


Рис. 5.1. Виразність задишки у пост-гострому періоді COVID-19 у хворих, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19

Аналіз показників об'єктивного статусу в пост-гострому періоді COVID-19 представлений в табл. 5.3. Для пацієнтів підгрупи 2_{AK+} характерною була більша гетерогенність клінічних показників: так, рівень SpO_2 в підгрупі 2_{AK+} варіював від 89 % до 98 % і був зниженим (< 95 %) у 16 (39,0 %) хворих, тоді як у підгрупі 2_{AK-} рівень SpO_2 знаходився в межах норми (>95 %) у всіх 8 (100,0 %) осіб. Показники ЧДР і ЧСС характеризувалися значно меншою варіабельністю в обох підгрупах. Проте якщо в підгрупі 2_{AK-} показники ЧСС і ЧДР були в межах норми у всіх 8 (100,0 %) осіб, тоді як у підгрупі 2_{AK+} показник ЧДР становив 22–25 за хвилину у 4 (9,8 %) осіб, а у 7 (17,1 %) осіб показник ЧСС – 94–106 за хвилину у 7 (17,1 %) осіб, що виходило за межі норми.

Варіабельність рівнів СРП і D-димеру була значно більшою у підгрупі 2_{AK+} порівняно з підгрупою 2_{AK-} , хоча достовірної різниці між групами виявлено не було. Так, рівень СРП у підгрупі 2_{AK-} був підвищеним лише у одного (12,5 %) хворого і становив 9 мг/мл, тоді як у підгрупі 2_{AK+} – у 10 (24,4 %) хворих і коливався від 7,5 до 18 мг/мл. Рівень D-димеру в підгрупі 2_{AK-} був підвищеним теж лише у одного (12,5 %) хворого (у якого також був підвищеним рівень СРП) і становив 713 мг/мл, у підгрупі 2_{AK+} – у 10 (24,4 %) хворих (одночасне підвищення СРП і D-димеру – у двох (4,9 %) хворих підгрупи 2_{AK+}). Слід зазначити, що у всіх трьох хворих з одночасним підвищенням рівнім СРП і D-димеру в у ранній пост-гострий період хвороби (на 60,0 (35,0; 60,0) день хвороби) сталися тромботичні події (ВТЕ).

**Рівні клініко-лабораторних та інструментальних показників у
гострому періоді COVID-19 у осіб основної групи, що перенесли тяжкий
або критичний перебіг гострого періоду хвороби, Ме (25 %; 75 %)**

№ з/п	Показник	Підгрупи обстежених		p
		Підгрупа 2 _{AK+} (n=41)	Підгрупа 2 _{AK-} (n=8)	
1.	ІМТ	27,5 (25,8; 30,1)	26,4 (25,0; 28,3)	0,413
2.	ЧДР, за хвилину	18,0 (16,0; 20,0)	16,0 (16,0; 16,5)	0,046
3.	ЧСС, за хвилину	84,0 (78,0; 88,0)	83,0 (75,0; 86,5)	0,488
4.	САТ, мм рт. ст.	130,0 (130,0; 130,0)	130,0 (120,0; 140,0)	0,873
5.	ДАТ, мм рт. ст.	80,0 (80,0; 80,0)	80,0 (80,0; 82,5)	0,984
6.	SpO ₂ , %	95,0 (94,0; 95,0)	95,5 (95,0; 97,0)	0,02
7.	Кількість тромбоцитів, Г/л	236,0 (189,0; 289,0)	260,0 (244,0; 283,0)	0,65
8.	Рівень фібриногену, г/л	3,6 (2,9; 4,2)	3,2 (3,1; 3,5)	0,48
9.	Рівень СРП, мг/мл	4,0 (3,0; 7,9)	3,5 (2,3; 4,0)	0,25
10.	Рівень D-димеру, мкг/л	400,0 (235,0; 805,3)	385,0 (380,0; 419,0)	0,93
11.	DLco, % належного	63,5 (51,5; 71,0)	56,0 (45,0; 63,0)	0,18
12.	Kco, % належного	78,0 (72,5; 78,8)	75,0 (77,0; 77,4)	0,84
13.	Va, % належного	82,0 (76,3; 80,9)	70,0 (60,0; 85,0)	0,19

Незважаючи на те, що перебіг гострого й пост-гострого періодів COVID-19 у підгрупі 2_{AK-} був більш легким порівняно з підгрупою 2_{AK+}, у підгрупі 2_{AK+} частота ВТЕ була значно більшою: ТЕЛА були діагностовані у 5 (62,5 %) осіб підгрупи 2_{AK-} і лише у 2-х (4,9 %) осіб підгрупи 2_{AK+} (p=0,001). У підгрупі 2_{AK-} клінічні ознаки ВТЕ виникли в період з 43-го по 60-й дні від початку COVID-19,

зокрема, на 43-й, 47-й, 49-й, 53-й та 60-й дні, а у хворих підгрупи 2_{AK+} – на 38-й та 75-й дні від появи перших симптомів COVID-19.

За побудованими нами кривими Каплан-Мейєра було встановлено достовірне підвищення ризику розвитку ВТЕ у осіб підгрупи 2_{AK-} порівняно з особами підгрупи 2_{AK+} (HR=17,4 (95 % ДІ 1,9 – 62,0), log-rank test=0,001) (рис. 5.2).

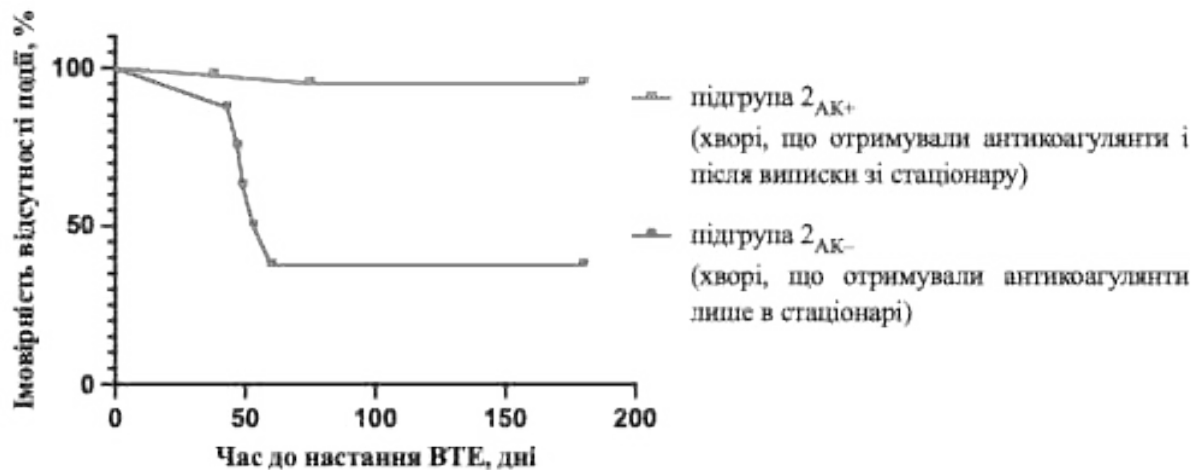


Рис. 5.2. Кумулятивна частота розвитку ВТЕ в пост-гострому періоді у осіб підгрупи 2

Таким чином, раннє (до завершення перших 4 тижнів хвороби) припинення застосування антикоагулянтів хворими на COVID-19 тяжкого або критичного перебігу у гострому періоді хвороби призводить до підвищення ризику розвитку ВТЕ у пост-гострому періоді. Останнє обґрунтовує необхідність продовження антикоагулянтної терапії таким хворим незалежно від рівнів показників гемокоагуляції, запалення й фібринолізу у гострому й пост-гострому періодах хвороби. Незважаючи на те, що задишка, еквівалентна 2 або 3 балам за шкалою mMRC, була визначена як достовірний фактор ризику розвитку ВТЕ у пост-гострому періоді хвороби, продовження антикоагулянтної терапії рекомендовано і хворим з невираженою задишкою (1 бал за mMRC) у ранньому пост-гострому періоді хвороби, оскільки без застосування антикоагулянтів у

термін понад 4 тижні від початку хвороби ризику розвитку ВТЕ у цих хворих залишаються підвищеними.

5.3. Аналіз випадків ВТЕ в пост-гострому періоді COVID-19 у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19

У 5 осіб з ВТЕ, що не отримували антикоагулянтну терапію після завершення гострого періоду хвороби (з підгрупи 2_{АК-}), перші прояви ТЕЛА з'явилися гостро і супроводжувалися клінічною картиною, що прийнятно вважати класичною: підвищенням температури тіла понад 38 °С, раптовим посиленням задишки, появою кашлю з виділенням мокротиння та болем у грудній клітці. У 3-х осіб кашель супроводжувався кровохарканням.

Після виникнення симптомів пацієнти звернулися до приймального відділення лікарні й були госпіталізовані. У 4 (80,0 %) хворих загальний стан був середнього ступеня тяжкості, тоді як у 1 (20,0 %) хворого – тяжким. Свідомість у всіх хворих була ясною, вони були доступні продуктивному контакту. Показник ЧСС у цих хворих на момент госпіталізації становив 105 (95; 115) уд/хв, показник ЧД – 22 (20; 23) за хвилину. Рівень АТ у всіх хворих був понад 90/60 мм рт. ст., САТ становив 120,0 (105,0; 120,0) мм рт. ст., ДАТ – 80,0 (70,0; 80,0) мм рт. ст.. У 2 (40,0 %) хворих СРП був у межах нормальних значень, у решти 3 (60,0 %) хворих становив відповідно 15,0; 25,0 і 49,0 мг/мл. Рівень D-димеру був підвищеним у всіх 5 (100,0 %) хворих і коливався в межах від 1022,0 до 2630,0 мкг/л. Показники загального і біохімічного аналізів крові, а також коагулограми також знаходилися в межах нормальних значень

Згідно з тогочасними рекомендаціями МОЗ України щодо діагностики і лікування ТЕЛА ці хворі становили когорту невисокого ризику ранньої смертності [Нетяженко ВЗ]. Відповідно, невідкладне проведення тромболізису цим хворим не було показаним. Проте, оскільки за шкалою оцінки клінічної імовірності (критерії Велса) імовірність ТЕЛА була високою, цим хворим було показано проведення КТ-ангіографії, за результатами якої була діагностована ТЕЛА дрібних гілок на сегментарному та субсегментарному рівнях (в одному

випадку – також на рівні легеневої артерії верхньої частки правої легені) . У 4 (80,0 %) випадків ураження було двобічним, а у 1 (20,0 %) пацієнта сформувалася правобічна верхньодольова інфаркт-пневмонія.

Пацієнти отримували консервативне лікування низькомолекулярними гепаринами у високих дозуваннях (1 мг/кг еноксапарину підшкірно двічі на добу). За період лікування в стаціонарі стан хворих покращився, вони були виписані з лікарні і після виписки продовжували отримувати пероральні антикоагулянти тривало під наглядом сімейного лікаря.

Нижче наводимо клінічний випадок, що демонструє розвиток ТЕЛА дрібних гілок у хворого, що переніс тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19, але не отримував антикоагулянтну терапію у пост-гострому періоді COVID-19.

Пацієнт Т., 49 років, звернувся до приймального відділення лікарні зі скаргами на задишку при незначному фізичному навантаженні, підвищення температури тіла до 38°C, біль у грудній клітці в нижніх відділах обабіч, кашель з виділенням мокротиння з прожилками крові.

З анамнезу хвороби: Півтора місяці тому захворів на COVID-19, діагноз був підтверджений позитивним ПЛР-тестом на наявність РНК SARS-CoV-2. У зв'язку зі зниженням SpO₂ до 89 % був госпіталізований до терапевтичного відділення. Рівень СРП хворого становив 48 мг/мл, рівень D-димеру – 492 мкг/л. На КТ була виявлена двобічна полісегментарна інтерстиційна пневмонія, імовірно, вірусної етіології. Пацієнт приймав кортикостероїди, антикоагулянти, отримував кисневу та симптоматичну терапію. На 30-й день хвороби був виписаний зі стаціонару з рекомендацією подальшого прийому клопідогреля (75 мг) щоденно протягом місяця. Діагноз при виписці: COVID-19, тяжкий перебіг (двобічна полісегментарна пневмонія), ДН II ступеня.

Оскільки хворий погодився взяти участь у дисертаційному дослідженні, на 33-й день хвороби він був оглянутий в клініці кафедри медичного університету. На момент огляду його стан був задовільним, він скаржився на задишку при помірному фізичному навантаженні (2 бали за шкалою mMRC), помірну загальну слабкість, прискорене серцебиття, які, втім, поступово покращувалися

після виписки з лікарні. Показники об'єктивного статусу хворого були в межах нормальних значень, хворих продовжував приймати клопідогрель згідно рекомендацій, наданих при виписці зі стаціонару. Втім, через два тижні після виписки зі стаціонару у хворого раптово з'явилися вищевказані скарги, у зв'язку з чим він звернувся до приймального відділення лікарні. Хворий був повторно госпіталізований до терапевтичного відділення.

Об'єктивний статус на момент звернення до приймального відділення (43-й день хвороби): загальний стан середнього ступеня тяжкості. Дихання везикулярне, крепітація справа під лопаткою. ЧДР 20 за хвилину. SpO₂ 93 %. Тони серця приглушені, тахікардія. ЧСС 110 за хвилину. АТ 110/70 мм рт. ст.

Лабораторні показники під час повторної госпіталізації (45-й день хвороби): кількість тромбоцитів – 303 Г/л, рівень СРП – 94 мг/мл, рівень D-димеру – 1540 мкг/мл, рівень фібриногену – 7,3 г/л.

КТ-ангіографія під час повторної госпіталізації (47-й день хвороби): КТ-ознаки тромбоемболії артерії верхньої долі правої легені з розповсюдженням на сегментарні і субсегментарні гілки з розвитком правобічної інфаркт-пневмонії верхньої частки (рис. 5.3).



Рис. 5.3. КТ ОГП пацієнта Т., 49 років, на 47-й день від початку COVID-19 (опис див. у тексті)

Внаслідок проведеного лікування (низькомолекулярні гепарини, кортикостероїди, антибактеріальна, киснева та симптоматична терапія) стан пацієнта значно покращився, на 19-й день повторної госпіталізації (64 день від появи перших проявів COVID-19) пацієнт був виписаний із лікарні під нагляд сімейного лікаря з рекомендацією тривалого прийому перорального антикоагулянта ривароксабана по 20 мг щодня.

У 2-х осіб з ВТЕ, що отримували антикоагулянтну терапію після завершення гострого періоду хвороби (з підгрупи 2_{AK+}), «класична» клінічна картина ТЕЛА (раптове виникнення задишки, відсутність продромальних явищ, кровохаркання, виразний біль в грудній клітці та підвищення температури) була відсутньою. Нижче наводимо клінічний випадок, що ілюструє ТЕЛА з летальним наслідком у пацієнта підгрупи 2_{AK+}.

Пацієнт Г., 59 років, звернувся до приймального відділення лікарні зі скаргами на задишку (виразність 4 бали по шкалі mMRC), біль у нижніх відділах грудної клітки з обох боків виражену загальну слабкість, запаморочення.

З анамнезу хвороби: Місяць тому захворів на COVID-19, діагноз був підтверджений позитивним ПЛР-тестом на наявність РНК SARS-CoV-2. У зв'язку зі зниженням SpO₂ до 90 % був госпіталізований до терапевтичного відділення, з 7 по 13 день хвороби у зв'язку з погіршенням стану й зниженням SpO₂ до 82 % знаходився у ВРІТ. Рівень СРП склав 66 мг/мл, рівень D-димеру – 1250 мкг/л. На КТ була виявлена двобічна полісегментарна інтерстиційна пневмонія, імовірно, вірусної етіології. Пацієнт приймав кортикостероїди, антикоагулянти, отримував неінвазивну вентиляцію легень (CPAP) та симптоматичну терапію. На 28-й день хвороби був виписаний зі стаціонару з рекомендацією подальшого прийому ривароксабану (20 мг) щоденно протягом місяця і медролу 16 мг з наступним поступовим зниженням дози. Діагноз при виписці: COVID-19, критичний перебіг (двобічна полісегментарна пневмонія), ДН III ступеня.

Оскільки хворий погодився взяти участь у дисертаційному дослідженні, на 29-й день хвороби він був оглянутий в клініці кафедри медичного університету.

На момент огляду його стан був задовільним, він скаржився на задишку при помірному фізичному навантаженні (3 бали за шкалою mMRC), загальну слабкість, прискорене серцебиття. Показники об'єктивного статусу хворого були в межах нормальних значень, хворих продовжував приймати медикаменти згідно рекомендацій, наданих при виписці. Втім, в подальшому стан пацієнта поступово погіршувався: наростала загальна слабкість, задишка, показник SpO_2 знизився до 92 % у спокої. У зв'язку з погіршенням стану на 35-й день хвороби пацієнт звернувся до приймального відділення лікарні та був госпіталізований для забезпечення кисневої підтримки і лікування.

Об'єктивний статус на момент звернення до приймального відділення (43-й день хвороби): загальний стан тяжкий. Над легеньми дихання везикулярне, ослаблене, ЧД=26 за хвилину. Тони серця глухі, ритм правильний, тахікардія (ЧСС = 110 за хвилину). АТ 100/70 мм рт. ст. SpO_2 = 89 % у стані спокою.

Лабораторні показники під час повторної госпіталізації (45-й день хвороби): рівень гемоглобіну – 135 г/л, кількість тромбоцитів – $148 \cdot 10^9$, рівень СРП – 142 мг/мл, D-димеру – 7500 мкг/л, рівень фібриногену – 4,5 г/л.

Незважаючи на призначене лікування (киснева підтримка, кортикостероїди, низькомолекулярні гепарини), на 40-й день хвороби пацієнт помер. За даними протоколу патолого-анатомічного дослідження причиною смерті визнана дихальна недостатність, яка сформувалася після перенесеної двобічної COVID-19-асоційованої пневмонії. Проте, за даними макроскопічного огляду у нижній долі лівої легені була виявлена інфаркт-пневмонія, а також явища мікротромбозу легеневих судин (рис. 5.4). Подібні патологоанатомічні ознаки та інфаркт-пневмонія були виявлені й у померлого хворого О. (підгрупа 2_{AK+}) (рис. 5.5).

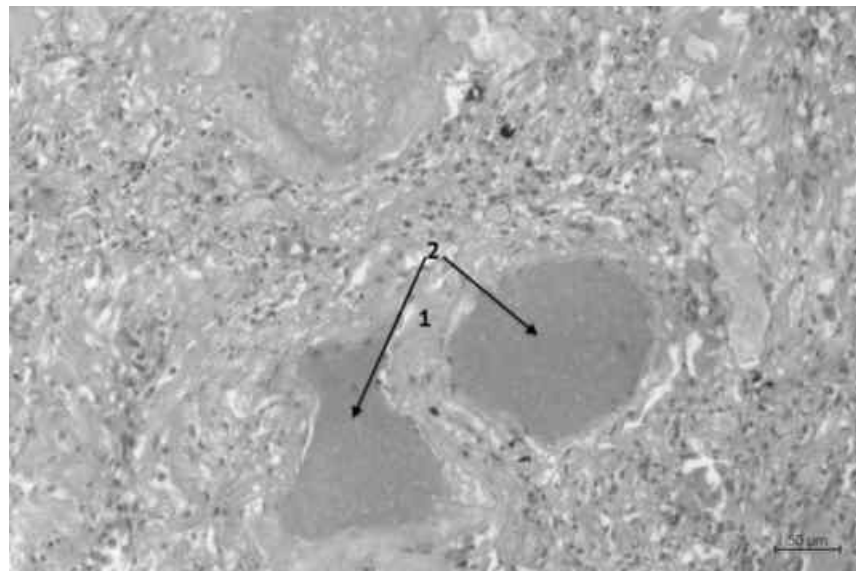


Рис. 5.5. Мікропрепарат легень померлого Г. на 45-й хвороби. Забарвлення гематоксиліном та еозином.

П р и м і т к и: 1 – фіброз легеневої тканини, 2 – гіалінові тромби.

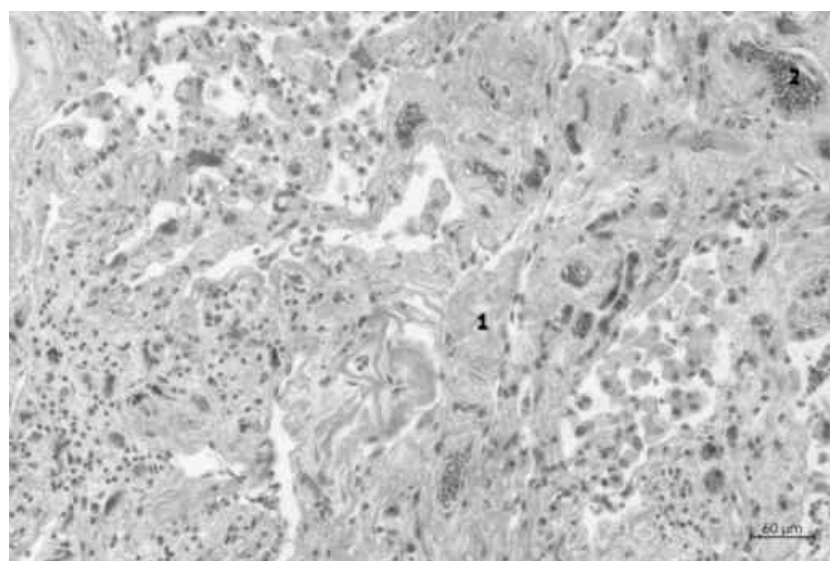


Рис. 5.4. Мікропрепарат легень померлого О. на 75-й день хвороби. Забарвлення трихромом.

П р и м і т к и: 1 – фіброз легеневої тканини, 2 – капілярний застій.

Таким чином, незважаючи на те, що клінічна картина захворювання у хворих Г. і О. не відповідала такій при ТЕЛА, в судинах легеневого русла хворих були виявлені численні мікротромбози. Хоча неможливо виключити те, що ВТЕ

у хворих підгрупи 2_{AK+} сформувалися ще в гострому періоді хвороби, їх тривала персистенція підтримує наше припущення про порушення коагуляції при COVID-19 не лише в гострому, але й в ранньому пост-гострому періодах хвороби.

Також за даними імуногістохімічного аналізу була виявлена експресія ендотеліну-1 в альвеолоцитах та макрофагах, натомість відсутність у стромі та судинах (рис. 5.6).

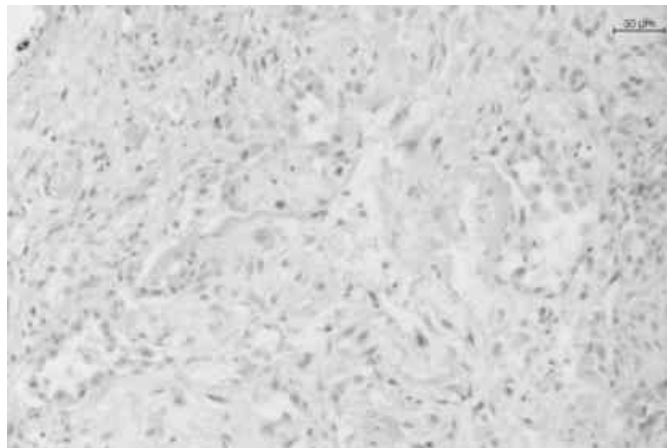


Рис. 5.6. Мікропрепарат легень померлого Г. на 45-й хвороби. Гістологічний зріз альвеолярного епітелію у горизонтальній проєкції. Імуногістохімічне фарбування на ендотелін-1.

Зазвичай ендотелін-1 міститься в ендотелії кровоносних судин, де виконує вазоконстриктивну функцію, а при ушкодженні ендотелію – потрапляє в судинне русло, де є потужним протромботичним агентом [103]. Описані імуногістохімічні особливості, найімовірніше, свідчать про саме про такий сценарій: вивільнення ендотелію внаслідок руйнації ендотеліоцитів під впливом гіпоксії і запалення під час COVID-19 та подальше його депонування в макрофагах і альвеолоцитах. Таким чином, у пацієнта Г. у ранньому пост-гострому періоді COVID-19 були й порушення коагуляції (підвищення рівнів D-димеру і фібриногену згідно з результатами лабораторних досліджень; гіалінові тромби при мікроскопічному дослідженні препарату легень) та ендотеліальна дисфункція (відповідно до результатів імуногістохімічного дослідження).

Узагальнення результатів дослідження

Протягом періоду спостереження, що становив 6 місяців, у 7 (14,3 %) з 49 хворих, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі важкого або критичного перебігу COVID-19, розвинулися ВТЕ, зокрема, у 5 (62,5 %) хворих, у яких застосування антикоагулянтів було обмежено гострим періодом COVID-19, і у 2 (4,9 %) хворих, що продовжували отримувати антикоагулянти і після завершення гострого періоду COVID-19.

Таким чином, у пацієнтів, які перенесли важкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19 та не отримують антикоагулянтну терапію після його завершення, спостерігається суттєво вищий ризик розвитку ВТЕ порівняно з тими, хто продовжує прийом антикоагулянтів й у ранньому пост-гострому періоді. Водночас відносно сприятливий клінічний перебіг у постгостру фазу не повинен розглядатися як підстава для передчасного припинення антикоагулянтної терапії.

На нашу думку, це може бути пов'язано з порушенням ендотеліальної функції та втратою антикоагулянтних властивостей ендотелієм, що маніфестують у гострому періоді COVID-19. Проте ці порушення продовжують спостерігатися і в ранньому пост-гострому періоді хвороби, що підтверджується і результатами наших досліджень (див. розділ 4). Зниження антикоагулянтних властивостей ендотелію вимагає призначення медичних препаратів, що і підтверджується нашими дослідженнями.

Лікарям-клініцистам слід бути настороженими щодо розвитку ВТЕ в ранньому пост-гострому періоді COVID-19, особливо у пацієнтів, що перенесли важкий або критичний перебіг гострого періоду хвороби. Водночас сприятливий перебіг раннього постгострого періоду не є підставою для обмеження застосування антикоагулянтної терапії.

Матеріали розділу викладені в наступних виданнях:

1. Перцева ТО, Габшидзе НО. Фактори ризику тромбозу у осіб, які перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19). Український пульмонологічний журнал. 2023;31(2):24–28. DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-2-24-28.
2. Habshydz N., Pertseva T., Konopkina L., Krykhtina M., Fuhol K. Reasons for rehospitalization among patients recovered from COVID-associated pneumonia. ERJ Open Research. 2023;9(10):141. DOI: 10.1183/23120541.LSC-2023.141.
3. Pertseva T., Konopkina L., Krykhtina M., Habshydz N. PB0117. COVID-Associated Thrombosis: New Insights. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2023;7:100866. DOI:10.1016/j.rpth.2023.100866.
4. Pertseva T., Konopkina L., Habshydz N. Botvinikova L., Myronenko O. PB0089 Anticoagulants after COVID-19 Pneumonia for Patients with Low Thrombotic Risk. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2023;7:100880. DOI:10.1016/j.rpth.2023.100880.
5. Habshydz N, Pertseva T, Konopkina L, Hyba Y. Is there a need for prolonged anticoagulation after COVID-19? Eur Respir Journal. 2024;62(68):PA309. DOI:[10.1183/13993003.congress-2024.PA309](https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2024.PA309).
6. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Бондаренко ОО, Щудро ОО, Рибалка КВ, Габшидзе НО. Морфологічні аспекти ураження дихальної системи при COVID-19: аналіз аутопсійного матеріалу. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція. Матеріали VI науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю; Харків; 2023, 509 с.

РОЗДІЛ 6

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ФУНКЦІЯ І ГЕМОСТАЗ У ОСІБ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ НА ТЛІ COVID-19, У ПІЗНЬОМУ ПОСТ-ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19

Незважаючи на значну кількість наукових досліджень, присвячених клінічним, інструментальним і лабораторним показникам у пацієнтів, які перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19, більшість із них зосереджена на пацієнтах у ранньому періоді після одужання. Дослідження, які охоплюють більш тривалі часові рамки від початку хвороби або аналізують динаміку змін показників, залишаються недостатньо вивченими.

Особливо важливим для практикуючих лікарів є визначення тривалості змін показників ендотеліальної функції та гемостазу у цих пацієнтів. Ці дані впливають на тривалість спостереження кардіологом і необхідність більш інтенсивних профілактичних заходів. Крім того, цікавим залишається питання про наявність чи відсутність взаємозв'язку між клінічними проявами через рік після появи перших симптомів COVID-19 та лабораторними показниками та їхніми динамічними змінами.

З метою пошуку відповіді на вищезазначені питання 16 осіб підгрупи 2 склали підгрупу динамічного спостереження та були обстежені не тільки в ранньому, але й у пізньому пост-гострому періодах COVID-19.

6.1. Стан коагуляції, запалення й фібринолізу в підгрупі динамічного спостереження у ранньому пост-гострому періоді COVID-19

До підгрупи динамічного спостереження були включені 16 осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19 (вік – 57,5 (43,8; 64,5) роки, чоловіків – 8 (50,0 %), жінок – 7 (50,0 %)). Вони були обстежені двічі: візит 1 – на 60,0 (56,3; 62,5) день від початку хвороби, візит 2 – ,0від появи перших симптомів COVID-19.

У порівнянні з оглядом в ранньому пост-гострому періоді (візит 1) клінічних стан цих пацієнтів значно покращився (табл. 6.2). $\frac{3}{4}$ обстежених осіб відчували себе задовільно і не висловлювали жодних скарг на момент огляду (12 (75,0 %) осіб. Натомість, 4 (25,0 %) осіб, що перенесли гострий період COVID-19 критичного перебігу, продовжували скаржитися на задишку, знижену толерантність до фізичного навантаження і загальну слабкість. Втім, і у цих хворих динаміка була позитивною, оскільки виразність їхньої задишки знизилася. Так, якщо на візиті 1, у ранньому пост-гострому періоді, задишка у цих пацієнтів відповідала 3 балам за шкалою mMRC, то на візиті 2 (12,5 %) у двох хворих інтенсивність задишки становила 2 бали за шкалою mMRC, и у 2 (12,5 %) – 1 бал за шкалою mMRC.

У всіх осіб підгрупи динамічного спостереження показники ЧСС і ЧДР знаходилися в межах норми. У 15 пацієнтів (93,7 %) показник SpO_2 становив 95 % і більше, тоді як у одного пацієнта (6,3 %) цей показник був на рівні 93 %. Показник DL_{CO} знаходився в межах норми (≥ 80 %) у 2 осіб (12,5 %), легке зниження (60–79 %) було зафіксоване у 5 пацієнтів (31,6 %), помірне зниження (40–59 %) – у 8 пацієнтів (50,0 %), а тяжке порушення (<40 %) – у 1 пацієнта (6,3 %). Показники тромбоцитів, рівні СРП, D-димеру та фібриногену у всіх пацієнтів підгрупи динамічного спостереження (16 (100 %) осіб), перебували в межах норми (табл. 6.1).

Таким чином, у пізньому пост-гострому періоді COVID-19 порівняно з раннім, клінічний статус пацієнтів, згідно з показниками об'єктивного статусу, достовірно покращився. Збільшення дифузійної здатності легень відбулося за рахунок змін показника K_{CO} , а не альвеолярного об'єму.

Таблиця 6.1

**Клініко-функціональні та лабораторні показники осіб основної групи
у ранньому і пізньому пост-гострому періоді COVID-19, Me (25 %; 75 %)**

№ з/п	Показник	Номери візитів		p
		1	2	
Клінічні показники				
1.	Виразність задишки за mMRC, кількість балів	2,0 (2,0; 3,0)	0,0 (0,0; 0,5)	0,005
2.	ЧДР за хвилину	18,0 (16,0; 18,5)	16,0 (14,8; 18,0)	0,038
3.	ЧСС за хвилину	86,0 (81,0; 90,0)	75,5 (72,5; 78,5)	0,012
4.	SpO ₂ , %	94,5 (93,8; 95,0)	96,0 (95,8; 96,0)	0,008
Інструментальні показники				
5.	DLco, %	48,0 (33,0; 62,0)	52,5 (43,8; 75,0)	0,031
6.	Kco, %	74,5(61,2; 79,5)	85,5(82,5; 95,8)	0,008
7.	Va, %	67,0 (46,5; 75,5)	62,5 (52,3; 83,3)	0,364
Лабораторні показники				
8.	Кількість тромбоцитів, Г/л	257,0 (215,5; 299,0)	263,0 (224,5; 285,0)	0,463
9.	Рівень фібриногену, г/л	3,8 (3,5; 4,4)	4,0 (3,65; 4,0)	0,690
10.	Рівень СРП, мг/мл	4,5 (4,0; 5,2)	4,0 (3,0; 4,0)	0,082
11.	Рівень D-димеру, мкг/л	377,9 (283,8; 574,6)	336,0 (242,5; 419,8)	0,347
12.	Рівень ендотеліну-1, пг/мл	11,1 (6,8; 15,9)	14,4 (11,2; 20,0)	0,022
13.	Рівень тромбомодуліну, пг/мл	742,1 (689,1; 1012,2)	811,5 (713,3; 911,7)	0,405

Незважаючи на статистично значуще збільшення рівня ендотеліну-1 у пізньому пост-гострому періоді COVID-19 порівняно з раннім, його рівень на

візиті 2 не відрізнявся від такого у осіб контрольної групи ($p=0,61$). Натомість, виявлена у ранньому пост-гострому періоді хвороби закономірність щодо достовірного підвищення рівня тромбомодуліну у осіб основної групи порівняно з контрольною зберігалася і при порівнянні рівнів тромбомодуліну у пізньому пост-гострому періоді COVID-19 в підгрупі динамічного спостереження та контрольній групі ($p=0,012$) (рис. 6.1). Відповідно до визначеної точки відсікання (див. підрозділ 4.1), що для рівня тромбомодуліну становить 635 нг/мл, його рівні в периферичній крові були підвищені у 14 (87,5 %) осіб підгрупи динамічного спостереження, як і в ранньому пост-гострому періоді COVID-19.

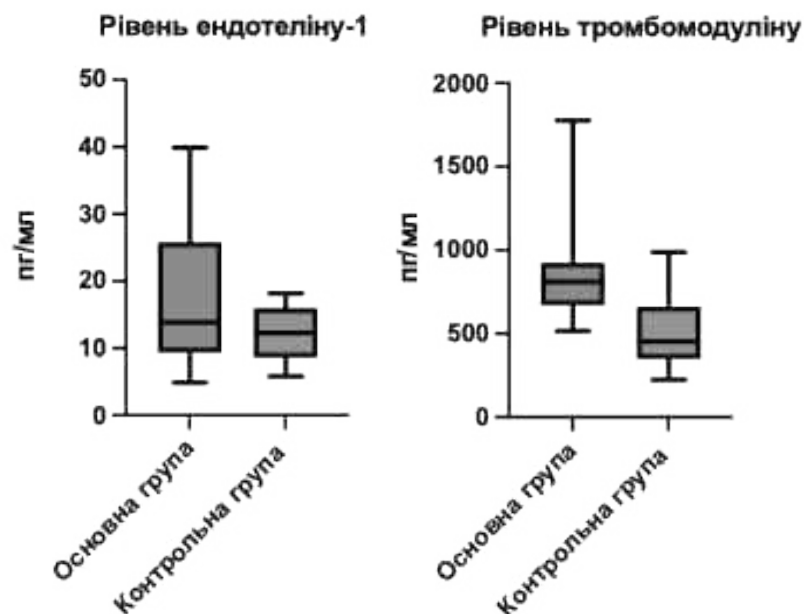


Рис. 6.1. Рівні ендотеліну-1 і тромбомодуліну у підгрупі динамічного спостереження та контрольній групі у пізньому пост-гострому періоді COVID-19 (візит 2)

Був проведений індивідуальний аналіз, який дозволив встановити, що статистично достовірне підвищення рівня ендотеліну-1 на візиті 2 порівняно з візитом 1 відбулося за рахунок значного збільшення рівнів маркера лише у 3 (18,8 %) осіб. Натомість, більшості (13 (81,2 %)) осіб підгрупи динамічного спостереження його рівень практично не змінився. Що стосується рівня

тромбомодуліну, було встановлено, що у одного (6,3 %) хворого його рівень значно зменшився, ще у одного (6,3 %) – значно збільшився, тоді як у більшості (14 (87,5 %)) осіб – залишився без суттєвих змін (рис. 6.2).

Серед пацієнтів зі значним збільшенням рівня ендотеліну-1 у двох (12,5 %) осіб рівень тромбомодуліну залишився на тому ж рівні, що й на візиті 1, тоді як у однієї (6,5 %) особи – значно зменшився. У однієї особи зі значним збільшенням рівня тромбомодуліну на візиті 2 рівень ендотеліну-1 в динаміці не змінився. Відповідно, у більшості (12 (75,0 %)) осіб основної групи у пізньому пост-гострому періоді COVID-19 рівні маркерів ендотеліальної функції (ендотелін-1 і тромбомодулін) практично не змінилися порівняно з такими у ранньому пост-гострому періоді COVID-19.

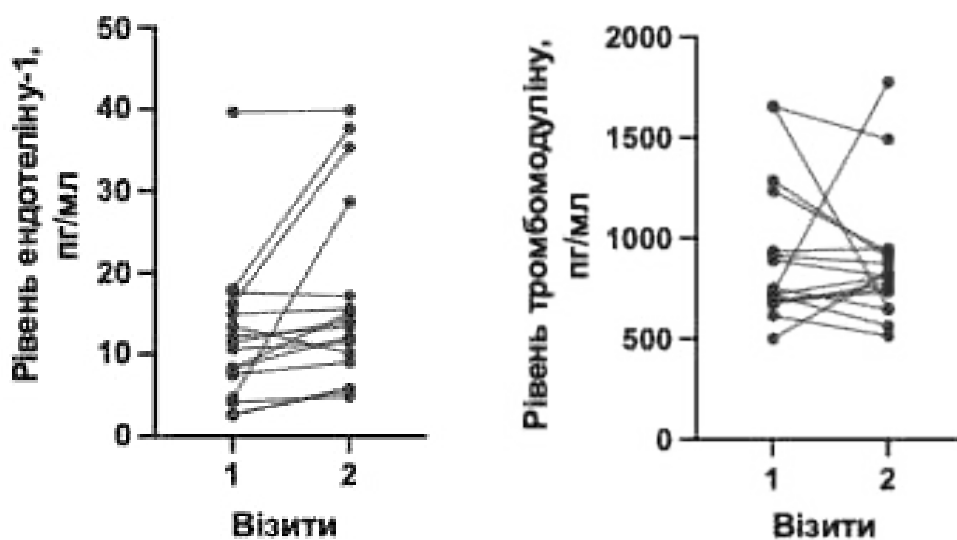


Рис. 6.2. Аналіз змін індивідуальних рівнів ендотеліну-1 в підгрупі динамічного спостереження у ранньому та пізньому пост-гострому періодах COVID-19

Нижче наводимо клінічні випадки, які демонструють динаміку змін маркерів ендотеліальної дисфункції у периферичній крові, а також клінічних, лабораторних і функціональних показників у хворих в різні періоди перебігу COVID-19.

Клінічний випадок 1. Пацієнт К., 53 роки, звернувся до клініки кафедри медичного університету зі скаргами на задишку при легкому фізичному навантаженні (3 бали за шкалою mMRC), загальну слабкість, прискорене серцебиття.

З анамнезу хвороби: Три місяці тому захворів на COVID-19, діагноз був підтверджений позитивним ПЛР-тестом на наявність РНК SARS-CoV-2. У зв'язку зі зниженням SpO_2 до 90 % був госпіталізований до терапевтичного відділення, з 12 по 29 день хвороби у зв'язку з погіршенням стану й зниженням SpO_2 до 70 % знаходився у ВРІТ. Рівень СРП хворого становив 220 мг/мл, рівень D-димеру – 4500 мкг/л.

Комп'ютерна томографія органів грудної клітки (КТ ОГК) на 12-й день хвороби: ділянки ущільнення легеневої паренхіми за типом «матового скла» різної інтенсивності, ділянки консолідації легеневої тканини із залученням до патологічного процесу близько 70 % паренхіми; висновок: КТ-ознаки двобічної полісегментарної інтерстиціальної пневмонії (рис. 6.3).

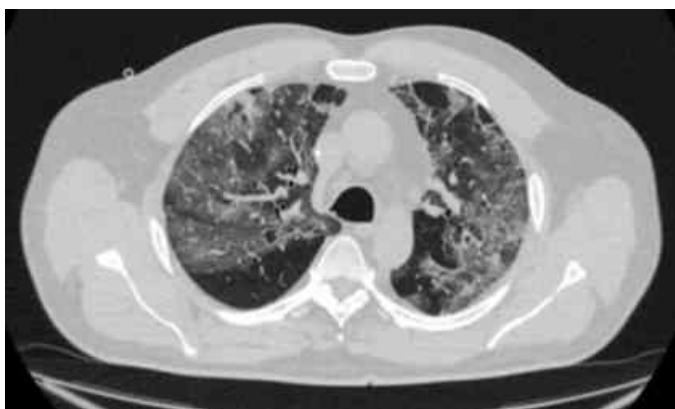


Рис. 6.3. КТ ОГК пацієнта Д. на 12-й день від появи перших симптомів COVID-19

Пацієнт приймав кортикостероїди, антикоагулянти, застосовувалася інвазивна вентиляція легень з подальшим переходом на кисневу терапію та симптоматичне лікування. На 75-й день хвороби був виписаний зі стаціонару з

рекомендацією подальшого прийому ривароксабану (20 мг щоденно) протягом місяця і медролу (32 мг щоденно) з наступним поступовим зниженням дози. Діагноз при виписці: COVID-19, критичний перебіг (двобічна полісегментарна пневмонія), ДН ІІІ ступеня.

На 85-й день хвороби (візит 1) його загальний стан був задовільним. ІМТ – 26,8. Шкіра та видимі слизові фізіологічного забарвлення, периферичних набряків немає. Над легеньми дихання везикулярне, над нижніми відділами – ослаблене. ЧДР – 20 за хвилину. Тони серця приглушені, ритм правильний, АТ – 130/70 мм рт. ст., ЧСС – 88 за хвилину, SpO₂ – 93 %.

Лабораторні показники на 85-й день хвороби: кількість тромбоцитів – 261 Г/л, рівень СРП – 5 мг/мл, рівень D-димеру – 347 мкг/л, рівень фібриногену – 2,8 г/л, рівень ендотеліну-1 – 16,2 пг/мл, рівень тромбомодуліну – 715,9 пг/мл.

Дифузійна здатність легень хворого була суттєво порушена за рахунок зниження альвеолярного об'єму (V_a) (рис. 6.4).

		Долж	Пре	Пре %	Долж	Пост	%	Долж	Z-індекс	Пре %	Пост
DLCO	[mmol/min/kPa]	9,28	4,27		46 %				-3,1		
KCO	[ммоль/мин/кПа/л]	1,36	1,35		100 %				-0,2		
VC ВД	[л]	4,26	2,76		65 %				-2,6		
VA	[л]	6,67	3,13		47 %						

Рис. 6.4. Показники дифузійної здатності легень хворого Д. на 85-й день від появи перших симптомів COVID-19 (візит 1)

Надалі пацієнт спостерігався сімейним лікарем і пульмонологом. Його стан покращувався. Пацієнт був повторно оглянутий на 360-й день від появи перших симптомів COVID-19 (візит 2). Хворий не висловлював скарг і вважав, що його стан здоров'я повернувся до такого, яким був до захворювання.

Лабораторні показники на 357-й день від появи перших симптомів хвороби: кількість тромбоцитів – 219 Г/л, рівень СРП – 4 мг/мл, рівень D-димеру – 243 мкг/л, рівень фібриногену – 3,4 г/л, рівень ендотеліну-1 – 35,4 пг/мл, рівень тромбомодуліну – 665,6 пг/мл.

Дифузійна здатність легень хворого дещо покращилася, проте рівні DL_{CO} і V_A все ще були зниженими відносно референсних значень (рис. 6.5).

		Долж	Пре	Пре %	Долж	Пост	% Долж	Z-индекс	Пре %	Пост
DL_{CO}	[mmol/min/kPa]	9,28	6,57	71 %				-2,0		
K_{CO}	[ммоль/мин/кПа/л]	1,36	1,28	94 %				-0,6		
V_C ВД	[л]	4,26	4,04	75 %				-1,2		
V_A	[л]	6,67	5,14	77 %						
TLC	[л]	6,82	5,39	79 %				-0,5		

Рис. 6.5. Показники дифузійної здатності легень хворого Д. на 360-й день від появи перших симптомів COVID-19 (візит 2)

Таким чином, виразне збільшення рівня ендотеліну-1 у цього хворого на візиті 2 відбулося всупереч нормалізації клінічного стану та покращенню дифузійної здатності легень. Рівень тромбомодуліну у хворого дещо знизився, проте все ще був більшим за точку відсічення (635 пг/мл). Можна думати, що у пацієнта є високий ризик розвитку нових захворювань серцево-судинної системи (наприклад, ІХС) або погіршення перебігу гіпертонічної хвороби, тобто, тих хвороб, які найчастіше асоціюються з ендотеліальною дисфункцією. Останнє потребує ретельного спостереження хворого не лише сімейним лікарем чи пульмонологом, а й кардіологом.

Клінічний випадок 2. Пацієнтка З., 42 роки, звернулась до клініки кафедри медичного університету зі скаргами на задишку при легкому фізичному навантаженні (3 бали за шкалою mMRC), загальну слабкість, прискорене серцебиття, біль у грудній клітині.

З анамнезу хвороби: Два місяці тому захворіла на COVID-19, діагноз був підтверджений позитивним ПЛР-тестом на наявність РНК SARS-CoV-2. У зв'язку зі зниженням SpO_2 до 92 % був госпіталізований до терапевтичного відділення, з 11 по 19 день хвороби у зв'язку з погіршенням стану й зниженням SpO_2 до 74 % знаходилась у ВРІТ. Рівень СРП хворої становив 96 мг/мл, рівень D-димеру – 9500 мкг/л.

Комп'ютерна томографія органів грудної клітини (КТ ОГК) на 10-й день хвороби: ділянки ущільнення легеневої паренхіми за типом «матового скла» різної інтенсивності із залученням до патологічного процесу близько 85 % паренхіми; висновок: КТ-ознаки двобічної полісегментарної інтерстиційної пневмонії (рис. 6.6).



Рис. 6.6. КТ ОГК пацієнтки З. на 10-й день від появи перших симптомів COVID-19

Пацієнтка приймав кортикостероїди, антикоагулянти, отримувала неінвазивну вентиляцію легень (СРАР) та симптоматичну терапію. На 41-й день хвороби був виписаний зі стаціонару з рекомендацією подальшого прийому ривароксабану (20 мг щоденно) і медролу (32 мг щоденно) з наступним поступовим зниженням дози. Діагноз при виписці: COVID-19, критичний перебіг (двобічна полісегментарна пневмонія), ДН III ступеня.

На 60-й день хвороби (візит 1) її загальний стан був задовільним ІМТ – 29,3. Шкіра та видимі слизові фізіологічного забарвлення, периферичних набряків немає. Над легеньми дихання везикулярне, над нижніми відділами – ослаблене.

ЧДР – 20 за хвилину. Тони серця приглушені, ритм правильний, АТ – 120/80 мм рт. ст., ЧСС – 90 за хвилину, SpO₂ – 92 %.

Лабораторні показники на 60-й день хвороби: кількість тромбоцитів – $286 \cdot 10^9$, рівень СРП – 5 мг/мл, рівень D-димеру – 3800 мкг/л, рівень фібриногену – 2,5 г/л, рівень ендотеліну-1 – 17,6 пг/мл, рівень тромбомодуліну – 731,5 пг/мл.

Дифузійна здатність легень хворої була значно знижена за рахунок зниження альвеолярного об'єму (див. рис. 6.7).

		Долж	Пре	% Долж	Z-индекс
DLCO	[mmol/min/kPa]	8,73	3,56	41 %	-4,4
KCO	[ммоль/мин/кПа/л]	1,69	1,41	83 %	-0,6
VA	[л]	5,02	2,53	50 %	
TLC	[л]	5,17	2,92	56 %	-3,7

Рис. 6.7. Дифузійна здатність легень хворої З. на 57-й день від появи перших симптомів COVID-19 (візит 1)

Пацієнтка спостерігалася сімейним лікарем і пульмонологом. У зв'язку зі значним підвищенням рівня D-димеру на візиті 1 було визначено доцільним повторити лабораторне дослідження показника в динаміці. На 84-й день від появи перших симптомів COVID-19 рівень D-димеру становив 1450 мкг/л, на 130-й – 487 мкг/л. Пацієнтка отримувала ГКС до 120-го дня від появи перших проявів COVID-19, антикоагулянти – до 160-го дня.

Пацієнтка була повторно оглянута на 357-й день від появи перших симптомів COVID-19 (візит 2). За цей час її самопочуття значно покращилось, вона не висловлювала скарг і змогла повернутися до рівня активності, який мала до хвороби.

Об'єктивно: загальний стан задовільний. ІМТ – 29,7. Шкіра та видимі слизові фізіологічного забарвлення, периферичних набряків немає. Над легеньми дихання везикулярне, хрипи відсутні. ЧДР – 18 за хвилину. Тони серця

приглушені, ритм правильний, АТ – 115/70 мм рт. ст., ЧСС – 76 за хвилину, SpO₂ – 95 %. Живіт під час пальпації м'який, безболісний. Випорожнення та сечовипускання без особливостей.

Лабораторні показники на 357-й хвороби: кількість тромбоцитів – $257 \cdot 10^9$, рівень СРП – 3 мг/мл, рівень D-димеру – 235 мкг/л, рівень фібриногену – 3,1 г/л, рівень ендотеліну-1 – 17,1 пг/мл, рівень тромбомодуліну – 1777,6 пг/мл.

Як і у пацієнта Д., дифузійна здатність легень пацієнтки З. покращилася, проте не нормалізувалася (див. рис. 6.8).

		Долж	Пре	% Долж	Z-индекс
DLCO	[mmol/min/kPa]	8,73	4,85	56 %	-3,3
KCO	[ммоль/мин/кПа/л]	1,69	1,52	90 %	-0,4
VA	[л]	5,02	3,20	64 %	
TLC	[л]	5,17	3,46	67 %	-2,8

Рис. 6.8. Дифузійна здатність легень хворої З. на 357-й день від появи перших симптомів COVID-19 (візит 2)

Відповідно, як і у пацієнта Д., клінічний стан пацієнтки З. через рік від появи перших симптомів COVID-19 нормалізувався, а дифузійна здатність легень – покращилася. Проте рівень ендотеліну-1 у неї не знизився, а рівень тромбомодуліну – значно підвищився. Таким чином, доцільним було продовжити спостереження хворої сімейним лікарем, кардіологом і пульмонологом.

Узагальнення результатів дослідження

Таким чином, клінічний стан більшості осіб, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19, рік після появи перших проявів хвороби нормалізується, пацієнти повертаються до того рівня самопочуття та активності, що мали до початку хвороби. Дифузійна здатність легень також значно покращуються, що реалізується за рахунок відновлення транспорту газів

через альвеолярно-капілярну мембрану, оскільки альвеолярний об'єм покращується більш повільно і за рік не відновлюється.

Загальноклінічні лабораторні тести, що дозволяють оцінити запалення, коагуляцію і фібриноліз, не є інформативними і в ранньому пост-гострому періоді хвороби (див. розділ 3), а в пост-гострому періоді COVID-19 повністю нормалізуються навіть у осіб, що перенесли критичний перебіг хвороби.

Незважаючи на нормалізацію клінічного статусу і значного покращення дифузійної здатності легень у пізньому пост-гострому періоді, нормалізації ендотеліальної функції, згідно з визначеними рівнями тромбомодуліну, не відбувається. Це зумовлює необхідність продовжувати спростереження осіб, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19, і після року від появи перших проявів хвороби. Більше того, оскільки у окремих осіб у пізньому пост-гострому періоді значно збільшується рівень ендотеліну-1, це може вказувати на появу додаткових серцево-судинних ризиків в даній когорті хворих.

Матеріали розділу викладені в наступних виданнях:

1. Перцева ТО, Габшидзе НО. Стан ендотеліальної функції у осіб, що перенесли тяжкий або критичний гострий період коронавірусної хвороби (COVID-19), через рік після початку хвороби. Інфузія & Хіміотерапія. 2024;3:7–13. DOI: 10.32902/2663-0338-2024-3-7-13.
2. Habshydz N., Pertseva T., Konopkina L., Krykhtina M. Endothelial function one year after COVID-19: unexpected results. European Respiratory Journal. 2024;64(68):PA530. DOI: 10.1183/13993003.congress-2024.PA530.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема порушення ендотеліальної функції і розвитку тромбозів у хворих, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі COVID-19, і досі є актуальною. Найбільша частка публікацій і досліджень серед тих, що висвітлюють дані порушення при COVID-19, зосереджені на гострому періоді захворювання. Досліджень, що вивчають порушення коагуляції в пост-гострому періоді хвороби, значно менше, що може пояснюватися більш нагальною необхідністю дослідити теоретичні та практичні аспекти перебігу гострого періоду хвороби в період ранньої пандемії з зв'язку з високою частотою розвитку тяжкого дихальної недостатності, необхідності проведення штучної вентиляції легень і високого рівня смертності у цих хворих.

Одним з найбільш важливих досліджень, що стосуються ведення хворих у гострому періоді COVID-19, був систематичний огляд літератури, опублікований у 2023 році в журналі *Lung* [104]. Автори публікації включили до мета-аналізу 6 рандомізованих клінічних досліджень, що аналізували режим застосування антикоагулянтної терапії в гострому періоді хвороби, зокрема, порівнювали антикоагулянти в терапевтичному дозуванні з профілактичним або проміжним дозуванням. Автори встановили, що терапевтична антикоагуляція у осіб з тяжким перебігом COVID-19 достовірно зменшує рівень смертності цих хворих, а також частоту тромбоемболічних ускладнень, механічної вентиляції легень та лікування в умовах ВРІТ. Ризики кровотеч при цьому були співставними з хворими, що отримували антикоагулянти в менших дозах. Висновки були підтверджені в масштабному рандомізованому клінічному дослідженні, що включало 3398 госпіталізованих хворих, що мали тяжкий перебіг COVID-19 [105]. Натомість у лікуванні гострого COVID-19 критичного перебігу застосування антикоагулянтної терапії в терапевтичному дозуванні не продемонструвало клінічних переваг, натомість ризики кровотеч достовірно підвищувались [106]. На результатах цих досліджень і ґрунтуються сучасні рекомендації [11, 12, 13, 14].

Втім, дані щодо антикоагулянтної терапії після завершення стаціонарного лікування хворих є неоднозначними. ISTH рекомендує призначати пероральні антикоагулянти (зокрема, ривароксабан 10 мг щоденно) після завершення стаціонарного лікування хворим, у яких рівень D-димеру перед випискою залишався підвищеним або ризик розвитку ВТЕ за шкалою IMPROVE визначався підвищеним. Втім, ця рекомендація ґрунтується на результатах лише одного рандомізованого клінічного дослідження, що включало тільки 320 осіб, з яких 160 отримували ривароксабан, а 160 – плацебо. Одним з недоліків даного дослідження є визначення первинної кінцевої точки, до якої, зокрема, входили і безсимптомні тромбози глибоких вен нижніх кінцівок [63]. На відміну від рекомендацій ISTH, рекомендації Американської спільноти гематологів, що регламентують застосування антикоагулянтної терапії у хворих на COVID-19, не передбачають призначення антикоагулянтів після виписки жодній когорті пацієнтів, окрім тих, що мали показання до профілактичної антикоагуляції незалежно від COVID-19 [14].

В період проведення дисертаційної роботи, паралельно з виконанням дисертаційного дослідження, проводилося й інше рандомізоване, подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження, що мало на меті встановити доцільність призначення антикоагулянтної терапії (апіксабан 2,5 мг двічі на добу) після виписки у госпіталізованих хворих на COVID-19 на превенції розвитку венозних і артеріальних тромбозів у цих хворих протягом 30-ти днів після завершення стаціонарного лікування. Оптимальний обсяг вибірки з метою забезпечення достатньої потужності дослідження мав становити 5000 хворих. Втім, оскільки дослідження проводилося вже після запровадження масової вакцинації від COVID-19, перебіг захворювання став менш тяжким, а госпіталізації хворих з метою лікування в умовах стаціонару – менш частими. Відповідно, після включення в дослідження 1217 учасників дослідження було зупинено достроково, а статистичний аналіз отриманих результатів – визнаний непереконливим [107].

Дизайн даного дисертаційного дослідження свідомо не передбачав проведення УЗД вен нижніх кінцівок з метою скринінгу безсимптомного тромбозу глибоких вен, оскільки така практика є методологічно сумнівною з позиції оцінки клінічно значущих результатів. Як свідчить систематичний огляд якісних рандомізованих досліджень з профілактики венозного тромбоемболізму (ВТЕ), більшість подій, що формують ефективність втручання, припадають саме на безсимптомні тромбози, виявлені рутинною флебографією — сурогатною кінцевою точкою. Проте аналіз співвідношення між безсимптомним тромбозом і симптомною ВТЕ виявив високу варіабельність (медіанне співвідношення 14,53; діапазон від 2,75 до 103,86), що підриває достовірність такої сурогатної ознаки як надійного критерію ефективності [108]. Отже, включення безсимптомного тромбозу глибоких вен як первинної або навіть вторинної кінцевої точки в клінічних дослідженнях є сумнівним з огляду на низьку клінічну значущість та слабкий зв'язок із симптомними подіями. Таким чином, у рамках даного дослідження фокус було зроблено виключно на клінічно маніфестні тромботичні ускладнення, що дозволяє більш об'єктивно оцінити баланс між ефективністю та безпекою застосованої терапії.

Окрім того, доведено, що, хоча частота безсимптомного тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок є високою і реєструється приблизно у 25 % госпіталізованих хворих на COVID-19 перед випискою, його виникнення не пов'язано з подальшим розвитком симптоматичного ТГВ нижніх кінцівок чи ТЕЛА, тому проведення скринінгу цим хворим не є доцільним [109].

Незважаючи на те, що діагностика тромботичних подій в ході проведення даного дисертаційного дослідження проводилася лише хворим з клінічною підозрою на їх розвиток, їх частота була високою (9,3 %) і дозволила провести регресійний аналіз методом Кокса та виділити достовірний фактор ризику розвитку ВТЕ у ранньому пост-гострому періоді. Тривалість антикоагулянтної терапії у хворих з тяжким і критичним перебігом гострого періоду COVID-19 виявилась єдиним прогностично значущим фактором ризику. А при розподілі хворих на групи залежно від того, обмежувалась тривалість терапії

антикоагулянтами лише гострим періодом хвороби чи тривала й у ранньому пост-гострому періоді, було визначено збільшення ризиків у 17 разів ($HR=17,4$ ($95\% \text{ ДІ } 1,9 - 62,0$), $\log\text{-rank test} < 0,001$).

Незважаючи на те, що хворі підгрупи з менш тривалим застосуванням антикоагулянтів мали значно менш тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19 і менш тривалу госпіталізацію, ризик розвитку ВТЕ без застосування пролонгованої антикоагулянтної терапії був достатньо високим. Втім, відсутність рандомізації хворих і обсерваційний характер дослідження, що відображало клінічні підходи практикуючих лікарів в ранній період пандемії, може бути визнана недоліком даного дослідження і має бути врахована при аналізі й інтерпретації результатів дослідження.

Дослідження, що стосуються частоти порушень коагуляції, виразності запалення й фібринолізу в ранньому пост-гострому періоді хвороби, відсутні. І в нашому дослідженні, їх частота була невисокою і, як і виразність, не відрізнялась між підгрупами залежно від тяжкості перебігу гострого періоду захворювання. Втім, виявлені закономірності щодо зв'язків рівня D-димеру в ранньому пост-гострому періоді COVID-19 з його рівнем в гострому періоді та показником сатурації крові киснем у ранньому пост-гострому періоді мають певне практичне значення. Так, персистенція підвищеного рівня D-димеру у хворих, що мали виразний фібриноліз у гострому періоді хвороби і стабільно низький показник SpO_2 в пост-гострому періоді, є особливістю перебігу раннього пост-гострого періоду в цих хворих. Натомість, підвищення рівня даного показника у хворих, що не мали виразного фібринолізу в гострому періоді хвороби, у яких рівень SpO_2 в ранньому пост-гострому періоді становить $\geq 95\%$ (або при його раптовому зниженні) має слугувати показанням до проведення діагностики ВТЕ, зокрема ТГВ нижніх кінцівок та/або ТЕЛА, за наявності клінічної симптоматики.

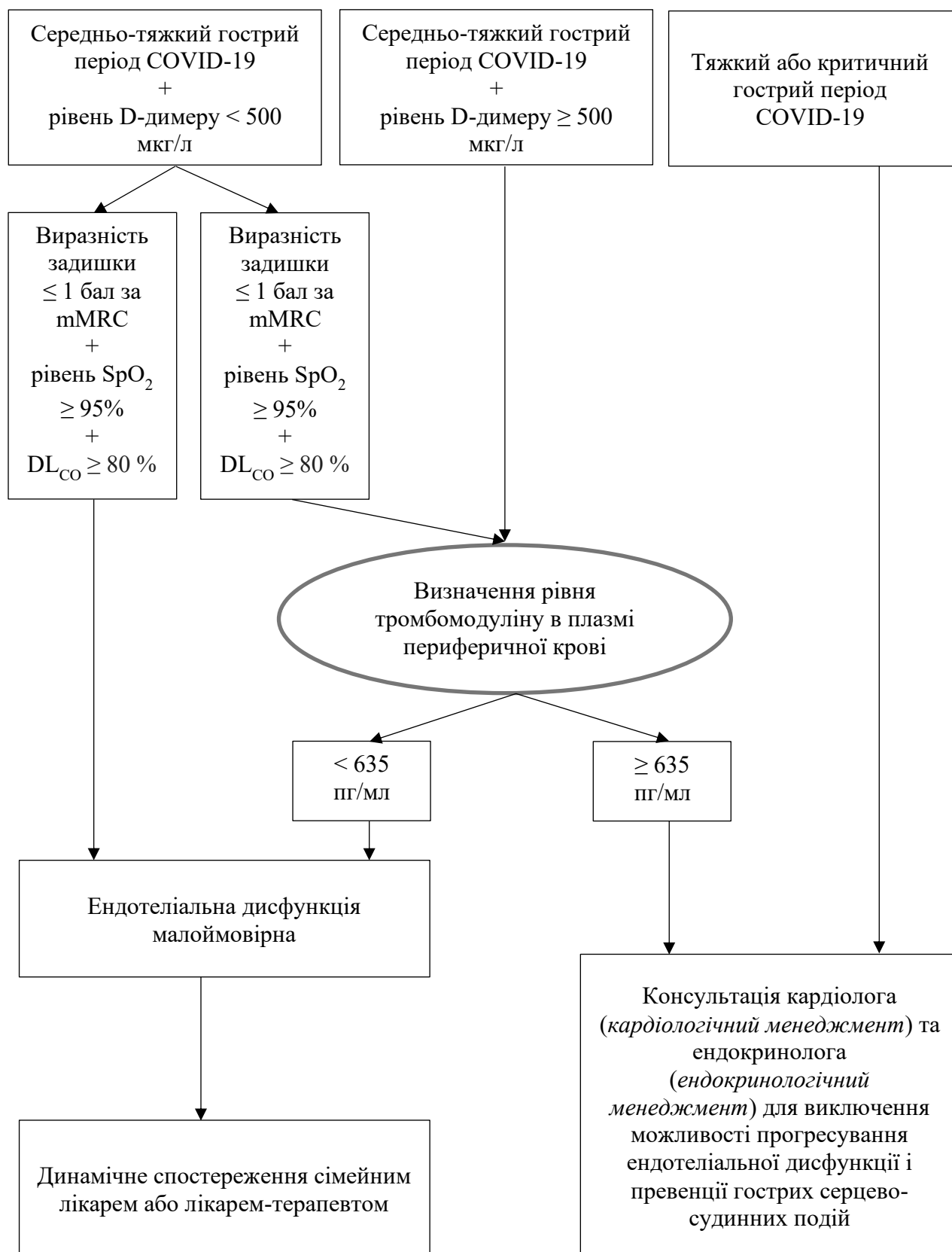
Підвищення рівня тромбомодуліну в ранньому пост-гострому періоді підтверджує гіпотезу експертів ESC щодо формування у цих хворих ендотеліальної дисфункції як патологічного субстрату розвитку різноманітних проявів серцево-судинної патології: міокардит, перикардит, аритмія,

мікрovasкулярне ураження коронарних судин, інфаркт міокарду, систолічна і діастолічна дисфункція лівого шлуночка, систолічна дисфункція правого шлуночка [56].

Важливою є демонстрація факторів ризику розвитку ендотеліальної дисфункції у ранньому пост-гострому періоді хвороби. Зокрема, дослідження рівнів тромбомодуліну в підгрупах залежно від перебігу гострого періоду COVID-19 та кластерний аналіз, що враховував окремі параметри, що характеризують перебіг гострого й пост-гострого періодів дозволило виділити хворих, у яких розвиток ендотеліальної дисфункції є імовірним (хворі, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду захворювання), і у яких, відповідно, визначення стану ендотеліальної функції не є доцільним, адже імовірність її порушення є високою. Такі хворі відразу мають бути скеровані до кардіолога з метою розробки індивідуальних способів запобігання прогресуванню ендотеліальної дисфункції. Зокрема, такі хворі можуть мати додаткові переваги від встановлення цільових показників артеріального тиску та ліпідограми на нижчому рівні, а також від розширення фізичної активності, більш ретельного дотримання середземноморської дієти чи більш радикального підходу до обмеження куріння.

Важливо, що і після середньо-тяжкого перебігу гострого періоду COVID-19, який не передбачає госпіталізації за медичними показами, за певних обставин у хворих може розвиватися ендотеліальна дисфункція. Саме тому слід ретельно аналізувати перебіг гострого періоду хвороби у цих хворих (зокрема, рівень D-димеру), а також проводити огляд у ранньому пост-гострому періоді хвороби з оцінкою виразності задишки за шкалою mMRC, ступеня сатурації крові киснем і дифузійної здатності легень і, за наявності патологічних змін, визначати рівень тромбомодуліну. Натомість, у разі сприятливого перебігу раннього пост-гострого періоду хвороби визначення рівня тромбомодуліну в цих хворих не є доцільним, адже частота порушень ендотеліальної функції у них є низькою.

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ І ВЕДЕННЯ ХВОРИХ У РАННЬОМУ ПОСТ-ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ COVID-19



Рекомендована тривалість спостереження хворих заснована на висновках, зроблених за результатами дослідження підгрупи динамічного спостереження, яку склали хворі, обстежені через рік після важкого або критичного перебігу гострого періоду COVID-19. Незважаючи на невеликий обсяг вибірки, підтверджено, що рівень тромбомодуліну в цей період хвороби не нормалізується. Таким чином, імовірно, що порушення ендотеліальної функції є тривалим і не обмежується першими місяцями після інфікування SARS-CoV-2.

Актуальність розробки даного алгоритму підтверджена численними публікаціями, що підкреслюють роль лікарів первинної ланки у веденні неускладненого пост-гострого періоду COVID-19 та в діагностиці ускладнень даного періоду хвороби [110, 111]. Зокрема, експертами пропонується структурований підхід до ведення цих хворих, призначення їм щонайменше одного візиту протягом другого місяця від початку хвороби, що збігається з дизайном даного дослідження і рекомендаціями, наданими вище.

Втім, наявні публікації і настанови стосуються виключно діагностики ускладнень перебігу раннього пост-гострого періоду хвороби. Зокрема, В. Raman зі співавторами пропонують алгоритм ведення хворих після COVID-19 з акцентом на застосування певних інструментальних і лабораторних методів діагностики залежно від симптомів перебігу хвороби [Raman].

Таким чином, розроблений нами алгоритм вперше відображає підходи до ведення хворих у ранньому пост-гострому періоді COVID-19 з метою зниження віддалених серцево-судинних ризиків, зокрема, прогресування ендотеліальної дисфункції і розвитку гострих серцево-судинних подій. Натомість, рекомендації щодо призначення антикоагулянтів у ранньому пост-гострому періоді COVID-19 всім хворим, що перенесли важкий або критичний перебіг гострого періоду хвороби, дозволяє знизити ризики ВТЕ саме тоді, коли вони є найбільш імовірними, у ранньому пост-гострому періоді хвороби.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі клінічних, лабораторних, інструментальних і методів досліджень наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуального наукового завдання сучасної медицини – поглиблення знань щодо стану гемостазу та ендотеліальної функції у ранньому та пізньому пост-гострому періоді COVID-19; визначення факторів, що впливають на розвиток порушень коагуляції, фібринолізу та ендотеліальної функції; встановлення необхідності профілактичного застосування антикоагулянтних препаратів у ранньому пост-гострому періоді COVID-19.

1. У осіб, що перенесли середньо-тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19, у ранньому пост-гострому періоді (5–8 тижні) усе ще спостерігається задишка (1 бал за mMRC – у 69,2 %, 2 бали за mMRC – 30,8 % осіб), майже у половини хворих (у 52,0 % осіб) – зниження дифузійної здатності легень (за рівнем DLCO), у третини (30,8 % осіб) – посилення запалення (за рівнем СРП), тоді як процеси коагуляції (за кількістю тромбоцитів і рівнем фібриногену) й фібринолізу (за рівнем D-димеру) порушені лише у 15,4 та 19,2 % осіб відповідно.

2. У осіб, що перенесли тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19, у ранньому пост-гострому періоді задишка більш виражена (1 бал за mMRC – у 17,6 %, 2 бали за mMRC – 58,8 % осіб, 3 бали за mMRC – 23,6 % осіб), дифузійна здатність легень (за рівнем DLCO) знижена у переважної більшості (у 92,0 % осіб), тоді як запалення (за рівнем СРП) посилене лише у 20,6 % хворих (найбільш імовірно, внаслідок прийому глюкокортикоїдів), а процеси коагуляції й фібринолізу порушені у 5,9 та 17,6 % осіб відповідно.

3. У осіб, що перенесли критичний перебіг гострого періоду COVID-19, у ранньому пост-гострому періоді задишка суттєво виражена (2 бали за mMRC – 20,0 % осіб, 3 бали за mMRC – 80,0 % осіб), дифузійна здатність легень (за рівнем DLCO) знижена у всіх хворих, процеси коагуляції й фібринолізу

порушені у третини осіб (по 33,3 %), а запалення (за рівнем СРП) – лише у 13,3 % осіб (найбільш імовірно, внаслідок прийому глюкокортикоїдів).

4. Тромбомодулін визнаний чутливим і специфічним маркером ендотеліальної дисфункції в ранньому пост-гострому періоді COVID-19, тоді як ендотелін-1 не є діагностично значущим маркером ендотеліальної дисфункції в ранньому пост-гострому періоді COVID-19. Рівень тромбомодуліну частіше підвищується при більш тяжкому перебігу гострого періоду хвороби ($p=0,001$).

5. За даними кластерного аналізу ендотеліальна дисфункція в ранньому пост-гострому періоді COVID-19 розвивається, найбільш імовірно, у осіб, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду хвороби; у осіб, у яких середньо-тяжкий перебіг гострого періоду хвороби супроводжувався вираженим фібринолізом (за рівнем D-димеру); та у осіб, що перенесли середньо-тяжкий перебіг гострого періоду хвороби без вираженого фібринолізу, але мають задишку ≥ 2 балів за шкалою mMRC та/або $SpO_2 < 95\%$ та/або $DL_{CO} < 80\%$.

6. Предиктором розвитку ВТЕ в ранньому пост-гострому періоді COVID-19 є тривалість антикоагулянтної терапії. У хворих, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19 та не отримують антикоагулянти в ранньому пост-гострому періоді хвороби ризик розвитку ВТЕ підвищується в 17 разів ($p=0,001$).

7. Пацієнти, що мають підвищений рівень тромбомодуліну в ранньому пост-гострому періоді COVID-19, відносяться до групи ризику розвитку ендотеліальної дисфункції і в пізньому пост-гострому періоді хвороби.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Особи, що мали тяжкий або критичний перебіг гострого періоду хвороби, в ранньому пост-гострому періоді хвороби повинні спостерігатися кардіологом (кардіологічний менеджмент) щонайменше протягом одного року для виключення можливості прогресування ендотеліальної дисфункції і превенції гострих серцево-судинних подій.

2. Особи, що мали середньо-тяжкий перебіг гострого періоду хвороби з підвищеним рівнем D-димеру (≥ 500 мкг/л), в ранньому пост-гострому періоді хвороби потребують визначення рівня тромбомодуліну в периферичній крові і при значенні понад 635 пг/мл повинні спостерігатися кардіологом (кардіологічний менеджмент) щонайменше протягом одного року для виключення можливості прогресування ендотеліальної дисфункції і превенції гострих серцево-судинних подій.

3. Особи, що мали середньо-тяжкий перебіг гострого періоду хвороби без підвищення рівня D-димеру (< 500 мкг/л), але в ранньому пост-гострому періоді мають задишку ≥ 2 балів за шкалою mMRC та/або $SpO_2 < 95\%$ та/або $DL_{CO} < 80\%$, потребують визначення рівня тромбомодуліну в периферичній крові і при значенні понад 635 пг/мл повинні спостерігатися кардіологом (кардіологічний менеджмент) щонайменше протягом одного року для виключення можливості прогресування ендотеліальної дисфункції і превенції гострих серцево-судинних подій.

4. Особи, що мали середньо-тяжкий перебіг гострого періоду хвороби без підвищення рівня D-димеру (< 500 мкг/л) і в ранньому пост-гострому періоді мають задишку ≤ 1 бал за шкалою mMRC та $SpO_2 \geq 95\%$ та $DL_{CO} \geq 80\%$ повинні спостерігатися сімейним лікарем або лікарем-терапевтом.

5. Усі пацієнти, що перенесли тяжкий або критичний перебіг гострого періоду COVID-19, в ранньому пост-гострому періоді повинні продовжити прийом антикоагулянтної терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ulrichs T, Rolland M, Wu J, Nunes MC, El Guerche-Séblain C, Chit A. Changing epidemiology of COVID-19: potential future impact on vaccines and vaccination strategies. *Expert Rev Vaccines*. 2024;23(1):510-522. doi:10.1080/14760584.2024.2346589.
2. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Інтернет]. 2024 [цитовано 2024 Грудень 13]. Доступно: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>.
3. Rettew A, Garrahy I, Rahimian S, Brown R, Sangha N. COVID-19 Coagulopathy. *Life (Basel)*. 2024;14(8):953. Published 2024 Jul 29. doi:10.3390/life14080953.
4. Sharma S, Mishra A, Ashraf Z. COVID-19 Induced Coagulopathy (CIC): Thrombotic Manifestations of Viral Infection. *TH Open*. 2022;6(1):e70-e79. Published 2022 Mar 10. doi:10.1055/s-0042-1744185.
5. Levi M, Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation?. *Intern Emerg Med*. 2021;16(2):309-312. doi:10.1007/s11739-020-02601-y.
6. Iba T, Warkentin TE, Thachil J, Levi M, Levy JH. Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy. *J Clin Med*. 2021;10(2):191. Published 2021 Jan 7. doi:10.3390/jcm10020191.
7. Abdollahi A, Nateghi S, Panahi Z, Inanloo SH, Salarvand S, Pourfaraji SM. The association between mortality due to COVID-19 and coagulative parameters: a systematic review and meta-analysis study. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):1373. Published 2024 Dec 2. doi:10.1186/s12879-024-10229-y.
8. Turner S, Khan MA, Putrino D, Woodcock A, Kell DB, Pretorius E. Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. *Trends Endocrinol Metab*. 2023;34(6):321-344. doi:10.1016/j.tem.2023.03.002.
9. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1157-1172. doi:10.1093/eurheartj/ehac031.

- 10.Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022;322(1):C1-C11. doi:10.1152/ajpcell.00375.2021.
- 11.Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затверджений Наказом МОЗ України від 02.04.2020 р. No 762. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0762282-20#n5480> (дата звернення 02.12.2024).
- 12.Наказ МОЗ України "Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» від 17.05.2023 No 913" Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-17052023--913-pro-vnesennja-zmin-do-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19> (дата звернення 02.12.2024).
- 13.Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, Zarychanski R, Resnick HE, Bradbury CA, Broxmeyer L, Connors JM, Falanga A, Iba T, Kaatz S, Levy JH, Middeldorp S, Minichiello T, Ramacciotti E, Samama CM, Thachil J; International Society on Thrombosis and Haemostasis. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2022 Oct;20(10):2214-2225. doi: 10.1111/jth.15808.
- 14.Siegal DM, Tseng EK, Schünemann HJ, et al. American Society of Hematology living guidelines on use of anticoagulation for thromboprophylaxis for patients with COVID-19: executive summary. *Blood Adv.* 2025;9(6):1247-1260. doi:10.1182/bloodadvances.2024014219
- 15.Дзюблик І. В., Обертинська О. В. Коронавіруси людини та захворювання органів дихання. *Здоров'я суспільства.* 2015;4(1-2);39-47.
- 16.Azhar EI, Hui DSC, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am.* 2019 Dec;33(4):891-905. doi: 10.1016/j.idc.2019.08.001.
- 17.Pustake M, Tambolkar I, Giri P, Gandhi C. SARS, MERS and CoVID-19: An overview and comparison of clinical, laboratory and radiological features. *J*

- Family Med Prim Care. 2022 Jan;11(1):10-17. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_839_21.
- 18.COVID-19 Coronavirus Pandemic [Інтернет]. 2024 [цитовано 2024 10 Грудень]. Доступно: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
- 19.Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 [Інтернет]. 2015 [цитовано 2024 10 Грудень]. Доступно: <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>.
- 20.Middle East Respiratory Syndrome [Інтернет]. 2024 [цитовано 2024 14 Грудень]. Доступно: <https://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>.
- 21.Living guidance for clinical management of COVID-19: Living guidance, 23 November 2021 – World Health Organization (WHO) [Інтернет]. 2021 [цитовано 2024 14 Грудень]. Доступно: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/349321/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.2-eng.pdf>.
- 22.Naidoo J, Reuss JE, Suresh K, Feller-Kopman D, Forde PM, Mehta Steinke S, Rock C, Johnson DB, Nishino M, Brahmer JR. Immune-related (IR)-pneumonitis during the COVID-19 pandemic: multidisciplinary recommendations for diagnosis and management. J Immunother Cancer. 2020 Jun;8(1):e000984. doi: 10.1136/jitc-2020-000984.
- 23.Kolilekas L, Costabel U, Tzouvelekis A, Tzilas V, Bouros D. Idiopathic interstitial pneumonia or idiopathic interstitial pneumonitis: what's in a name? Eur Respir J. 2019 Feb 14;53(2):1800994. doi: 10.1183/13993003.00994-2018.
- 24.Attaway A H, Scheraga R G, Bhimraj A, Biehl M, HatipoÄŸlu U. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management BMJ 2021; 372 :n436 doi:10.1136/bmj.n436
- 25.Фещенко, Ю. І., Голубовська, О. А., Дзюблик, О. Я., Гаврисюк, В. К., Дзюблик, Я. О., Ліскіна, І. В. Особливості ураження легень при COVID-

19. Український пульмонологічний журнал. 2021;1: 5-14. doi: 10.31215/2306-4927-2021-29-1-5-14.
26. Перцева ТО, Белослудцева КО, Кіреєва ТВ, 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. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214807>.
27. Shukla A, Misra S. An overview of post COVID sequelae. Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology. 2022;33(6): 715-726. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2022-0057>.
28. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. Lancet Respir Med. 2021;9(2):129. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
29. Augustin HG, Koh GY. A systems view of the vascular endothelium in health and disease. Cell. 2024 Sep 5;187(18):4833-4858. doi: 10.1016/j.cell.2024.07.012.
30. Castro P, Palomo M, Moreno-Castaño AB, Fernández S, Torramadé-Moix S, Pascual G, Martinez-Sanchez J, Richardson E, Téllez A, Nicolas JM, Carreras E, Richardson PG, Badimon JJ, Escolar G, Diaz-Ricart M. Is the Endothelium the Missing Link in the Pathophysiology and Treatment of COVID-19 Complications? Cardiovasc Drugs Ther. 2022 Jun;36(3):547-560. doi: 10.1007/s10557-021-07207-w.
31. Курята ОВ, Гречаник ММ. Динаміка показників ліпідного спектра, функції ендотелію та інсулінорезистентність у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з неалкогольним стеатозом. Запорозький медичинський журнал. 2019;3:314-320. doi:10.14739/2310-1210.2019.3.169011.
32. Перцева ТО., Саніна НА. Роль системних запальних процесів у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень. Український пульмонологічний журнал. 2020;4:48-50.

- 33.Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med.* 2022 Feb 22;23(2):73. doi: 10.31083/j.rcm2302073.
- 34.Balta S. Endothelial Dysfunction and Inflammatory Markers of Vascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2021;19(3):243-249. doi: 10.2174/1570161118666200421142542.
- 35.Del Turco S, Vianello A, Ragusa R, Caselli C, Basta G. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? *Thromb Res.* 2020 Dec;196:143-151. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.039.
- 36.Iba, T., Warkentin, T. E., Thachil, J., Levi, M., & Levy, J. H. (2021). Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy. *Journal of clinical medicine*, 10(2), 191. doi: 10.3390/jcm10020191.
- 37.Gando S, Wada T. Thromboplasmininflammation in COVID-19 Coagulopathy: Three Viewpoints for Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Front Immunol.* 2021 Jun 11;12:649122. doi: 10.3389/fimmu.2021.649122.
- 38.Gorog DA, Storey RF, Gurbel PA, Tantry US, Berger JS, Chan MY, Duerschmied D, Smyth SS, Parker WAE, Ajjan RA, Vilahur G, Badimon L, Berg JMT, Cate HT, Peyvandi F, Wang TT, Becker RC. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat Rev Cardiol.* 2022 Jul;19(7):475-495. doi: 10.1038/s41569-021-00665-7.
- 39.Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol.* 2008 Oct;143(2):180-90. doi: 10.1111/j.1365 2141.2008.07323.x
- 40.Zhu Y, Chen X, Liu X. NETosis and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: Immunothrombosis and Beyond. *Front Immunol.* 2022 Mar 2;13:838011. doi: 10.3389/fimmu.2022.838011.
- 41.Kvietys PR, Fakhoury HMA, Kadan S, Yaqinuddin A, Al-Mutairy E, Al-Kattan K. COVID-19: Lung-Centric Immunothrombosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Jun 11;11:679878. doi: 10.3389/fcimb.2021.679878.

42. Conway EM, Pryzdial ELG. Complement contributions to COVID-19. *Curr Opin Hematol.* 2022 Sep 1;29(5):259-265. doi: 10.1097/MOH.0000000000000724.
43. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 Oct 13;4(7):1178-1191. doi: 10.1002/rth2.12439.
44. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, Heinrich F, Mushumba H, Kniep I, Schröder AS, Burdelski C, de Heer G, Nierhaus A, Frings D, Pfefferle S, Becker H, Brederke-Wiedling H, de Weerth A, Paschen HR, Sheikhzadeh-Eggers S, Stang A, Schmiedel S, Bokemeyer C, Addo MM, Aepfelbacher M, Püschel K, Kluge S. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 18;173(4):268-277. doi: 10.7326/M20-2003.
45. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, Vander K, Bargfrieder U, Trauner M. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med.* 2020 Sep 1;173(5):350-361. doi: 10.7326/M20-2566.
46. Pertseva T, Kireieieva T, Krykhtina M, Bielosludtseva K, Dyagovets K. Diagnostic role of systemic inflammation, blood coagulation and padua prediction score in lung thrombosis risk estimation in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Wiad Lek.* 2019;72(2):149-53.
47. Chen YG, Lin TY, Huang WY, Lin CL, Dai MS, Kao CH. Association between pneumococcal pneumonia and venous thromboembolism in hospitalized patients: A nationwide population-based study. *Respirology.* 2015;20(5):799-804. doi:10.1111/resp.12501.
48. Li JY, Wang HF, Yin P, Li D, Wang DL, Peng P, et al. Clinical characteristics and risk factors for symptomatic venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. *J Thromb Haemost.* 2021;19(4):1038-48. doi:10.1111/jth.15261.

49. Siow I, Lee KS, Zhang JJY, Saffari SE, Ng A, Young B. Stroke as a Neurological Complication of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence, Outcomes and Predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021 Mar;30(3):105549. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105549.
50. Cheruiyot I, Kipkorir V, Ngure B, Misiani M, Munguti J, Ogeng'o J. Arterial Thrombosis in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Rapid Systematic Review. *Ann Vasc Surg.* 2021 Jan;70:273-281. doi: 10.1016/j.avsg.2020.08.087.
51. Alipanah-Lechner N, Hurst-Hopf J, Delucchi K, et al. Novel subtypes of severe COVID-19 respiratory failure based on biological heterogeneity: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2024;28(1):56. Published 2024 Feb 21. doi:10.1186/s13054-024-04819-0.
52. Andrianto, Al-Farabi MJ, Nugraha RA, Marsudi BA, Azmi Y. Biomarkers of endothelial dysfunction and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Microvasc Res.* 2021 Nov;138:104224. doi: 10.1016/j.mvr.2021.104224.
53. Abdollahi, A., Nateghi, S., Panahi, Z., Inanloo, S. H., Salarvand, S., & Pourfaraji, S. M. (2024). The association between mortality due to COVID-19 and coagulative parameters: a systematic review and meta-analysis study. *BMC infectious diseases*, 24(1), 1373. doi:10.1186/s12879-024-10229-y.
54. S B MJ, Chacko B, Selvarajan S, et al. Biomarkers of coagulation, endothelial, platelet function, and fibrinolysis in patients with COVID-19: a prospective study. *Sci Rep.* 2024;14(1):2011. Published 2024 Jan 23. doi:10.1038/s41598-024-51908-9.
55. Abraham GR, Kuc RE, Althage M, et al. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19. *J Mol Cell Cardiol.* 2022;167:92-96. doi:10.1016/j.yjmcc.2022.03.007.
56. Gyöngyösi M, Alcaide P, Asselbergs FW, Brundel BJJM, Camici GG, Martins PDC, Ferdinandy P, Fontana M, Girao H, Gneccchi M, Gollmann-Tepeköylü C, Kleinbongard P, Krieg T, Madonna R, Paillard M, Pantazis A, Perrino C, Pesce M, Schiattarella GG, Sluijter JPG, Steffens S, Tschöpe C, Van Linthout S,

- Davidson SM. Long COVID and the cardiovascular system-elucidating causes and cellular mechanisms in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies: a joint Scientific Statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial and Pericardial Diseases. *Cardiovasc Res*. 2023 Mar 31;119(2):336-356. doi: 10.1093/cvr/cvac115.
57. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28 (5): 657–666. doi: 10.1016/j.cmi.2022.01.014.
 58. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? *Pol Arch Intern Med*. 2023; 133 (4): 16402. doi: 10.20452/pamw.16402.
 59. Mateu L, Tebe C, Loste C, Santos JR, Lladós G, López C, España-Cueto S, Toledo R, Font M, Chamorro A, Muñoz-López F, Nevot M, Vallejo N, Teis A, Puig J, Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Prats A, Estany-Quera C, Coll-Fernández R, Herrero C, Casares P, Garcia A, Clotet B, Paredes R, Massanella M. Determinants of the onset and prognosis of the post-COVID-19 condition: a 2-year prospective observational cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 Sep 5;33:100724. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100724.
 60. Xie J, Prats-Urbe A, Feng Q, et al. Clinical and Genetic Risk Factors for Acute Incident Venous Thromboembolism in Ambulatory Patients With COVID-19 [published correction appears in *JAMA Intern Med*. 2022 Nov 1;182(11):1234]. *JAMA Intern Med*. 2022;182(10):1063-1070. doi:10.1001/jamainternmed.2022.3858.
 61. Jennifer K, Shirley SBD, Avi P, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 infection. *Prev Med Rep*. 2023;31:102097. doi:10.1016/j.pmedr.2022.102097.
 62. Agudo M, Moura P, Santos F, Robalo C, Carvalho A, Serra S. Pulmonary Embolism of COVID-19: A Year of Reflection. *Cureus*. 2023;15(6):e40638. Published 2023 Jun 19. doi:10.7759/cureus.40638.

63. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, Lins Dos Santos J, Volpiani GG, Sobreira ML, Joviliano EE, Bohatch Júnior MS, da Fonseca BAL, Ribeiro MS, Dusilek C, Itinose K, Sanches SMV, de Almeida Araujo Ramos K, de Moraes NF, Tierno PFGMM, de Oliveira ALML, Tachibana A, Chate RC, Santos MVB, de Menezes Cavalcante BB, Moreira RCR, Chang C, Tafur A, Fareed J, Lopes RD; MICHELLE investigators. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2022 Jan 1;399(10319):50-59. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02392-8.
64. Wang, T. Y., Wahed, A. S., Morris, A., Kreuziger, L. B., Quigley, J. G., Lamas, G. A., Weissman, A. J., Lopez-Sendon, J., Knudson, M. M., Siegal, D. M., Kasthuri, R. S., Alexander, A. J., Wahid, L., Atassi, B., Miller, P. J., Lawson, J. W., Patel, B., Krishnan, J. A., Shapiro, N. L., Martin, D. E., ... ACTIV-4C Study Group (2023). Effect of Thromboprophylaxis on Clinical Outcomes After COVID-19 Hospitalization. *Annals of internal medicine*, 176(4), 515–523. doi:10.7326/M22-3350.
65. Newman J, Boubriak I, Jenkins D, Ng C, Ruggiero A, Screaton N, Cannon J, Toshner M. Rising COVID-19 related acute pulmonary emboli but falling national chronic thromboembolic pulmonary hypertension referrals from a large national dataset. *ERJ Open Res*. 2021 Oct 11;7(4):00431-2021. doi: 10.1183/23120541.00431-2021.
66. Singh SJ, Baldwin MM, Daynes E, Evans RA, Greening NJ, Jenkins RG, Lone NI, McAuley H, Mehta P, Newman J, Novotny P, Smith DJF, Stanel S, Toshner M, Brightling CE. Respiratory sequelae of COVID-19: pulmonary and extrapulmonary origins, and approaches to clinical care and rehabilitation. *Lancet Respir Med*. 2023 Aug;11(8):709-725. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00159-5.
67. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, Patel SS, Bussel JB, Mostyka M, Elsoukkary S, He B, Del Vecchio C, Fortarezza F, Pezzuto F, Navalesi P,

- Crisanti A, Fowkes ME, Bryce CH, Calabrese F, Beasley MB. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol*. 2020 Nov;33(11):2156-2168. doi: 10.1038/s41379-020-00661-1.
68. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, Rech R, Colombo R, Antinori S, Corbellino M, Galli M, Catena E, Tosoni A, Gianatti A, Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Oct;20(10):1135-1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
69. Ambrosino P, Calcaterra I, Molino A, Moretta P, Lupoli R, Spedicato GA, Papa A, Motta A, Maniscalco M, Di Minno MND. Persistent Endothelial Dysfunction in Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Case-Control Study. *Biomedicines*. 2021 Aug 4;9(8):957. doi: 10.3390/biomedicines9080957.
70. Ambrosino P, Molino A, Calcaterra I, Formisano R, Stufano S, Spedicato GA, Motta A, Papa A, Di Minno MND, Maniscalco M. Clinical Assessment of Endothelial Function in Convalescent COVID-19 Patients Undergoing Multidisciplinary Pulmonary Rehabilitation. *Biomedicines*. 2021 May 28;9(6):614. doi: 10.3390/biomedicines9060614.
71. Jacobs LMC, Wintjens MSJN, Nagy M, Willems L, Ten Cate H, Spronk HMH, van Kuijk SMJ, Ghossein-Doha C, Netea MG, Groh LA, van Petersen AS, Warlé MC. Biomarkers of sustained systemic inflammation and microvascular dysfunction associated with post-COVID-19 condition symptoms at 24 months after SARS-CoV-2-infection. *Front Immunol*. 2023 Oct 5;14:1182182. doi: 10.3389/fimmu.2023.1182182.
72. Nara N, Shimizu M, Yamamoto M, Nakamizo T, Hayakawa A, Johkura K. Prolonged platelet hyperactivity after COVID-19 infection. *Br J Haematol*. 2024;204(2):492-496. doi:10.1111/bjh.19125.
73. Willems LH, Nagy M, Ten Cate H, et al. Sustained inflammation, coagulation activation and elevated endothelin-1 levels without macrovascular dysfunction

- at 3 months after COVID-19. *Thromb Res.* 2022;209:106-114. doi:10.1016/j.thromres.2021.11.027.
74. Лехан ВН, Вороненко ЮВ, Максименко ОП, и др. Эпидемиологические методы изучения неинфекционных заболеваний: учеб. пособ. Київ: Сфера; 2005. 204 с.
75. Оперативна інформація про поширення та профілактику COVID- 19 [Інтернет]. 2024 [цитовано 2024 Липень 10] Доступно: <https://covid19.gov.ua>.
76. Clinical management of COVID-19: living guideline, 13 January 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/2019-nCoV/clinical/2023.1).
77. Зміни до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)». Наказ МОЗ України від 28.03.2020 р. No 722. Наказ МОЗ України від 23.04.2020 р. No 953 [Інтернет]. 2021 [цитовано 2024 Липень 10]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0762282-20#n5480>.
78. Уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. 108 ст. Київ, Національна академія медичних наук України. 2016 р.
79. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика. Київ, Національна академія медичних наук України. 94 ст. 2019 р.
80. Нетяженко ВЗ, Ліщицина ОМ, Амосова КМ, Воронков ЛГ, та ін. Тромбоемболія легеневої артерії клінічна настанова, заснована на доказах. Київ: Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. 2016;103.
81. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному

захворюванні легень. Наказ МОЗ України 27.06.2013 р. No 555. Київ; 2013. 146 с.

82. Савченко ВМ. Формализованная система базовых клинических показателей для оценки состояния больных хроническими необструктивными и обструктивными болезнями легких. Укр. пульмонолог. журнал. 2001;2:46-50.
83. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, De Bon E, Tormene D, Pagnan A, Prandoni P. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010 Nov;8(11):2450-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
84. Gibson CM, Spyropoulos AC, Cohen AT, Hull RD, Goldhaber SZ, Yusen RD, Hernandez AF, Korjian S, Daaboul Y, Gold A, Harrington RA, Chi G. The IMPROVEDD VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification. *TH Open.* 2017 Jun 28;1(1):e56-e65. doi: 10.1055/s-0037-1603929.
85. Khosla T, Lowe CR. Indices of obesity derived from body weight and height. *Br J Prev Soc Med.* 1967 Jul;21(3):122-8. doi: 10.1136/jech.21.3.122.
86. Свінціцький АС, редактор. Ожиріння. В: Внутрішня медицина: порадник лікарю загальної практики. Київ: ВСВ "Медицина"; 2014; с. 1228-31.
87. Середюк НМ. Ожиріння. В: Внутрішня медицина: терапія. Київ: Медицина; 2006; с. 574-5.
88. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2017 Jan 3;49(1):1600016. doi: 10.1183/13993003.00016-2016. Erratum in: *Eur Respir J.* 2018 Nov 22;52(5):28049168.
89. Мостовой ЮМ, Константинович ТВ, Мороз ЛВ, та ін. Сучасні інструментальні методи дослідження в діагностиці органів дихання: навч. посіб. Львів: Видавець Марченко Т.В.; 2022. 308 с.

- 90.Негрей М., Гнот Т. Аналітика з R: навчальний посібник / Негрей М., Гнот Т. Київ: ФОП Ямчинський О. В., 2020. 236 с.
- 91.Грузева ТС, Литвинова ЛО, Гутор ТГ. Методичні основи організації біостатистичних досліджень. Описова та аналітична статистика. В: Грузева ТС, редактор. Біостатистика: підручник. Вінниця: Нова книга; 2020; с. 36-157.
- 92.Аналітична статистика. В: Москаленко ВФ, редактор. Біостатистика. Київ: Книга плюс; 2009; с. 35-90.
- 93.Aviva Petrie, Caroline Sabin. Medical statistics at a glance. Second edition. Aviva Petrie (ed.). Massachusetts: Blackwell Publishing. 2005; 157.
- 94.M.A. Hernán. Hazards of Hazard Ratios, Epidemiology. 21:13-5, 2010.
- 95.Фетісов ВС. Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA: навч. посіб. Ніжин: НДУ ім. М. Гоголя; 2018. 114 с.
- 96.Hillis SL. Multireader ROC Analysis. In: Samei E, Krupinski EA, eds. The Handbook of Medical Image Perception and Techniques. Cambridge University Press. 2018; 245-262.
- 97.Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Белослудцева КО, Щудро ОО, Фуголь КВ. Вентиляційні та дифузійні порушення у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою (COVID-19). Можливості інгаляційної терапії. Астма та Алергія. 2021;4:27-42. doi: 10.31655/2307-3373-2021-4-27-42.
98. Конопкіна ЛІ, Щудро ОО. Функціональний стан дихальної системи у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19. Астма та алергія. 2023;4:21-30. doi: 10.31655/2307-3373-2023-4-21-30.
- 99.Яковенко, О. К., Линник, М. І., Ігнатська, В. І., Святненко, В. А., & Поліщук, В. В. Особливості тривалого перебігу негоспітальної вірусної пневмонії COVID-19 за даними комп'ютерної томографії (клінічні випадки). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;(3):52-59. doi: 10.30978/TB2022-3-52.

100. Weisel J. W. Fibrinogen and fibrin. *Advances in protein chemistry*. 2025;70:247–299. doi:10.1016/S0065-3233(05)70008-5.
101. EM, Mackman N, Warren RQ, et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(10):639-649. doi:10.1038/s41577-022-00762-9.
102. Конопкіна ЛІ, Щудро ОО. Стан серцево-судинної системи у хворих із задишкою, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19. *Український пульмонологічний журнал*. 2023;4:14-18. doi: 10.31215/2306-4927-2023-31-4-14-21
103. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 30 years from discovery to therapy. *Hypertension*. 2019;74(6):1232–65. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105.
104. Pilia E, Belletti A, Fresilli S, et al. The Effect of Heparin Full-Dose Anticoagulation on Survival of Hospitalized, Non-critically Ill COVID-19 Patients: A Meta-analysis of High Quality Studies. *Lung*. 2023;201(2):135-147. doi:10.1007/s00408-023-00599-6.
105. Stone GW, Farkouh ME, Lala A, et al. Randomized Trial of Anticoagulation Strategies for Noncritically Ill Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(18):1747-1762. doi:10.1016/j.jacc.2023.02.041.
106. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):777-789. doi:10.1056/NEJMoa2103417.
107. Wang TY, Wahed AS, Morris A, et al. Effect of Thromboprophylaxis on Clinical Outcomes After COVID-19 Hospitalization. *Ann Intern Med*. 2023;176(4):515-523. doi:10.7326/M22-335.
108. Chan NC, Stehouwer AC, Hirsh J, et al. Lack of consistency in the relationship between asymptomatic DVT detected by venography and

- symptomatic VTE in thromboprophylaxis trials. *Thromb Haemost.* 2015;114(5):1049-1057. doi:10.1160/TH14-12-1006.
109. Lucijanic M, Piskac Zivkovic N, Ivic M, et al. Asymptomatic deep vein thromboses in prolonged hospitalized COVID-19 patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(23-24):1281-1288. doi:10.1007/s00508-021-01973-1.
110. Ahmed S, Ahmad E, Ahmad B, et al. Long COVID-19 and primary care: Challenges, management and recommendations. *Semergen.* 2024;50(3):102188. doi:10.1016/j.semerg.2023.102188.
111. Sisó-Almirall A, Brito-Zerón P, Conangla Ferrín L, et al. Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(8):4350. Published 2021 Apr 20. doi:10.3390/ijerph18084350.

ДОДАТОК А
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Перцева ТО, Габшидзе НО. Фактори ризику тромбозу у осіб, які перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19). Український пульмонологічний журнал. 2023;31(2):24–28. doi: 10.31215/2306-4927-2023-31-2-24-28. *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*
2. Перцева ТО, Габшидзе НО. Залежність рівня ендотеліну-1 у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19), від особливостей перебігу гострого й постгострого періодів. Астма та алергія. 2023;4:5-12. doi: 0.31655/2307-3373-2023-4-5-12. *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*
3. Перцева ТО, Габшидзе НО. Стан ендотеліальної функції в осіб, що перенесли тяжкий або критичний гострий період COVID-19, через рік після початку хвороби. Інфузія & хіміотерапія. 2024;3:7–13. doi: 10.32902/2663-0338-2024-3-7-13. *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. International Society of Thrombosis and Haemostasis 2022 Congress (London, UK, 2022) – тези, стендова доповідь.
2. Lung Science Conference (Estoril, Portugal, 2023) – тези, стендова доповідь.
3. European Respiratory Society Congress 2023 (Milan, Italy, 2023) – 2 тез, 2 стендові доповіді.
4. XI International Workshop on Lung Health (Sevilla, Spain, 2024) – тези, усна доповідь.
5. European Respiratory Society Congress 2023 (Wein, Austria, 2024) – 3 тез, 3 стендові доповіді.
6. Всеукраїнська науково-практична конференція «COVID-школа 2022» (м. Дніпро, 2022 р.) – стендова доповідь.
7. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Дніпро, 2022 р.) – стендова доповідь.
8. Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторні читання» (м. Дніпро, 2022 р.) – стендова доповідь.
9. Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторні читання» (м. Дніпро, 2023 р.) – усна і стендова доповідь.
10. 84й Всеукраїнський науковий медичний конгрес студентів та молодих вчених (з міжнародною участю) «Медицина XXI сторіччя» (м. Лиман, 2023 р.) – тези, усна доповідь.
11. Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторні читання» (м. Дніпро, 2024 р.) – стендова доповідь.
12. Всеукраїнська науково-практична конференція «Терапевтичні орієнтири: вчора, сьогодні, завтра» (м. Дніпро, 2024 р.) – усна доповідь.

ДОДАТОК В1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного
медичного університету
проф. Валентин ДВОРНИК
«14» травня 2025 р.

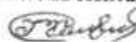
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. **Найменування пропозицій для впровадження:** Порушення ендотеліальної функції у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19), протягом року від початку захворювання.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9. Автор – Перцева Т. О., Габшидзе Н. О.
3. **Джерело інформації:** Перцева Т. О., Габшидзе Н. О. Стан ендотеліальної функції в осіб, що перенесли тяжкий або критичний гострий період COVID-19, через рік після початку хвороби // Інфузія & Хіміотерапія. – 2024. – С. 7–13. doi: 10.32902/2663-0338-2024-3-7.13.
4. **Місце впровадження:** кафедра внутрішньої медицини №2 Полтавського державного медичного університету
5. **Терміни впровадження:** з 20.09.2024 р.- 23.05. 2025 р.
6. **Результати впровадження:** поглиблення знань здобувачів освіти щодо характеру та тривалості порушень ендотеліальної функції у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19), у ранньому (через місяць від появи перших проявів хвороби) та пізньому (через рік від появи перших проявів хвороби) пост-гострому періоді захворювання.
7. **Результати впровадження** обговорені та затверджені на засіданні кафедри внутрішньої медицини №2 Полтавського державного медичного університету (Протокол №18 від 24.04.2025 р.)
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 Полтавського державного медичного університету, професор



Іван КАТЕРЕНЧУК

ДОДАТОК В2



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В. о. ректора Донецького
національного медичного
університету, д. мед. н.,
професорка
Майя ЄРМОЛАСВА
7 » квітня 2025 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. **Найменування пропозицій для впровадження:** порушення ендотеліальної функції у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19), протягом року від початку захворювання.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9. Автор – Перцева Т. О., Габшідзе Н. О.
3. **Джерело інформації:** Перцева Т. О., Габшідзе Н. О. Стан ендотеліальної функції в осіб, що перенесли тяжкий або критичний гострий період COVID-19, через рік після початку хвороби // Інфузія & Хіміотерапія. – 2024, – С. 7–13. doi: 10.32902/2663-0338-2024-3-7.13.
4. **Місце впровадження:** кафедра внутрішньої медицини №1 Донецького національного медичного університету.
5. **Строки впровадження:** з 20.09.2024 р. по 02.04.2025 р.
6. **Результати впровадження:** поглиблення знань здобувачів освіти щодо характеру та тривалості порушень ендотеліальної функції у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19), у ранньому (через місяць від появи перших проявів хвороби) та пізньому (через рік від появи перших проявів хвороби) пост-гострому періоді захворювання.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження:
асистент кафедри внутрішньої медицини №1
Донецького національного медичного університету

Долінський В. В.

ДОДАТОК В3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного
медичного університету
проф. Валентин ДВОРНИК
«14» травня 2025 р.

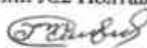


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. **Найменування пропозицій для впровадження:** Порушення ендотеліальної функції у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19), протягом року від початку захворювання.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9. Автор – Перцева Т. О., Габшидзе Н. О.
3. **Джерело інформації:** Перцева Т. О., Габшидзе Н. О. Стан ендотеліальної функції в осіб, що перенесли тяжкий або критичний гострий період COVID-19, через рік після початку хвороби // Інфузія & Хіміотерапія. – 2024. – С. 7–13. doi: 10.32902/2663-0338-2024-3-7.13.
4. **Місце впровадження:** кафедра внутрішньої медицини №2 Полтавського державного медичного університету
5. **Терміни впровадження:** з 20.09.2024 р.- 23.05. 2025 р.
6. **Результати впровадження:** поглиблення знань здобувачів освіти щодо характеру та тривалості порушень ендотеліальної функції у осіб, що перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19), у ранньому (через місяць від появи перших проявів хвороби) та пізньому (через рік від появи перших проявів хвороби) пост-гострому періоді захворювання.
7. **Результати впровадження** обговорені та затверджені на засіданні кафедри внутрішньої медицини №2 Полтавського державного медичного університету (Протокол №18 від 24.04.2025 р.)
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 Полтавського державного медичного університету, професор



Іван КАТЕРЕНЧУК

ДОДАТОК В4

Україна
Комунальне некомерційне підприємство
«Міська клінічна лікарня №6»
Дніпровської міської ради
Ідентифікаційний код 01984441
ПІДРОЗДІЛ №1
49074, м. Дніпро, вул. Батумська, буд.13



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
Комунального некомерційного
Підприємства
«Міська клінічна лікарня №6»
Дніпровської міської ради
Валерій ЧОРНИЙ
» травня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** ефективність та доцільність застосування антикоагулянтної терапії в ранньому пост-гострому періоді COVID-19.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Автор – Перцева Т. О., Габшідзе Н. О.
3. **Джерело інформації:** Перцева Т. О., Габшідзе Н. О. Фактори ризику тромбозу у осіб, які перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19). Український пульмонологічний журнал. 2023;31(2):24–28.
4. **Місце впровадження:**
5. **Строки впровадження:** з 01.10.2023 р. по 01.04.2024 р.
6. **Кількість пацієнтів:** 30 осіб.
7. **Результати впровадження:** зменшення випадків венозних тромбоемболій у ранньому пост-гострому періоді COVID-19.
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження –
Завідувач консультативно-діагностичного
Відділення Комунального некомерційного
Підприємства «Міська клінічна лікарня №6»
Дніпровської міської ради



Наталія ПОДОЛЯК