

ОСНОВНІ ПРЕДИКТОРИ ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ

Доц. О. В. БОБРОВА, проф. Н. Г. МІХАНОВСЬКА,
доц. К. А. КРИВОНОС, канд. фіз.-мат. наук С. М. ВОРОБІЙОВ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Описано зміни клінічних та лабораторних показників при різних варіантах тяжкості перебігу COVID-19, особливості його патогенезу порівняно з іншими гострими респіраторними вірусними хворобами. Розглянуто основні сучасні методи діагностики коронавірусної хвороби і інтерпретацію їх результатів. Наведено алгоритм обстеження пацієнтів із підозрою на COVID-19 залежно від ступеня тяжкості захворювання. Показано необхідність впровадження кількісної діагностики методом полімеразної ланцюгової реакції на РНК SARS-CoV-2 з метою поліпшення контролю за елімінацією вірусу з верхніх дихальних шляхів та ефективності лікування.

Ключові слова: COVID-19, предиктори тяжкості перебігу, методи лабораторної діагностики, кількісна полімеразна ланцюгова реакція.

У XXI ст. людство зіткнулося з новими і невідомими інфекційними хворобами. Зміна навколишнього середовища, значне погіршення екології нашої планети, глобальне потепління клімату, збільшення щільності населення, розвиток біотехнологій та інші чинники провокують виникнення нових збудників, а висока міграційна активність і процеси глобалізації економік сприяють поширенню нових інфекцій. За прогнозами ООН, до 2050 р. кількість населення планети досягне 10 млрд, що означає перш за все прискорення процесів міграції та урбанізації. Вперше людству стало відомо про коронавірус SARS-CoV у 2002 р., коли виник спалах атипової пневмонії — тяжкого гострого респіраторного синдрому (ТГРС, англ. SARS), який став причиною смерті 774 осіб у 37 країнах світу. Наступна епідемія, що була викликана коронавірусом MERS-CoV — близькосхідного коронавірусного синдрому, почалася 2012 р. на Аравійському півострові, від якої до 2020 р. було зареєстровано 866 летальних випадків. Наприкінці 2019 р. у КНР стався спалах нової коронавірусної інфекції з епіцентром у м. Ухань: COVID-19 — Coronavirus disease-2019 (BOOЗ), SARS-CoV-2 [1]. Станом на 12.11.2020 р. загальна кількість заражених у світі перевищила 52 169 165 осіб у 218 країнах, померли 1285 187, одужали 33 954 392. Зараз в Україні також залишається надзвичайно напруженою епідемічна ситуація щодо захворювання на COVID-19: 500 865 осіб, що захворіли, 9145 — померли, 227 694 — одужали [2, 3]. Пандемія коронавірусної хвороби поставила під загрозу біологічну безпеку населення різних країн. Найближчим часом людству доведеться досконально вивчити особливості цієї пандемії, винести її уроки, проаналізувати недоліки створення біологічної безпеки. Епідемія COVID-19 — не остання в XXI ст. Зрозумілим є одне: нові віруси ще бу-

дуть з'являтися, і це невід'ємна частина нашого буття, тому людство має навчитися ефективно протистояти цим загрозам.

SARS-CoV-2 є одноланцюговим РНК-містким вірусом, який належить до родини *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*, його генетична послідовність схожа з послідовністю SARS-CoV не менш ніж на 79%. Рецепторзв'язуючий S-білок вірусу може мати високу афінність до білка людини ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2, англ. ACE2), використовуючи його як точку входу у клітини організму [4, 5]. Цей рецептор експресований на поверхні клітин органів дихання, стравоходу, кишечника, серця, надниркових залоз, сечового міхура, гіпоталамусу та гіпофіза, а також ендотелію й макрофагів. Найбільш поширеним клінічним проявом інфекції є двобічна пневмонія; у 3–4% пацієнтів реєструються ускладнення у вигляді гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), який супроводжується високою летальністю [5–7]. У патогенезі коронавірусної хвороби значну роль відіграє ураження мікроциркуляторного русла з розвитком синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові, генез якого продовжує вивчатись. Але найбільш імовірним чинником є пряме ушкодження вірусом судин, також характерними є виражене повнокров'я капілярів міжальвеолярних перетинок, гілок легеневої артерії і вен зі складжаними еритроцитами, свіжими фібриновими тромбами, що організуються, внутрішньобронхіальні та бронхіолярні, інтраальвеолярні крововиливи, що провокують кровохаркання, та периваскулярні крововиливи [5, 6], які зумовлюють западення у всьому організмі людини, сприяючи розвитку ГРДС, відповідального за більшість летальних випадків. Тромбози та тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) іноді прогресують до

правих відділів серця, описано тромбоз артерій різних органів із розвитком інфарктів (міокарда, головного мозку, кишечника, нирок, селезінки), причому зміни при COVID-19 відрізняються від тих, що спостерігалися при грипі А/Н1N1 [6–8]. Оскільки вірус уражає клітини епітелію шлунка, кишечника, які мають рецептори АПФ2, хвороба часто спричиняє катаральний гастроентероколіт [8–10], морфологічні особливості якого також вивчаються фахівцями всього світу. У частини хворих виявлено зміни і в інших органах, які можна пов'язати з генералізацією коронавірусної інфекції: у лімфатичних вузлах, кишечнику, м'якій мозковій оболонці, серці, підшлунковій залозі, нирках, селезінці. Дисемінація SARS-CoV-2 із системного кровотоку або через пластинку решітчастої кістки може призвести до ураження головного мозку. Аносмія (зниження нюху) на ранній стадії захворювання може свідчити про ураження центральної нервової системи вірусом, який проникає через нюховий нерв, а також про набряк слизової оболонки носоглотки [9–11]. Основним морфологічним субстратом COVID-19 є дифузне альвеолярне пошкодження, що також є характерним для грипу А/Н1N1 [5–7]. Термін «вірусна (інтерстиціальна) пневмонія», який використовується клініцистами, по суті відображає саме її розвиток. Ендотеліальні клітини відіграють важливу роль у розвитку тяжкої форми COVID-19, атакуючи їх, інфекція спричиняє зміну кров'яного тиску, утворення тромбів і порушення згортання крові [10–12]. Підйом температури у хворих часто зумовлений синдромом системної запальної реакції («цитокіновим штормом») із тяжкою альтерацією тканини легень, в якій провідну роль відіграють CD4+ Т-лімфоцити та різні цитокіни [12–14]. Формування персистуючого запального статусу у пацієнтів із тяжким і критичним ступенями тяжкості перебігу діє як важливий тригер для каскаду коагуляції, зокрема прозапального цитокіну — інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), що призводить до активування системи згортання крові та пригнічення фібринолітичної системи [13–15]. Альвеолярно-геморагічний синдром та ТЕЛА характерні для більшості спостережень тяжкого та критичного перебігу COVID-19 [15–18]. Коронавірусна хвороба може мати різноманітні клінічні симптоми — від безсимптомних до тяжких і критичних. На теперішній час відомості про епідеміологію, клінічні особливості, профілактику й лікування цього захворювання залишаються недостатніми, що потребує подальшого вивчення проблеми. Для індивідуалізації лікування важливим є визначення провідних клінічних та лабораторних предикторів прогнозування тяжкості перебігу COVID-19.

Мета цього дослідження — встановити лабораторні та клінічні предиктори ступеня тяжкості перебігу коронавірусної хвороби.

За наявності факторів, що свідчать про випадок підозри інфекції, спричиненої SARS-CoV-2, пацієнтам незалежно від виду надання медичної

допомоги проводиться комплекс клінічного обстеження для визначення ступеня тяжкості стану.

Алгоритм обстеження пацієнта з підозрою на інфекцію COVID-19. Комплексне клінічне обстеження включає: детальну оцінку всіх скарг, даних анамнезу захворювання, епідеміологічного анамнезу. При зборі останнього встановлюється наявність зарубіжних поїздок за 14 дн до появи перших симптомів, а також тісних контактів за два тижні з особами, щодо яких є підозра інфікування SARS-CoV-2, або таких, у кого діагноз COVID-19 підтверджений лабораторно.

При надходженні до стаціонару пацієнта з підозрою інфікування, спричиненого SARS-CoV-2, йому проводиться комплекс клінічного обстеження для визначення ступеня тяжкості стану, що передбачає збір анамнезу, фізикальне обстеження, дослідження діагностичного матеріалу із застосуванням методів ампліфікації нуклеїнових кислот та/або імуноферментного аналізу, пульсоксиметрію.

Фізикальне обстеження з установленням ступеня тяжкості стану пацієнта обов'язково включає: оцінку видимих слизових оболонок верхніх дихальних шляхів — аускультацию та перкусію легень; пальпацію лімфатичних вузлів; дослідження органів черевної порожнини з визначенням розмірів печінки і селезінки, термометрію, оцінку рівня свідомості, вимірювання частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, частоти дихальних рухів; пульсоксиметрію з вимірюванням SpO₂ для виявлення дихальної недостатності (ДН) та оцінки вираженості гіпоксемії.

Лабораторна діагностика COVID-19. Усі тести на вірус SARS-CoV-2 можна розділити на три групи: до першої та другої належать тести — полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) і на наявність антигену, які визначають вірус в організмі людини на момент тестування, вказуючи на те, що вона може бути потенційним джерелом зараження; до третьої — тести на антитіла, які встановлюють, чи була людина в минулому інфікована коронавірусом, та ступінь напруги імунітету до вірусу. В середині жовтня 2020 р. у світі існувало понад 390 різних тестів на коронавірус.

Етіологічна лабораторна діагностика. Найпоширенішим методом виявлення збудника захворювання є ампліфікація нуклеїнових кислот — ПЛР, виявлення РНК SARS-CoV-2 для діагностики коронавірусу. За допомогою методів ампліфікації нуклеїнових кислот, який надає інформацію про те, чи інфікована вірусом людина на момент обстеження, тобто чи виділяє вона вірус у навколишнє середовище, чи здатна інфікувати інших. Альтернативою цьому аналізу може бути тест, заснований на методиці ізотермічної ампліфікації ДНК (утворення додаткових копій ділянок хромосомної ДНК), який функціонує подібним до ПЛР чином. В обох випадках у пацієнта за допомогою ватної палички беруть із глотки пробу слини або харкотиння з легень.

Потім із генетичного матеріалу витягають один ген, розмножують його, багаторазово збільшуючи число його копій, і за допомогою певної біохімічної реакції, яка називається агарозним електрофорезом, визначають вірус у генетичному матеріалі. Якщо у пробі не знаходять вірус, це не завжди означає, що людина не інфікована, оскільки він може перебувати в інших частинах організму. Цим пояснюється той факт, що в окремих пацієнтів, які вже перехворіли на COVID-19, тест ПЛР пізніше все ж виявлявся позитивним. Вірусолог берлінської клініки Charite Christian Drosten порівнює цей спосіб зі спробою виловити з акваріума сачком золоту рибку: «Якщо сачок виявився порожнім, це не означає, що в акваріумі немає риби» [8, 12–14]. Стандартні ПЛР-тести проводяться в лабораторії, причому одночасно аналізується кілька тисяч проб. Це означає, що пацієнтам іноді доводиться чекати результатів тесту кілька днів. Набагато швидше виконуються так звані ПЛР-експрес-тести. У цьому випадку проби аналізуються за допомогою портативного приладу там, де вони були взяті. Таким чином результат можна отримати вже протягом 45 хв, однак є один недолік: прилад може обробити не більше 80 проб за добу. Основним видом біоматеріалу для лабораторного дослідження на наявність РНК SARS-CoV-2 є матеріал, отриманий при заборі мазка з носу (двох носових ходів) і ротоглотки. Мазки зі слизової оболонки носі і ротоглотки збираються в одну пробірку для більшої концентрації вірусу. При ознаках захворювання нижніх дихальних шляхів додатково досліджуються мокрота (за наявності) або промивні води бронхів, отримані при фібробронхоскопії (бронхоальвеолярний лаваж), (ендо-) трахеальний, назофарингеальний аспірат. В інтубованих пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень (ШВЛ), з метою виявлення вірусу SARS-CoV-2 рекомендується отримання і дослідження аспірату вмісту трахеї. Як додатковий матеріал для дослідження можуть використовуватися біопсійний або аутопсійний матеріал легень, цільна кров, сироватка, фекалії [8, 10, 18].

Тести на антитіла (імуноглобуліни). Серологічний тест (ELISA) визначає наявність у крові антитіл, які продукуються імунною системою в боротьбі з вірусом. Для виявлення імуноглобулінів (Ig) класу M та G до SARS-CoV-2 найчастіше використовується метод імуноферментного аналізу (ІФА). Установлення рівня Ig до SARS-CoV-2 має допоміжне значення не стільки для діагностики поточної інфекції, скільки для оцінки імунної відповіді на перенесену. Основне клінічне значення передбачається для IgM і IgG. IgM починають формуватися приблизно із 7-ї доби від початку зараження, досягають піку через тиждень, а згодом концентрація їх поступово падає протягом двох тижнів. Дослідження на IgA до SARS-CoV-2 дає змогу підтвердити активну фазу COVID-19, провести моніторинг гострої фази

перебігу захворювання та оцінити імунну відповідь організму, воно є додатковим методом підтвердження інфікування за наявності симптомів хвороби, для відстеження імунної відповіді організму та прогнозування перебігу захворювання. Доцільно проводити тестування на IgA із 10-го дня від появи симптомів хвороби. Позитивний результат IgA (підвищення рівня) свідчить про те, що на момент проведення дослідження організм перебував у процесі боротьби з вірусом. Не рекомендується тестування на IgA для скринінгу безсимптомного перебігу хвороби. Приблизно з третього тижня або трохи раніше визначаються IgG до SARS-CoV-2, які мають значення для оцінки стійкості, напруженості та ефективності набутого імунітету до COVID-19. У теперішній час продовжується розробка, тестування й удосконалення нових лабораторних методик, заснованих на імунохроматографії, імунохемілюмінесценції та ІФА. Останнім часом у світі з'являється дедалі більше тестів, здатних визначити наявність в організмі коронавірусу SARS-CoV-2.

Тест на антиген до коронавірусу. Експрес-тести на наявність антигену до коронавірусу з'явилися відносно недавно. Деякі виробники стверджують, що вони такі ж прості в застосуванні, як і тести на вагітність. Але це не зовсім так. Для більшості експрес-тестів на коронавірус необхідно мати невеликий портативний пристрій для підготовки проби для виявлення вірусу за допомогою флуоресцентного ІФА. Тести на антиген проводяться за методикою ПЛР, коли у пацієнта за допомогою ватної палички береться з глотки проба слини. Єдина відмінність полягає в тому, що результат експрес-тесту відомий вже протягом 15 хв, хоча він не завжди може бути точним. До експрес-тестів також належать і тести на грип, які виконуються за тим же принципом, але вони не настільки ефективні й дають змогу визначити лише кожного другого носія вірусу.

Слід зазначити, що для удосконалення діагностики та спостереження за хворими перспективним напрямом є впровадження у діяльність лікувальних установ нашої країни кількісної ПЛР-діагностики на РНК SARS-CoV-2 для індивідуального визначення вірусного навантаження у пацієнтів, а також як контрольних маркерів елімінації вірусу з верхніх дихальних шляхів та контролю ефективності лікування. Дедалі більше лікарів багатьох країн світу висловлюються за масове застосування тестів на антиген, оскільки це може надати змогу виявити більше заражених. Такі тести найбільш ефективні у людей із високим вірусним навантаженням, які є так званими «суперрозповсюджувачами», здатними інфікувати велику кількість інших осіб.

Наявність антитіл у крові не завжди означає, що людина вже була інфікована і має імунітет. У пацієнта беруть краплю крові, яку поміщають у спеціальний контейнер і змішують із реагентом. Якщо проба забарвлюється в інший колір, це може

означати, що людина вже перехворіла й імунітет у неї вже сформувався.

Лабораторна діагностика загальна (додаткова). Обсяг, терміни і кратність лабораторних досліджень залежать від ступеня тяжкості захворювання. Легкий перебіг із спостереженням за пацієнтом в амбулаторних умовах не вимагає додаткових лабораторних досліджень. У разі госпіталізації хворих із приводу захворювання середньої тяжкості, важкого і вкрай важкого перебігу коронавірусної хвороби необхідно виконати комплекс досліджень, за результатами якого вирішується питання про вид надання медичної допомоги та обсяг додаткового обстеження.

Отже, у разі госпіталізації пацієнтів із приводу перебігу захворювання середньої тяжкості, важкого і вкрай важкого необхідно виконати такі клінічні дослідження: загальний (клінічний) аналіз крові з визначенням рівнів еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту, лейкоцитів, тромбоцитів, лейкоцитарної формули; біохімічний аналіз крові (сечовина, креатинін, електроліти, глюкоза, аланінамінотрансфераза (АлТ), аспартатаміно-трансфераза (АсТ), білірубін, альбумін, лактат, лактатдегідрогеназа (ЛДГ), тропонін, феритин, прокальцитонін, мозковий натрій-уретичний пептид (NT-proBNP/BNP), С-реактивний білок (СРБ), який є основним лабораторним маркером активності процесу в легенях. Підвищення рівня СРБ корелює з об'ємом ураження легеневої тканини і є підставою для початку протизапальної терапії [12]. Підвищення рівня прокальцитоніну при COVID-19 свідчить про приєднання бактеріальної інфекції і корелює з тяжкістю перебігу, поширеністю запальної інфільтрації і прогнозом при бактеріальних ускладненнях. Обов'язковим є призначення коагулограми в такому обсязі: активований частковий тромбопластиновий час, протромбіновий час (ПТЧ) (протромбіновий індекс (ПТІ) і % протромбіну за Квіком), фібриноген та продукт деградації фібрину – D-димер (кількісним методом) [15–18]. Для діагностики ДВЗ-синдрому використовують критерії Міжнародного товариства тромбозу і гемостазу (≥ 5) [15, 16].

Щоденні лабораторні дослідження у стаціонарі: електроліти, креатинін, сечовина крові, АлАТ, АсАТ, розгорнутий клінічний аналіз крові, коагулограма (ПТЧ або ПТІ, фібриноген, час згортання), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), D-димер (за можливістю), СРБ (кількісне визначення), феритин, ЛДГ (за можливістю). Інші лабораторні дослідження (за показаннями): прокальцитонін (у контексті лікування інфекції); тропонін (для діагностики міокардиту, а не наявності гострого коронарного синдрому); тригліцериди кожні 72 год для пацієнтів, яким забезпечується седація пропофолом (із метою запобігання розвитку синдрому інфузії пропофолу); бактеріологічні та ПЛР-дослідження харкотиння, трахеобронхального вмісту, сечі, крові – за показаннями. Незважаючи на те що

зазвичай при коронавірусній хворобі біохімічний аналіз крові не дає будь-якої специфічної інформації, різні відхилення від його показників можуть вказувати на наявність органної дисфункції, декомпенсацію супровідних захворювань і розвиток ускладнень та мають певне прогностичне значення, впливаючи на вибір лікарських засобів та/або режим їх дозування.

Лабораторні фактори ризику. Загальний аналіз крові: співвідношення нейтрофіли/лімфоцити, що є одним із провідних прогностичних факторів [5, 14, 18], лімфопенія та її прогресування в динаміці [13, 18]. *Лімфопенія і тромбоцитопенія.* У більшості пацієнтів із COVID-19 спостерігається нормальне число лейкоцитів, в однієї третини виявляється лейкопенія; лімфопенія відзначається у 83,0–83,5% випадків [1, 16]. Тромбоцитопенія має помірний характер, але більш виражена у групі з тяжким перебігом хвороби та померлих від COVID-19. *Підвищені рівні СРБ, тропоніну.* Слід зазначити, що розвиток гіперкоагуляції пов'язаний із ризиком розвитку тромботичних ускладнень, частота яких варіює за даними різних спостережень від 8 до 27%; клінічно вони виявляються як ТЕЛА, тромбози глибоких вен (ТГВ), ішемічні інсульти, гострий коронарний синдром. У хворих із ГРДС, спричиненим COVID-19, ТЕЛА трапляється в 3 рази частіше, ніж при ГРДС іншої етіології. Факторами ризику розвитку тромботичних ускладнень є старший вік та тривале перебування хворого у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Тромбоемболічні ускладнення часто важко виявити у хворих, яким проводиться ШВЛ, клінічна симптоматика у них може бути не виражена. Для діагностики ТЕЛА необхідне виконання комп'ютерної томографії (КТ) із внутрішньовенним контрастуванням, для діагностики ТГВ – проведення УЗД судин нижніх кінцівок [5, 13, 18]. Можливе підвищення активності амінотрансфераз і креатинкінази, концентрації тропоніну, креатиніну або сечовини. Слід зазначити, що рівень СРБ корелює з тяжкістю перебігу, поширеністю запальної інфільтрації в організмі та прогнозом при пневмонії. Концентрація СРБ збільшується у пацієнтів одночасно з підвищенням рівня ІЛ-6 – глюкопротеїду, який є мультифункціональним цитокином, що координує імунну та гострофазову запальні відповіді організму, одним із медіаторів гострої фази запалення. Рівні прозапальних цитокинів – ІЛ-6, ІЛ-10 та фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), що синтезується в макрофагах і тучних клітинах, зростають під час коронавірусної хвороби і знижуються при одужанні. Пацієнти, які потребують госпіталізації, мають значно вищі рівні ІЛ-6, ІЛ-10 та TNF- α , при цьому знижується рівень CD4-хелперів і CD8-супресорних Т-клітин. Рівні ІЛ-6, ІЛ-10 та TNF- α зворотно корелюють із кількістю CD4+ і CD8+ та асоційовані з лімфопенією. Відзначено збільшення гострофазового білка феритину при несприятливому перебігу захворювання [4, 5, 9, 10].

Інші прогностичні лабораторні маркери: зростання рівня D-димеру в 3–4 рази більше за вікову норму і подовження ПТЧ, особливо при тяжкому перебігу (зниження % протромбіну), збільшення фібриногену мають значне клінічне значення [4, 10]. З обережністю потрібно підходити до дослідження D-димеру у вагітних. Для вагітності, яка навіть має фізіологічний перебіг, характерним є підвищення D-димеру з істотним розкидом значень у цій групі. Необхідно враховувати вікові особливості показників згортання крові: D-димер підвищується після 50 років у зв'язку з накопиченням хронічних захворювань. Розрахунок вікового рівня верхньої межі референтного інтервалу можна виконати за формулою: вік \times 0,01 мкг/мл (при вимірюванні в одиницях FEU). Слід зазначити, що поза інфекцією SARS-CoV-2 D-димер не є визначальним у тактиці ведення захворювання і при призначенні низькомолекулярних гепаринів [4, 10].

Лабораторні показники, що вимагають моніторингу: рівні лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів, тромбоцитів; активність АлТ, АсТ, рівні СРБ, феритину, тропоніну; рівень D-димеру; ПТЧ; рівень фібриногену; рівень ІЛ-6; кількість Т- і В-лімфоцитів; рівень NT-pro-BNP. Інструментальні ознаки, які вимагають моніторингу, – характер і площа ураження легень на КТ органів грудної клітки (ОГК).

Інструментальна діагностика загальна: пульсоксиметрія з вимірюванням рівня SpO₂ для ДН і оцінки вираженості гіпоксемії є простим і надійним скринінговим методом, що дає змогу виявляти пацієнтів із гіпоксемією, які потребують респіраторної підтримки, та оцінювати її ефективність. Пацієнтам з ознаками гострої ДН (ГДН – SpO₂ менше 90–91 %) рекомендується дослідження газів артеріальної крові з визначенням PaO₂, PaCO₂, рН, бікарбонатів, лактату.

Методи променевої діагностики застосовують для виявлення COVID-19 пневмоній, їх ускладнень, диференціальної діагностики з іншими захворюваннями легень, а також для визначення ступеня вираженості та динаміки змін у легенях, оцінки ефективності проведеної терапії. Променеві методи також необхідні для виявлення й оцінки характеру патологічних змін в інших анатомічних ділянках і як засоби контролю для інвазивних (інтервенційних) медичних втручань. До методів променевої діагностики патології ОГК у пацієнтів із передбачуваною/встановленою COVID-19 пневмонією відносять: оглядову рентгенографію легень (РГ), КТ легень, УЗД легень і плевральних порожнин. Стандартна РГ має низьку чутливість у виявленні початкових змін у перші дні захворювання і не може застосовуватися для ранньої діагностики, її інформативність підвищується зі збільшенням тривалості перебігу пневмонії. РГ із використанням пересувних (палатних) апаратів є основним методом променевої діагностики патології ОГК у ВІТ. Застосування пересувного

апарату виправдано також для проведення звичайних РГ-досліджень у рентгенівському кабінеті. У стаціонарних умовах відносно перевагою РГ порівняно з КТ є велика пропускна здатність. Метод дає змогу впевнено виявляти тяжкі форми пневмоній і набряк легень різної природи, які вимагають госпіталізації, в тому числі направлення у ВІТ. Слід зазначити, що КТ має високу чутливість у виявленні змін у легенях, характерних для COVID-19. Застосування КТ є доцільним для первинної оцінки стану ОГК у пацієнтів із тяжкими прогресуючими формами захворювання, а також для диференціальної діагностики виявлених змін та оцінки динаміки процесу, дає змогу виявити характерні зміни в легенях у пацієнтів з COVID-19 ще до появи позитивних лабораторних тестів на інфекцію за допомогою методів ампліфікації нуклеїнових кислот. Водночас КТ виявляє зміни легень у значній кількості пацієнтів із безсимптомною і легкою формами захворювання, яким не потрібна госпіталізація [4, 19, 20]. Результати КТ у цих випадках не впливають на тактику лікування і прогноз захворювання за наявності лабораторного підтвердження COVID-19. Тому масове застосування КТ для скринінгу асимптомних і легких форм хвороби не рекомендується.

Електрокардіографія (ЕКГ) в стандартних відведеннях рекомендується всім пацієнтам. Незважаючи на те що це дослідження не містить будь-якої специфічної інформації, однак відомо, що вірусна інфекція та пневмонія збільшують ризик розвитку порушень ритму і гострого коронарного синдрому, своєчасне виявлення яких впливає на прогноз хвороби. Крім того, певні зміни на ЕКГ (зокрема, подовження інтервалу QT) вимагають уваги при оцінці ступеня кардіотоксичності ряду антибактеріальних препаратів (респіраторні фторхінолони, макроліди тощо), протималарійних препаратів та інших, що застосовуються для лікування COVID-19.

Таким чином, комплексна оцінка анамнестичних, епідеміологічних, клінічних даних та даних променевої діагностики дає змогу визначити клінічно підтверджений випадок COVID-19, ступінь тяжкості хвороби та є необхідною для вчасного початку комплексної терапії. Багато аспектів патогенезу й патоморфології коронавірусної інфекції потребують подальшого комплексного вивчення з використанням сучасних методів. Біологічні загрози, пов'язані з епідеміями інфекційних хвороб, мають глобальний характер. Усі країни повинні бути готові до координованих дій щодо попередження виникнення і поширення інфекцій, своєчасної їх діагностики, розробки методів лікування і профілактики, створення вакцин.

Для удосконалення діагностики та спостереження за хворими на COVID-19 перспективним напрямом для впровадження у діяльність лабораторій лікувальних установ України є запровадження методу кількісної ПЛР-діагностики на РНК SARS-CoV-2.

Визначення предикторів прогнозу перебігу коронавірусної хвороби має велике діагностичне значення для правильної маршрутизації пацієнтів, удосконалення та індивідуалізації терапії, для запобігання тяжким ускладненням і знижен-

ня летальності при COVID-19, сприятиме покращенню інформованості лікарів нашої країни щодо факторів ризику тяжкого і вкрай тяжкого клінічного перебігу коронавірусної хвороби та її ускладнень.

Список літератури

1. Bassetti M. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm <https://doi.org/10.1111/eci.13209>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13209>
2. Коронавірус COVID-19: загальна статистика. URL: <https://index.minfin.com.ua/reference/coronavirus/ukraine/2020-07/>
3. Coronavirus UP date (live). URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
4. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection / A. Bernheim et al. // *Radiology*. 2020. Vol. 295. № 3. doi: 10.1148/radiol.2020200463
5. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China / Ch. Wu et al. // *JAMA Intern. Med.* Published online March 13, 2020. URL: doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
6. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen et al. // *Lancet*. 2020. Vol. 180 (7). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
7. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group / A. E. Gorbalenya et al. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.9378622020>
8. Halyabar O., Chang M. H., Henderson L. A. Calm in the midst of cytokine storm: a collaborative approach to the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome // *Pediatric Rheumatology*. 2019. № 17. art. 7. URL: <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-019-0309-6>
9. European Commission. Novel coronavirus 2019-nCoV. URL: https://ec.europa.eu/health/coronavirus_en
10. FDA. Novel coronavirus (2019-nCoV). URL: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-andresponse/mcm-is-sues/novel-coronavirus-2019-ncov>
11. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / Ch. Huang et al. // *Lancet*. 2020. Vol. 395, iss. 10223. P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
12. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis / A. J. Rodriguez-Morales et al. // *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020. Vol. 34, 101623. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
13. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms / A. M. Baig et al. // *ACS Chem. Neurosci*. 2020. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
14. Public Health England. Investigation and initial clinical management of possible cases of novel coronavirus (2019-nCoV) infection. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novelcoronavirus-initial-investigation-of-possible-cases/investigation-and-initial-clinical-management-of-possible-cases-of-wuhan-novel-coronavirus-wn-cov-infection>. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9020488>
15. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19 / L. A. Henderson et al. // *Arthritis & Rheumatology*. 2020. 15 April. P. 1–5. <https://doi.org/10.1002/art.41285>
16. CDC. 2019 Novel Coronavirus. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
17. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang et al. // *J. Thromb. Haemost.* 2020 Mar. 27. doi: 10.1111/jth.14817
18. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics / J. Zhang et al. // *Lancet Respir. Med.* 2020. № 8 (3). e11–e12. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30071-0
19. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases / T. Ai et al. // *Radiology*. 2020. № 296 (2). doi: 10.1148/radiol.2020200642
20. Pulmonary rehabilitation guidelines in the principle of 4S for patients infected with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Article in Chinese / F. Yang et al. // *J. Tuberc. Respir. Dis.* 2020. Vol. 43 (03). P. 180–182. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0004

ОСНОВНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ

О. В. БОБРОВА, Н. Г. МИХАНОВСКАЯ, К. А. КРИВОНОС, С. Н. ВОРОБЬЕВ

Описаны изменения клинических и лабораторных показателей при различных вариантах тяжести течения COVID-19, особенности его патогенеза по сравнению с другими острыми респираторными вирусными заболеваниями. Рассмотрены основные современные методы диагностики

коронавірусного захворювання і інтерпретація їх результатів. Приведен алгоритм обстеження пацієнта з підозрою на COVID-19 в залежності від ступеня тяжкості захворювання. Показана необхідність впровадження кількісної діагностики методом полімеразної ланцюгової реакції на РНК SARS-CoV-2 з метою покращення контролю за елімінацією вірусу з дихальних шляхів і ефективності лікування.

Ключевые слова: COVID-19, предикторы тяжести течения, методы лабораторной диагностики, количественная полимеразная цепная реакция.

MAIN PREDICTORS OF CORONAVIRUS DISEASE SEVERITY PROGNOSIS

O. V. BOBROVA, N. G. MIKHANOVSKA, K. A. KRYVONOS, S. M. VOROBYOV

Changes in clinical and laboratory parameters in various severities of COVID-19, features of its pathogenesis in comparison with other acute respiratory viral diseases have been described. The main modern methods of coronavirus disease diagnosis and interpretation of their results have been considered. An algorithm for examining the patients with suspected COVID-19 depending on the disease severity has been presented. The need for quantitative diagnostics by polymerase chain reaction on SARS-CoV-2 RNA to improve the control over the virus elimination from the upper respiratory tract and effectiveness of treatment has been shown.

Key words: COVID-19, predictors of course severity, methods of laboratory diagnostics, quantitative polymerase chain reaction.

Надійшла 23.09.2020