

О.А. Лоскутов<sup>1</sup>, Д.О. Дзюба<sup>1</sup>, Н.В. Коротчук<sup>2</sup>, К.Р. Марушко<sup>3</sup>, Ю.Г. Вакуленко<sup>3</sup>, Д.О. Лоскутов<sup>2</sup>;<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ; <sup>2</sup> ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ; <sup>3</sup> Київська міська клінічна лікарня № 4

# Нейроінвазія при коронавірусній інфекції: патогенез та перспективи лікування

**У січні 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила про спалах епідемії, пов'язаної з вірусом SARS-CoV-2, – надзвичайну подію в галузі охорони здоров'я міжнародного значення. Вже 11 березня 2020 р. кількість жертв інфікування даним вірусом дала підстави охарактеризувати ситуацію, що склалася, як пандемію.**

## Клінічні прояви COVID-19

Дослідження показали, що SARS-CoV-2 легко передається від людини до людини. Станом на 08.12.2020 р. у світі зареєстровано 67 956 925 випадків хвороби. При цьому загальна кількість летальних наслідків сягнула 1550 562 осіб (2,28%) [2].

Відмітною особливістю даного захворювання є його швидка поширюваність. У зв'язку з тим, що на сьогодні інфіковано значну частку населення, вже доступний детальний опис клінічних проявів COVID-19 [3].

У міру накопичення клінічного досвіду з'являється все більше доступних даних щодо проявів цієї вірусної патології та наслідків, які можуть впливати на зміну клінічної картини, а також якості життя перехворілих на COVID-19 [3]. Грунтуючись на первинних результатах досліджень, отриманих з лікарень м. Ухань (Китай), науковці виявили найпоширеніші симптоми COVID-19: лихоманку (83-99% випадків) і сухий кашель (59,4-82% випадків). Однак найхарактернішим симптомом захворювання є дихальна недостатність (55% випадків). Як повідомили автори досліджень, серед пацієнтів із задишкою більше половини потребували застосування інтенсивної терапії. При цьому приблизно 46-65% таких хворих за короткий період часу померли через дихальну недостатність [4-6].

Серед пацієнтів, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії, у 11,1% проводили кисневу терапію з високим потоком, 41,7% отримували неінвазивну вентиляцію легень та 47,2% були переведені на штучну вентиляцію. Ці дані свідчать те, що більшість (близько 89%) хворих, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії, потребували застосування інтенсивної кисневої підтримки, або допоміжної/інвазивної вентиляції легень [5]. Однак автори робіт не повідомляли про будь-які неврологічні прояви в осіб із COVID-19.

Уперше неврологічні прояви в інфікованих SARS-CoV-2 були описані L. Mao et al. (2020), які виявили характерну неврологічну симптоматику в 78 з 214 (36,4%) пацієнтів із лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19, що перебували у лікарнях в епіцентрі м. Ухань. При цьому у хворих із виразнішою симптоматикою спостерігався вищий відсоток неврологічних проявів (45,5 vs 30,2%). Цереброваскулярні прояви захворювання також частіше зустрічалися в осіб із тяжчим клінічним перебігом (5,7 vs 0,8%) [7].

Як з'ясувалося пізніше, зміна нюху або смаку є типовою ознакою коронавірусної інфекції. Ретельніше ці клінічні ознаки вивчали G. Spinato et al. (2020), які виявили, що гіпогевзія і гіпосмія зустрічаються у 34% пацієнтів із COVID-19 [8]. Також слід зазначити, що даний симптом був раннім проявом захворювання в 11,9% інфікованих хворих; у 22,8% він реєструвався одночасно з іншою симптоматикою, а у 26,7% виявлявся у відстроченому періоді, після появи інших симптомів захворювання.

Ці факти стали підставою для детальнішого вивчення нейроінвазивних механізмів інфікування при COVID-19. Так, P. Chatterjee et al. (2020) описали кілька способів проникнення вірусу SARS-CoV-2 у центральну нервову систему (ЦНС), які включали трансневральний і гематогенний шляхи інвазії [9]. Як зазначили дослідники, коронавірус досягає центральних мозкових структур через нюхову цибулину та поширюється з цієї точки у ЦНС [9, 10]. Даний шлях є відмітним механізмом досягнення ЦНС для коронавірусів, що потрапляють до організму інтраназально. Нюховий нерв пов'язаний із носовим епітелієм та нюховою цибулиною, яка є анатомічним «входом» вірусу до ЦНС [11].

Підтвердженням даної теорії стали результати дослідження J.R. St-Jean et al. (2004), в якому на експериментальних моделях тварин було показано, що видалення нюхового нерва обмежує нейротропну здатність вірусу в мишей. Також вчені довели, що після інтраназального введення інокуляту вірусу лабораторним тваринам інфекція поширилася у ЦНС менш ніж за сім днів.

До того ж при дослідженні гліяльних структур було виявлено, що вірус може викликати демієлінізацію нервових волокон [12].

Більш ранні дослідження зразків, взятих у пацієнтів із SARS на початку 2002 і 2003 рр., продемонстрували наявність частинок SARS-CoV у головному мозку, де вони розмішувалися майже виключно у нейронах [13-15]. Експериментальні дослідження на трансгенних мишах показали, що SARS-CoV і MERS-CoV при інтраназальному введенні здатні проникати в мозок, а потім швидко поширюватися у певні його ділянки, включно з таламусом і стовбуром мозку [16, 17]. Примітно, що у мишей, інфікованих низькими дозами інокуляту, частинки вірусу MERS-CoV також були виявлені у головному мозку, що, на думку науковців, і стало причиною високої смертності лабораторних тварин у даній групі [17]. Дослідники підкреслили, що найсильніше при цьому був інфікований і уражений саме стовбур головного мозку [16, 17].

У цьому контексті вельми цікавими є результати роботи M. Sessarelli et al. (2020), які повідомляють, що вірусні антигени були виявлені у стовбурі мозку, де інфіковані зони включали ядро одинокого шляху та подвійне ядро [18]. Як відомо, еферентні волокна цих ядер забезпечують іннервацію непосмугованих м'язів дихальних шляхів і кровоносних судин. Такі нейроанатомічні кореляції свідчать, що смерть інфікованих тварин або пацієнтів через респіраторну недостатність може бути викликана дисфункцією даних мозкових структур [18].

Слід зазначити багато спільних особливостей у SARS-CoV і SARS-CoV-2, тож цілком імовірно, що SARS-CoV-2 має аналогічний потенціал. Дані епідеміологічних досліджень COVID-19 вказують на те, що середній час від появи перших симптомів захворювання до задишки становить ~5 днів, до госпіталізації – ~7 днів, а розвиток тяжкого ступеня дихальної недостатності визначається через ~8 днів. Якщо при цьому врахувати швидкість коронавірусної нейроінвазії, отриманої у лабораторних тварин (7 днів), то можна припустити, що латентного періоду може бути достатньо, аби вірус проник у нейрони мозкового шару та зруйнував їх [5]. Отже, настороженість щодо потенційної нейроінвазії може мати вирішальне значення при проведенні профілактики й лікування дихальної недостатності, викликаного SARS-CoV-2 [19].

Повідомлення про тяжчі неврологічні прояви COVID-19 з'явилися у квітні 2020 р., коли T. Moriguchi et al. (2020) опублікували клінічний випадок менінгіту, пов'язаного із SARS-CoV-2. Під час обстеження пацієнта було виконано низку досліджень, зокрема магнітно-резонансну томографію головного мозку. Результати показали гіперінтенсивність ділянки вздовж стінки правого бокового шлуночка та гіперінтенсивні зміни у правій скроневій частці й гіпокампі, що вказувало на можливий розвиток менінгіту, викликаного SARS-CoV-2 [20].

Частота іншого неврологічного прояву, а саме енцефалопатичного делірію при COVID-19, все ще лишається нез'ясованою. Так, на думку K. Kotfis et al. (2020), дані про зафіксовані випадки його виникнення у 25% пацієнтів із COVID-19, імовірно, є неповними, адже нерідко делірій важко діагностувати [21]. У низці робіт, присвячених цьому питанню, доведено, що близько 75% випадків делірію не виявляються, якщо тільки не використовувати об'єктивний моніторинг делірію для встановлення цієї форми гострої дисфункції головного мозку [22-24].

Дійсно, пацієнти із COVID-19 схильні до підвищеного ризику розвитку делірію через наявність принаймні семи факторів, які включають пряму інвазію ЦНС, індукцію вивільнення медіаторів запалення у ЦНС, вторинне ураження нервової системи, ефект седативних препаратів, подовження часу штучної вентиляції легень, тривалу іммобілізацію та інші несприятливі чинники, як-от соціальна ізоляція тощо [21].

Запальна відповідь ЦНС на вірусну інфекцію, імовірно, є ще однією важливою причиною виникнення

неврологічної симптоматики і делірію. Через кілька годин після інфікування SARS-CoV-2 нейтрофіли й моноцити проникають у ЦНС, та, як стверджують деякі автори, порушують проникність гематоенцефалічного бар'єра [25, 26]. Посмертне дослідження, проведене J. Gu et al. (2005), документально підтвердило масивну інфільтрацію мозку імунними клітинами з розвитком «цитокінового шторму», яка була пов'язана з набряком нейронів головного мозку [27].

## Застосування антиоксидантів при COVID-19

Вірусна інфекція викликає «цитокіновий шторм», включно з викидом хемокінів, інтерферон-індукованого білка 10, інтерферону β й інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), що призводить до загибелі клітин. Тому найважливішими лікарськими засобами є антиоксиданти, адже активовані форми кисню відіграють вирішальну роль у запальній реакції та «спалаху» цитокінів. Як зазначають Z.-W. Zhang et al. (2015), при гострих захворюваннях, викликаних сплеском вмісту активованих форм кисню, мітохондріальні антиоксиданти слід використовувати вже на ранній стадії [28].

В Японії у пацієнтів із гострим церебральним інфарктом (тромбозом/емболією) схвалене використання поглиначів вільних радикалів едаравону, який пригнічує розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, як-то набряк головного мозку і повільна загибель нейронів, шляхом зв'язування вільних радикалів і зменшення окисного пошкодження клітин мозку. Як показали дані дослідження S. Ikeda et al. (2013), едаравон зменшував площу інфаркту головного мозку і сприяв функціональному відновленню геміпарезу при церебральному тромбозі в моделі на лабораторних щурах [30]. На думку S. Hashimoto et al. (2017), доцільність використання даного препарату обґрунтована тим, що кількість вільних радикалів поступово збільшується в зонах, що оточують ділянку ішемії, і також швидко зростає після реперфузії [29].

Більш ранні дослідження дії едаравону на цитокініндуковану гіперпроникність легеневої мікросудинної ендотеліальних клітин продемонстрували, що при його застосуванні спостерігалось зниження на 45% судинної проникності, яка була порушена внаслідок «цитокінового шторму». При використанні дексаметазону вона знижувалася на 35% [31].

З огляду на дані літератури щодо патогенетичної складової коронавірусної інфекції та властивостей едаравону в плані здатності ефективно впливати на системно-запальні реакції, ми провели пілотне дослідження, спрямоване на вивчення ефективності використання даного препарату в пацієнтів із SARS-CoV-2.

## Матеріали та методи дослідження

У пілотному дослідженні взяли участь 16 пацієнтів (5 чоловіків та 7 жінок віком 60,1±10,6 із масою тіла 65,5±8,7 кг), яких було розподілено на дві зіставні групи:

- I група – пацієнти, в яких терапію проводили відповідно до протоколів МОЗ України з надання медичної допомоги для лікування коронавірусного захворювання COVID-19 (контрольна група) [32, 33];

- II група – пацієнти, в яких, окрім стандартної терапії, до схеми лікування був доданий препарат едаравон (Ксаврон® виробництва ТОВ «Юрія-Фарм») у дозі 30 мг внутрішньовенно двічі на добу на період 7-10 днів.

Демографічні характеристики, а також дані щодо лікування, супутніх захворювань, лабораторних показників і клінічних результатів були отримані з історій хвороб пацієнтів. У всіх учасників за допомогою полімеразної ланцюгової реакції був підтверджений діагноз COVID-19. Середню температуру тіла на початку дослідження фіксували на рівні +37,5±5,2 °С, а насичення артеріальної крові киснем за показниками пульсоксиметрії становило 73,5±7,6%. Сформовані групи не мали статистично достовірних гендерних відмінностей і збіглися за клінічними проявами захворювання.

Закінчення на наст. стор.



## Початок на попередній стор.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були наявність ниркової та печінкової недостатності, супутні тяжкі патології серця, печінки і нирок в анамнезі, вік >70 років, наявність онкологічних захворювань в анамнезі.

Для контролю стану пацієнтів обох груп визначали основні біохімічні показники, що вказували на системну запальну реакцію, такі як вміст С-реактивного білка, фібриногену та ІЛ-6. Також для встановлення тяжкості стану і прогнозу клінічних наслідків використовували шкалу NEWS-2 [34]. Даний інструмент враховує частоту дихання (на хв), частоту серцевих скорочень (на хв), систолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.), насичення артеріальної крові киснем (%), потребу в кисневій підтримці, температуру тіла (°C), а також рівень свідомості за шкалою AVPU:

- A – Alert (у свідомості, відповідає 15 балам за шкалою ком Глазго);
- V – Voice (реакція на голос);
- P – Pain (реакція на біль);
- U – Unresponsive (немає реакції).

Контрольними точками дослідження були 1, 2, 3-4, 7, 10 і 14-й дні після початку лікування.

### Результати дослідження та обговорення

Як видно з представлених на рисунку 1 даних, між двома групами дослідження не було виявлено різниці щодо балів за шкалою NEWS-2 на першу добу після початку терапії ( $p=0,71524$ ). Однак вже на сьому добу в пацієнтів, які використовували едаравон (Ксаврон®), даний показник був на 42,8% нижчим порівняно з контрольною групою ( $p=0,00137$ ). До кінця періоду спостереження (на 14-ту добу перебування у стаціонарі) параметри оцінки тяжкості стану хворих, які отримували лікування, були на 23,8% меншими відносно контрольної групи ( $p=0,00241$ ), що було серйозним прогностичним показником застосовуваної терапії.

Як було доведено у численних випробуваннях, однією з центральних ланок патогенетичного пошкодження при коронавірусній інфекції є порушення системи коагуляції. У даному дослідженні в контрольній групі рівень фібриногену почав підвищуватися з 10-ї доби, і до 14-го дня різниця з аналогічними значеннями у пацієнтів групи лікування становила в середньому 34,9% ( $p=0,002147$ ) (рис. 2).

Основним медіатором при розвитку неконтрольованої системної запальної реакції у пацієнтів із SARS-CoV-2

є рівень ІЛ-6. Саме тому в процесі дослідження було виконано кількісну оцінку даного показника. На момент госпіталізації до стаціонара в обох групах визначалося підвищення рівня ІЛ-6 у середньому на  $96,3 \pm 12,4\%$  від референсних значень ( $N=0-4,1$  пг/мл). У міру розвитку клінічної симптоматики спостерігалось значне зростання вмісту ІЛ-6 у контрольній групі та помірне підвищення середніх значень при розподілі до групи терапії едаравоном (Ксаврон®). Рівень ІЛ-6 мав тенденцію до зниження у групі лікування вже із третьої доби ( $p<0,05$ ). До 10-ї доби різниця між показниками в обох групах становила в середньому  $28,75 \pm 2,43\%$ , а до 14-ї –  $45,42 \pm 4,28\%$ . Причому слід зазначити, що у контрольній групі навіть до 14-ї доби рівень ІЛ-6 залишався стабільно високим (рис. 3).

Середні показники вмісту ІЛ-6 у контрольній групі становили  $55,896 \pm 23,44$  пг/мл (від 5,11 до 165,9 пг/мл), що відповідало підвищенню рівня в середньому на  $1363,32 \pm 147,2\%$  відносно верхніх меж референсних значень (рис. 4). Середні показники вмісту ІЛ-6 у групі терапії едаравоном (Ксаврон®) становили  $45,7335 \pm 16,21$  пг/мл (від 1,77 до 288,4 пг/мл), що відповідало підвищенню рівня в середньому на  $1115,45 \pm 128,5\%$  стосовно верхньої меж референсних значень. Це було на  $18,2 \pm 3,1\%$  менше щодо аналогічних показників, зафіксованих у контрольній групі (див. рис. 4).

При цьому слід зазначити, що у групі терапії едаравоном (Ксаврон®) підвищення рівня ІЛ-6 в середньому до  $68,69 \pm 27,3$  пг/мл (максимум до 288,4 пг/мл) відзначалося лише у трьох пацієнтів (37,5% випадків). У решті 62,5% випадків зафіксоване помірне зростання вмісту ІЛ-6, тоді як у контрольній групі підвищення показників ІЛ-6 (максимум до 165,9 пг/мл) спостерігалось у всіх обстежених хворих (100% випадків). В інших пацієнтів групи лікування збільшення рівня ІЛ-6 становило в середньому  $75,78 \pm 12,5\%$  (середнє, максимальне й мінімальне значення – 3,11; 6,72 та 1,77 пг/мл).

Смертність у пацієнтів контрольної групи зареєстровано на рівні 12,5% (1 пацієнт), у групі едаравону (Ксаврон®) летальних випадків не було.

### Висновки

Проведений аналіз джерел літератури показав, що вірус SARS-CoV-2 має тропізм до клітин ЦНС і може викликати розвиток неврологічної симптоматики в інфікованих пацієнтів. У цьому контексті введення до схеми інтенсивної терапії едаравону (препарату Ксаврон® виробництва компанії «Юрія-Фарм») може бути доцільним з огляду

на його здатність зменшувати прояви не тільки оксидативного стресу, але й явищ «цитокинового шторму», а саме значущого зменшення вмісту ІЛ-6. Таким чином, у цих хворих вдається купірувати як неврологічні симптоми, так і рівень системно-запальної відповіді.

### Література

1. <https://www.who.int>.
2. <https://www.worldometers.info/coronavirus>.
3. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study / H. Chu, J.F. Chan, T.T. Yuen et al. // Lancet Microbe. – 2020. – Vol. 1 (1). – P. 14-23.
4. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li et al. // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (Issue 10223). – P. 497-506.
5. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu et al. // JAMA. – 2020. – Vol. 323 (11). – P. 1061-1069.
6. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong et al. // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 507-513.
7. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study / Ling Mao, Mengdie Wang, Shanghai Chen, Quanwei He // JAMA Neurol. – 2020. – Vol. 77 (6). – P. 683-690.
8. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients with SARS-CoV-2 Infection / G. Spinato, C. Fabbri, J. Polesel et al. // JAMA. – 2020. – Vol. 323 (20). – P. 2089-2090.
9. The 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A review of the current evidence / P. Chatterjee, N. Nagi, A. Agarwal et al. // Indian J Med Res. – 2020. – Vol. 151 (2 & 3). – P. 147-159.
10. Foley J.E. A review of coronavirus infection in the central nervous system of cats and mice / J.E. Foley, C. Leutenegger // J Vet Intern Med. – 2001. – 15 (5). – P. 438-444.
11. Effectiveness of olfactory training on different severities of posttraumatic loss of smell / R. Pellegrino, P. Han, N. Reither et al. // Laryngoscope. – 2019. – Vol. 129 (8). – P. 1737-1743.
12. Human respiratory coronavirus OC43: genetic stability and neuroinvasion / J.R. St-Jean, H. Jacomy, M. Desforges et al. // J Virol. – 2004. – Vol. 78 (16). – P. 8824-8834.
13. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways / Y. Ding, L. He, Q. Zhang et al. // J Pathol. – 2004. – Vol. 203 (2). – P. 622-630.
14. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS / J. Gu, E. Gong, B. Zhang et al. // J Exp Med. – 2005. – Vol. 202 (3). – P. 415-424.
15. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis / J. Xu, S. Zhong, J. Liu et al. // Clin Infect Dis. – 2005. – Vol. 41 (8). – P. 1089-1096.
16. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2 / J. Netland, D.K. Meyerholz, S. Moore et al. // J Virol. – 2008. – Vol. 82 (15). – P. 7264-7275.
17. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4 / K. Li, C. Wohlford-Lenane, S. Perlman et al. // J Infect Dis. – 2016. – Vol. 213 (5). – P. 712-722.
18. Differences and similarities between Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)- CoronaVirus (CoV) and SARS-CoV-2. Would a rose be another name smell as sweet? / M. Ceccarelli, M. Berretta, E. Venanzi Rullo et al. // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2020. – Vol. 24 (5). – P. 2781-2783.
19. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients / Y.C. Li, W.Z. Bai, T. Hashikawa // Journal of Medical Virology. – 2020. – Vol. 92 (6). – P. 552-555.
20. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 / T. Moriguchi, N. Harii, J. Goto et al. // Int J Infect Dis. – 2020. – Vol. 94. – P. 55-58.
21. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic / K. Kotfis, S. Williams Roberson, J.E. Wilson et al. // Crit Care. – 2020. – Vol. 24 (1). – P. 176.
22. Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit / M.M. van Eijk, R.J. van Marum, I.A. Klijn et al. // Crit Care Med. – 2009. – Vol. 37 (6). – P. 1881-1885.
23. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care / P.E. Spronk, B. Riekerk, J. Hofhuis et al. // Intens Care Med. – 2009. – Vol. 35 (7). – P. 1276-1280.
24. Screening, detection and management of delirium in the emergency department – a pilot study on the feasibility of a new algorithm for use in older emergency department patients: the modified Confusion Assessment Method for the Emergency Department (mCAM-ED) / F.F. Grossmann, W. Hasemann, A. Graber et al. // Scand J Trauma Resusc Emerg Med. – 2014. – Vol. 22. – P. 19.
25. Neutrophils promote mononuclear cell infiltration during viral-induced encephalitis / J. Zhou, S.A. Stohlman, D.R. Hinton et al. // Immunol. – 2003. – Vol. 170 (6). – P. 3331-3336.
26. Maturation and localization of macrophages and microglia during infection with a neurotropic murine coronavirus / S.P. Templeton, T.S. Kim, K. O'Malley et al. // Brain pathology. – 2008. – Vol. 18 (1). – P. 40-51.
27. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS / J. Gu, E. Gong, B. Zhang et al. // J Exp Med. – 2005. – Vol. 202 (3). – P. 415-424.
28. Mitochondrion-Permeable Antioxidants to Treat ROS-Burst-Mediated Acute Diseases / Zhong-Wei Zhang, Xiao-Chao Xu, Ting Liu et al. // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – Vol. 2016, Published online 2015.
29. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan / S. Hashimoto, M. Sanui, M. Egi et al. // J Intensive Care. – 2017. – Vol. 5. – P. 50.
30. Effects of edaravone, a free radical scavenger, on photochemically induced cerebral infarction in a rat hemiplegic model / S. Ikeda, K. Harada, A. Ohwatashi et al. // Scientific World Journal. – 2013. – Published online 2013 Jun 17.
31. Inhibitory Effects of Edaravone, a Free Radical Scavenger, on Cytokine-Induced Hyperpermeability of Human Pulmonary Microvascular Endothelial Cells: A Comparison with Dexamethasone and Nitric Oxide Synthase Inhibitor / Y. Saito, Y. Fujii, M. Yashiro et al. // Acta Med Okayama. – 2015. – Vol. 69 (5). – P. 279-90.
32. [https://moz.gov.ua/uploads/5/26129-dn\\_2106\\_17\\_09\\_2020\\_dod\\_1.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/5/26129-dn_2106_17_09_2020_dod_1.pdf).
33. <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukrainivid-17092020-2116pro-vnesennja-zmin-do-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>.
34. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>.

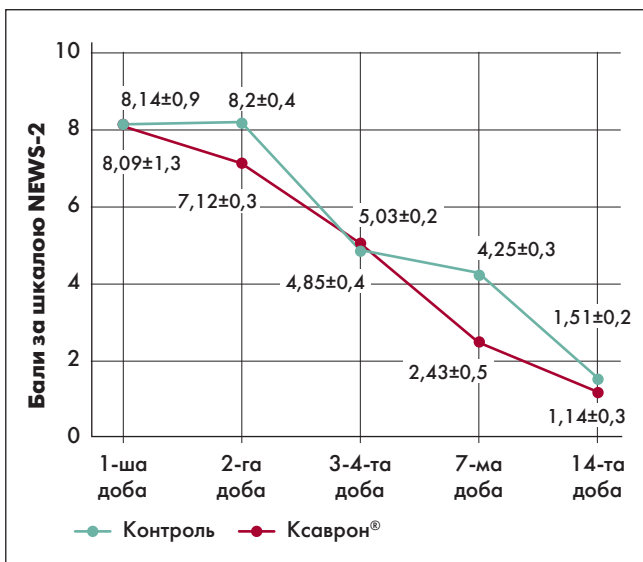


Рис. 1. Динаміка показників тяжкості стану пацієнтів за шкалою NEWS-2

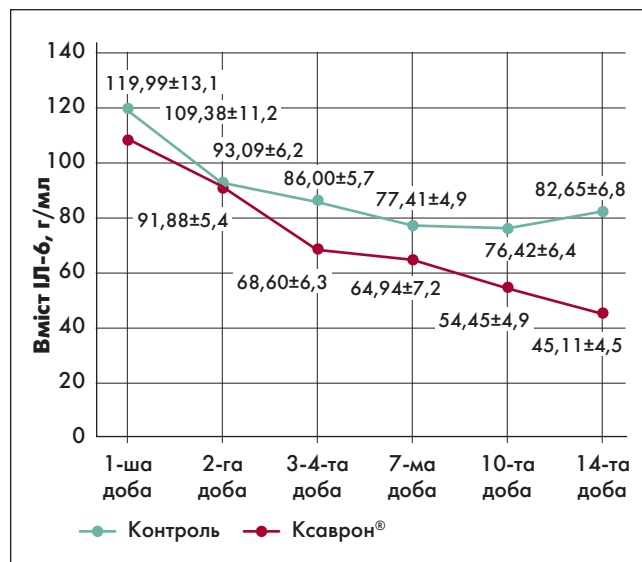


Рис. 3. Динаміка рівня ІЛ-6 у пацієнтів досліджуваних груп

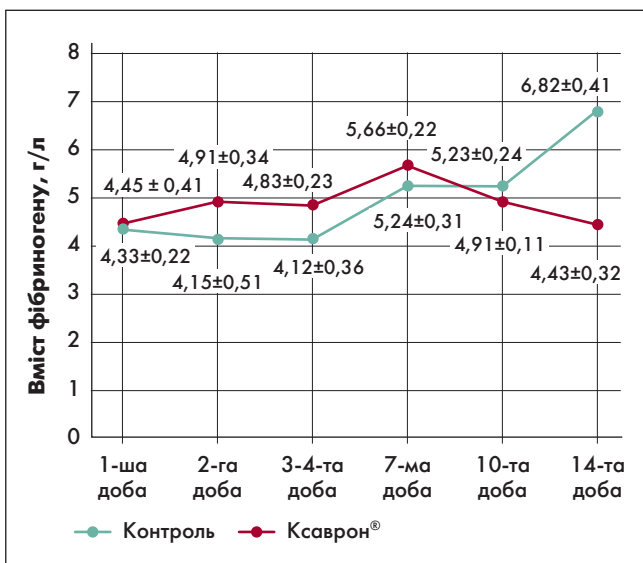


Рис. 2. Зміна вмісту фібриногену в пацієнтів досліджуваних груп

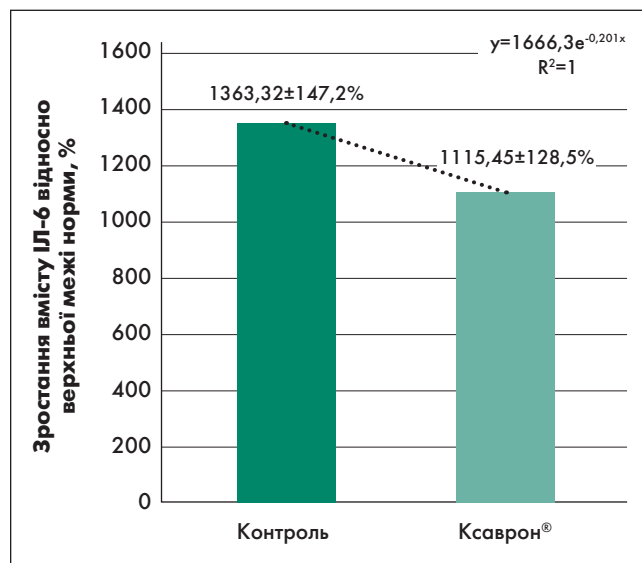


Рис. 4. Вплив едаравону на вміст ІЛ-6 у пацієнтів із COVID-19