
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція
на водному транспорті

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 4 (101)
(жовтень - грудень)

Одеса 2023

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А. І. Гоженко**

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Н. С. Бадюк, Є. П. Белобров, Р. С. Вастьянов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, А. А. Гудима, Ю. І. Гульченко, О. М. Левченко, Г. С. Манасова, В. В. Огоренко, Т. П. Опаріна, И. В. Савицький, С. М. Пасічник, Е. М. Псядло, Н. Д. Філінець, В. В. Шухтін

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Х. С. Бозов (Болгарія), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), М. О. Корж (Харків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), Н. Ніколіч (Хорватія), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
Телефон/факс: (0482) 753-18-01; 42-82-63
e-mail nymba.od@gmail.com
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 22.12.2023 р.. Підписано до друку 27.12.2023 р Формат 70×108/164
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 2707-1324

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

О. М. Ігнат'єв, Н. А. Мацегора., О. Є. Шпота, С. Г. Котюжинська

ПОЄДНАННЯ COVID-19 З ХОЗЛ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Author's Information

Мацегора Н.А. ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-1317-6190>

Ігнат'єв О.М.

Шпота О.Є. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8792-4227>

Summary: Ignatiev O.M, Matsegora N.A., Shpota O.E., Kotyuzhynska S.G. **CONNECTION OF COVID-19 WITH COPD AT THE PRESENT STAGE.** – Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; E-mail nmatsegora@ukr.net The article reviews publications and addresses key aspects of concurrent COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It presents data stating that COPD patients have higher expression of the receptor of angiotensin-converting enzyme 2 in the lungs and this may contribute to a greater susceptibility to COVID-19. In COPD, signs of endothelial cell dysfunction and tendency to thrombus formation have been identified which can present the risk of unfavorable outcomes of COVID-19. Cohort study data do not confirm that COPD patients are more susceptible to SARS-CoV-2 infection, but their clinical outcomes of COVID-19 appear to be worse including the need for mechanical ventilation and fatalities. There is no clinical evidence about the role of inhaled glucocorticosteroids used to manage COPD in the development and COVID-19 course.

Key words: COVID-19, chronic obstructive pulmonary disease

Реферат: Ігнат'єв О. М. Мацегора Н. А., Шпота О. Є., Котюжинська С. Г. **ПОЄДНАННЯ COVID-19 З ХОЗЛ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ.** – Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна Огляд джерел літератури присвячений ключовим аспектам, що стосуються коморбідності COVID-19 та хронічної обструктивної хвороби легень (ХОЗЛ). Містить відомості, що у хворих на ХОЗЛ підвищена експресія рецептора ангіотензин-перетворюючого фермента 2 у легенях, це може сприяти більшій схильності до COVID-19. При ХОЗЛ виявлено ознаки дисфункції ендотеліальних клітин та схильність до тромбоутворення, що може бути ризиком несприятливих наслідків COVID-19. Дані когортних досліджень не підтверджують, що пацієнти з ХОЗЛ більшою мірою схильні до зараження SARS-CoV-2, але, мабуть клінічні результати COVID-19 у них гірші, включаючи потребу у штучній вентиляції легень та летальність. Поки не отримано клінічні докази ролі інгаляційних глюкокортикостероїдів, що використовуються при ХОЗЛ, у розвитку та перебігу COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, хронічна обструктивна хвороба легень

Вступ. Хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ) – хронічне прогресуюче захворювання легень, що характеризується не повністю оборотним обмеженням повітряного потоку та розвивається внаслідок хронічного запалення дихальних шляхів та тканин легені у відповідь на контакт із газами, що вдихаються, та пиловими частинками. В Україні ХОЗЛ входять до числа лідируючих причин за числом днів непрацездатності, причин інвалідності та смертності. Питома вага неспецифічних запальних захворювань легень серед усіх уперше зареєстрованих захворювань становить 26,1% [1].

Важливою відмінністю ХОЗЛ від інших хронічних захворювань легень є незворотна обструкція дихальних шляхів, що розвивається внаслідок звуження їхнього просвіту, фіброзних змін, втрати еластичності легеневої тканини. Основною причиною задишки при ХОЗЛ є утворення «повітряних пасток», які розвиваються через порушення випорожнення альвеоли внаслідок низької еластичності легеневої тканини. Саме утворення «повітряних пасток» призводить до розвитку задишки, збільшення частоти дихання, що знову ж таки призводить до неповного спорожнення альвеол, формуючи замкнене коло ушкодження легеневої тканини [2].

ХОЗЛ вражає не лише легеневу тканину. Через постійну нестачу кисню та застою мокротиння в альвеолах для пацієнтів з ХОЗЛ характерний розвиток системних гіпоксичних та гіпоксемічних явищ, ураження серцево-судинної системи та інших органів, а тривале поточне захворювання може призводити до розвитку клінічної депресії [15].

Основними клінічними проявами ХОЗЛ є задишка при фізичному навантаженні, зниження толерантності до звичайного фізичного навантаження та кашель. Симптоми з'являються вже на ранніх стадіях захворювання та без належного лікування неухильно прогресують, призводять до наростання дихальної недостатності, значного зниження якості життя, інвалідності та при загостреннях – до летальних наслідків [1, 32,20].

Ціль дослідження. На підставі огляду літератури з'ясувати ключові аспекти, що стосуються па генетичних складових коморбідності COVID-19 та хронічної обструктивної хвороби легень.

Методи дослідження. Вивчення літературних джерел за обраним питанням.

Результати дослідження та їх обговорення

Найчастіше при загостренні ХОЗЛ ідентифікують патогенні мікроорганізми (віруси, бактерії, їх комбінації), у тому числі риновірус, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус грипу, парагрипу, метапневмовірус та коронавірус у 30-50% пацієнтів. Нова коронавірусна інфекція, що спалахнула у грудні 2019 р. у китайському місті Ухань, спровокувала дуже важку епідемічну ситуацію, ставши всесвітньою проблемою. Оскільки нове захворювання вже у 2019 р. призводило до тяжкого ураження органів дихання, найчастіше ускладненого дихальною недостатністю, гострим респіраторним дистрес-синдромом, вже за перших відомостей про нього стали припускати, що у пацієнтів з ХОЗЛ можуть розвиватися найбільш несприятливі варіанти перебігу. І ми бачимо зараз – вірус має дуже багатогранний вплив на різні системи організму, має багато проявів [3,4].

Пацієнти з ХОЗЛ входять до групи ризику тяжкого перебігу COVID-19, асоційованого з летальним кінцем. Цілком імовірно, що пацієнт з ХОЗЛ, який захворів на тяжку форму COVID-19, — це мультиморбідний пацієнт, що ще більше може обтяжувати прогноз [19].

Лікарська спільнота вже зараз прогнозує стрімкий ріст захворюваності на ХОЗЛ після епідемії коронавірусу [31].

Вірус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2) може викликати у людини як безсимптомні та легкі, так і тяжкі випадки COVID-19, що характеризуються високою лихоманкою, кашлем, задишкою, розвитком пневмоїні та гострої дихальної недостатності, що асоціюються з високою летальністю. Для особливо важкої форми COVID-19 є високий рівень системного запалення, так званий цитокиновий шторм. Гостра дихальна недостатність у хворих на COVID-19 характеризується тяжкою гіпоксемією навіть й при досить добрій еластичності легень [6].

Це свідчить про те, що пошкодження судин та/або порушення їх прохідності є ключовими причинами дихальної недостатності, При цьому підвищення проникності мікросудин обумовлює появу ексудату, типового для пневмонії при COVID-19 [5].

Крім того, у пацієнтів з тяжкою формою COVID-19 спостерігаються аномальні рівні маркерів прокоагуляції, включаючи високий рівень D-димера та низьку кількість тромбоцитів, що вказує на можливість розвитку тромбозу в судинах малого кола кровообігу - фактора, що сприяє дихальній недостатності [13].

Клінічні результати, включаючи виживання при COVID-19, менш сприятливі у осіб похилого віку та пацієнтів з цукровим діабетом, серцево-судинними захворюваннями, ожирінням, лягли в основу профілактичної стратегії із виділенням груп високого ризику, яким слід обмежити соціальні контакти для запобігання зараження [14]. Пацієнти з ХОЗЛ

включені саме до цієї когорти, що має зв'язок зі схильністю до вірус-індукованого загострення, яке проявляється спочатку порушеною функцією легень та далі продовжується високою поширеністю супутніх захворювань [7].

У огляді [18,5] розглянуто три аспекти, що стосуються взаємодії COVID-19 та ХОЗЛ:

- чи існують механізми, завдяки яким пацієнти з ХОЗЛ більш сприйнятливі до SARS-CoV-2;
- які клінічні результати COVID-19 у пацієнтів з ХОЗЛ;
- чи забезпечують інгаляційні кортикостероїди (ІКС), застосовані у хворих з ХОЗЛ, захист їх від COVID-19.

Механізми, що підвищують сприйнятливість до SARS-CoV-2 у пацієнтів з ХОЗЛ пояснюються наступно.

1) Проникнення SARS-CoV-2 у клітини – це послідовний процес, що включає прикріплення вірусу до клітинної мембрани та ендцитоз. Він опосередкований білком шипа вірусу (S(spike)-protein), який складається з субодиниці S1, що відповідає за зв'язування з відповідним рецептором, та субодиниці S2, відповідальної за злиття з клітковою мембраною. Як і інші коронавіруси, SARS-CoV-2 використовує ангіотензин-перетворювачій-фермент 2 (АПФ2) як рецептор для прикріплення до клітки. Вважається, що мутації S-білка SARS-CoV-2 забезпечують більшу спорідненість до АПФ2, тим самим підвищуючи здатність вірусу проникати у клітини.

2) Друга фаза проникнення SARS-CoV-2 – це злиття мембран вірусу та клітини-господаря, під час якого S-білок піддається протеолітичному розщепленню та на кордоні S1/S2, здійснюється наступний вхід SARS-CoV-2 у клітину. Під час цього процесу вірус використовує протеази господаря, включаючи фурін, трансмембранну серинову протеазу 2 (TMPRSS2 – transmembrane Serine Protease та катепсину).

3) Важлива роль віддається АПФ2 – трансмембранній пептидазі, яка гідролізує ангіотензин II з ангіотензину 1-7. Відомо, що ангіотензин II діє безпосередньо на клітини гладких м'язів судин через рецептор ангіотензину типу 1 (AT1), викликаючи їх скорочення і, таким чином, разом підвищуючи тонус судин. Високий тиск у судинах малого кола, що тривало зберігається, викликає гідростатичний набряк також внаслідок пропотівання рідкої частини крові через стінку капілярів, і, поряд із тим, сам ангіотензин II збільшує проникність мікросудин.

АПФ2 експресується в тканинах всього організму, в тому числі в легенях, де його експресія має місце в трахеї, епітелії великих і дрібних дительних шляхів, альвеолитах 2-го типу та ендотелії. АПФ2 виконує гомеостатичну функцію в легенях, обмежуючи ефекти ангіотензину II на судинний тонус та проникність капілярів та збільшуючи синтез ангіотензину 1-7, який має вазодилатуючі властивості. Ангіотензин II також викликає вироблення протизапальних цитокінів. В експерименті зниження активності АПФ2 призводило до підвищення рівня активованих ним цитокінів у легенях та збільшенні кількості нейтрофілів у поєднанні з підвищенням проникності судин та розвитку набряку легень у мишей, які зазнали впливу ендотоксину. Отже дисфункція АПФ2 може посилювати запальні реакції та викликати звуження та ушкодження судин [15,17].

Роль АПФ2 у патологічному процесі, ймовірно, є частиною складної та багатофакторної послідовності патофізіологічних механізмів. У час зараження SARS-CoV-2 активність АПФ2 на клітинній поверхні може знижуватися, як було показано з прикладу коронавірусу SARS-CoV. Цікаво, що саме SARS-CoV, на відміну від розпоширеного в людській популяції коронавірусу HCoV NL63 (Human coronavirus NL63), викликає зменшення кількості вільних ре-цепторів АПФ2 та посилення пошкодження легень в експериментальних моделях у мишей з одночасно змінним підвищенням рівня ангіотензину II. Важливо але відзначити, що введення антагоніста рецептора AT1 послаблює ці ефекти. У сукупності ці спостереження вказують на зниження активності АПФ2 у разі пошкодження легень при COVID-19. [23,24]

Слід також брати до уваги, що пацієнти з ХОЗЛ мають підвищену сприйнятливість до вірусних інфекцій, можливо, через зниження вироблення інтерферону 1-го типу або «імунного старіння», що характеризується збільшенням количества виснажених Т-клітин і зменшенням Т-клітин пам'яті. Отже, будь-яке збільшення рівня АПФ2 у пацієнтів з ХОЗЛ,

що підвищує сприйнятливість до інфекції SARS-CoV-2, є на фоні зниженого захисту організму [8,9].

Далі, у літературі опубліковані докази дисфункції ендотелію та коагулопатії у пацієнтів із ХОЗЛ. Так, наприклад, існують дані про збільшення числа ендотеліальних клітин, що піддаються апоптозу, а підвищення проникнення мікросудин дихальних шляхів корелюється зі ступенем обмеження повітряного потоку. Крім того, у пацієнтів на ХОЗЛ є підвищені рівні циркулюючих факторів прокоагуляції, які ще більше зростають під час загострень. Все це, ймовірно, сприяє виникненню тромбоемболії легеневої артерії, яка зустрічається у пацієнтів з ХОЗЛ у період загострення. Отже, хворі на ХОЗЛ можуть бути більше схильними до пошкодження судин і тромбозу у час інфекції SARS-CoV-2 [11, 12,13].

Епідеміологія та клінічні результати COVID-19 у пацієнтів з ХОЗЛ.

У систематичному огляді 15 досліджень, що включали 2 473 пацієнтів з підтвердженим COVID-19, в основному з Китаю, розповсюдження на ХОЗЛ склало 2% [19].

Аналогічна поширеність ХОЗЛ (3%) мала місце серед 13 442 пацієнтів з COVID-19, які звернулися за невідкладною допомогою у медичні організації Нью-Йорка. Щоб пояснити нижчу, ніж очікувалося, фактичну поширеність ХОЗЛ серед пацієнтів з COVID-19, деякими дослідниками висловлено припущення, що наявність хронічного респіраторного захворювання, зокрема ХОЗЛ, або його лікування можуть знизити ризик зараження SARS-CoV-2. Також припускається, що низька поширеність ХОЗЛ серед хворих на COVID-19 є результатом більш строгих профілактичних заходів у літніх людей та у групах високого ризику, включаючи пацієнтів з ХОЗЛ у багатьох країнах. Тим смертність у підгрупі пацієнтів із супутньою ХОЗЛ оцінене тільки в двох дослідженнях за участю 10 пацієнтів з ХОЗЛ, з яких 6 померли.

У більш великому когортному дослідженні, яке включає 13 442 пацієнти з COVID-19, які звернулися за невідкладною допомогою, наявність ХОЗЛ було підвищеним ризиком госпіталізації та тенденцією до збільшення смертності. Аналогічні результати отримано в італійському когортному дослідженні за участю 1113 госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, серед яких хворі на ХОЗЛ мали високий ризик розвитку важкої дихальної недостатності. В іспанському тривалому когортному дослідженні наявність ХОЗЛ у хворих на COVID-19 було пов'язано але зі збільшенням ризику смерті на 70%.

Поширеність ХОЗЛ вище серед пацієнтів, які страждають важкими формами COVID-19 [27,28]. Так, серед 257 пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19 у відділення інтенсивної терапії одного зі шпиталів у Нью-Йорці [30]. Крім того, наявність ХОЗЛ була пов'язана зі значно високим ризиком смерті. За даними італійського реєстру 3 032 пацієнтів, ХОЗЛ як супутня патологія зустрічалася у 16,4% пацієнтів, які померли внаслідок COVID-19 [25,26]. Це відповідало поширеності ХОЗЛ, що дорівнює 17,2%, серед пацієнтів у віці ≥ 65 років і 11,1% серед більш молодших пацієнтів. У ретроспективному дослідженні, у пацієнтів з ХОЗЛ спостерігалася тенденція до тяжкого перебігу COVID-19, зокрема велика частота розвитку шоку та потреби в неінвазивній вентиляції легень [9,10, 16, 18].

Використання інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) у хворих на ХОЗЛ та COVID-19.

Загострення ХОЗЛ визначається як посилення симптомів, що потребує додаткового фармакологічного лікування. Хворі на ХОЗЛ з більш частими загостреннями мають гірші клінічні результати, включаючи зниження функції легень. Вірусні інфекції – часта причина загострень ХОЗЛ. Нерідко зустрічаються і вторинні бактеріальні інфекції.

Рандомізовані клінічні дослідження показали, що ІКС знижують частоту загострень при використанні у складі комбінованої терапії з β_2 -агоністом тривалої дії або з β_2 -агоністом тривалої дії та антагоністом мускаринових рецепторів тривалої дії. Цей ефект ІКС, мабуть, має місце тільки у пацієнтів з високою кількістю еозинофілів у крові (понад 100 еозинофілів в 1 мкл). Через потенційні ризики розвитку пневмонії рекомендується використовувати ІКС індивідуально, з урахуванням частоти загострень та рівня еозинофілів у крові [28, 29]. Зв'язок між кількістю еозинофілів та клінічної ефективності передбачає, що у хворих на ХОЗЛ ІКС орієнтовані на придушення запалення 2-го типу, як у разі бронхіальної астми [33]. Кортикостероїди пригнічують продукцію протизапальних цитокінів різними типами клітин шляхом репресії транскрипції генів. Результати бронхоскопії та аналіз мокротиння показали, що лікування ІКС може знизити кількість

запальних клітин у легенях. Хоча ці протизапальні ефекти забезпечують захист від загострень ХОЗЛ, існують також молекулярні механізми, за допомогою яких кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятність до інфекції.

У іншому когортному досліджуванні було показано, що використання ІКС збільшує ризик пневмонії у хворих на ХОЗЛ з хронічною бактеріальною інфекцією або низьким рівнем еозинофілів у крові (< 100 еозинофілів в 1 мкл). Кортикостероїди пригнічують продукцію епітеліальними клітинами протівірусних інтерферонів 1-го типу. Це асоціюється із посиленням реплікації вірусу та надмірною продукцією муцина. Отже, використання ІКС у пацієнтів на ХОЗЛ може підвищити сприйнятливність до вірусної інфекції та/або погіршити клінічні її наслідки за рахунок цих механізмів [21].

В цілому, переваги ІКС, мабуть, переважають інфекційні ризики у пацієнтів з високою еозинофілією, але у хворих з низьким рівнем еозинофілів у крові співвідношення користь/ризик часто не виправдовує використання цих препаратів. З іншого боку, результати досліджень *in vitro* свідчать, що кортикостероїд будесонід у поєднанні з глікоапіронієм і формотеролом інгібує реплікацію HCoV-229E в епітеліальних клітинах бронхів. Інший кортикостероїд – циклесонід – послаблює реплікацію SARS-CoV-2 *in vitro*, впливаючи на неструктурний білок 15 ендорібонуклеазу 16]. ІКС також можуть запобігати проникненню SARS-CoV-2 в клітини. Крім того, дослідження на мишах показали, що ІКС зменшують експресію АПФ2, інгібуючи продукцію інтерферону. Хоча придушення секреції цього цитокіну може знизити захист організму, зменшення експресії АПФ2 може супроводжуватися зниженням проникнення SARS-CoV-2 у клітини. Результати підтверджують ймовірність того, що використання ІКС у пацієнтів з ХОЗЛ може "захистити" від COVID-19 [31].

Висновки

1. Чинники ризику несприятливих наслідків COVID-19 включають вік, супутню серцево-судинну патологію, ожиріння, цукровий діабет.

2. ХОЗЛ асоціюється з несприятливими наслідками, пов'язаними з віком та супутніми захворюваннями та з підвищеною сприйнятливостю до вірусної інфекції через зниження протівірусного захисту або збільшення експресії АПФ2, або порушення функції легень у хворих на ХОЗЛ. Слід приймати на увазі і неоднорідність хворих на ХОЗЛ, особливо тяжких проявів і частоти загострення.

3. Довгостроковий вплив соціальної ізоляції пацієнтів з ХОЗЛ має негативне значення для толерантності щодо інфікування SARS-CoV-2. Вона може призвести до небажаного впливу на загальний фізичний та психосоціальний стан здоров'я цих хворих, а також може позбавити пацієнтів позитивних ефектів програм комплексної легеневої реабілітації, включаючи поліпшення якості життя та збільшити ризик загострень ХОЗЛ.

4. Тромбоз і коагулопатії часто зустрічаються у пацієнтів на ХОЗЛ і нерідко мають місце при тяжкому перебігу COVID-19. Поки що неясно, чи повертає ендотеліальна дисфункція у пацієнтів з ХОЗЛ до судистих ускладнень при COVID-19. Доказів довгострокових наслідків COVID-19 у пацієнтів з ХОЗЛ поки не існує. Нові дані, отримані під час обстеження реконвалесцентів COVID-19 без попередніх захворювань дихальної системи, показали зниження функції легень та зміни на комп'ютерній томографії протягом 3 місяців після клінічного одужання.

Література

1. Наказ МОЗ України від 13.03.2020 № 663 «Про оптимізацію заходів щодо недопущення занесення і поширення на території України випадків COVID-19». – zakon.rada.gov.ua. – Електорний ресурс. – <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-13032020-663-pro-optimizaciju-zahodivschodo-nedopuschennja-zanesennja-i-poshirennja-na-teritorii-ukrainivipadkiv-covid-19>

2. Хронічне обструктивне захворювання легень / Ю. І. Фещенко та ін. Київ: НАМНУ, 2019. 67 с.

3. Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China / Z. D. Guo, Z. Y. Wang, S. F. Zhang [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 7, N 26. – P. 10-3201

4. Aleva F. E., Voets L., Simons S. O. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis // *Chest*. – 2017. – Vol. 151, No 3. – P. 544-554. DOI:10.1016/j.chest.2016.07.034.
5. Alqahtani J. S., Oyelade T., Aldhahir A. M. et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15. – P. e0233147. DOI:10.1371/journal.pone.0233147.
6. Argenziano M. G., Bruce S. L., Slater C. L. et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369: m1996. DOI:10.1136/bmj.m1996.
7. Aleva F.E., Voets L., Simons S.O. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*, 2017, vol. 151, no. 3, pp. 544-554. doi:10.1016/j.chest.2016.07.034.
8. Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M. et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2020, vol. 15, pp. e0233147. doi:10.1371/journal.pone.0233147.
9. Argenziano M.G., Bruce S.L., Slater C.L. et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ*, 2020, vol. 369: m1996. doi:10.1136/bmj.m1996.
10. Burke R. M. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19—United States, January–February / R. M. Burke // *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2020. – P. 69.
11. Garg S., Kim L., Whitaker M. et al. (2020) Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 — COVID-NET, 14 States, Mar. 1–30.
12. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster / J. F. Chan, S. Yuan, K. H. Kok [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 1022, N 395. – P. 514-523.
13. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19) / H. Nishiura, T. Kobayashi, T. Miyama [et al.] // *MedRxiv*. – 2020. – Electronic resource. – Access mode : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S120197122030117X>
14. Characteristics of health care personnel with COVID-19 – United States, February 12–April 9, 2020. / S.L. Burrer, M.A. de Perio, M.M. Hughes [et al.] // Electronic resource. – Access mode : <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6915e6-H.pdf>. – 2020. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. J. Lu, X. Z., J. Li [et al.] // *Lancet*. – 2020. – P. 02-15.
15. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: report of the National Institute for Public Health of the Netherlands / M. Oudkerk, H. R. Büller, D. Kuijpers [et al.] // *Radiology*. – 2020. – P. 201629.
16. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – 382. – P. 1199-1207.
17. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes / W. Zhang, R. Du, H. Li [et al.] // *Emerging Microbes & Infections*. 2020. – Vol. 1, N 9. – P. 386-389.
18. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19 / K. Xu, Y. Chen, J. Yuan [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – Electronic resource – Access mode: <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa351/5818308>.
19. Guan W-J., Ni Z-Y., Hu Y. et al. (2020) Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 382: 1708–1720.
20. Global epidemiology of bat coronaviruses / A. C. Wong, X. Li, S. K. Lau [et al.] // *Viruses*. – 2019. – Vol. 2, N 11. – P. 174.
21. Schultz A., Walker A.J., MacKenna B. et al. (2020) Risk of COVID-19-related death

among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *The Lancet*, Sept. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30415-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30415-X). Посилання: (www.umj.com.ua/uk/novyna-190699-rizik-smerti-vid-covid-19-sered-patsiyentiv-z-hozl-abo-bronhialnoyu-astmoyu)

22. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive stud / L. L. Ren, Y. M. Wang, Z. Q. Wu [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2020. – Vol. 9, N 133. – 1015-1024.

23. Halpin D.M.G., Faner R., Sibila O. et al. (2020) Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir. Med.*, 8: 436–438.

24. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou, K. Chen, J. Zou [et al.] // *Frontiers of Medicine*. – 2020. – P. 1-8. 28.

25. Moriarty L. F. Public health responses to COVID-19 outbreaks on cruise ships-worldwide, February-March 2020 / L. F. Moriarty // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. – 2020. – P. 69. 15.

26. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. / R. Wölfel, V. M. Corman, W. Guggemos [et al.] // *Nature*. – 2020. – P. 1-5. 42. 27. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients / L. Zou, F. Ruan, M. Huang [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol 12, N 382. – P. 1177-1179

28. Persistent viral RNA positivity during recovery period of a patient with SARS-CoV-2 infection / J. R. Yang, D. T. Deng, N. Wu [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – P. 1-19

29. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany / C. Rothe, M. Schunk, P. Sothmann [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 10, N 382. – P. 970-971.

30. Park S. E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19) / S. E. Park // *Clinical and Experimental Pediatrics*. – 2020. – Vol. 4, N 63. – P. 119. 89.

31. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak / T. Zhang, Q.N. Wu, [et al.] // *Current Biology*. – 2020. – Vol. 7, N 30. – P. 1346-1351.

32. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. / R. Wölfel, V. M. Corman, W. Guggemos [et al.] // *Nature*. – 2020. – P. 1-5. 42.

Робота надійшла в редакцію 19.10.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ЗМІСТ	CONTENT
МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ	EMERGENCY MEDICINE
<p>Майданюк В. П., Панченко О. Є. Бєседа Я. В., Якимець В. М. Печиборщ В. П., Якимець В. В. Печиборщ О. В., Лапшин Д. Є. МЕДИЧНИЙ ЗАХИСТ ВІЙСЬК ТА НАСЕЛЕННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ БОЙОВИХ ЗАПАЛЮВАЛЬНИХ РЕЧОВИН.....3</p>	<p>Maydanyuk V. P., Panchenko O. Ye. Biesieda Ya. V., Yakymets V. M. Pechiborshch V. P., Yakymets V. V. Pechiborshch O. V., Lapshin D. Ye. MEDICAL PROTECTION OF THE MILITARY AND THE CIVILIANS WHEN USING INCENDIENTS.3</p>
ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СЛУЖБИ	ORGANIZATION OF MEDICAL AND PROPHYLACTIC SERVICE
<p>Анчев А. С., Шулик М. Б. КОНЦЕПЦІЯ ЯКОСТІ В СИСТЕМІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ11</p>	<p>Anchev A. S., Shulyk M. B. QUALITY IN THE HEALTH CARE11</p>
<p>Гоженко А. І., Гуменюк А. В. Покітко О. В., Гуменюк Р. В. АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ15</p>	<p>Gozhenko A. I., Humeniuk A. V. Pokitko O. V., Humeniuk R. V. ANALYSIS OF ONCOLOGICAL MORBIDITY INDEXES IN ODESSA REGION 15</p>
<p>Ковтун Г. І. МЕТОДИЧНІ МЕХАНІЗМИ ОПТИМІЗАЦІЇ РЕГІОНАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ДОНОРСТВА ТА ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ОРГАНІВ21</p>	<p>Kovtun G. I. METHODOLOGICAL MECHANISMS FOR OPTIMIZING THE REGIONAL MODEL OF ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION.....21</p>
COVID-19	COVID-19
<p>Носенко О. М., Дінь Тхі Суан Ні ВПЛИВ СЕРЕДНЬОТЯЖКОГО ТА ТЯЖКОГО COVID-19 НА МЕНСТРУАЛЬНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК РАНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ 27</p>	<p>Nosenko O. M., Din Tkhi Suan Ni IMPACT OF MEDIUM HEAVY AND SEVERE COVID-19 ON THE MENSTRUAL HEALTH OF WOMEN OF EARLY REPRODUCTIVE AGE27</p>
<p>Ігнат'єв О. М., Мацєгора Н. А. Шпота О. Є., Котюжинська С. Г. ПОЄДНАННЯ COVID-19 З ХОЗЛ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ35</p>	<p>Ignatiev O.M, Matsegora N.A. Shpota O.E., Kotyuzhynska S.G. CONNECTION OF COVID-19 WITH COPD AT THE PRESENT STAGE 35</p>
<p>Бабієнко В. В., Мокієнко А. В. Шанигін А. В., Рожнова А. М. Квасницька О. В., Ільїна-Стогнієнко В. Ю. МОЖЛИВІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ДОБАВОК МАГНІЮ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ COVID-1942</p>	<p>Babienko V. V., Mokienko A. V. Shanygin A. V., Rozhnova A. M. Kvasnytska O. V., Ilina-Stohnienko V. Yu. THE POSSIBILITY OF USING MAGNESIUM SUPPLEMENTS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF COVID-19 42</p>