

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису*

ВАЦЕНКО АНАСТАСІЯ ІГОРІВНА

УДК: 616.98:578.834-036.17-053.85/9

ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ
ХВОРОБИ COVID-19 У ПАЦІЄНТІВ СЕРЕДНЬОГО ТА ПОХИЛОГО
ВІКУ

222 – «Медицина»

22 – «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

_____ А.І. Ваценко

Науковий керівник: Коваль Тетяна Ігорівна, доктор медичних наук, професор

Полтава – 2024

АНОТАЦІЯ

Ваценко А.І. Прогнозування тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів середнього та похилого віку - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Полтавський державний медичний університет, Полтава, 2024.

Дисертаційна робота присвячена прогнозуванню тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів різного віку.

Мета наукового дослідження: удосконалити діагностику та прогнозування перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 на підставі вивчення вікових, клініко-лабораторних, генетичних факторів та виявлення предикторів тяжкого перебігу захворювання.

Завдання дослідження:

1. Оцінити клініко-лабораторні характеристики перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 залежно від віку пацієнтів.
2. З'ясувати поширеність поліморфізму A1166C (rs5186) гена *AT1R* у пацієнтів із коронавірусною хворобою COVID-19 та порівняти із групою популяційного контролю.
3. Дослідити особливості клінічного перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів з урахуванням генотипу поліморфного варіанту гена *AT1R* (rs5186).
4. Визначити тяжкість перебігу, потребу в кисневій підтримці та частоту ускладнень коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів залежно від віку та генотипу поліморфного варіанту гена *AT1R* (rs5186).
5. Ідентифікувати клініко-генетичні предиктори та створити прогностичну модель тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19.

Відповідно до мети та поставлених у роботі завдань було проведено проспективне когортне дослідження, а також дослідження з використанням методу "випадок-контроль".

Проаналізовані дані карт стаціонарних хворих та проведено поглиблене комплексне обстеження 151 пацієнта. Усі хворі проходили лікування у КП "Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня Полтавської обласної ради" (КП "ПОКІЛ ПОР") та Комунальному підприємстві "3-я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради" (КП "3-я міська клінічна лікарня ПМР") за період з квітня 2020 року по березень 2021 року. Комплексне клініко-лабораторне обстеження пацієнтів проводилось на базі КП "ПОКІЛ ПОР", КП "3-я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради" та науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (НДІ ГІОРПФ).

Діагноз верифікували шляхом проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), а саме виявленням у матеріалі назофарингельного зішкрібку РНК вірусу SARS-CoV-2.

Супутня патологія була встановлена на підставі детального збору анамнезу життя пацієнта, аналізу амбулаторних карт та допоміжної медичної документації наданої пацієнтом, а також на підставі проведених додаткових лабораторно-інструментальних методів обстежень і консультацій суміжними спеціалістами під час знаходження у стаціонарі.

Група популяційного контролю складалась із 82 практично здорових осіб Полтавської області. Дані обстеження осіб контрольної групи використовувались із бази даних Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (НДІ ГІОРПФ).

У ході дисертаційного дослідження усі пацієнти (n=151) були розподілені на групи за віком, генотипом поліморфного варіанту гена *AT1R* та тяжкістю перебігу коронавірусної хвороби COVID-19.

Розподіл хворих за віком виглядав наступним чином:

- Група 1 - пацієнти середнього віку (від 45 до 59 років) (n=68),
- Група 2 - пацієнти похилого віку (від 60 до 75 років) (n=83).

Надалі, так як у якості можливого предиктора тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 вивчався поліморфізм A1166C (rs5186) гена

рецептора ангіотензину II типу 1 (*AT1R*), усі відібрані для участі пацієнти були розподілені на групи в залежності від генотипів:

- пацієнти з генотипом AA (n=58),
- пацієнти з комбінованим генотипом AC+CC (n= 93).

Для визначення прогностичних маркерів прогресування COVID-19 до тяжкого перебігу, усі хворі були розподілені на дві групи:

- пацієнти із перебігом захворювання середньої тяжкості (n=91);
- пацієнти із тяжким та критичним перебігом COVID-19 (n=60).

Проаналізовано особливості клінічного перебігу коронавірусної хвороби COVID-19, коморбідні стани та лабораторні показники у пацієнтів залежно від віку. Встановлено, що у пацієнтів похилого віку коронавірусна хвороба COVID-19 супроводжувалась збільшенням частоти окремих симптомів, таких як задишка (p=0,000) і нудота (p=0,023) та коморбідної патології (серцево-судинні захворювання (p=0,000), ішемічна хвороба серця (p=0,000), гіпертонічна хвороба (p=0,000), хронічна серцева недостатність (p=0,000)); довшою тривалістю загальної слабкості (p=0,001) і аносмії (p=0,043); зростанням частоти порушень лабораторних показників: лейкоцитозу (p=0,011), підвищенням рівня сечовини (p = 0,000), підвищенням рівня АСТ (p=0,031)); переважанням тяжкого (у 2,3 рази, p=0,001) та критичного (у 7,2 рази, p=0,023) перебігу захворювання порівняно із особами середнього віку.

У пацієнтів середнього віку перебіг коронавірусної хвороби COVID-19 супроводжувався збільшенням частоти реєстрації головного болю (p=0,049); довшою тривалістю діареї (p=0,045) та агевзії (p=0,022); переважанням перебігу середньої тяжкості COVID-19 у 1,8 рази (p=0,000) порівняно із особами похилого віку.

Пацієнти похилого віку у 2,0 рази частіше потребували кисневої підтримки (p=0,000), зокрема лицевої маски з потоком кисню <5 л/хв (p=0,031) та інвазивної ШВЛ (9,6% проти 1,5%, p=0,042) порівняно із особами середнього віку;

З'ясовано поширеність поліморфізму A1166C (rs5186) гена *AT1R* у пацієнтів із коронавірусною хворобою COVID-19 та проведено порівняння із групою популяційного контролю. У пацієнтів із COVID-19 генотипи гена *AT1R* (rs5186) розподілились наступним чином: 38,4% гомозиготний генотип AA, 46,4% генотип AC, і 15,2% гомозиготний генотип CC, що не мало відмінностей від групи популяційного контролю Полтавської області ($p=0,803$).

Вперше встановлено обтяжуючий вплив поліморфізму A1166C гена *AT1R* (rs5186) на клінічний перебіг коронавірусної хвороби COVID-19. Клінічний перебіг COVID-19 у осіб з поліморфізмом A1166C гена *AT1R* (rs5186) був типовим за винятком деяких особливостей: у осіб із комбінованим генотипом AC+CC спостерігалась довша тривалість задишки ($p=0,010$), кашлю ($p=0,017$), виділення мокроти з домішками крові ($p=0,018$); збільшення частоти реєстрації тяжкого +критичного перебігу COVID-19 (47,3% проти 27,6%, $p=0,016$) порівняно із пацієнтами з генотипом AA.

Пацієнти з комбінованим генотипом AC+CC гена *AT1R* (rs5186) частіше потребували оксигенотерапії і мали ознаки гострої дихальної недостатності (67,7% проти 44,8%, $p=0,005$), зокрема у 1,7 разів частіше з використанням лицевої маски ($p=0,009$) порівняно із особами з генотипом AA.

Доповнено наукові дані щодо клініко-генетичних предикторів прогресування COVID-19.

Бінарний логістичний регресійний аналіз 51 змінної, які включали в себе медико-біологічні показники (такі як вік, стать, ІМТ), клініко-лабораторні данні, наявність підтвердженої супутньої патології (анамнестично, інструментально та на підставі консультацій суміжних спеціалістів) та генетичні маркери (поліморфізм A1166C гена *AT1R* (rs5186)) показав, що незалежними факторами прогресування коронавірусної хвороби COVID-19 виявились: носійство алелі 1166C (rs5186) гена *AT1R* ($p=0,016$), похилий вік ($p=0,000$), ішемічна хвороба серця ($p=0,005$), хронічна серцева недостатність ($p=0,001$), цукровий діабет II типу ($p=0,012$), підвищення рівня фібриногену вище 4 г/л ($p=0,046$), лейкоцитоз на момент госпіталізації ($p=0,000$), лімфоцитопенія на момент госпіталізації

($p=0,008$), підвищення рівня креатиніну на момент госпіталізації вище норми ($p=0,019$), ІМТ вище 30 кг/м^2 ($p=0,046$), підвищення рівня сечовини на момент госпіталізації ($p=0,013$). Серед симптомів на момент госпіталізації достовірно значимою стала задишка на момент госпіталізації ($p=0,000$).

Встановлено, що клініко-генетичними предикторами тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів виявились: похилий вік, поліморфізм A1166C гена *AT1R* (носійство алелі 1166C), лейкоцитоз та лімфоцитопенія на момент госпіталізації, цукровий діабет II типу в анамнезі захворювання та хронічна серцева недостатність.

На підставі даних факторів створено прогностичну модель розвитку тяжкого перебігу COVID-19, що продемонструвала статистичну значимість ($\chi^2 = 51,85$, $p < 0,000$) із такими операційними характеристиками: чутливість - 75,0 %, специфічність - 80,2%, AUC ROC - кривої - 0,8298, що відповідає критеріям "дуже гарної" якості моделі.

Рекомендовано у лікувально-профілактичних закладах різних рівнів надання медичної допомоги, які займаються профілактикою респіраторних інфекцій серед населення, а також лікуванням пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19 враховувати, що особи з носійством алелі 1166C гена *AT1R* мають вищий ризик розвитку тяжкого та/або критичного перебігу захворювання, тому потребують індивідуального підходу (своєчасне призначення противірусної терапії та термінова госпіталізація у разі погіршення стану).

Сімейним лікарям, лікарям терапевтичного профілю та лікарям-інфекціоністам, а також усім медичним працівникам, що залучені до боротьби з COVID-19 у своїй клінічній практиці необхідно враховувати, що прогностично несприятливими чинниками перебігу коронавірусної хвороби є носійство алелі 1166C гена *AT1R* (rs5186), похилий вік, лейкоцитоз $> 9,0 \cdot 10^9/\text{л}$ на момент госпіталізації, лімфоцитопенія ($< 17\%$) на момент госпіталізації, наявність хронічної серцевої недостатності в анамнезі та цукровий діабет II типу. На підставі зазначених предикторів формувати серед хворих групи підвищеного ризику для більш ретельного нагляду за ними.

Отримані результати значно покращили розуміння особливостей клінічного перебігу коронавірусної хвороби у пацієнтів різних вікових груп, допомогли визначити нові фактори, що сприяють прогресуванню COVID-19 до тяжкого та/або критичного стану.

Ключові слова: коронавірусна хвороба COVID-19; SARS-CoV-2; COVID-19; коронавірусна інфекція; ангіотензин II рецептор 1 типу; ген; поліморфізм; вікові особливості; пандемія; пневмонія; фактори ризику; коморбідність; похилий вік; прогнозування; rs5186.

ANNOTATION

Vatsenko A.I. Prediction of severe course of coronavirus disease COVID-19 in middle-aged and elderly patients - Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care", speciality 222 - "Medicine." - Poltava State Medical University, Poltava, 2024.

The dissertation is devoted to the prediction of the severe course of coronavirus disease COVID-19 in hospitalised patients of different ages.

The **purpose of the research:** to improve the diagnosis and prognosis of the course of coronavirus disease COVID-19 based on the study of age, clinical and laboratory, genetic factors and the identification of predictors of severe disease.

Objectives of the study:

1. To assess the clinical and laboratory characteristics of the course of COVID-19 depending on the age of patients.
2. Determine the prevalence of the A1166C (rs5186) polymorphism of the *AT1R* gene in patients with COVID-19 and compare it with the population control group.
3. To investigate the features of the clinical course of COVID-19 in patients taking into account the genotype of the polymorphic variant of the *AT1R* gene (rs5186).
4. Determine the severity of the course, the need for oxygen support and the incidence of complications of COVID-19 in patients depending on the age and genotype of the polymorphic variant of the *AT1R* gene (rs5186).
5. Identify clinical and genetic predictors and create a prognostic model of severe COVID-19.

In accordance with the aim and objectives of the study, a prospective cohort study and a case-control study were conducted.

The data from inpatient records were analysed and an in-depth comprehensive examination of 151 patients was carried out. All patients were treated at the Poltava Regional Clinical Infectious Diseases Hospital of the Poltava Regional Council and the

Municipal Enterprise "3rd City Clinical Hospital of the Poltava City Council" between April 2020 and March 2021. A comprehensive clinical and laboratory examination of patients was carried out on the basis of the Poltava Regional Clinical Infectious Diseases Hospital of the Poltava Regional Council, the Municipal Enterprise "3rd City Clinical Hospital of the Poltava City Council" and the Research Institute of Genetic and Immunological Bases of Pathology and Pharmacogenetics.

The diagnosis was verified by polymerase chain reaction (PCR), namely the detection of SARS-CoV-2 RNA in the nasopharyngeal scraping material.

Comorbidities were established based on a detailed medical history, analysis of outpatient records and ancillary medical documentation provided by the patient, as well as additional laboratory and instrumental methods of examination and consultations with related specialists during the hospital stay.

The population control group consisted of 82 practically healthy individuals from the Poltava region. The examination data of the control group were used from the database of the Research Institute of Genetic and Immunological Bases of Pathology and Pharmacogenetics.

In the course of the dissertation study, all patients (n=151) were divided into groups several times by age, genotype of the *AT1R* gene polymorphic variant, and severity of COVID-19.

The first distribution of patients by age was as follows:

- Group 1 - middle-aged patients (45 to 59 years) (n=68),
- Group 2 - elderly patients (60 to 75 years) (n=83).

Subsequently, since the A1166C (rs5186) polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor (*AT1R*) gene was studied as a possible predictor of severe COVID-19, all patients selected for participation were divided into groups depending on their genotypes:

- patients with AA genotype (n=58),
- patients with combined AC+CC genotype (n=93).

To determine prognostic markers of COVID-19 progression to severe disease, all patients were divided into two groups:

- patients with moderate disease (n=91);
- patients with severe and critical COVID-19 (n=60).

The features of the clinical course of COVID-19 coronavirus disease, comorbidities and laboratory parameters in patients depending on their age were analysed. It was found that in elderly patients, coronavirus disease COVID-19 was accompanied by an increase in the frequency of certain symptoms, such as dyspnoea (p=0.000) and nausea (p=0.023) and comorbidities (cardiovascular disease (p=0.000), coronary heart disease (p=0.000), hypertension (p=0.000), chronic heart failure (p=0.000)); longer duration of generalised weakness (p=0.001) and anaemia (p=0.043); increased frequency of laboratory abnormalities: leukocytosis (p=0.011), increased urea level (p=0.000), increased AST level (p=0.031)); prevalence of severe (2.3 times, p=0.001) and critical (7.2 times, p=0.023) disease course compared to middle-aged patients.

In middle-aged patients, the course of COVID-19 was accompanied by an increase in the frequency of headache (p=0.049); longer duration of diarrhoea (p=0.045) and ague (p=0.022); and a 1.8-fold (p=0.000) prevalence of moderate COVID-19 compared with elderly patients.

Elderly patients were 2.0 times more likely to require oxygen support (p=0.000), in particular a face mask with an oxygen flow of <5 /min (p=0.031) and invasive mechanical ventilation (9.6% vs. 1.5%, p=0.042) compared with middle-aged patients. The prevalence of the A1166C (rs5186) polymorphism of the *AT1R* gene in patients with COVID-19 coronavirus disease was determined and compared with the population control group. In patients with COVID-19, the genotypes of the *AT1R* gene (rs5186) were distributed as follows: 38.4% homozygous AA genotype, 46.4% AC genotype, and 15.2% homozygous CC genotype, which did not differ from the population control group of Poltava region (p=0.803).

For the first time, the aggravating effect of the A1166C polymorphism of the *AT1R* gene (rs5186) on the clinical course of coronavirus disease COVID-19 was established. The clinical course of COVID-19 in patients with the A1166C polymorphism of the *AT1R* gene (rs5186) was typical except for some features:

patients with the combined AC+CC genotype had a longer duration of dyspnoea ($p=0.010$), cough ($p=0.017$), sputum with blood impurities ($p=0.018$); an increased frequency of severe + critical COVID-19 (47.3% vs. 27.6%, $p=0.016$) compared to patients with the AA genotype.

Patients with the combined AC+CC genotype of the *AT1R* gene (rs5186) were more likely to require oxygen therapy and have signs of acute respiratory failure (67.7% vs. 44.8%, $p=0.005$), including 1.7 times more likely to use a face mask ($p=0.009$) compared with those with the AA genotype.

Scientific data on clinical and genetic predictors of COVID-19 progression have been supplemented. A binary logistic regression analysis of 51 variables, including biomedical parameters (such as age, gender, BMI), clinical and laboratory data, the presence of confirmed comorbidities (anamnestic, instrumental and based on consultations with related specialists) and genetic markers (*AT1R* (rs5186) polymorphism A1166C) showed that the following were independent factors in the progression of COVID-19 coronavirus disease carriage of the 1166C (rs5186) allele of the *AT1R* gene ($p=0.016$), elderly age ($p=0.000$), coronary heart disease ($p=0.005$), chronic heart failure ($p=0.001$), type II diabetes mellitus ($p=0.012$), increased fibrinogen levels above 4 g/l ($p=0.046$), leukocytosis at the time of hospitalisation ($p=0, 000$), lymphocytopenia at the time of admission ($p=0.008$), creatinine level above normal at the time of admission ($p=0.019$), BMI above 30 kg/m² ($p=0.046$), and urea level above normal at the time of admission ($p=0.013$). Among the symptoms at the time of hospitalisation, dyspnoea at the time of hospitalisation was significantly significant ($p=0.000$).

It was established that the clinical and genetic predictors of severe COVID-19 in patients were: advanced age, *AT1R* gene polymorphism A1166C (carriage of the 1166C allele), leukocytosis and lymphocytopenia at the time of hospitalisation, type II diabetes mellitus in the history of the disease and chronic heart failure.

Based on these factors, a prognostic model for the development of severe COVID-19 was created, which demonstrated statistical significance ($\chi^2 = 51.85$, $p < 0.000$) with the following operational characteristics: sensitivity - 75.0%, specificity -

80.2%, AUC ROC curve - 0.8298, which meets the criteria of "very good" model quality.

It is recommended that healthcare facilities at various levels of healthcare provision that prevent respiratory infections among the population and treat patients with COVID-19 coronavirus disease should take into account that individuals carrying the 1166C allele of the *AT1R* gene are at higher risk of developing severe and/or critical disease, and therefore require an individual approach (timely prescription of antiviral therapy and urgent hospitalisation in case of deterioration).

Family doctors, general practitioners and infectious disease specialists, as well as all healthcare professionals involved in the fight against COVID-19 in their clinical practice, should take into account that prognostically unfavourable factors for the course of coronavirus disease are the carriage of the 1166C allele of the *AT1R* gene (rs5186), elderly age, leukocytosis at the time of hospitalisation, lymphocytopenia at the time of hospitalisation, a history of chronic heart failure and type II diabetes mellitus. On the basis of these predictors, high-risk groups should be formed among patients for more careful monitoring.

The results obtained have significantly improved the understanding of the clinical course of coronavirus disease in patients of different age groups and helped to identify new factors that contribute to the progression of COVID-19 to severe and/or critical conditions.

Key words: coronavirus disease COVID-19; SARS-CoV-2; COVID-19; coronavirus infection; angiotensin II receptor type 1; gene; polymorphism; age-related features; pandemic; pneumonia; risk factors; comorbidity; old age; prognosis; rs5186.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Izmailova, O., Shlykova, O., Vatsenko, A., Ivashchenko, D., Dudchenko, M., Koval, T., & Kaidashev, I. (2022). Allele C (rs5186) of at1r is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population. *Infection, Genetics and Evolution*, 98, 105227. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105227> (*Scopus, Q2*)

(Дисертанткою особисто проведено огляд та ведення пацієнтів, набрано матеріал для досліджень, проведено роботу з медичною документацією та формування висновків).

2. Ваценко, А. І., Марченко, О. Г. (2022). Вікові особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів у Полтавській області. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 22(1 (77)), 13-17. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.13> (*фахове видання України*)

(Дисертанткою особисто проведено огляд та ведення пацієнтів, набрано матеріал для досліджень, проведено роботу з медичною документацією, статистичну обробку даних та роботу з літературними джерелами).

3. Vatsenko A.I, Koval T.I. (2023). Angiotensin II type I receptor polymorphism (A1166C AT1R) as a factor complicating the course COVID-19. *Clinical and Preventive Medicine*, (3), 6-11. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(25\).2023.01](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(25).2023.01) (*Scopus, Q4*)

(Дисертанткою особисто проведено огляд та ведення пацієнтів, набрано матеріал для досліджень, проведено роботу з медичною документацією, статистичну обробку даних, роботу з літературою та формування висновків).

**Список праць, які додатково відображають наукові результати
дисертації:**

4. Коваль Т.І, Ваценко А.І. Характеристика клінічного перебігу гострої респіраторної хвороби COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів Полтавської області. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ ст.", 21–22 травня 2021 року, м. Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2021. – С.11-13.
5. Коваль Т. І, Ваценко А.І, Боднар В.А, Котелевська Т.М, Ізюмська О.М., та ін. Визначення індивідуальних предикторів тяжкого перебігу COVID-19. Збірник тез X з'їзду інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці», м. Суми, 6-7 жовтня, 2021 – С.62-64.
6. Ваценко А.І. Особливості клінічного перебігу COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів протягом 2020-2021 рр. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвяченої 100-річчю Полтавського державного медичного університету "Медична наука-2021", м. Полтава, 3 грудня, 2021- С.12.
7. Ваценко А.І., Марченко О.Г. COVID-19: Клініко-лабораторна характеристика та основні фактори ризику у госпіталізованих пацієнтів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених "Медична наука-2022", м. Полтава, 2 грудня, 2022 – С.12-13.
8. Ваценко А.І., Коваль Т.І., Боднар В.А., Ізюмська О.М., Прийменко Н.О., та ін. Хронічні серцево-судинні захворювання як тригер тяжкого перебігу COVID-19. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека», що приурочена до 135-річчя з дня народження академіка Л. В. Громашевського і щорічних

читань пам'яті академіка Л. В. Громашевського, м. Київ, 12 жовтня, 2022 – С.69-70.

9. Коваль Т.І., Боднар В.А, Полторапавлов В.А, Ваценко А.І., та ін. Характеристика тяжкого перебігу COVID-19 та основні фактори ризику смертності пацієнтів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», м. Ужгород, 4-5 травня, 2023, С.32-33.
10. Ваценко А.І. Клінічні та генетичні предиктори тяжкого та критичного перебігу COVID-19. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука-2023», м. Полтава, 1 грудня 2023, С.22-23.

Список праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

11. Ваценко А.І. Особливості клінічного перебігу COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів протягом 2020-2021 рр. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених, присвячена 100-річчю Полтавського державного медичного університету "Медична наука-2021", м. Полтава, 3 грудня, 2021 (*стендова доповідь*).
12. Ваценко А.І. Аналіз клініко-демографічних характеристик у пацієнтів із різним ступенем тяжкості перебігу COVID-19. Науково-практична конференція «Сучасний світ та інфекційні хвороби. Медицина подорожей» (в онлайн режимі), м.Київ, ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», 22-23 червня, 2022 (*стендова доповідь*).
13. Ваценко А.І. COVID-19: Клініко-лабораторна характеристика та основні фактори ризику у госпіталізованих пацієнтів. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених "Медична наука-2022", м. Полтава, 2 грудня, 2022 (*стендова доповідь*).
14. Коваль Т.І., Боднар В.А., Ваценко А.І. Оцінка предикторів тяжкого перебігу COVID-19 у пацієнтів старшого віку. Всеукраїнська науково-

практична конференція з міжнародною участю «Алгоритми діагностики та лікування внутрішніх хвороб в практиці лікаря-інтерніста», м. Полтава, 22-23 грудня, 2022 (*усна доповідь*).

15. Ваценко А.І. Особливості перебігу COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів Полтавської області. Всеукраїнська науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» пам'яті Олександра Васильовича Катрушова, м. Полтава, 19 травня, 2023 (*усна доповідь*).
16. Ваценко А.І. Клінічні та генетичні предиктори тяжкого та критичного перебігу COVID-19. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука-2023», м. Полтава, 1 грудня, 2023 (*стендова доповідь*).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ANNOTATION	8
СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	13
ЗМІСТ	17
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ЕПІДЕМІОЛОГІЮ, ІМУНОПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ВІДОМІ ФАКТОРИ РИЗИКУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19 (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	29
1.1. Сучасні уявлення про етіологію, епідеміологію та патогенез коронавірусної хвороби COVID-19	29
1.2. Особливості клінічного перебігу та можливі ускладнення коронавірусної хвороби COVID-19	38
1.3. Огляд відомих предикторів тяжкого перебігу COVID-19	41
1.4. Вплив поліморфізму гена рецептора ангіотензину II типу 1 (<i>AT1R</i>) на тяжкість перебігу COVID-19	52
1.5. Обґрунтування обраного напрямку дослідження	56
Висновки до розділу 1.	57
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	58
2.1. Загальноклінічна характеристика обстежених хворих, принципи постановки діагнозу та розподіл пацієнтів за групами спостереження	58
2.2. Загальні та спеціальні методи дослідження, які було використано в роботі	63
2.3. Методи статистичної обробки даних	67
Висновки до розділу 2.	70

РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19 У ПАЦІЄНТІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП	71
3.1 Клініко-лабораторні особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів середнього та похилого віку.	71
3.2. Характеристика пацієнтів різного віку в залежності від потреби у кисневій підтримці та ускладнень на тлі COVID-19.	84
Висновки до розділу 3.	87
РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ A1166C (RS5186) ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНГІОТЕНЗИНУ II ПЕРШОГО ТИПУ (<i>AT1R</i>) НА ТЯЖКІСТЬ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19	90
4.1. Поширеність та характеристика розподілу алелей гена рецептора ангіотензину II типу 1 (<i>AT1R</i>) у пацієнтів з COVID-19.	90
4.2. Особливості клінічного перебігу COVID-19 у осіб з поліморфізмом гена <i>AT1R</i> .	92
4.3. Вплив поліморфізму гена <i>AT1R</i> на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби COVID-19.	99
Висновки до розділу 4.	105
РОЗДІЛ 5. ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19	107
5.1 Предиктори прогресування тяжкого перебігу COVID-19.	107
5.2. Прогнозування розвитку тяжкого перебігу COVID-19.	112
Висновки до розділу 5.	116
АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	118
ВИСНОВКИ	130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	132
СПИСКИ ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	133
ДОДАТОК А	163
ДОДАТОК Б	167

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АЛТ	аланін-амінотрансфераза
АПФ-2	ангіотензинперетворювальний фермент-2
АСТ	аспартат-амінотрансфераза
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВРІТ	відділення реанімації та інтенсивної терапії
ГРДС	гострий респіраторний дистрес-синдром
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ІМТ	індекс маси тіла
МКХ-10	Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МОН	Міністерство освіти і науки
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПТІ	протромбіновий індекс
РНК	рибонуклеїнова кислота
СРБ	С-реактивний білок
ШВЛ	штучна вентиляція легень
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів
АТ1R	рецептор ангіотензину II першого типу
AUC	площа під кривою
bp	base pair, пари нуклеотидів
CDC	центр контролю та профілактики захворювань у США
COVID-19	коронавірусна хвороба
IL	інтерлейкін
M	середнє значення
m	стандартна похибка середнього значення

Me	медіана
MERS	близькосхідний респіраторний синдром
OR	відношення шансів
PCT	прокальцитонін
SARS	тяжкий гострий респіраторний синдром
SARS-CoV-2	коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому 2
SNP	однонуклеотидний поліморфізм
SpO ₂	сатурація
TMPRSS2	трансмембранна протеаза, серин 2

ВСТУП

Актуальність теми. Спалах нової коронавірусної інфекції, який виник наприкінці 2019 року у Китаї мав фатальні наслідки для суспільства. Пандемія COVID-19 досить швидко охопила весь світ та призвела не лише до масової гибелі людей, а й завдала суттєвих економічних та соціальних збитків для кожної країни [1, 2, 3, 4].

Попри те, що вчені в найкоротші терміни розшифрували геном коронавірусу та визначили основні клінічні симптоми захворювання, пошук предикторів тяжкого перебігу COVID-19 не втратив своєї актуальності і у 2023 році [5], а поширення антивакцинаторських настроїв серед населення лише сприяє виникненню нових спалахів [6].

Відомо, що найскладніша ситуація по COVID-19 в Україні спостерігалась протягом 2020-2021 років, коли епідемічний процес набув хвилеподібного характеру. На той час було зафіксовано 3 хвилі зростання захворюваності на COVID-19: з жовтня по грудень 2020 року, з березня до травня 2021 року та з вересня по грудень 2021 року. При цьому остання хвиля була найпотужнішою – її амплітуда у 2 рази перевищила попередні хвилі [7]. Значне підвищення рівня захворюваності на COVID-19 в Україні та світі було пов'язане із великою кількістю мутацій вірусу SARS-CoV-2, відсутністю вакцин, або страхом вакцинації навіть за її доступності, низькій ефективності більшості нових ліків [1, 5, 6, 7].

Спалахи нових мутованих варіацій вірусу SARS-CoV-2 протягом 2022-2023 років набули сезонного характеру, проте хвороба й надалі несе небезпеку для життя і здоров'я населення [8]. Саме тому, визначення предикторів тяжкого перебігу COVID-19 та формування нових груп ризику є надзвичайно актуальною проблемою.

На сьогодні у літературі зустрічаються суперечливі дані стосовно факторів ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. Так, за різними джерелами виділяють похилий вік, наявність хронічних захворювань серцево-судинної та

бронхо-легеневої систем, ожиріння, імунодефіцитні стани. Значно різняться результати досліджень стосовно впливу статі на перебіг COVID-19 [5, 8, 9].

Розвиток тяжкого та критичного перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у осіб різного віку, які не входять до загальноприйнятих груп ризику сприяє пошуку нових чинників, що здатні вплинути на тяжкість хвороби, або навіть призвести до смерті. Цілком ймовірно, що до таких чинників можна віднести специфічні генетичні маркери [9, 10].

Розуміння варіабельності генів у пацієнтів з COVID-19 може дати розширене уявлення про патогенез захворювання, індивідуальну сприйнятливність населення до вірусу SARS-CoV-2, тяжкість перебігу, ускладнення та прогнозування летальних наслідків від хвороби [10].

У результаті поглибленого літературного пошуку було встановлено, що багато різних генів пов'язані з підвищеним ризиком розвитку тяжкого перебігу COVID-19. Зокрема мова йде про ті гени, що кодують білки, які беруть участь у проникненні та злитті вірусу SARS-CoV-2 з клітинами: *ACE2* (ангіотензин I перетворюючий фермент 2), *TMPRSS2* (трансмембранна протеаза, серин 2) та *CD26* [11].

Дослідження впливу поліморфізму A1166C гена *AT1R* (rs5186) проводили лише декілька вчених у світі, і їх публікації вийшли одночасно з нашими, або пізніше. Це означає, що дана проблема потребує більш поглибленого вивчення.

Отже, високий рівень захворюваності на коронавірусну хворобу COVID-19 в Україні та світі, недостатній рівень імунного прошарку серед населення, схильність вірусу SARS-CoV-2 до швидких мутацій, суперечливі дані літератури щодо деяких факторів ризику коронавірусної інфекції, а також недостатньо вивчені генетичні предиктори тяжкого перебігу вказують на необхідність проведення додаткових наукових досліджень у цьому напрямку.

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконувалось у межах науково-дослідної роботи, що фінансувалась МОЗ України з державного бюджету "Генетичні варіанти та їх потенційний зв'язок з COVID-19 серед населення України" (номер державної

реєстрації 0121U107440) та ініціативної науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Полтавського державного медичного університету: "Оптимізація лікувально-діагностичної тактики при інфекційних захворюваннях вірусної, бактеріальної, паразитарної етіології та їх мікст-форм на основі вивчення їх клініко-патогенетичних особливостей" (номер державної реєстрації 0119U102923).

Мета дослідження – удосконалити діагностику та прогнозування перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 на підставі вивчення вікових, клініко-лабораторних, генетичних факторів та виявлення предикторів тяжкого перебігу захворювання.

Завдання дослідження:

1. Оцінити клініко-лабораторні характеристики перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 залежно від віку пацієнтів.
2. З'ясувати поширеність поліморфізму A1166C (rs5186) гена *AT1R* у пацієнтів із коронавірусною хворобою COVID-19 та порівняти із групою популяційного контролю.
3. Дослідити особливості клінічного перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів з урахуванням генотипу поліморфного варіанту гена *AT1R* (rs5186).
4. Визначити тяжкість перебігу, потребу в кисневій підтримці та частоту ускладнень коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів залежно від віку та генотипу поліморфного варіанту гена *AT1R* (rs5186).
5. Ідентифікувати клініко-генетичні предиктори та створити прогностичну модель тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19.

Об'єкт дослідження – коронавірусна хвороба COVID-19.

Предмет дослідження – середній та похилий вік, поліморфізм A1166C гена *AT1R* (rs5186), предиктори тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19, особливості перебігу COVID-19 у пацієнтів різних вікових груп.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, інструментальні, молекулярно-генетичні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження.

Вперше з'ясована поширеність поліморфізму A1166C (rs5186) гена *AT1R* у пацієнтів із коронавірусною хворобою COVID-19: у 46,4% генотип AC, у 15,2% – CC, на рівні популяційного контролю Полтавської області.

Вперше встановлено обтяжуючий вплив поліморфізму A1166C гена *AT1R* (rs5186) на клінічний перебіг коронавірусної хвороби COVID-19, а саме підвищення у 1,5 рази частоти розвитку дихальної недостатності та потреби в кисневій підтримці; довшу тривалість задишки, кашлю та виділення мокротиння з домішками крові порівняно із пацієнтами з генотипом AA.

Вперше обґрунтовані предиктори тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19: поліморфізм A1166C гена *AT1R* (rs5186) (носійство алелі 1166C), похилий вік, лейкоцитоз та лімфоцитопенія на момент госпіталізації та коморбідні захворювання (цукровий діабет II типу та хронічна серцева недостатність).

Доповнені наукові дані щодо впливу похилого віку на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби COVID-19. Показано, що у пацієнтів похилого віку частіше розвивались ускладнення (гострий респіраторний дистрес-синдром, гостра серцево-судинна недостатність); реєструвалися тяжкий і критичний перебіг захворювання та летальний висхід (у 6,4 рази) порівняно із пацієнтами середнього віку.

Уточнено дані щодо вікових особливостей перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 та доведено, що за збереження типовості перебігу хвороби, у пацієнтів похилого віку частіше реєструвалися окремі симптоми (задишка, нудота), зміни лабораторних показників (лейкоцитоз, підвищення рівня сечовини та АСТ), потреба у кисневій підтримці, довші тривалість загальної слабкості та аносмії порівняно із пацієнтами середнього віку. Показано, що у пацієнтів середнього віку спостерігалися довші тривалість діареї та агевзії, а перебіг захворювання середньої тяжкості реєструвався у 1,8 разів частіше порівняно із особами похилого віку.

Практичне значення одержаних результатів. У результаті проведеного дослідження проаналізовано особливості клінічного перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у осіб середнього та похилого віку та виявлено предиктори тяжкого перебігу захворювання. Встановлено роль поліморфізму A1166C гена *AT1R* (rs5186) як фактора ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19.

Отримані результати покращили розуміння особливостей клінічного перебігу коронавірусної хвороби у пацієнтів різних вікових груп, допомогли визначити нові фактори, що сприяють прогресуванню COVID-19 до тяжкого та/або критичного стану.

У діяльності сімейних лікарів та лікарів-інфекціоністів варто враховувати, що пацієнти похилого віку потребують раннього призначення противірусних препаратів у випадку перших клінічних проявів хвороби. Отримані дані стосовно впливу поліморфізму A1166C гена *AT1R* (rs5186) на тяжкість перебігу COVID-19 дозволяють віднести носіїв алелі 1166C до групи ризику та рекомендувати лікарям проводити визначення цього генетичного маркера у клінічній практиці.

Враховуючи отриману прогностичну модель, згідно якої пацієнти з COVID-19 похилого віку, що мають поліморфізм A1166C гена *AT1R* (носійство алелі 1166C), цукровий діабет II типу та хронічну серцеву недостатність в анамнезі, а також лейкоцитоз та лімфоцитопенію на момент обстеження, схильні до швидкого прогресування хвороби, можна зробити висновок, що ці хворі потребують якнайшвидшої госпіталізації до інфекційного стаціонару та раннього призначення противірусних препаратів.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дисертаційного дослідження впроваджені у практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів: КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної Ради (Запорізька область, м. Запоріжжя, Гвардійський бульвар, 142), КП «Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня ПОР» (Полтавська область, м. Полтава, пр-т Першотравневий, 22), КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня», Харківська область, м. Харків, Слобідський район,

пр-т Героїв Сталінграда, 160), КПП «Міська клінічна інфекційна лікарня ОМР» (Одеська область, м. Одеса, вул.Пастера, 5/7), а також у навчальний процес Полтавського державного медичного університету (Полтавська область, м. Полтава, вул. Шевченка 23), Харківського національного медичного університету (Харківська область, м. Харків, пр-т Науки, 4), Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (Запорізька область, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26), Одеського національного медичного університету (Одеська область, м. Одеса, Валіховський провулок, 2), що підтверджено відповідними документами.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота, що подається для присвоєння вченого ступеня доктора філософії у галузі «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» є самостійним завершеним науковим дослідженням. Авторкою проведено ліцензійний патентно-інформаційний пошук, проаналізовано сучасну наукову літературу за тематикою дослідження з використанням наукометричних баз «Scopus», «Web of science» та «Pubmed», узагальнено отримані літературні дані. Розроблено дизайн дослідження, сформульовано його мету та завдання, визначено об'єкт та предмет дослідження, а також обрано необхідні для реалізації завдань методи. Здобувачка самостійно проводила відбір пацієнтів основної групи відповідно до критеріїв включення і виключення, проводила роз'яснювальні бесіди з хворими стосовно їх участі у дослідженні, після чого з кожним пацієнтом підписувалась інформована згода. Авторка проводила загальноклінічний огляд кожного учасника дослідження, організовувала проведення лабораторних обстежень, аналізувала дані стаціонарних карт хворих, результати лабораторних та інструментальних методів дослідження. Здобувачкою систематизовано усі отримані дані та перенесено до електронної бази даних у формі таблиці, у якій вся необхідна інформація представлена у вигляді якісних та кількісних змінних (якісні змінні були закодовані умовою, де 1 – це «так», 0 – це «ні»). Самостійно проведено статистичний аналіз отриманих результатів, написано усі розділи дисертаційної роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації для лікарів,

підготовлено до друку наукові праці та виступи, забезпечено впровадження основних результатів дослідження у роботу лікувально-профілактичних закладів, а також у педагогічний процес медичних закладів вищої освіти України.

Апробація результатів дослідження. Ключові результати дисертаційного дослідження було викладено на Міжнародній науково-практичній конференції ГО "Львівська медична спільнота": «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI столітті» (м. Львів, 21-22 травня 2021 року), на X-му з'їзді інфекціоністів України: «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (м. Суми, 6-7 жовтня, 2021 року), на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених, присвяченій 100-річчю Полтавського державного медичного університету "Медична наука-2021" (м. Полтава, 3 грудня 2021 року), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека», що приуроченій до 135-річчя з дня народження академіка Л.В. Громашевського (м. Київ, 12 жовтня 2022 року), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2022» (м. Полтава, 2 грудня 2022 року), науково-практичній конференції «Сучасний світ та інфекційні хвороби. Медицина подорожей» (в онлайн режимі), від ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (м. Київ, 22-23 червня 2022 року), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Алгоритми діагностики та лікування внутрішніх хвороб в практиці лікаря-інтерніста» (м.Полтава, 22-23 грудня 2022 року), на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» пам'яті Олександра Васильовича Катрушова (м. Полтава, 19 травня 2023 року), Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (м.Ужгород, 4-5 травня 2023 року) та Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2023» (м. Полтава, 1 грудня 2023 року).

Публікації. За матеріалами дисертаційного дослідження у ході його виконання опубліковано 10 наукових праць, серед яких: 1 стаття у фаховому періодичному виданні із переліку, затвердженого МОН України, 2 статті – у журналах, що обліковуються наукометричною базою «Scopus» (одна з яких у журналі 2-го квартилю), 7 тез, що включені до збірників науково-практичних конференцій.

Об'єм та структура дисертації. Дисертаційна робота представлена у вигляді рукопису державною мовою та викладена на 175 сторінках машинописного тексту, що включає вступ, аналітичний огляд літератури, загальну характеристику осіб основної та контрольної групи, а також використаних методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, обговорення та узагальнення отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації для лікарів. Список використаних літературних джерел налічує 197 наукових праць, серед яких 181 - державною мовою, 16 - англійською мовою. Робота проілюстрована 24 таблицями та 17 рисунками. Додатки займають 13 сторінок.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ЕПІДЕМІОЛОГІЮ, ІМУНОПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ВІДОМІ ФАКТОРИ РИЗИКУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19 (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні уявлення про етіологію, епідеміологію та патогенез коронавірусної хвороби COVID-19

У грудні 2019 року до медичних закладів міста Ухань, провінції Хубей (Китай) було госпіталізовано багато пацієнтів із проявами пневмонії невідомого генезу. Епідеміологічно більшість випадків були пов'язані з оптовим ринком морепродуктів цього міста. Саме тому 31 грудня 2019 року фахівці з Китайського центру контролю та профілактики захворювань вирушили до Уханю для проведення епідеміологічного розслідування спалаху [2].

Для пошуку вірогідної причини спалаху пацієнтам було проведено усі можливі дослідження зразків крові, фекалій, сечі, бронхо-альвеолярної рідини тощо. Новий вірус, якому початково дали назву 2019-nCoV (novel coronavirus disease - 2019), було виділено зі зразків епітеліальних клітин з нижніх дихальних шляхів [2, 3, 4].

Протягом місяця від першого випадку було секвеновано геном нового вірусу. На підставі власних досліджень, вчені Міжнародного комітету з таксономії вірусів (International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)) віднесли новий вірус 2019-nCoV до роду Betacoronavirus, підродини Orthocoronaviridae, родини Coronaviridae. Висококваліфікована дослідницька група, яка спеціалізується на вивченні коронавірусів (Coronaviridae Study Group (CSG)) на підставі філогенетичних особливостей та таксономії визначила цей вірус як сестринський клад до вже відомого коронавірусу SARS-CoV, тому назву 2019-nCoV було змінено на SARS-CoV-2. [12, 13].

Незважаючи на низку протиепідемічних заходів, нова інфекція швидко вийшла за межі Китаю, тому 11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) назвала захворювання коронавірусною хворобою 2019 – Coronavirus disease 2019, і проголосила пандемію COVID-19 у світі [14].

Коронавіруси – це група оболонкових РНК-вмісних вірусів, які здатні вражати дихальну, травну та нервову системи не лише людей, а і тварин [13, 16, 17, 18]. Новий вірус SARS-CoV-2 став сьомим відомим науці коронавірусом, який здатний спричинити захворювання у людини. Чотири із них постійно циркулюють у навколишньому середовищі та викликають переважно легкі прояви гострої респіраторної хвороби, а інші три можуть призводити до важкого перебігу та смерті [18].

До коронавірусів, які можуть бути летальними для людини віднесено SARS-CoV, SARS-CoV-2 та MERS-CoV [5, 18, 19, 20].

Епідемія важкого гострого респіраторного синдрому (Severe acute respiratory syndrome (SARS)), що панувала в Китаї з 2002 року по 2004 рік була зупинена за допомогою жорстких протиепідемічних заходів та завдяки новій мутації, коли зі структури РНК вірусу випав значущий фрагмент, що складався із 29 нуклеотидів [18, 23, 24, 25, 26, 27]. Летальність SARS тоді склала 10,0% [22].

Спалах близькосхідного респіраторного синдрому (Middle East respiratory syndrome (MERS)), який було названо "верблюжим грипом", вперше відбувся у 2012 році у Саудівській Аравії. Пізніше фіксувався у Південній Кореї у 2015 році та знову у Саудівській Аравії у 2018 році. Особливістю цього захворювання була надзвичайно висока летальність – за різними даними від 34 до 37% [18, 22, 27, 28, 29, 30].

Епідемія SARS-CoV-2 швидко перейшла в пандемію та офіційно тривала протягом 3 років [31]. Перший підтверджений випадок COVID-19 в Україні було зафіксовано 3 березня 2020 року, а перший летальний – 13 березня того ж року [32].

За роки пандемії випадки COVID-19 було виявлено на всіх континентах. Про завершення всесвітньої пандемії COVID-19 було оголошено у виступі голови ВООЗ від 5 травня 2023 року [31].

Однак, не зважаючи на втрату статусу пандемії, COVID-19 продовжує циркулювати в Україні та світі. Станом на 27 серпня 2023 року у світі зареєстровано 770 мільйонів підтверджених випадків COVID-19 та понад 6,9 мільйонів смертей від нього. У період з 31 липня по 27 серпня 2023 року було зафіксовано понад 1,4 мільйона нових випадків COVID-19 в усьому світі і понад 1800 смертей, що на 38% більше і на 50% менше, ніж за попередні 28 днів, відповідно (рисунок 1.1). Суттєвий підйом захворюваності очікується на осінньо-зимовий період [33].

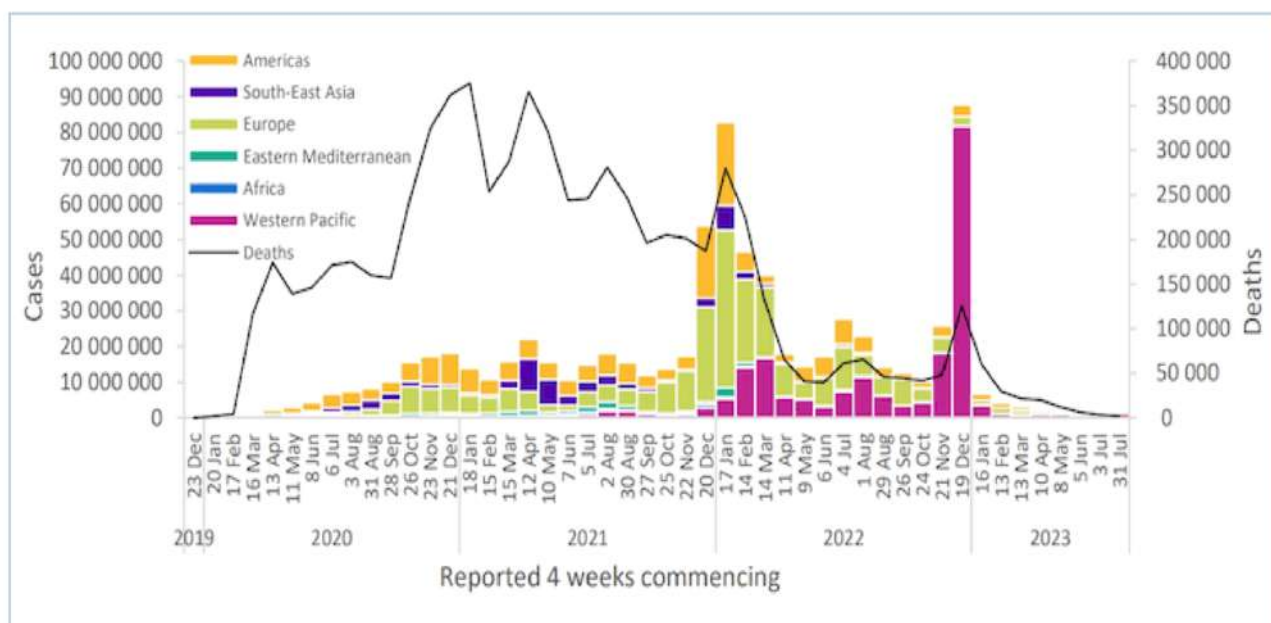


Рисунок 1.1 – Кількість офіційно підтверджених випадків COVID-19 та летальних випадків станом на 23 серпня 2023 року за даними ВООЗ

На сьогодні, усі спалахи небезпечних коронавірусів - SARS-CoV, SARS-CoV-2 та MERS-CoV класифікуються як постійна загроза людству та світовій економіці, адже їхні мутації непередбачувані, а швидкість і легкість поширення висока [26].

Коротка порівняльна характеристика цих вірусів наведена у таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

**Порівняльна характеристика летальних для людини коронавірусів
[5, 18, 19, 20, 21, 22].**

Вірус	SARS-CoV	SARS-CoV-2	MERS-CoV
Початок спалаху	листопад 2002 року	грудень 2019 року	квітень 2012 року
Епіцентр спалаху хвороби	м. Джидда, Саудівська Аравія	м. Ухань, Китай	м. Гуандун, Китай
Вірогідний початковий/ проміжний резервуар	кажани, цивети	кажани, панголіни	кажани, верблюди
Тривалість інкубаційного періоду	2-7 днів	2-14 днів	5-6 днів
Назва хвороби за класифікацією ВООЗ	Тяжкий гострий респіраторний синдром (Severe acute respiratory syndrome (SARS))	Коронавірусна хвороба (Coronavirus disease 2019 (COVID-19))	Близькосхідний респіраторний синдром (Middle East respiratory syndrome (MERS))

Після повного секвенування геному SARS-CoV-2 було встановлено генетичну подібність до SARS-CoV, MERS-CoV та SARS-подібного коронавірусу кажанів. Проте, вчені визначили низку структурних та функціональних відмінностей у будові вірусів. Геном вірусу SARS-CoV-2 має довжину близько 29,9 кБ, у той час як геном SARS-CoV - 29,7 кБ. Будова SARS-CoV-2 включає від 79% до 82% послідовності, гомологічні вірусу SARS-CoV, і на 50% до вірусу MERS-CoV [34, 35].

Подібно до інших коронавірусів, SARS-CoV-2 кодує чотири структурні білки: глікопротеїн шипа (S), мембранний білок (M), капсидну оболонку (E) і нуклеокапсид (N). Також геном SARS-CoV-2 кодується 16 неструктурними та 9 додатковими білками. [18, 36]. Всередині нуклеокапсиду розміщений позитивний ланцюг РНК, довжина якого складає 30 000 нуклеотидів. Шипоподібні відростки на поверхні капсиду надають вірусу специфічну форму корони, яку добре видно при виконанні електронної мікроскопії [18]. Схематичне зображення типової структури коронавірусу (80-120 нм) наведено на рисунку 1.2.

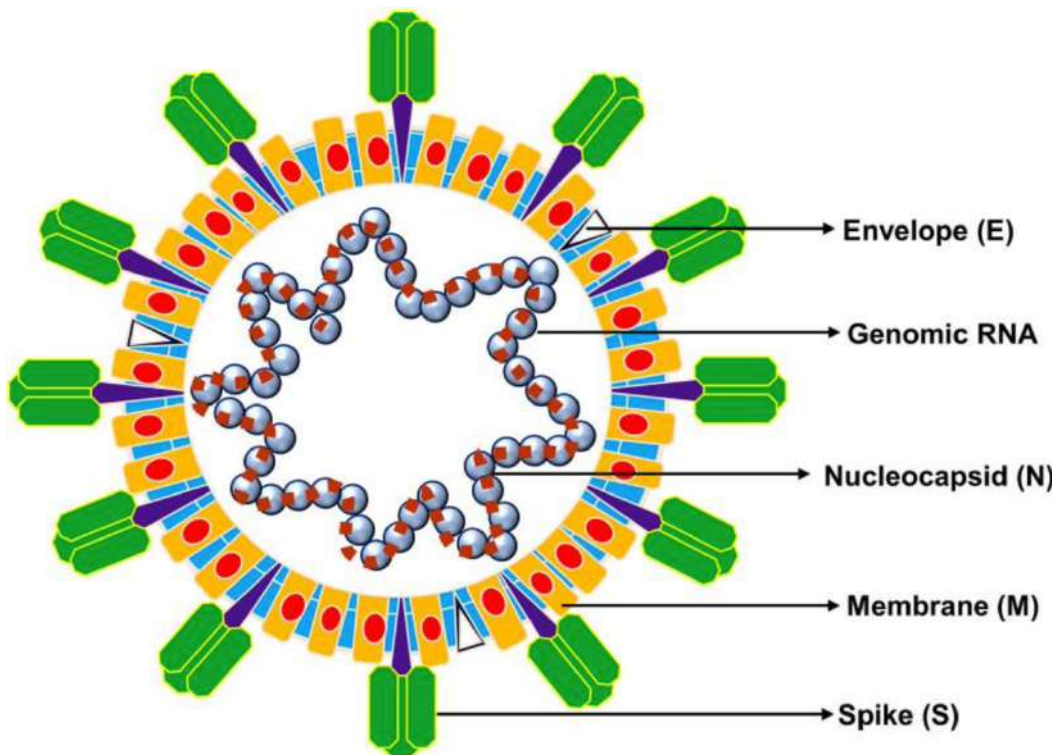


Рисунок 1.2 – Схематичне зображення типової структури коронавірусу (CoV) [26]

Примітка:

- *envelope (E)* – оболонка;
- *genomic RNA* – геномна РНК;
- *nucleocapsid (N)* - нуклеокапсид;
- *membrane (M)* - мембрана;
- *Spike (S)* - глікопротеїн шипа.

Встановлено, що важливу роль у інфікуванні людини відіграє саме S-білок (глікопротеїн шипа, spike protein), тому що він відповідає за розпізнавання рецептора ангіотензинперетворювального ферменту 2 на поверхні клітини-мішені [18, 37, 38, 39]. Рецептор ACE2 переважно експресується на поверхні епітеліальних клітин легень та кишечника, у меншій мірі – у клітинах серця, нирок, репродуктивних органів [40].

S-білок здатний утворювати тримери на поверхні SARS-CoV-2 [41, 42]. Для того, щоб активуватись, S-білок спочатку взаємодіє з рецептор-зв'язуючим доменом (receptor-binding domain (RBD)), а потім піддається протеолізу у місці з'єднання його S1 і S2 доменів. Протеоліз каталізується за допомогою трансмембранної протеази серину 2 (TMPRSS2) і у подальшому, може бути активований фурином, або подібними до фурину протеазами [40,42, 43].

Внаслідок вбудовування N-кінця S2 домену в клітинну мембрану відбувається повне злиття вірусної та клітинної мембран, в результаті чого РНК SARS-CoV-2 проникає в цитоплазму клітини-хазяїна, де надалі вірус реплікується [40].

Однак, у літературі описані додаткові шляхи проникнення коронавірусів у клітини-мішені. На підставі багаторічних досліджень встановлено, що представники родини Coronaviridae, зокрема і SARS-CoV-2, здатні проникати у клітини хазяїна не лише через клітинну поверхню після активації сериновими протеазами, такими як TMPRSS2, а й шляхом ендоцитозу [31, 34, 35, 36].

У своєму дослідженні 2020 року Ghosh, S., зі співавторами описують шлях Atf8b-залежного лізосомального екзоцитозу. Нецитолітичне вивільнення вірусів призводить до розкислення лізосом та інактивації ферментів лізосомальної деградації, внаслідок чого порушення відбувається антигенної презентації [46].

Реалізація кожного шляху в певному типі клітин залежить від експресії протеаз, зокрема TMPRSS2. За умови експресії серинових протеаз (TMPRSS2, TMPRSS4), або трипсиноподібної протеази дихальних шляхів людини (human airway trypsin-like protease (HAT)) перевага надається ранньому шляху

проникнення. Але за умови відсутності протеаз проникнення вірусу відбувається за рахунок ендоцитозу та активації катепсином L (CTSL) [42, 46, 47].

Детальний механізм проникнення вірусу SARS-CoV-2 показаний на рисунку 1.3. нижче.

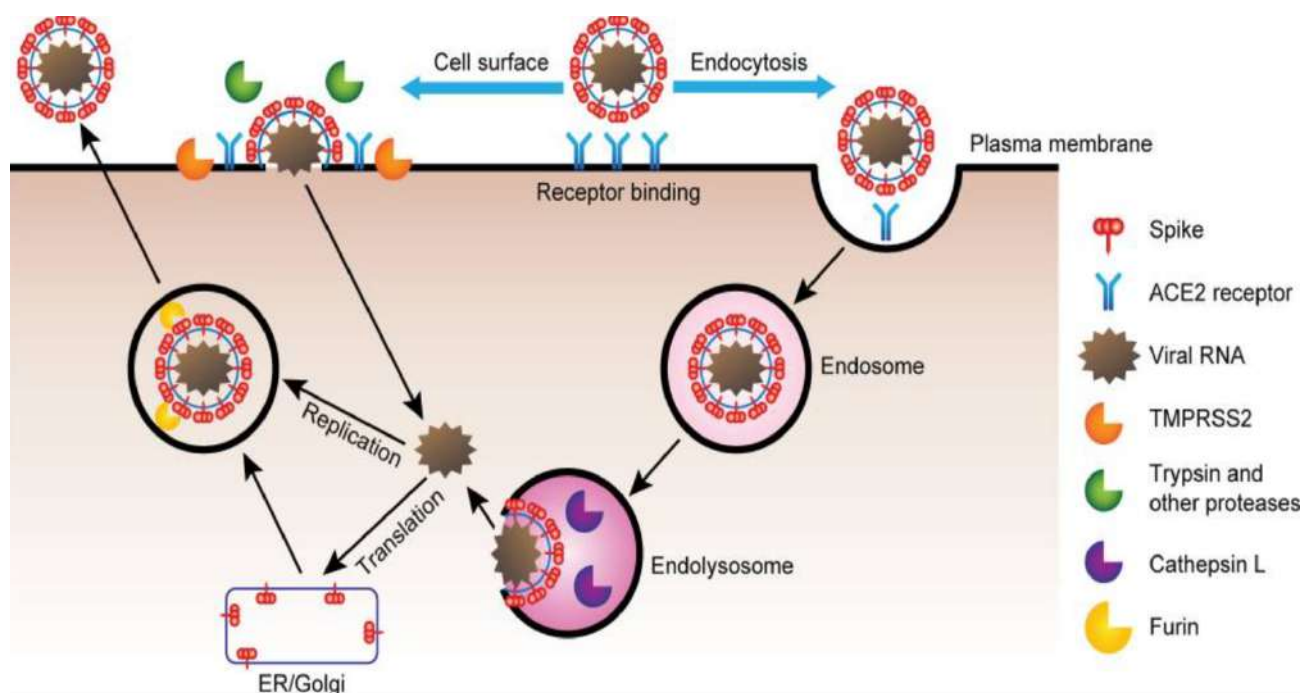


Рисунок 1.3 – Механізм проникнення вірусу SARS-CoV-2 до клітини-мішені [40]

Примітка:

- *Spike* – S-білок, шип;
- *ACE2 receptor* – рецептор ангіотензинперетворювального ферменту 2;
- *viral RNA* – вірусна РНК;
- *TMPRSS2* – серинова протеаза 2;
- *CTSL* - катепсин L;
- *ER* - ендоплазматичний ретикулум;
- *furin* – фурин.

Як показано на рисунку 1.3, S-білок вірусної оболонки зв'язується з рецептором ACE2, де він обробляється сериною протеазою 2, що сприяє проникненню на клітинну поверхню, або ендоцитується в ендосоми, де S-білок

обробляється катепсином L всередині лізосоми. Вивільнена вірусна РНК внаслідок дії TMPRSS2 або ендосомного вивільнення, реплікується у вигляді часткових і повних копій геному. Після трансляції у ендоплазматичному ретикулумі утворюються нові віріони SARS-CoV-2. Перед вивільненням новоутворених коронавірусів у позаклітинне середовище відбувається процесинг (посттранскрипційна модифікація) спайкового білка фурином. Надалі клітина-мішень гине, а нові віруси проникають у сусідні клітини [40].

Вочевидь, рецептор ACE2 відіграє одну із ключових ролей у проникненні вірусу до організму людини. Експресія ACE2 відбувається у тканинах носоглотки та дихальних шляхів, а так як SARS-CoV-2 передається від людини до людини повітряно-краплинно, це лише підвищує його індекс контагіозності [48, 49].

Джерелом інфекції при коронавірусній хворобі COVID-19 є хвора людина. Встановлено, що заразною людина стає в останні 2 дні інкубаційного періоду, який може тривати від 2 до 14 днів [50]. Вірус SARS-CoV-2 поширюється у навколишньому середовищі у складі аерозольних крапель при розмовах, чханні, кашлю, співі [22, 35]. Також можливе зараження при виконанні аерозоль-продукуючих (медико-діагностичних) процедур у пацієнтів, хворих на COVID-19: при взятті мазків з носо- або ротоглотки для лабораторного аналізу, при проведенні інтубації трахеї чи ШВЛ, трахеотомії, бронхоскопії тощо [51].

Інфікування дихальної системи вірусом SARS-CoV-2 відбувається в 3 фази [52, 53]:

1. Проникнення вірусу на поверхню слизової носоглотки, ураження миготливих та секреторних клітин [53]. На цьому етапі не спостерігається потужної імунної відповіді. Важливо, що у першій фазі безсимптомні носії вірусу SARS-CoV-2 здатні заражати оточуючих [52, 53].
2. Інфікування основних дихальних шляхів, бронхів і бронхіол; ураження війчастих клітин по мірі прогресування захворювання [53].

3. Інфікування газообмінних структур: ураження альвеол, яке проходить у 2 стадії. Рання стадія характеризується глибокою гіпоксією при нормальному комплаєнсі. Альвеолярний набряк при цьому є вогнищевим. У пізній стадії розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) [53, 54].

Патогенез ураження легень, що виникає на тлі коронавірусної хвороби COVID-19 заснований на безпосередній дії вірусу SARS-CoV-2 на легеневу тканину та комплексі захисних реакцій організму, визначаються активним запальним процесом [55].

Dorward, D. A. та співавтори у своїй роботі визначили гіперзапалення як основний компонент, що впливає на дисфункцію органів, тяжкість перебігу COVID-19 та ризик летальних наслідків [56]. Хоча COVID-19 відносять в першу чергу до захворювань легень, тропність вірусу SARS-CoV-2 до позалегенових тканин спричинює дисфункцію інших органів [56, 57, 58].

Гіперзапалення, або так званий "цитокіновий шторм" розвивається у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 [59]. Вірус SARS-CoV-2 активує імунну систему людини, внаслідок чого вивільняється велика кількість цитокінів та хемокинів, таких як CCL-2, CCL-3, CXCL-10, GCSF, IFN- γ , IL-10, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, TNF α і TGF- β [59, 60, 61].

M. Basheer з колегами досліджували рівні цитокінів у 392 пацієнтів з COVID-19, із яких 318 одужали і 74 померли. Вчені досліджували наступні показники: CCL-2, CCL-3, CXCL-10, GCSF, IFN-гамма, IL-10, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7 та TNF α . Визначення рівня цитокінів у сироватці крові проводились на момент госпіталізації хворого та при його виписці, або у випадку смерті. Концентрації CXCL-10, IL-2 та IL-6 були значно підвищені в групі тих, хто не вижив, у той час як у тих, хто одужав показники навпаки знижувались [62].

Схожі результати описані у роботі Liu, Q. Q., зі співавторами. Підвищення рівня рецепторів інтерлейкіну 2 (IL-2R), IL-6, IL-8, IL-10 та фактора некрозу пухлин (TNF) корелювала зі збільшенням тяжкості захворювання ($p < 0,0001$ для всіх). IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 і TNF також були від 2 до 20 разів вищими у

померлих, порівняно з тими, хто одужав. У багатофакторному аналізі вищі рівні IL-2R та IL-6 при госпіталізації були пов'язані зі збільшенням шансів на летальний наслідок [63].

Таким чином, своєчасне визначення цитокінів у клінічній практиці може допомогти спрогнозувати тяжкий перебіг COVID-19. Розуміння етіопатогенезу відкриває нові шляхи для пошуку факторів ризику та попередження ускладнень і летальних випадків внаслідок інфікування SARS-CoV-2 [63, 64].

1.2. Особливості клінічного перебігу та можливі ускладнення коронавірусної хвороби COVID-19

Клінічні прояви коронавірусної хвороби COVID-19 у загальній популяції є достатньо різноманітними. У роботі бразильських учених (Rodrigo da Rosa Mesquita та колеги) було систематизовано данні щодо клінічних проявів хвороби на підставі 8070 наукових праць, які охопили не менше ніж 23 країни світу. Визначено, що у відсотковому співвідношенні 6 симптомів мали загальну поширеність ($\geq 25\%$): лихоманка (58,66%), кашель (54,52%), задишка (30,82%), загальна слабкість (29,75%), втома (28,16%), виділення мокротиння (25,33%). Дещо рідше зустрічались неврологічні прояви (20,45%), міалгія (16,9%), чхання (14,71%), біль у горлі (14,41%), риніт (14,29%), головний біль (12,17%), біль у грудях (11,49%) і діарея (9,59%). Найрідше у пацієнтів спостерігалось кровохаркання (1,65%) [65].

У дослідженні Alimohamadi, Y. та ін., найпоширеніші симптоми у пацієнтів з коронавірусною хворобою включали лихоманку - 81,2%, кашель - 58,5%, відчуття втоми - 38,5%, задишку - 26,1% і кашель з виділенням мокротиння - 25,8% [66].

Drake, T.M., з колегами досліджували ускладнення COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів. Проспективне багатоцентрове когортне дослідження було проведено у Великій Британії та охопило 302 медичних заклади. Визначено, що 49,7% пацієнтів мали принаймні одне ускладнення у стаціонарі [67]. Найчастіше вражались ниркова (24,3%), дихальна (18,4%), серцево-судинна (12,3%), нервова (4,3%) системи та шлунково-кишковий тракт (0,8%) [68].

Ускладнення, які можливі при COVID-19 наведені у таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

Ускладнення при коронавірусній хворобі COVID-19

Ускладнення	Фактори ризику
Тромбози	Похилий вік, підвищений рівень D-димеру, чоловіча стать, ожиріння, ШВЛ та госпіталізація до ВАІТ, тромбози в анамнезі [69].
Кардіологічні ускладнення (аритмія, гострий коронарний синдром, серцева недостатність) [70]	Похилий та старечий вік, хронічні захворювання нирок, гіпертонічну хворобу в анамнезі, або інші хронічні серцево-судинні захворювання [71].
Гостре пошкодження нирок	Чоловіча стать, старший вік, паління в анамнезі, ожиріння, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, серцево-судинні та онкологічні захворювання, хронічну хворобу нирок, пацієнти на механічній вентиляції легень та вазопресорах [72]. Хворі із гострим порушенням нирок мають високий ризик госпітальної смертності (54,2%) [73].
Гостра дихальна недостатність та гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС)	Тяжка пневмонія, захворювання бронхо-легеневої системи в анамнезі, старший вік [74].
Гостре пошкодження печінки	Похилий та старечий вік, попередні захворювання печінки та тяжкий перебіг COVID-19 [75]. Використання гепатотоксичних препаратів, наприклад, ремдесивір, тоцилізумаб [76].

<p>Неврологічні ускладнення (ГПМК, порушення свідомості, атаксія, судоми, енцефалопатія, енцефаліт та менінгоенцефаліт, гострий розсіяний енцефаломієліт, синдром Гійєна-Барре, деменція тощо) [77].</p>	<p>Похилий та старечий вік, чоловіча стать, неврологічні захворювання в анамнезі, гіпертонічна хвороба [77, 78].</p>
<p>Сепсис та септичний шок</p>	<p>Похилий та старечий вік, чоловіча стать [79].</p>
<p>Пневмоторакс</p>	<p>Похилий та старечий вік, чоловіча стать, гіпертонічна хвороба та цукровий діабет [80].</p>

Також у літературі описані ускладнення у вигляді зупинки серця у пацієнтів з критичним перебігом [81] та гострий панкреатит [82]. Серед пізніх ускладнень є дані про гостру телогеневу алопецію [83] та паросмію [84].

Розвиток пневмонії при коронавірусній хворобі COVID-19 та зниження рівня сатурації є одними із ключових ознак для визначення тяжкості перебігу захворювання [50].

Відповідно до класифікації ВОЗ, за тяжкістю перебігу COVID-19 поділяють на легкий, середньої тяжкості, тяжкий та критичний. Легкий перебіг включає в себе типові симптоми COVID-19 без пневмонії та гіпоксії. Середньотяжкий – до симптомів гострої респіраторної інфекції додаються ознаки пневмонії – кашель, задишка, прискорене дихання, але сатурація $SpO_2 \geq 90\%$ та відсутні ознаки важкої пневмонії. При тяжкому перебігу захворювання у пацієнта розвивається тяжка пневмонія з лихоманкою, кашлем, прискореним диханням + одним із наступних факторів: частота дихання > 30 вд/хв; гострий респіраторний дистрес-синдром; або $SpO_2 < 90\%$. При визначенні критичного перебігу COVID-19 у пацієнта до ознак важкого перебігу приєднується ≥ 1 з наступного: гострий респіраторний дистрес синдром, сепсис, або септичний шок, порушення свідомості, поліорганна недостатність [85].

1.3. Огляд відомих предикторів тяжкого перебігу COVID-19.

Стрімке поширення коронавірусної хвороби COVID-19 у світі вимагало пошуку нових предикторів, які б допомогли спрогнозувати та попередити тяжкий перебіг захворювання [86].

Відомо, що на тяжкість перебігу COVID-19 здатні впливати різні фактори: демографічні, клінічні, імунологічні, рентгенологічні, генетичні тощо [87].

Встановлено, що вік є одним із найважливіших факторів ризику та тяжкого перебігу коронавірусної хвороби [88, 89]. У людей похилого віку частіше спостерігаються атипові прояви COVID-19 та більш висока летальність [88, 90].

Існує декілька механізмів і факторів, які здатні сприяти легшому інфікуванню людей похилого віку. Наприклад, старіння пов'язане з підвищенням експресії ангіотензинперетворюючого ферменту-2, який відіграє ключову роль у патогенезі коронавірусної хвороби COVID-19. Таким чином, реплікація вірусу SARS-CoV-2 у старшій віковій групі вища.

З іншого боку, порушення імунної регуляції та зміни мікробіоти кишківника внаслідок старіння здатні сприяти виникненню цитокінового шторму. Окислювальний стрес, мітохондріальна дисфункція як пневмоцитів, так і імунних клітин впливають на розвиток тяжкого перебігу COVID-19 у літніх людей. Зміна способу життя і зниження фізичної активності є додатковими чинниками ризику [88].

Varek, M. A та ін. у своєму дослідженні визначили, що пацієнти чоловічої статі та пацієнти віком ≥ 50 років мають вищий ризик розвитку тяжкого перебігу COVID-19 [91]. При порівнянні двох груп пацієнтів похилого віку (60 - 74 років) та старечого (75 – 90 років), було встановлено більшу кількість ускладнень у старшій групі (75 – 90 років) [92].

Китайськими вченими з Уханьського університету було проведено мета-аналіз 59 досліджень, що включали 36 470 пацієнтів [93]. Визначено, що пацієнти віком старше 70 років мають на 65% вищий ризик захворіти на COVID-19. [86].

Аналіз епідеміологічних даних з Китаю, Італії, Японії, Сінгапуру, Канади та Південної Кореї показали залежність сприйнятливості до COVID-19 від віку. Вікова залежність сприйнятливості до коронавірусної хвороби була помітно нижчою в молодших вікових групах (10-19 років) у всіх регіонах - від 21% порівняно з пацієнтами старшого віку (≥ 70 років) - до 69%. Ці дані доводять, що вік може бути не лише предиктором тяжкого перебігу коронавірусної хвороби, а і фактором ризику цієї інфекції [95].

Дослідження, проведене полтавськими вченими серед пацієнтів з COVID-19 у Полтавській області показало, що госпіталізовані пацієнти віком ≥ 60 років достовірно частіше мали тяжкий ($p=0,037$) та критичний ($p=0,063$) перебіг хвороби, частіше мали потребу у кисневій підтримці ($p=0,000$), зокрема з використанням низьких потоків кисню ($p=0,027$) [96].

Коморбідні стани здатні підвищувати ризик інтубації та смерті у пацієнтів з COVID-19. Зокрема хронічні захворювання серцево-судинної системи та нирок, ХОЗЛ, бронхіальна астма, цукровий діабет, ожиріння та імуносупресивні стани також підвищують ризик ускладнень і тяжкість перебігу хвороби [3, 97, 98, 99, 99, 101].

Центром з контролю та профілактики захворювань (CDC) було сформовано перелік факторів ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. До них увійшли: індекс маси тіла (ІМТ) > 30 , хронічні захворювання печінки, нирок, серця та легенів, ВІЛ-інфекція та імуносупресивні стани, інсульт в анамнезі, паління, вагітність тощо [101].

Дослідники з Греції Vardavas, С. І та ін. вивчали прогностичні фактори смертності у стаціонарних пацієнтів інфекційних відділень та ВРІТ у країнах Європи і окремо в умовах громади. Наявність у хворого будь-якого серцево-судинного захворювання або цукрового діабету підвищувала ризик смертності в умовах стаціонару. Інсульт, хронічна серцева недостатність та наявність в анамнезі трансплантації солідних органів були пов'язані з підвищеним ризиком смертності в умовах громади, а наявність ішемічної хвороби серця та аритмії, за

оцінками, збільшувала ризик смерті у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 [103].

Вченими з Дніпра було досліджено частоту реєстрації фонової хронічної соматичної патології у пацієнтів віком ≥ 60 років з COVID-19. Встановлено, що у порівнянні з особами молодого та середнього віку, у старших пацієнтів частіше спостерігались хронічні серцево-судинні захворювання (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба), захворювання бронхо-легеневої системи, цукровий діабет та хронічні хвороби вен нижніх кінцівок. Наявність коморбідних станів значною мірою обумовлювала зростання кількості летальних випадків [103].

У роботі дослідників із Запоріжжя, які порівнювали спектр коморбідної патології хворих із тяжким та критичним перебігом COVID-19 також переважали захворювання серця та судин. У померлих частіше мали місце супутня гіпертонічна хвороба, постінфарктний кардіосклероз, аритмії, хронічна хвороба нирок II–IV стадій та ішемічний інсульт. Також було визначено, що у осіб з летальним висходом достовірно частіше мало місце поєднання 3 та більше коморбідних станів, порівняно з тими, хто одужав ($p < 0,01$) [105].

Huang, S. зі співавторами досліджували вплив гіпертонічної хвороби в анамнезі на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби. Було обстежено 310 хворих, середній вік яких склав 62 роки (з інтерквартильним розмахом 49-70). Пацієнтів з тяжким та критичним перебігом було об'єднано в одну групу, до якої увійшло 155 осіб (50%). Порівняно з пацієнтами, які не страждали на гіпертонічну хворобу, пацієнти з гіпертензією частіше хворіли на цукровий діабет (28,3% проти 8,1%) та цереброваскулярні захворювання (12,4% проти 3,6%). Пацієнти з гіпертензією мали вищий рівень смертності (24,8% проти 15,2%), більшу частку важких пацієнтів (63,7% проти 42,1%), частіше потребували кисневої підтримки з використанням неінвазивної механічної вентиляції легень (16,8% проти 7,6%), і частіше потребували госпіталізації до ВРІТ (23,9% проти 12,2%) [101].

Значення цукрового діабету як фактору ризику тяжкого перебігу COVID-19 досліджувалось багатьма вченими. Dennis, J. та ін. (2020) провели

загальнонаціональне ретроспективне когортне дослідження пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19, які були госпіталізовані до відділень інтенсивної терапії у клініках Англії. Хворі з цукровим діабетом II типу мали високий ризик смерті (скориговане співвідношення ризиків - 1,23 [95% ДІ 1,14, 1,32]). Відносний ризик смерті, пов'язаний з цукровим діабетом 2 типу, знижувався з віком (вік 18 - 49 років - 1,50 [95% ДІ 1,05, 2,15], вік 50-64 роки 1,29 [1,10, 1,51], вік \geq 65 років 1,18 [1,09, 1,29]) [106].

Схожі висновки щодо впливу цукрового діабету II типу були отримані американськими вченими, які аналізували фактори ризику, пов'язані зі смертністю у госпіталізованих молодих людей віком 18-35 років у Нью-Йорку (n=395) [106].

Вивченням питання взаємозв'язку цукрового діабету та тяжкості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 займались також у Південній Кореї. Там було проведено загальнонаціональне популяційне когортне дослідження, в яке були включили пацієнтів 5 307 з COVID-19 віком \geq 30 років. Оцінку тяжкості проводили на підставі потреби у використанні різних типів кисневої підтримки, клініко-лабораторних даних, а також наслідків захворювання (одужання, чи смерть).

Середній вік усіх хворих складав $56,0 \pm 14,4$ років. З 5 307 обстежених, 770 (14,5%) мали цукровий діабет, 4 986 (94,0%) – були госпіталізовані до лікарні, 884 (16,7%) – потребували кисневої підтримки, 121 (2,3%) - потребували ШВЛ та 211 (4,0%) - померли. У групі госпіталізованих цукровий діабет мали 14,7% пацієнтів, у групі кисневозалежних - 28,1%, у групі тих, хто був на ШВЛ - 41,3%, і у групі померлих цукровий діабет було підтверджено у 44,6% пацієнтів. У цих результатах простежується чітка тенденція зростання кількості хворих на цукровий діабет відповідно до тяжкості перебігу COVID-19 [108].

Наступним більш суперечливим предиктором тяжкого перебігу COVID-19 є ожиріння. Велика кількість досліджень присвячена впливу ожиріння як самостійно, так і у поєднанні з цукровим діабетом II типу [101]. Французькі дослідники помітили зростання ризику ШВЛ або смерті на 7-й день

госпіталізації у 1965 осіб з COVID-19 та цукровим діабетом, який прогресивно збільшувався відповідно до індексу маси тіла пацієнта зі співвідношенням шансів 1,65 - для надмірної ваги тіла, 1,93 - ожиріння I ступеню та 1,98 та ожиріння II/III ступеню. Проте, підвищення ІМТ саме по собі (без поєднання з цукровим діабетом) не було визначено як фактор ризику смертності, а результати у пацієнтів віком > 75 років не мали достовірності [110].

У дослідженні, проведеному в США ожиріння різного ступеню (72,5%) було найпоширенішою супутньою патологією, яку виявили у 6 760 медичних працівників, госпіталізованих з коронавірусною хворобою [111].

Взаємозв'язок між прогресуючим збільшенням ІМТ, ожирінням та несприятливим перебігом хвороби були виявлені серед 7 606 осіб у дослідженні Hendren, N. S. та ін. (2021). Цікаво, що у даній роботі зв'язок між ожирінням I-III ступеню та підвищеним ризиком ШВЛ і летального висходу був найбільш вираженим у людей молодого віку (до 50 років) [112].

Схожі висновки було отримано іспанськими вченими, які провели популяційне когортне дослідження в Каталонії за участі 2 524 926 учасників віком ≥ 18 років. Кожному з них було проведено принаймні 1 вимірювання ваги та зросту. Після 67 днів спостереження у 57 443 осіб було лабораторно підтверджено COVID-19, із них 10 862 особи госпіталізували до стаціонару, а 2467 осіб померли. Збільшення ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у осіб з підвищеним ІМТ було особливо вираженим серед пацієнтів молодшого віку (< 59 років) [113].

До коморбідних станів, які здатні впливати на несприятливий перебіг коронавірусної інфекції відносяться також онкологічні захворювання [86, 114].

Одне із перших досліджень впливу онкологічних захворювань на тяжкість перебігу COVID-19 було проведено у м. Ухань, Китай. У багатоцентрове ретроспективне когортне дослідження було включено пацієнтів віком (≥ 18 років), які мали в анамнезі будь-які злоякісні солідні пухлини та злоякісні гематологічні новоутворення та знаходились у стаціонарі лікувальних закладів з COVID-19. Протягом 3 місяців було госпіталізовано 232 пацієнти з

онкологічними захворюваннями та 519 статистично співставних пацієнтів без онкології. Пацієнти з онкологічними захворюваннями частіше мали важку форму COVID-19, ніж пацієнти без онкологічних захворювань (148 [64%] з 232 проти 166 [32%] з 519; відношення шансів [ВШ] 3-61 [95% ДІ 2-59-5-04]; $p < 0-0001$). Авторами було визначено пізню стадію пухлини (ВШ 2-60, 95% ДІ 1-05-6-43; $p = 0-039$), підвищений фактор некрозу пухлини α (1-22, 1-01-1-47; $p = 0-037$), підвищений N-кінцевий натрійуретичний пептид про-B типу (1-65, 1-03-2-78; $p = 0-032$), зниження кількості CD4+ T-лімфоцитів (0-84, 0-71-0-98; $p = 0-031$) та зниження альбумін-глобулінового співвідношення (0-12, 0-02-0-77; $p = 0-024$) як фактори ризику тяжкого перебігу COVID-19 у онкохворих [115].

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) асоціюється з вищим ризиком тяжкого перебігу COVID-19. У дослідженні Huang, Q. M. та ін. серед 712 пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, 19,8% з них мали ХОЗЛ [116].

Проте, деякі дослідження, особливо ті, які проводились на початку пандемії COVID-19, виявили нижчу поширеність ХОЗЛ, ніж це було очікувано, виходячи з поширеності хвороби в популяції [117, 118, 119]. Але у більш пізніх світових працях наявність ХОЗЛ демонструють як незалежний фактор ризику госпіталізації з COVID-19 [117].

Потенційно високий ризик тяжкого перебігу та смертності від COVID-19 підтверджено у пацієнтів із захворюваннями печінки та хронічною хворобою нирок (ХХН). Результати вчених із Лондону показують, що загальна поширеність хронічної хвороби нирок та захворювань печінки при COVID-19 становить 1% та 3% відповідно. Аналіз пацієнтів за тяжкістю перебігу показав, що тяжкий або критичний COVID-19 мали 83,93% (47/56) пацієнтів з ХХН та 57,33% (43/75) пацієнтів із хворобами печінки. Рівень летальності серед пацієнтів із ХХН становив 53,33% (8/15), а у осіб із захворюваннями печінки - 17,65% (6/34) [120].

Пацієнти з цирозом печінки мають надзвичайно високий ризик тяжкого перебігу COVID-19 та смерті [121]. Можливі патогенетичні механізми, що пов'язують хронічні захворювання печінки (ХЗП) та цироз печінки з важким

захворюванням легень, спричиненим COVID-19. Це відбувається на тлі посилення системного запалення, імунної дисфункції, розвитку коагулопатії та дисбактеріозу кишечника [122].

Визначення рівня печінкових маркерів є обов'язковим для пацієнтів з COVID-19, а їх підвищення також розглядається у ролі предиктора тяжкого перебігу інфекції. Зокрема підвищення рівнів АЛТ, АСТ, ГГТ, загального білірубіну та лужної фосфатази можна сприймати як маркер пошкодження гепатоцитів і порушення метаболічної та синтетичної функцій печінки. Ураження печінки впливає на тяжкість перебігу та ризик смертності від коронавірусної хвороби COVID-19 [123].

Встановлено, що надмірна запальна реакція організму людини на вірус SARS-CoV-2 є основною причиною тяжкого перебігу COVID-19, а також пов'язана з підвищенням рівня таких маркерів запалення, як інтерлейкін-6 (ІЛ-6), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивний білок [116].

Доведено, що рівень С-реактивного білка корелює з результатами комп'ютерної томографії (КТ) та може розцінюватись як ранній прогностичний маркер розвитку тяжкого перебігу COVID-19 [125].

У дослідженні китайських науковців було показано, що рівень С-реактивного білка у групі з тяжким перебігом на початковій стадії та на стадії прогресування був вищим, ніж у групі з легким перебігом. Кореляційний аналіз показав, що С-реактивний білок ($p < 0,01$), швидкість осідання еритроцитів ($p < 0,01$) і співвідношення гранулоцитів до лімфоцитів ($p < 0,01$) були позитивно пов'язані з оцінкою тяжкості за результатами КТ хворих. С-реактивний білок у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 значно підвищувався на початковій стадії ще до отримання результатів КТ, тому його можна використовувати у якості раннього предиктора для прогнозування тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 [125].

Henry, В. М., з колегами вивчали зміни гематологічних, біохімічних та імунних біомаркерів, пов'язані з тяжким перебігом хвороби та смертністю від COVID-19. Учасники дослідження були розділені на дві окремі когорти: за

ступенем тяжкості (тяжкі та нетяжкі) та за смертністю (померлі та ті, хто одужав). До мета-аналізу було включено 21 дослідження, у 18 з яких порівнювали лабораторні показники між пацієнтами з тяжким і нетяжким перебігом COVID-19 ($n = 2984$), а у 3 порівнювали між собою померлих та тих, хто вижив ($n = 393$). Загалом було проаналізовано 33 лабораторні параметри. У пацієнтів з тяжким перебігом та/або летальним наслідком хвороби відмічався виражений лейкоцитоз, а також лімфоцитопенія та тромбоцитопенія, порівняно з нетяжкими пацієнтами і тими, хто одужав. Біомаркери запалення, пошкодження серця та м'язів, функції печінки та нирок, а також показники коагуляції також були значно підвищені у пацієнтів як із тяжким, так і з летальним перебігом COVID-19 [126].

Пошуком прогностичних маркерів, які б увійшли у модель, здатну прогнозувати ризик летального результату у пацієнтів з COVID-19 займалися іспанські колеги Laguna-Goya, R. та ін. Було проведено дослідження за участі 501 пацієнта. Встановлено, що високий рівень інтерлейкіну-6, С-реактивного білка, лактатдегідрогенази (ЛДГ), феритину, D-димеру, кількість нейтрофілів та співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів були предикторами смертності, так само як і низький рівень альбуміну, кількість лімфоцитів, кількість моноцитів та співвідношення насичення периферичної крові киснем до частки вдихуваного кисню (SpO_2/FiO_2). До остаточної багатоваріантної моделі ризику летального наслідку увійшли: співвідношення SpO_2/FiO_2 , співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів, рівень ЛДГ, рівень ІЛ-6 та вік. Розроблена модель показала високу точність прогнозування летального результату (площа під кривою 0,94), з чутливістю 0,88 і специфічністю 0,89 [127].

Гіперзапалення та виділення прозапальних цитокінів ("цитокіновий шторм") - це ключовий фактор клінічного перебігу гострого респіраторного дистрес-синдрому та синдрому поліорганної дисфункції у тяжких пацієнтів з COVID-19 [128].

Інтерлейкін – 6 є потужним прогностичним біомаркером у пацієнтів з COVID-19 [128, 129, 130, 131]. ІЛ-6 виробляється різними типами клітин,

включаючи моноцити та макрофаги, бере участь у запаленні, імунній відповіді та є складовою цитокинового шторму. Блокування ІЛ-6 є основним засобом пом'якшення симптомів, пов'язаних з цитокиновим штормом, у пацієнтів з важким перебігом COVID-19 [132].

Прозапальні цитокіни, включаючи інтерлейкіни, такі як ІЛ-1, ІЛ-6 та фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), відіграють важливу роль у початковій імунній відповіді, у той час як протизапальні молекули, такі як ІЛ-10, виробляються під час довготривалої інфекції для контролю запалення та підтримки імунного гомеостазу [133, 126].

У численних клінічних дослідженнях було підтверджено підвищення рівнів як прозапальних, так і протизапальних цитокинів у пацієнтів з коронавірусною хворобою [135, 136, 137].

Інтерлейкін - 1 бере активну участь у запальній відповіді на інфекцію [138], а його основними джерелами є активовані макрофаги і моноцити [139].

Swartz, T. H. з колегами проводили дослідження у Нью-Йорку, вивчаючи вплив ІЛ-1 β на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби COVID-19. До першої групи було віднесено пацієнтів з високим (більше або дорівнює 2 пг/мл), до другої – з рівнем ІЛ-1 β нижче 2 пг/мл. Пацієнти з підвищеним рівнем ІЛ-1 β мали вищий рівень смертності (30% проти 20%, $p=0,008$) [140].

Підвищення рівня деяких інших біологічних маркерів також спостерігалось у пацієнтів з COVID-19. Зокрема, рівень С-реактивного білка та концентрації ІЛ-2R, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 і TNF- α значно зростали зі збільшенням тяжкості коронавірусної хвороби, що свідчить про те, що такий імунopatологічний процес як цитокиновий шторм призводять до високої захворюваності та смертності. Моніторинг цих лабораторних маркерів і цитокинів також може бути використаний для прогнозування прогресування COVID-19 [141, 142].

С-реактивний білок є цінним предиктором прогресування та тяжкості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 [143]. У відповідь на інфекції

печінка синтезує значну кількість білків гострої фази (БГФ), таких як СРБ [144]. Рівень СРБ корелює з рівнем запального процесу [145].

Sadeghi-Haddad-Zavareh, M., з колегами досліджували С-реактивний білок у якості прогностичного індикатора у пацієнтів з COVID-19. Ретроспективне дослідження було проведено за участі 429 хворих з COVID-19, яких розподілили на 2 групи: з тяжким перебігом ($n = 175$) та нетяжкі випадки ($n = 254$). У процесі дослідження було встановлено, що пацієнти з рівнем СРБ $> 64,75$ мг/л мали більшу ймовірність розвитку тяжкої форми захворювання, що було підтверджено ROC-аналізом. Водночас, пацієнти з рівнем СРБ $> 64,75$ мг/л мали більшу ймовірність розвитку тяжких ускладнень [143].

Ускладнення у вигляді тромбозів та різноманітних коагулопатій є поширеними при COVID-19 та вірогідно відображають активацію коагуляційного каскаду внаслідок віремії або цитокинового шторму [146]. Тому очевидно, що визначення рівня D-димеру в крові є перспективним для прогнозування тяжкості перебігу коронавірусної інфекції [147, 148].

D-димер - це продукт розпаду фібрину, який широко використовується у якості біомаркера тромботичних розладів. Значення D-димеру менше 0,5 мкг/мл зазвичай вважається нормальним. Рівень D-димеру зростає зі збільшенням тяжкості позагоспітальної пневмонії [149].

Численні дослідження виявили безпосередній зв'язок між високим рівнем D-димеру та ризиком смертності у популяції хворих на коронавірусну хворобу [148, 149, 150, 151].

Nemes, H. M., з колегами досліджували кореляцію рівня D-димеру та тяжкістю перебігу COVID-19. Показники D-димеру корелювали з рівнем смертності. Початкові та пікові значення D-димеру були у 2 рази вище у померлих, порівняно з тими, хто одужав. Незважаючи на схожість у віці та статі, хворі, які потребували кисневої підтримки за рахунок механічної вентиляції продемонстрували втричі і більше значення D-димеру (як на момент госпіталізації, так і на піку захворювання), порівняно з тими, хто не потребував інтубації. Це дало змогу зробити висновок, що визначення початкового та

пікового рівня D-димерів можна використовувати у якості прогностичний фактор для визначення ризику механічної вентиляції легень [152].

У сучасній літературі описані дослідження впливу високого рівня прокальцитоніну (PCT) як біомаркера ускладнень та наслідків COVID-19 [153, 154, 155, 156].

До початку пандемії COVID-19, прокальцитонін здебільшого використовувався для прогнозування тяжкості захворювань нижніх дихальних шляхів, сепсису та ризику смертності на тлі бактеріальної інфекції [157, 158, 159]. Проте останнім часом з'явилися нові дослідження, які свідчать про те, що тяжкі вірусні інфекції можуть асоціюватись із підвищенням рівня прокальцитоніну навіть за умови відсутності бактеріального чинника [160]. Активне поширення коронавірусної інфекції у світі та перші відомості про гіперактивізацію імунітету і цитокиновий шторм у пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19 стали поштовхом до дослідження рівнів прокальцитоніну як прогностичного маркера [153].

Мета-аналіз, що був проведений Kumar, A., з колегами на підставі 32 наукових досліджень за участі 13 154 учасників продемонстрував прогностичну точність високого рівня прокальцитоніну щодо смертності та тяжкості захворювання у пацієнтів з COVID-19. Встановлено, PCT прогнозує смертність (AUC = 0,83, чутливість - 0,83, специфічність - 0,69) і тяжкість захворювання (AUC = 0,78, чутливість - 0,73 і специфічність - 0,74) при COVID-19 [161].

Milenkovic, M., зі співавторами (2022) вивчали зміни рівня прокальцитоніну, D-димеру, СРБ та ІЛ-6 при госпіталізації у відділення інтенсивної терапії у пацієнтів з пневмонією на фоні COVID-19.

Високий рівень прокальцитоніну ($\geq 0,56$ нг/мл) асоціювався з вищою смертністю та п'ятикратним підвищенням ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 (OR 4,76; 95% ДІ 2,74-8,29). Це ж дослідження показало, що лімфоцитопенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня D-димеру та С-реактивного білка, а також підвищений рівень АСТ, АЛТ, ЛДГ і

креатиніну є незалежними предикторами летального результату коронавірусної хвороби [162].

Наступним біомаркером, який привернув увагу науковців з усього світу є сироватковий феритин. Існують дослідження, які визначають його у якості незалежного фактора ризику тяжкого перебігу COVID-19 [163, 164, 165].

Дослідники з Індії Kaushal, K., та співавтори, встановили, що у пацієнтів із тяжким та критичним перебігом COVID-19 спостерігався вищий рівень феритину порівняно з пацієнтами з легким та середньотяжким перебігом COVID-19. Також рівень сироваткового феритину був значно вищим у хворих, які потребували інтенсивної терапії та ШВЛ. Отже, визначення рівня феритину в сироватці крові може мати важливе прогностичне значення у діагностиці коронавірусної хвороби, проте наявність в анамнезі пацієнта інших коморбідних станів може вплинути на точність інтерпретації результатів [164].

Поява нового вірусу SARS-CoV-2 та його стрімке поширення у світі стало причиною для активної наукової роботи більшості вчених та пошуку важливих прогностичних маркерів тяжкого перебігу COVID-19. Однак, на сьогодні продовжується пошук нових предикторів, які б допомогли спрогнозувати ризик тяжкого перебігу та смертність максимально точно та у найкоротший термін від моменту госпіталізації пацієнта. Важливим також є пошук факторів, які могли б передбачити вірогідність тяжкого перебігу коронавірусної хвороби ще до контакту з вірусом, для того, щоб визначити групи ризику і провести в них профілактичні заходи. Саме тому все більше дослідників приділяють увагу пошуку генетичних предикторів тяжкого перебігу COVID-19.

1.4. Вплив поліморфізму гена рецептора ангіотензину II типу 1 (AT1R) на тяжкість перебігу COVID-19

Коли ми розглядали механізм проникнення вірусу SARS-CoV-2 до клітини-мішені, було встановлено, що основна увага у цьому питанні приділяється шиповидним S-білкам, які зв'язуються з

ангіотензинперетворюючим ферментом 2 [18, 37, 38, 39, 166], а вірус SARS-CoV-2 розпізнає домен пептидази ACE2 як рецептор [167, 168].

У сучасній літературі з'являється все більше праць, які підтверджують вплив однонуклеотидних поліморфізмів (Single Nucleotide Polymorphism (SNP) в гені ACE2 (Xp22.2) на його експресію та афінність зв'язування SARS-CoV-2. Такі поліморфізми здатні посилювати сприйнятливість до інфікування вірусом і погіршувати тяжкість перебігу COVID-19 [169, 170].

Не менш важливу роль відіграє ген АПФ (ACE) (17q23.3), що кодує ангіотензинперетворюючий фермент, який бере участь у роботі ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, сприяючи розщепленню ангіотензину I (Ang I) до ангіотензину II (Ang II) [171]. Ангіотензин II реалізує більшість своїх ефектів на серцево-судинну та видільну системи через рецептор ангіотензину II типу 1 (AT1R) [172].

Вісь ACE-Ang-II-AT1R має прозапальну, профібротичну та судинозвужувальну дію та є потенційним механізмом для розвитку тяжкого перебігу COVID-19 [173].

На сьогодні ідентифіковано 4 типи рецепторів ангіотензину II: AT1R, AT2R, AT3R і AT4R, однак, більшість фізіологічних ефектів Ang II опосередковуються саме через AT1R, тому він є найбільш досліджуваним [174, 175].

AT1R відноситься до G-білокспряжених рецепторів (GPCR) та належить до канонічної 7-трансмембранної α -спіральної суперродини, що має внутрішньоклітинний С-кінцевий домен, позаклітинний N-кінцевий домен, 3 внутрішньоклітинні петлі (ICL1, ICL 2, ICL3), амфіпатичну спіраль VIII та 3 позаклітинні петлі (ECL1, ECL2, ECL3) [175, 176].

Ген *AT1R*, який кодує рецептор AT1R розташований на короткому плечі 3 хромосоми (3q24) і має декілька поліморфних варіантів. Ген AT1R людини складається з 4 інтронів та 5 екзонів [168, 177, 178, 179]. Перші чотири екзони складають 5'UTR-ділянку, у той час як останній екзон містить кодуючу ділянку [168].

Серед п'яти відомих однонуклеотидних поліморфізмів гена *AT1R*, G1517T, A1166C і A1878G – розташовані у 3'UTR, T573C і A1062G - у кодуючій області [168]. Одним із найбільш досліджуваним поліморфізмів цього гена є rs5186 (A1166C)[180].

Відомо, що поліморфізми гена *AT1R* мають значення у розвитку інфаркту міокарду [181], серцевої недостатності [182], есенціальної [179, 183] та ренопаренхімної гіпертензії [184], цукрового діабету [177] та метаболічного синдрому [178].

Sabater Molina, M. з колегами (2022) вивчали вплив поліморфізму *ACE*, *ACE2* та *AT1R* на тяжкість перебігу COVID-19. Проаналізувавши поліморфізм rs5183 гена *AT1R* вченими не було виявлено зв'язку з тяжкістю перебігу захворювання у групі госпіталізованих осіб. Однак, між групами з супутніми захворюваннями та без них було встановлено значні відмінності в частотах генотипів щодо ризику госпіталізації. Гомозиготний генотип AA за поліморфізмом rs5183 показав вищий ризик госпіталізації у пацієнтів, які мали супутні захворювання, зокрема цукровий діабет та гіпертонію, порівняно з тими, хто їх не мав ($p < 0,0001$). Дані цього дослідження дозволяють зробити припущення, що наявність гіпертонії та/або цукрового діабету у пацієнтів з певним генотипом можуть збільшувати тяжкість перебігу коронавірусної хвороби. Дослідження взаємодій між іншими поліморфізмами в генах *ACE2* та *AT1R* не виявило статистичних відмінностей [180].

У літературі не достатньо освітлено вплив поліморфізму гена *AT1R* на сприйнятливність та ризик тяжкого перебігу нового вірусу SARS-CoV-2. Відомо, що ангіотензин II пов'язаний із прозапальною, протромботичною та профібротичною активністю при COVID-19, яка реалізується через рецептор ангіотензину II типу 1 (AT1R) [185].

Китайські дослідники Liu, Y., з колегами (2020) вимірювали рівень ангіотензину II у плазмі крові пацієнтів з COVID-19 та здорових осіб, і виявили, що рівень ангіотензину II у плазмі крові хворих був значно вищим, порівняно зі здоровими людьми. Більше того, рівень ангіотензину II у пацієнтів, які були

інфіковані вірусом SARS-CoV-2 асоціювався з високим вірусним навантаженням та ураженням легень, на підставі чого науковці зробили висновок, що дисбаланс у роботі ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у пацієнтів був спричинений коронавірусним захворюванням [186].

Таким чином, цікаво дослідити вплив поліморфізму гена *AT1R* на тяжкість перебігу COVID-19. Однак, у сучасній літературі знайдено лише декілька наукових праць, які б змогли продемонструвати такі дані. Зокрема у роботі Dalil Dhumad G., та колег (2022), поліморфізм rs5186 (A1166C) було розглянуто у якості прогностичного біомаркера, який впливав на наслідки COVID-19 серед населення Іраку.

У дослідженні взяли участь 100 пацієнтів віком від 21 до 81 року, які мали лабораторно підтверджений діагноз COVID-19 та були госпіталізовані до клініки в Багдаді. Пацієнти були розділені на дві групи: до першої увійшли ті, хто одужав і був виписаний, а до другої - пацієнти, госпіталізовані до відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) і/ або померлі. Аналіз розподілу алелів виявив вищу частоту алелі А проти алелі С серед пацієнтів, які одужали і були виписані (93,51% проти 82,61%), ніж серед тих, хто потрапив у ВРІТ або помер, із достовірною різницею (OR = 3,03, 95% ДІ = 1,12-8,21, p - 0,029). Частота АС+СС генотипів rs5186 (A1166C) гена *AT1R* у пацієнтів, які поступили у відділення інтенсивної терапії або померли, становила 30,43%, що вище, ніж у пацієнтів, які одужали і були виписані (11,69%) зі значущою різницею (OR = 3,31, 95%, ДІ = 1,07-10,21, p - 0,038). Отже, поліморфізм А1166С гена *AT1R* можна розглядати у якості потенційного прогностичного маркера тяжкого перебігу коронавірусної інфекції, однак за умови збільшення вибірки дослідження [185].

Таким чином, на сьогодні дані щодо впливу поліморфізму гена рецептора ангіотензину II типу 1 (*AT1R*) на тяжкість перебігу COVID-19 є достатньо обмеженими та неоднозначними.

Враховуючи клініко-патогенетичні особливості перебігу коронавірусної хвороби та широке поширення COVID-19 в Україні та світі, визначення

генетичних факторів, які дозволяють спрогнозувати та попередити тяжкий перебіг захворювання є надзвичайно актуальним питанням.

1.5. Обґрунтування обраного напрямку дослідження

Проведений аналіз наукових робіт вітчизняних та закордонних вчених свідчить, що не зважаючи на те, що проблема COVID-19 активно досліджується в усіх куточках світу, вона не втрачає своєї актуальності. Навіть після повідомлення від голови Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) про завершення надзвичайної ситуації, пов'язаної з коронавірусною інфекцією у світі, вірус SARS-CoV-2 продовжує активно поширюватись у світі та призводити до тяжких ускладнень або смерті. Багаточисельні мутації вірусу спричиняють зміни клінічного перебігу, створюють проблеми у діагностиці та лікуванні захворювання.

Основні предиктори тяжкого перебігу коронавірусної хвороби, що вже відомі, такі як вік, захворювання серцево-судинної системи, цукровий діабет, бронхіальна астма і ХОЗЛ, хронічна хвороба нирок тощо - досить узагальнюючі, іноді є суперечливими та не мають високої специфічності. Але визначення цих факторів має значення при формуванні груп ризику, щоб попередити не лише розвиток тяжкого перебігу та смерті, а й інфікування.

Пошук індивідуальних та високоспецифічних маркерів, які здатні спрогнозувати тяжкий перебіг COVID-19 та можуть бути доступні у клінічній практиці є вкрай важливим для сімейних лікарів, педіатрів, лікарів - терапевтів та інфекціоністів.

На сьогодні у науковому світі значна увага приділяється дослідженню індивідуальних генетичних чинників, які здатні вплинути на схильність особи до тяжкого інфекційного захворювання, адже генетичний аналіз - досить інформативний метод, який є простим у виконанні і не потребує інвазивного втручання.

Враховуючи відомості про механізми проникнення вірусу SARS-CoV-2 до організму людини, особливості імунної відповіді та роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в інфекційному процесі, є доцільним вивчення впливу поліморфізму генів рецепторів, що задіяні у цьому.

Дані щодо впливу поліморфізму гена рецептора ангіотензину II типу 1 (*AT1R*) на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у літературі обмежені невеликою кількістю досліджень та демонструють певні протиріччя. Роль поліморфізму rs5186 (A1166C) гена *AT1R* у якості генетичного фактора ризику тяжкого COVID-19 фактично не досліджена, що обумовлює перспективність роботи у цьому напрямку.

У разі виявлення генетичних предикторів тяжкого перебігу коронавірусної інфекції, стане можливим формування нових груп ризику серед населення, яким необхідно буде посилити профілактичні заходи (зокрема підвищення рівня вакцинації), а у разі інфікування вірусом якомога раніше розпочинати специфічне противірусне лікування.

Висновки до розділу 1

1. Розуміння етіології та патогенезу коронавірусної хвороби відкриває нові шляхи для пошуку предикторів тяжкого перебігу коронавірусної хвороби, зокрема й генетичних.
2. У літературі на сьогодні недостатньо даних стосовно впливу поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензину II типу 1 (*AT1R*) на тяжкість перебігу COVID-19.
3. Визначення нових предикторів тяжкого перебігу COVID-19 є актуальним та відкриє нові можливості не лише у профілактиці коронавірусної інфекції, а й дасть змогу спрогнозувати та вплинути на перебіг хвороби, а також попередити її ускладнення та смерть хворих.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальноклінічна характеристика обстежених хворих, принципи постановки діагнозу та розподіл пацієнтів за групами спостереження

Дослідження проводилось на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією Полтавського державного медичного університету. Дисертація виконувалась у межах науково-дослідної роботи, що фінансувалась МОЗ України з державного бюджету "Генетичні варіанти та їх потенційний зв'язок з COVID-19 серед населення України" (номер державної реєстрації 0121U107440) та ініціативної науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Полтавського державного медичного університету: "Оптимізація лікувально-діагностичної тактики при інфекційних захворюваннях вірусної, бактеріальної, паразитарної етіології та їх мікст-форм на основі вивчення їх клініко-патогенетичних особливостей" (номер державної реєстрації 0119U102923).

Для досягнення поставленої у роботі мети було проведено проспективне когортне дослідження, а також дослідження з використанням методу "випадок-контроль". Проаналізовані дані карт стаціонарних хворих та проведено поглиблене комплексне обстеження 151 пацієнта. Усі хворі проходили лікування у КП "Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня Полтавської обласної ради" (КП "ПОКІЛ ПОР") та Комунальному підприємстві "3-я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради" (КП "3-я міська клінічна лікарня ПМР") за період з квітня 2020 року по березень 2021 року. Комплексне клініко-лабораторне обстеження пацієнтів проводилось на базі КП "ПОКІЛ ПОР", КП "3-я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради" та Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (НДІ ГІОРПФ).

Аналіз медичної документації проводився на базі КП "ПОКІЛ ПОР" та КП "3-я міська клінічна лікарня ПМР".

Наукове дослідження було проведене із суворим дотриманням основних принципів Гельсінської декларації Світової медичної асоціації "Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів". Усі лікувально-діагностичні процедури здійснювалися за письмовою інформованою згодою пацієнтів. Пацієнтам у доступній формі було роз'яснено процедуру кожного етапу дослідження, надано детальну інформацію про необхідні маніпуляції та контактні дані лікаря-дослідника у разі виникнення питань.

При встановленні діагнозу: "Гостра респіраторна хвороба COVID-19" (Коронавірусна хвороба COVID-19) керувались Міжнародною класифікацією хвороб 10 перегляду (МКХ-10), Наказом МОЗ України № 762 від 02 квітня 2020 року та рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 2021), при яких:

- Перебіг середньої тяжкості – встановлювався за наявності типових симптомів гострої респіраторної інфекції, до яких додаються ознаки пневмонії (кашель, задишка, прискорене дихання), але сатурація $SpO_2 \geq 90\%$ та відсутні ознаки важкої пневмонії.
- Тяжкий перебіг захворювання – встановлювався у випадку тяжкої пневмонії з лихоманкою, кашлем, прискореним диханням + одним із наступних факторів: частота дихання > 30 вд/хв; гострий респіраторний дистрес-синдром; або $SpO_2 < 90\%$.
- Критичний перебіг COVID-19 – встановлюється за наявності у пацієнта ознак тяжкого перебігу, до яких приєднується ≥ 1 з наступного: гострий респіраторний дистрес синдром, сепсис, або септичний шок, порушення свідомості, поліорганна недостатність.

Діагноз верифікували шляхом проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), а саме виявленням у матеріалі назофарингельного зішкрібу РНК вірусу SARS-CoV-2.

Критерії включення у дослідження:

- вік від 45 до 75 років;
- наявність письмової інформованої згоди;
- позитивний результат ПЛР - тесту на виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2;
- перебіг середньої тяжкості, тяжкий, або критичний перебіг коронавірусної хвороби COVID-19;
- госпіталізація в стаціонарне відділення.

Критерії виключення з дослідження:

- легкий перебіг COVID-19;
- вік молодше 45 років, або старше 75 років;
- вагітність;
- наявність активних хронічних вірусних гепатитів;
- підтверджений ВІЛ-статус.

Супутня патологія була встановлена на підставі детального збору анамнезу життя пацієнта, аналізу амбулаторних карт та допоміжної медичної документації наданої пацієнтом, а також на підставі проведених додаткових лабораторно-інструментальних методів обстежень і консультацій суміжними спеціалістами під час знаходження у стаціонарі.

Нами було проаналізовано дані 151-го учасника, які були госпіталізовані для стаціонарного лікування з коронавірусною хворобою COVID-19. Середній вік у когорті обстежених хворих становив 61 (52 – 69) рік.

Група популяційного контролю складалась із 82 практично здорових осіб Полтавської області. Дані обстеження осіб контрольної групи використовувались із бази даних науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (НДІ ГІОРПФ). Демографічна характеристика досліджуваної популяції наведена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1**Демографічна характеристика досліджуваної популяції**

Характеристика	Контрольна група (n=82)	Пацієнти з COVID-19 (n=151)
Чоловіки, абс (%)	33 (40,2%)	63 (41,7%)
Жінки, абс (%)	49 (59,8%)	88 (58,3%)
Середній вік, років	42,1	61,0
BMI, кг/м ²	28,85	29,90

Для визначення предикторів тяжкого перебігу COVID-19 усі пацієнти були розподілені на 2 групи відповідно до віку:

- Група 1 - пацієнти середнього віку (від 45 до 59 років) (n=68),
- Група 2 - пацієнти похилого віку (від 60 до 75 років) (n=83).

Розподіл пацієнтів за віком та статтю наведено у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19 (n=151) за віком та статтю, абс (%)

Стать	Вік			
	Середній вік (n=68)		Похилий вік (n=83)	
	абс	%	абс	%
Чоловіки	34	50,0	29	34,9
Жінки	34	50,0	54	65,1

Як представлено в таблиці 2.2, у групі середнього віку розподіл за статтю був однаковим, а серед осіб похилого віку переважали жінки – 54 (61,1%) проти 29 (34,9%).

У якості можливого предиктора тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 вивчався поліморфізм A1166C (rs5186) гена рецептора ангіотензину

II типу 1 (*AT1R*). Враховуючи, що даний однонуклеотидний поліморфізм характеризується заміною аденіну (A) на цитозин (C) у позиції 1166 гена *AT1R*, ми аналізували вплив мутантного алелю C у генотипах AC і CC порівняно з "диким" гомозиготним генотипом AA. Таким чином, усі відібрані для участі пацієнти були розподілені на наступні групи в залежності від генотипів:

- пацієнти з генотипом AA (n=58),
- пацієнти з комбінованим генотипом AC+CC (n= 93).

У таблиці 2.3 наведено розподіл частот генотипів та алелей гена *AT1R* у пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19 та осіб контрольної групи.

Таблиця 2.3

**Розподіл частот генотипів і алелей гена *AT1R* серед населення
Полтавської області**

Розподіл за генотипами та алелями	Контрольна група (n=82)	Пацієнти з COVID-19 (n=151)
AA	42 (51,2%)	58 (38,4%)
AC	28 (34,1%)	70 (46,4%)
CC	12 (14,7%)	23 (15,2%)
AC+CC	40 (48,8%)	93 (61,6%)
A	112	186
C	52	116

Серед усіх учасників дослідження (n=151) 91 пацієнт (60,3%) мав перебіг середньої тяжкості, 50 (33,1%) – тяжкий перебіг, 10 (6,6%) – критичний перебіг захворювання.

Для визначення прогностичних маркерів прогресування COVID-19 до тяжкого перебігу, усі хворі були розподілені на дві групи:

- пацієнти із перебігом захворювання середньої тяжкості (n=91);
- пацієнти із тяжким та критичним перебігом COVID-19 (n=60).

Спостереження за хворими відбувалось від госпіталізації до моменту виписки зі стаціонару або смерті. Середня тривалість госпіталізації склала $14,22 \pm 0,62$ днів.

За даними ДУ "Центр громадського здоров'я України" (лист від 05.01.2024 №04-10/03/5-к/В-99-к/24) та відкритої бази даних GISAID (глобальна світова наукова ініціатива, яка забезпечує доступ до геномних даних вірусів грипу і SARS-Cov-2 <https://gisaid.org>), було визначено, що на території України починаючи з березня 2020 року до червня 2021 року активно циркулював штам коронавірусу SARS-Cov-2 "Альфа". Пацієнти з групи спостереження знаходились на госпіталізації у період з квітня 2020 року по березень 2021 року, тобто на момент проведення нашого дослідження усі пацієнти з коронавірусною хворобою COVID-19 були інфіковані "первинним" штамом SARS-Cov-2 "Альфа".

2.2 Загальні та спеціальні методи дослідження, які було використано в роботі

Всім хворим було проведено загально-клінічне обстеження. Лабораторні дослідження виконувались на базі КП "ПОКІЛ ПОР" та КП "3-я міська клінічна лікарня ПМР". Гематологічні дослідження проводились на аналізаторі гематологічному автоматичному BC-5150 Mindray. Показники коагулограми визначались за допомогою напівавтоматичного коагулометра SC - 40 (TAIZHOU SREELLEX BIOTECH CO., LTD, East Koutai Road North Xinyang Road, China Medical City, 225300, Taizhou, P. R. China). Біохімічні дослідження проводились на автоматичному біохімічному аналізаторі ERBA XL – 200 (ERBA Lachema, Чехія).

Бактеріологічне дослідження харкотиння виконувалось на базі бактеріологічної лабораторії КП "ПОКІЛ ПОР".

Додатково проводилось визначення специфічних маркерів запалення таких як С-реактивний білок, Д-димер, прокальцитонін за допомогою

імуофлуоресцентного аналізатора GP1001 Getein 1100, GeTein BioMedical Inc., China.

Пневмонія у пацієнтів підтверджувалась за допомогою оглядової рентгенографії грудної клітки. Для обстеження використовувалась система рентгенографічна POLYRAD SE, MR 22578, "Radiologia S.A.", Poligono Industrial Rio de Janeiro, Madrid, Spain.

Рівень сатурації (SpO_2) визначався за допомогою пульсоксиметрії. Для цього використовувався імпульсний пульсоксиметр ChoiceMMed MD300C, "Being Choice Electronic", China.

Відповідно до каталогу генів NIH/NCBI (National Library of Medicine / NCBI National Center for Biotechnology Information <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/185>), ген *AT1R* розташований на короткому плечі 3-ї хромосоми (3q24). Локація однонуклеотидного поліморфізму (SNP) A1166C (rs5186) гена *AT1R* представлена на рисунку 2.1.

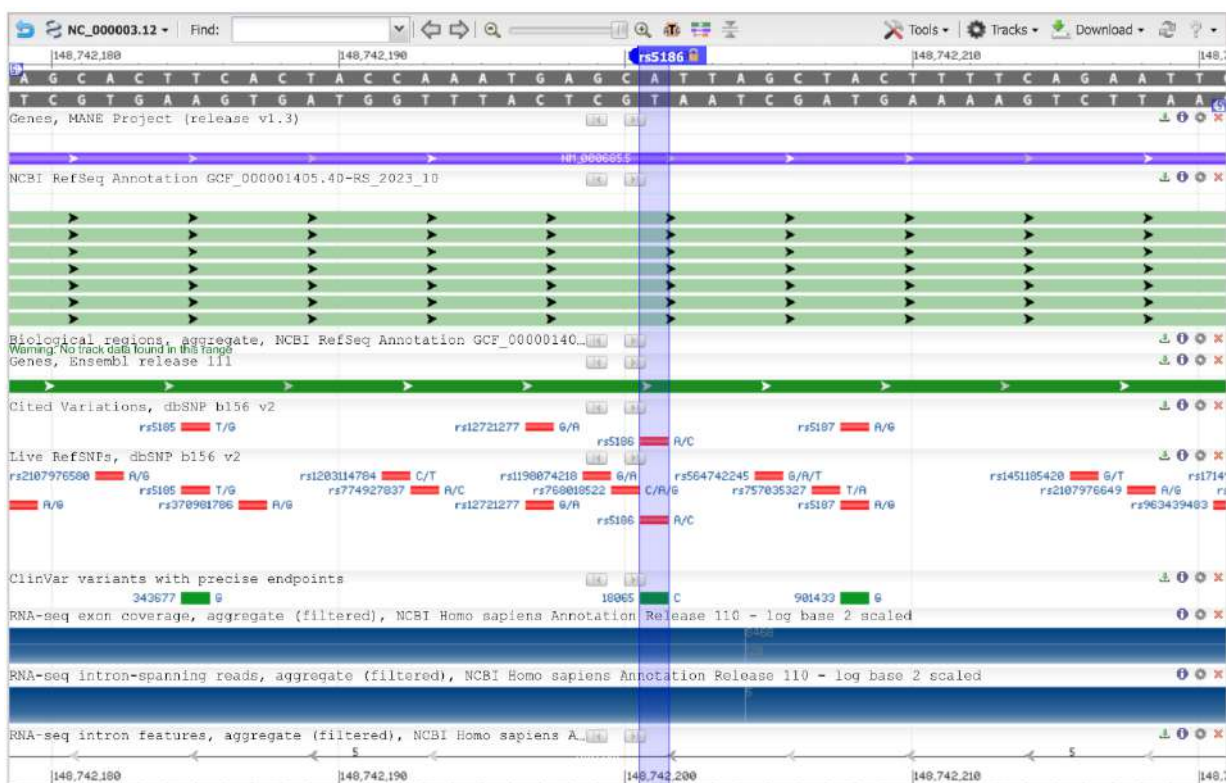


Рисунок 2.1 - Локація SNP rs5186 гена *AT1R* на 3-й хромосомі

Виділення РНК SARS-CoV-2 у матеріалі назофарингального зішкрібку проводилось у лабораторії КП "ПОКІЛ ПОР" методом ПЛР за допомогою ампліфікатора Genesing® q16, Primerdesign Ltd, York House, Chandlers Ford, United Kingdom, SO53 4DG (якісний аналіз).

Визначення поліморфізму A1166C гена *AT1R* виконувалось у науково-дослідному інституті генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ПДМУ Для цього, у пацієнтів попередньо проводили забір венозної крові, яку наповнювали у пробірки з ЕДТА (BD Vacutainer® K2E, Becton Dickinson, США).

Геномну ДНК виділяли за допомогою набору DNeasy Blood&Tissue Kit з використанням автоматичної станції QIAcube Connect (QIAGEN, Німеччина). Визначення поліморфізму A1166C гена *AT1R* проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із подальшим рестрикційним аналізом.

Кожен зразок ДНК аналізували методом ПЛР у двох дублікатах. Для ПЛР використовували наступні праймери: F: 5'-CCTGCACCATGTTTTTGAGGTTGAGTGAC-3' та R: 5'-AAAATAACAGGACAAACGCAGGCTAGGGAG-3'. Після розщеплення ферментом Dde I (Promega, США) протягом 2 годин при 37 °С, ПЛР-дайджест детектували на електрофорезі в 2,5% агарозному гелі, забарвленому бромистим етидієм. Використовували маркер молекулярної маси ДНК pBR322/BsuRI (Promega, США).

Алель А дикого типу генерувала один фрагмент розміром 352 bp (base pair, пари нуклеотидів). Два фрагменти розміром 114 bp і 238 bp спостерігалися як мутований алель С. Генотип гетерозиготи (АС) генерував три фрагменти розміром 114, 238 і 352 bp.

Відповідне зображення репрезентативного гель-електрофорезу показано на рисунку 2.2.

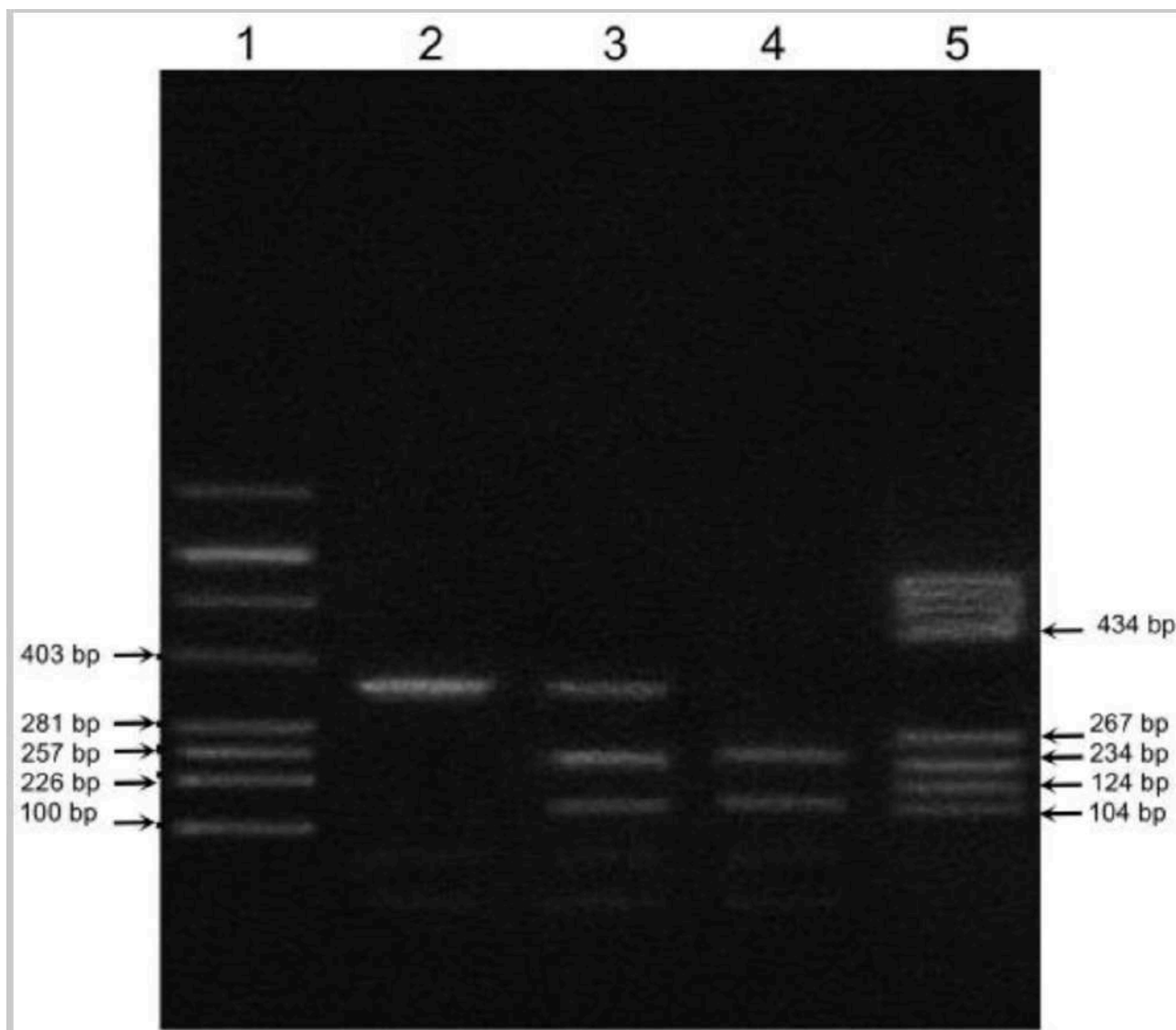


Рисунок 2.2 – Результат електрофорезу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) Dde I продуктів поліморфізму A1166C гена *AT1R*

Примітка:

- доріжка 1 – молекулярний маркер *pBR322/Alu*;
- доріжка 2 – генотип *AA* (352 bp);
- доріжка 3 – генотип *AC* (352 bp, 238 bp, 114 bp);
- доріжка 4 – генотип *CC* (238 bp, 114 bp);
- доріжка 5 – молекулярний маркер *pBR322/Bsu RI*.

2.3. Методи статистичної обробки даних

Статистична обробка результатів дослідження була проведена з використанням пакетів програмних платформ, призначених для статистичного аналізу - IBM SPSS Statistics 25.0 (номер ліцензії Z125-3301-14, США) та STATA 11.2 (номер ліцензії 71606281563, США). Частоти генотипів порівнювали аналізуючи таблиці спряженості та використовуючи точний тест Фішера та критерій χ^2 , в залежності від попередніх умов аналізу. Нормальність розподілу даних перевіряли відповідно до критерія Колмогорова-Смірнова. Щоб визначити центральну тенденцію використовували середнє значення (M) і стандартну похибку середнього значення (m) або медіану (Me) з верхніми і нижніми квантилями (IQR). При нормальному розподілі вірогідність відмінностей кількісних результатів у групах порівняння було визначено за допомогою t-критерію Ст'юдента, а при розподілі, що відрізнявся від нормального – U-критерію Манна-Уїтні. Для якісних змінних обрахунок проводився шляхом аналізу таблиць спряженості за допомогою точного тесту Фішера та критерію χ^2 залежно від передумов аналізу.

При оцінюванні відповідності між частотою генотипів у обраній вибірці та генеральною популяційною сукупністю керувались законом генетичної рівноваги Гарді-Вайнберга (Hardy-Weinberg equilibrium) за формулою:

$$p^2 + 2pq^2 + q^2 = 1 \quad (2.1)$$

Примітка:

- p^2 – доля гомозигот по одному із алелей;
- p – частота даного алеля;
- q^2 – доля гомозигот по альтернативному алелю;
- q – частота відповідного алеля;
- $2pq$ – доля гетерозигот.

Обчислення проводилось за допомогою онлайн-калькулятора:
<https://www.had2know.org/academics/hardy-weinberg-equilibrium-calculator-2-alleles.html>

Перевірку відповідності фактичного розподілу частот генотипів у популяції за досліджуваним поліморфним локусом рівноважному (відповідно до рівняння Гарді-Вайнберга) проводили з використанням критерію χ^2 Пірсона.

$$\chi^2 = \frac{N(4DR - H^2)^2}{(2D + H)^2 \cdot (2R + H)^2} = \left(\frac{\sqrt{N}(4DR - H^2)}{(2D + H) \cdot (2R + H)} \right)^2 \quad (2.2)$$

Отримане значення критерію χ^2 Пірсона порівнювали зі стандартним значенням 3,84. У випадку, якщо отримане значення χ^2 було $< 3,84$ – вважали доведеним, що популяція знаходиться у рівноважному стані, і відхилення між фактичними і теоретичними частотами є випадковим; у разі, якщо отримане значення χ^2 було $\geq 3,84$, то вважали, що популяція не знаходиться у рівноважному стані [179].

Спостережувану (фактичну) гетерозиготність, визначали як частоту особин у популяції, що є гетерозиготними за визначеним локусом і розраховували за наступною формулою:

$$H_{obs} = \frac{H}{N}, \quad (2.3)$$

Примітка:

- H_{obs} - спостережувана гетерозиготність;
- H – кількість гетерозигот у вибірці;
- N – обсяг вибірки.

Очікувану гетерозиготність визначали на підставі частот алелів у припущенні, що схрещування в популяції відбуваються випадковим чином, за формулою:

$$H_{\text{exp}} = \frac{2N}{2N-1} [1 - p^2 - q^2]. \quad (2.4)$$

Примітка:

- H_{obs} – спостережувана (фактична) гетерозиготність;
- H_{exp} – очікувана гетерозиготність в популяції.

Порівняння частоти генотипів між досліджуваними групами проводили шляхом аналізу таблиць спряженості за допомогою точного тесту Фішера [179].

Для встановлення асоціацій між окремими показниками було використано простий (бінарний) логістичний регресійний аналіз із розрахунком показника відношення шансів (OR) із визначенням 95 % довірчого інтервалу (CI) - відношення вірогідності наявності досліджуваної ознаки до вірогідності її відсутності у групах співставлення. Надалі, всі змінні, які були достовірними (мали рівень значимості $p < 0,05$), були включені до множинного логістичного регресійного аналізу методом покрокового приєднання Вальда з метою створення заключної прогностичної моделі. У загальному вигляді рівняння множинної логістичної регресії передбачало, що залежна змінна (P) має бути пов'язаною з предикторами у відповідності до наступної формули:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}} \quad (2.5)$$

Примітка:

- e – це математична константа, яка дорівнює 2,72;
- $y = \alpha + B_1 \cdot X_1 + B_2 \cdot X_2 + \dots + B_n \cdot X_n$;
- α – це константа рівняння регресії,
- $B_1 \dots B_n$ – коефіцієнти регресії для незалежних перемінних,
- $X_1 \dots X_n$ – незалежні перемінні, які були включені в модель.

Коефіцієнт α визначає значення результату у тому випадку, якщо всі предиктори будуть дорівнювати 0. Коефіцієнт B - значення, яке описує зміну ризику події при зміні на одиницю фактору ризику X . Точкою розділення було обрано значення $P=0,5$ (нульова гіпотеза): при значенні $P > 0,5$ – прогноз події є позитивним (група високого ризику).

Статистична значимість отриманої моделі оцінювалась за критерієм χ^2 , її діагностична сила – шляхом визначення операційних характеристик діагностичних тестів (Receiver Operating Characteristic – ROC), який включав аналіз чутливості та специфічності, загальної кількості коректних передбачень та побудови ROC-кривої із визначенням площі під нею (area under the curve – AUC). Площа під ROC-кривою оцінювалась за допомогою наступних загальноприйнятих критеріїв: при значенні $AUC > 0,9$ прогностичну здатність вважали відмінною; при $0,8-0,9$ – дуже гарною; $0,7-0,8$ – хорошою; $0,6-0,7$ – середньою; $0,5-0,6$ – незадовільною [180].

Для всіх типів статистичного аналізу відмінності, вірогідними результатами вважали значення, загальноприйняте у медико-біологічних дослідженнях з ймовірністю помилки $p < 0,05$. Ймовірність помилки оцінювали відповідно до таблиць критичних чисел, враховуючи розміри експериментальних груп. За умови значення p в інтервалі від $0,05$ до $\leq 0,1$, результат розцінювався як тенденція до вірогідності.

Висновки до розділу 2

1. У дослідження було включено 151 пацієнта середнього та похилого віку, госпіталізованих до стаціонару з середньотяжким, тяжким та/або критичним перебігом COVID-19 та підписали письмову інформовану згоду.
2. Для виконання поставлених завдань було виконано клініко-лабораторні, інструментальні, бактеріологічні та молекулярно-біологічні дослідження.
3. Результати обчислювались з використанням доступних статистичних методів.

РОЗДІЛ 3
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19 У ПАЦІЄНТІВ РІЗНИХ
ВІКОВИХ ГРУП

3.1 Клініко-лабораторні особливості перебігу коронавірусної хвороби у пацієнтів середнього та похилого віку

Для визначення клініко-лабораторних особливостей перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 усі пацієнти (n=151) були розподілені на 2 групи відповідно до віку:

- Група 1 - пацієнти середнього віку (від 45 до 59 років) ($48,47 \pm 1,11$) – 68 осіб;
- Група 2 - пацієнти похилого віку (від 60 до 75 років) ($69,34 \pm 0,87$) – 83 особи.

Групи порівняння виявились співставними за статтю ($p=0,062$) та індексом маси тіла (ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$) - $30,04 \pm 0,70$ проти $30,42 \pm 0,62$ ($p=0,687$). Детально демографічні дані описані у таблиці 2.1 та таблиці 2.2 у розділі 2.

Середня тривалість періоду від початку клінічних проявів коронавірусної інфекції до госпіталізації у стаціонар склала $7,41 \pm 3,61$ днів.

Відповідно до термінів госпіталізації від початку перших симптомів захворювання пацієнти розподілялись наступним чином: з 1 по 7 добу, з 8 по 14 добу та госпіталізація на 15 добу і пізніше. Отримані результати представлені на рисунку 3.1.

Встановлено, що пацієнти середнього віку дещо частіше госпіталізувались з 1 по 7 добу захворювання (67,6% проти 53,0%, $p=0,068$). Водночас пацієнти похилого віку достовірно частіше були госпіталізовані з 8 по 14 добу від моменту перших клінічних проявів (42,2% проти 26,5%, $p=0,044$). Достовірної різниці між госпіталізованими на 15 добу і пізніше у групах не спостерігалось (5,9% у групі 1 проти 4,8% у групі 2, $p=1,000$).

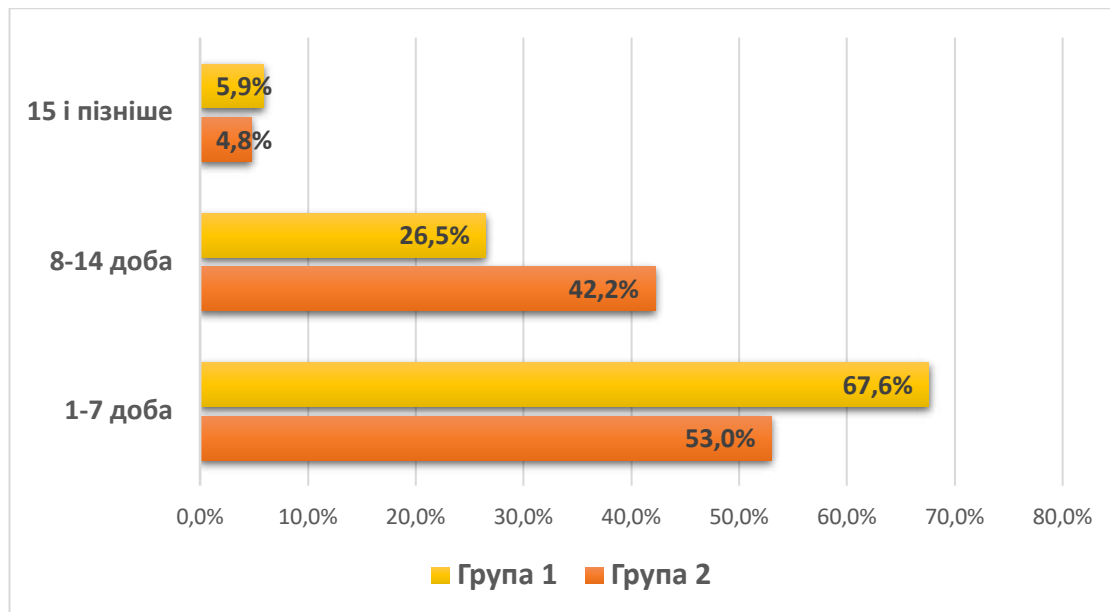


Рисунок 3.1 – Розподіл хворих за тривалістю часу від появи перших клінічних проявів коронавірусної хвороби COVID-19 до госпіталізації у стаціонар

Для визначення особливостей клінічного перебігу у всіх хворих було проаналізовано основні симптоми коронавірусної хвороби COVID-19.

Встановлено, що на момент госпіталізації пацієнти із обох груп переважно скаржились на загальну слабкість ($p=0,513$), лихоманку ($p=0,218$), кашель ($p=0,926$), швидку втомлюваність ($p=0,485$), зниження апетиту ($p=0,632$) та задишку ($p=0,000$).

Аналіз симптомів, які зустрічались у госпіталізованих хворих найчастіше представлено на рисунку 3.2.

Встановлено, що у пацієнтів похилого віку достовірно частіше мали місце такі симптоми, як задишка - у 67,5% осіб проти 36,8%, ($p=0,000$) і нудота у 10,8% проти 1,5%, ($p=0,023$). Водночас пацієнти середнього віку значно частіше скаржились на головний біль (17,6% проти 7,2%, $p=0,049$). Значимої різниці при порівнянні інших симптомів між двома групами виявлено не було.

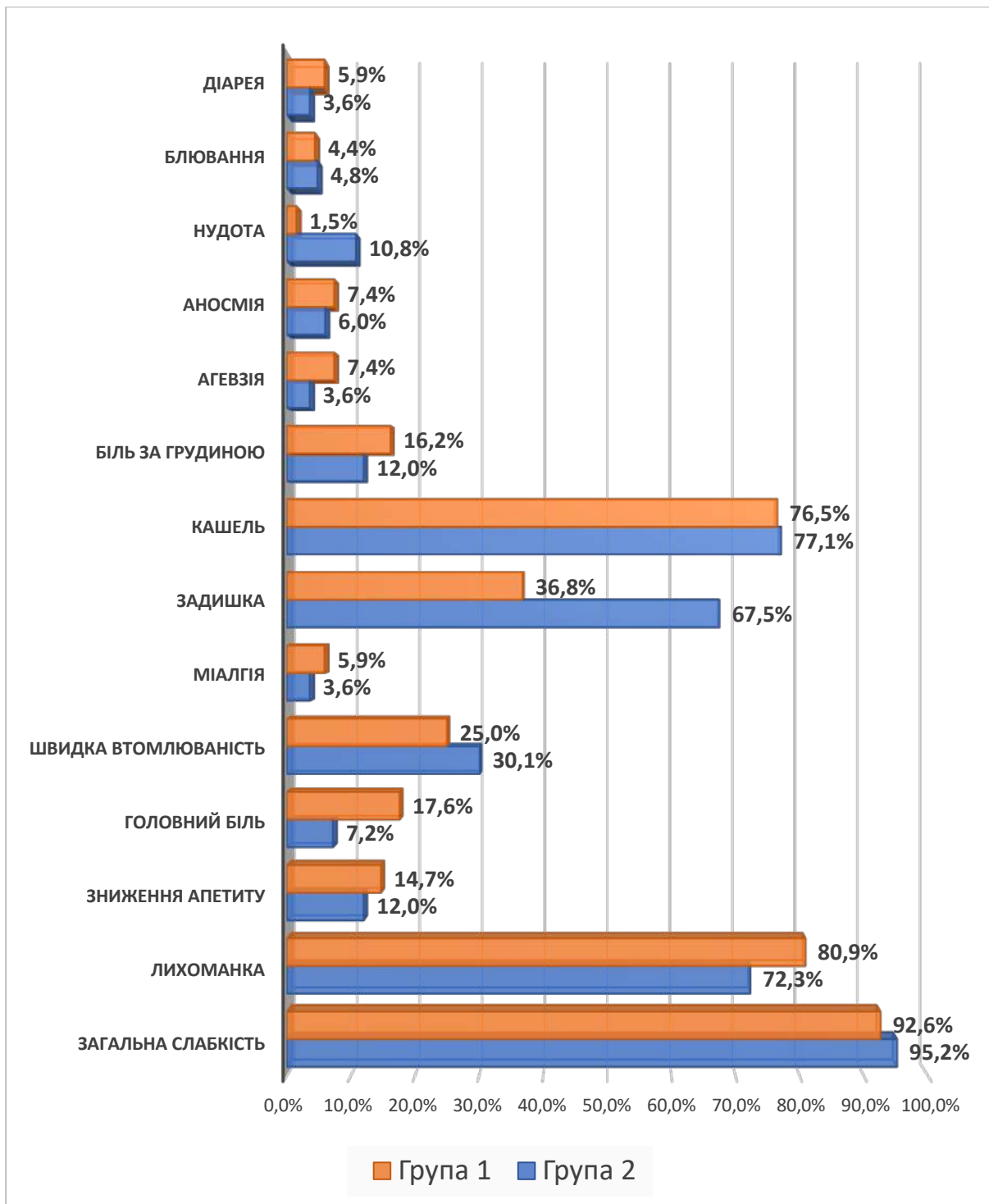


Рисунок 3.2 – Основні симптоми коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів різних вікових груп

Рідше у пацієнтів обох груп відмічались такі симптоми як міалгія ($p=0,701$), біль у горлі ($p=0,691$), мокрота з кров'ю ($p=0,201$), біль за грудиною ($p=0,466$), артралгія ($p=1,000$), запаморочення ($p=0,691$), печіння в очах ($p=0,450$), агевзія ($p=0,468$), аносмія ($p=0,744$), кон'юктивіт ($p=0,450$), ломота в

тілі (p=1,000), нудота (p=0,023), блювання (p=1,000), ринорея (p=1,000), закладеність носа (p=0,450), діарея (p=0,701) та біль у животі (p=1,000).

Тривалість госпіталізації пацієнтів у стаціонарі склала: 12,0 (9,0 – 17,0) днів, Me (IQR).

Надалі було проаналізовано тривалість кожного симптому у обох групах, результати представлені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Тривалість симптомів коронавірусної хвороби COVID-19 у різних вікових групах (від початку госпіталізації, дні)

Симптом	Група 1 (n=68)	Група 2 (n=83)	p
Загальна слабкість, Me (Q ₁ -Q ₃)	9,0 (7,0 - 12,0)	11,0 (9,0-14,0)	0,001
Лихоманка, Me (Q ₁ -Q ₃)	3,0 (2,0 - 4,0)	3,50 (2,0 – 5,0)	0,201
Зниження апетиту, Me (Q ₁ -Q ₃)	2,0 (1,0 – 4,0)	2,50 (1,0 - 3,25)	0,116
Головний біль, Me (Q ₁ -Q ₃)	2,0 (1,0 - 4,0)	2,0 (1,0 - 6,0)	0,986
Швидка втомлюваність, Me (Q ₁ -Q ₃)	5,0 (1,5 – 10,0)	7,0 (5,0 – 10,5)	0,098
Міалгія, Me (Q ₁ -Q ₃)	1,0 (1,0 – 2,25)	1,0 (1,0-1,50)	0,560
Артралгія, Me (Q ₁ -Q ₃)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,000
Біль в горлі, Me (Q ₁ -Q ₃)	1,0 (1,0 – 3,0)	1,0 (1,0-1,0)	0,126
Задишка, Me (Q ₁ -Q ₃)	6,0 (3,0-10,0)	7,0 (5,0-10,0)	0,116
Кашель, Me (Q ₁ -Q ₃)	8,0 (7,0 – 11,0)	9,50 (7,0 – 12,0)	0,254
Мокрота з кров'ю, Me (Q ₁ -Q ₃)	1, 0 (1,0 -1,0)	1,50 (1,0-2,75)	0,844
Біль за грудиною, Me (Q ₁ -Q ₃)	1,50 (1,0 – 4,25)	1,0 (1,0-3,0)	0,420
Запаморочення, Me (Q ₁ -Q ₃)	2,0 (1,0 – 5,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,160
Печіння в очах, Me (Q ₁ -Q ₃)	6,0 (6,0 – 6,0)	1,0 (1,0-1,0)	0,317
Агевзія, M ±m	8,00±0,94	4,13±0,85	0,022
Аносмія, Me (Q ₁ -Q ₃)	5,0 (2,0 – 7,0)	7,0 (5,50-10,50)	0,043
Кон'юктивіт, Me (Q ₁ -Q ₃)	6,0 (6,0 – 6,0)	-	*

Ломота в тілі, Ме (Q ₁ -Q ₃)	1,0 (1,0-1,0)	4,50 (2,0 - 4,50)	0,221
Нудота, Ме (Q ₁ -Q ₃)	1,67 (1,0 – 2,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,787
Блювання, Ме (Q ₁ -Q ₃)	1,33 (1,0 – 1,0)	1,50 (1,0-3,0)	0,475
Ринорея, Ме (Q ₁ -Q ₃)	-	3,0 (3,0-3,0)	*
Закладеність носа, Ме (Q ₁ -Q ₃)	1,50 (1,0 – 3,50)	-	*
Діарея, Ме (Q ₁ -Q ₃)	1,50 (1,0 – 2,25)	1,0 (0,75 – 1,0)	0,045
Біль в животі, Ме (Q ₁ -Q ₃)	1,50 (1,0 – 1,50)	1,0 (1,0-1,0)	1,000

Примітка:

- *p – рівень значимості, отриманий з використанням критеріїв Ст'юдента, або Манна-Уїтні залежно від передумов аналізу;*
- *" - " – у пацієнтів даної групи не було цього симптому;*
- *" * " - недостатньо даних для порівняння.*

Встановлено, що у пацієнтів з групи 2 достовірно довше спостерігались загальна слабкість ((11,0 (9,0-14,0) проти 9,0 (7,0 - 12,0), $p=0,001$) та аносмія ((7,0 (5,50-10,50) проти 5,0 (2,0 – 7,0), $p=0,043$), порівняно з групою 1. Водночас, пацієнти середнього віку достовірно довше мали скарги на діарею ((1,50 (1,0 – 2,25) проти 1,0 (0,75 – 1,0), $p=0,045$) та агевзію ($8,00\pm 0,94$ проти $4,13\pm 0,85$, $p=0,022$), порівняно з хворими похилого віку. Достовірної різниці у групах за тривалістю інших симптомів не спостерігалось.

Надалі, щоб з'ясувати дані щодо наявності у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 супутніх захворювань та порівняти їх у обох групах, було детально проаналізовано дані анамнезу життя усіх пацієнтів, результати клініко-лабораторних та інструментальних обстежень, а також заключення консультацій суміжних спеціалістів. Оцінювання проводилось як за групами захворювань, так і за окремими нозологіями.

Результати представлені на рисунку 3.3., а також в таблицях 3.2 та 3.3.



Рисунок 3.3 - Загальна характеристика досліджуваних вікових груп відповідно до наявності супутніх захворювань

Як представлено на рисунку 3.3 пацієнти похилого віку у 1,7 разів достовірно частіше хворіли на серцево-судинні захворювання ($p=0,000$). Проте захворювання шлунково-кишкового тракту ($p=0,767$), бронхо-легеневої ($p=0,741$), ендокринної ($p=0,127$) систем, захворювання нирок та сечовивідних шляхів ($p=0,385$), аутоімунні ($p=1,000$) та онкологічні ($p=1,000$) захворювання та хронічні захворювання вен ($p=0,589$) реєструвалися без достовірної різниці у групах.

Враховуючи отримані результати нами було окремо проаналізовано наявність хронічних серцево-судинних захворювань у групах. Результати представлено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Хронічні серцево-судинні захворювання у пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19 залежно від віку

Показник	Група 1 (n=68)	Група 2 (n=83)	p
Хронічні серцево-судинні захворювання (загалом)	34 (50,0%)	72 (86,7%)	0,000
Ішемічна хвороба серця	21 (30,9%)	61 (73,5%)	0,000
Гіпертонічна хвороба (1-3ст)	31 (45,6%)	67 (80,7%)	0,000
Гіпертонічна хвороба 1 ст	0 (0,0%)	1 (1,2%)	1,000
Гіпертонічна хвороба 2 ст	29 (42,6%)	55 (66,3%)	0,005
Гіпертонічна хвороба 3 ст	2 (2,9%)	11 (13,3%)	0,038
Хронічна серцева недостатність	8 (11,8%)	34 (41,0%)	0,000
Порушення ритму та провідності	6 (8,8%)	20 (24,1%)	0,013

Примітка: p – рівень значимості, отриманий з використанням точного тесту Фішера, або критерію χ^2 залежно від передумов аналізу

Встановлено, що у пацієнтів похилого віку у 2,8 разів частіше діагностувалась ішемічна хвороба серця ($p=0,000$), у 1,8 разів - гіпертонічна хвороба загалом ($p=0,000$) та у 3,5 рази – хронічна серцева недостатність ($p=0,000$), порівняно із групою пацієнтів середнього віку. Хворі похилого віку у 1,6 разів достовірно частіше мали гіпертонічну хворобу 2 ступеню ($p=0,005$) та у 4,6 разів – гіпертонічну хворобу 3 ступеню ($p=0,038$).

Надалі, з метою поглибленого дослідження коморбідних станів серед пацієнтів із коронавірусною хворобою відповідно до віку було проаналізовано наявність інших найбільш поширених супутніх захворювань.

Результати представлені в таблиці 3.3

Таблиця 3.3

**Інші супутні захворювання, що були виявлені у пацієнтів з
коронавірусною хворобою COVID-19 відповідно до віку, абс (%)**

Нозологія	Група 1 (n=68)	Група 2 (n=83)	p
Хронічний панкреатит	26 (38,2%)	39 (47,0%)	0,280
Хронічний холецистит	8 (11,8%)	16 (19,3%)	0,209
Виразкова хвороба шлунка	3 (4,4%)	9 (10,8%)	0,227
Хронічний гастрит	7 (10,3%)	7 (8,4%)	0,695
Неалкогольний стеатогепатит	19 (27,9%)	14 (16,9%)	0,101
Бронхіальна астма	0 (0,0%)	3 (3,6%)	0,252
Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)	4 (5,9%)	3 (3,6%)	0,701
Цукровий діабет II типу	9 (13,2%)	19 (22,9%)	0,129
Ожиріння I ст	24 (35,3 %)	25 (30,1%)	0,499
Ожиріння II ст	8 (11,8%)	11 (13,3%)	0,784
Ожиріння III ст	3 (4,4 %)	5 (6,0%)	0,730

Примітка: p – рівень значимості отриманий з використанням точного тесту Фішера, або критерію χ^2 залежно від передумов аналізу

Пацієнти обох вікових груп частіше мали в анамнезі хронічний панкреатит, хронічний холецистит, неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет II типу та ожиріння I-II ступеню, однак достовірної різниці між ними не спостерігалось.

Надалі нами було проведено порівняння розподілу пацієнтів за тяжкістю перебігу коронавірусної хвороби COVID-19. Отримані результати представлені на рисунку 3.4.

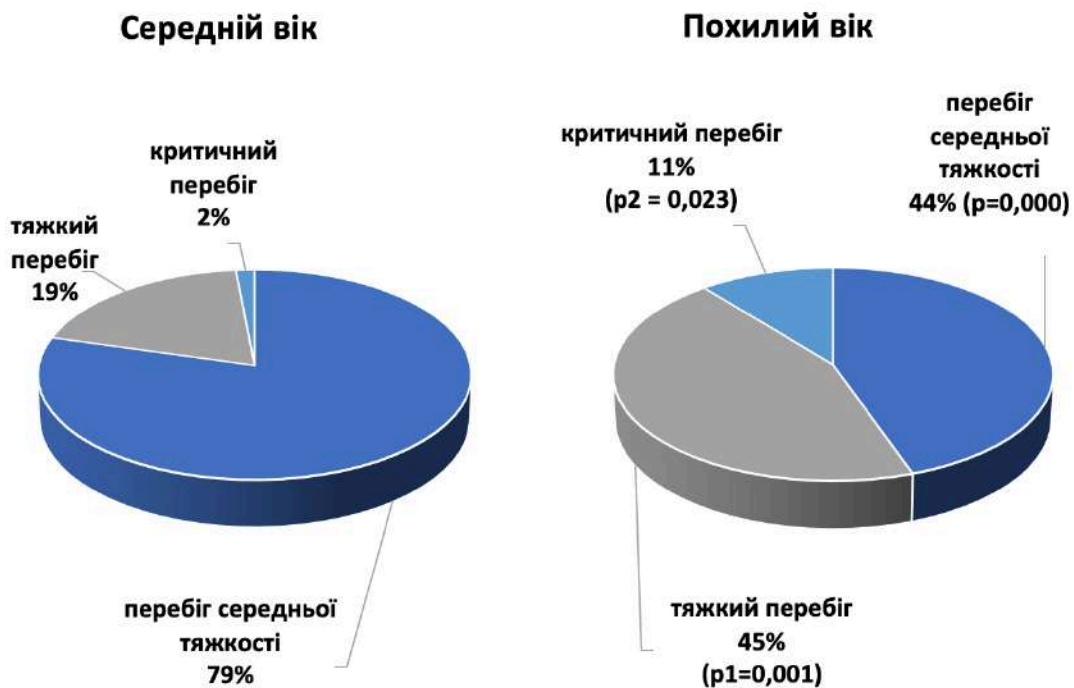


Рисунок 3.4 – Розподіл у групах за тяжкістю перебігу коронавірусної хвороби COVID-19

Примітка:

- *p* - рівень значимості за перебігом середньої тяжкості;
- *p₁* – рівень значимості за тяжким перебігом;
- *p₂* - рівень значимості за критичним перебігом.

Встановлено, що у пацієнтів середнього віку переважно спостерігався перебіг середньої тяжкості COVID-19 – у 79,4% осіб проти 44,6%, $p=0,000$, у той час як пацієнти похилого віку достовірно частіше мали тяжкий - 44,6% проти 19,1%, $p=0,001$ та критичний перебіг захворювання - 10,8% проти 1,5%, $p=0,023$. Загалом тяжкий + критичний перебіг частіше спостерігався у групі 2 (55,4% проти 20,6%, $p=0,000$).

При порівнянні тяжкості перебігу COVID-19 в обох вікових групах залежно від статі хворих, достовірної різниці не спостерігалось. Результати аналізу представлені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4.

Тяжкість перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 в залежності від статі

Ступінь тяжкості перебігу COVID-19	Група 1			Група 2		
	Чоловіки (n=34)	Жінки (n=34)	p ₁	Чоловіки (n=29)	Жінки (n=54)	p ₂
Середній, абс (%)	29 (85,3%)	25 (73,5%)	0,230	13 (44,8%)	24 (44,4%)	0,973
Тяжкий, абс (%)	5 (14,7%)	8 (23,6%)	0,355	12 (41,4%)	25 (46,3%)	0,667
Критичний, абс (%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)	1,000	4 (13,8%)	5 (9,3%)	0,713
Тяжкий + критичний, абс (%)	5 (14,7%)	9 (26,5%)	0,230	16 (55,2%)	30 (55,6%)	0,973

Примітка:

- p_1 – рівень значимості, отриманий із використанням критерію χ^2 між чоловіками та жінками у групі 1;
- p_2 – рівень значимості, отриманий із використанням критерію χ^2 між чоловіками та жінками у групі 2.

При порівнянні клініко-лабораторних змін на момент госпіталізації було визначено, що у пацієнтів похилого віку у 4,1 рази достовірно частіше спостерігався лейкоцитоз на момент госпіталізації (у 18,1% осіб проти 4,4%, $p = 0,011$), тоді як у хворих середнього віку достовірно частіше зустрічалась тромбоцитопенія при госпіталізації – у 5,4% осіб проти 0,0%, $p = 0,039$. У 1-й групі дещо частіше реєструвалась лейкопенія – у 25,0% проти 13,3%, $p = 0,065$. Всі інші показники гемограми не мали статистично значимої різниці у групах.

Частота реєстрації змін гематологічних показників відповідно до референтних значень у пацієнтів обох груп представлені на рисунку 3.5.

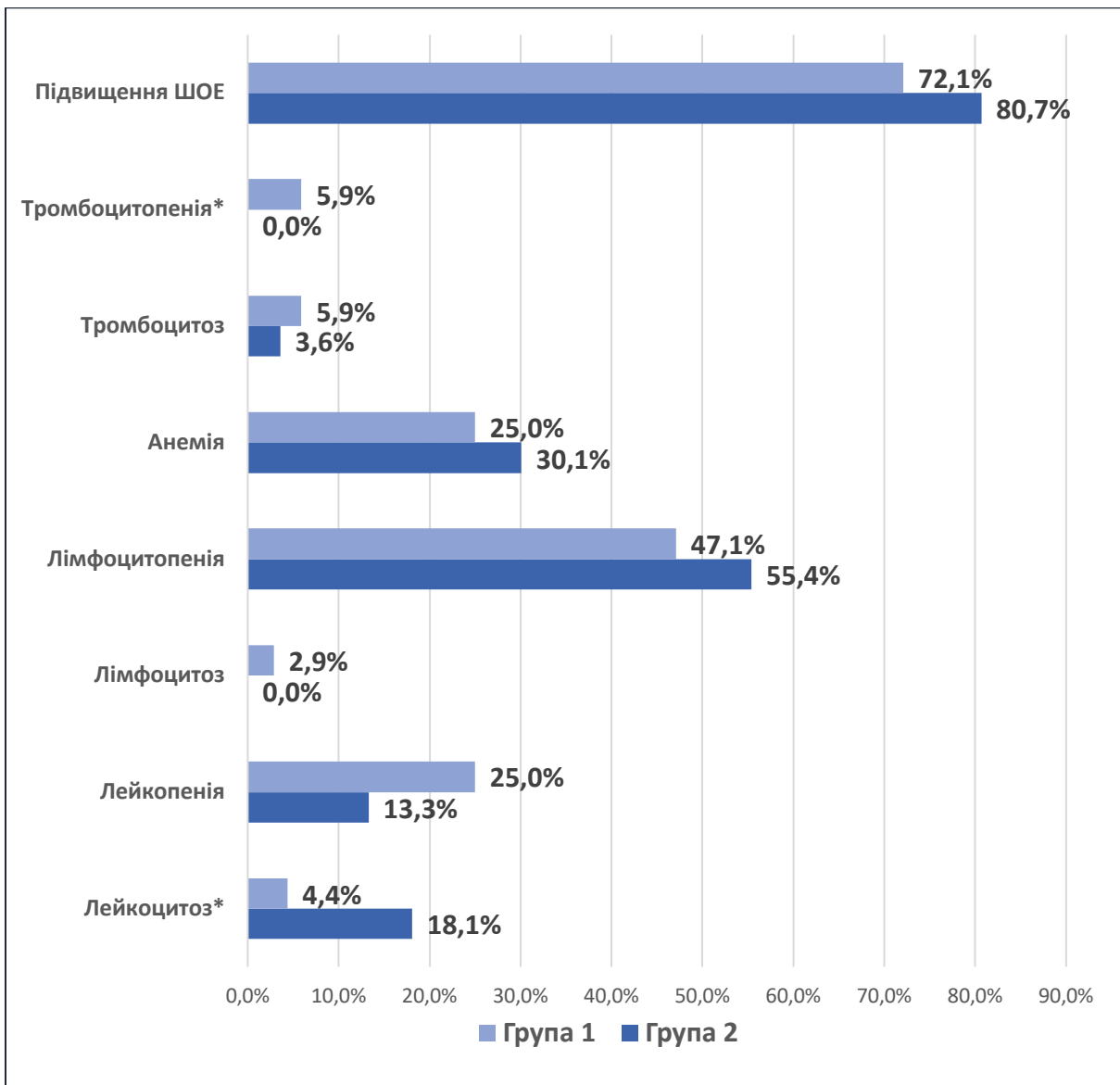


Рисунок 3.5 – Частота реєстрації змін гематологічних показників у пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19

Примітка: "" – $p < 0,05$*

Відповідно до даних індивідуального аналізу біохімічних показників у хворих похилого віку у 2,7 разів частіше спостерігалось підвищення рівня сечовини (43,9% проти 16,4% у групі 1, ($p = 0,000$), та у 1,4 рази - підвищення рівня АСТ (60,2% проти 42,6%, $p = 0,031$).

Відмінностей між показниками згортання крові та маркерами запалення не було (таблиця 3.5)

Таблиця 3.5.

Частота реєстрації змін показників біохімічного аналізу крові та показників згортання крові у пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19 на момент госпіталізації.

Показник	Група 1 (n=68)	Група 2 (n=83)	p
Підвищення АЛТ, абс (%)	28 (41,2%)	28 (33,7%)	0,346
Підвищення АСТ, абс (%)	29 (42,6%)	50 (60,2%)	0,031
Підвищення рівня креатиніну, абс (%)	29 (42,6%)	39 (47,0%)	0,594
Підвищення рівня загального білірубіну, абс (%)	1 (1,5%)	3 (3,6%)	0,628
Підвищення рівня сечовини вище ніж 7,5 ммоль/л, абс (%)	11 (16,4%)	36 (43,9%)	0,000
Підвищення протромбінового індексу вище норми (більше 110%)	12 (17,6%)	8 (9,6%)	0,149
Підвищення рівня фібриногену понад 4 г/ л	40 (58,8%)	58 (69,9%)	0,157
Підвищення Д-димеру (n=18)	2 (100,0% з 2)	16 (94,1% з 18)	1,000
Підвищення С-реактивного білка (n=83)	29 (76,3%)	34 (75,6%)	1,000

Примітка: p – рівень значимості отриманий з використанням точного тесту Фішера, або критерію χ^2 залежно від передумов аналізу.

Як представлено у таблиці 3.6, достовірна різниця за показниками гемограми між групами порівняння спостерігалась за рівнем еритроцитів ($4,65 \pm 0,08 \times 10^{12}/\text{л}$ у групі 1, проти $4,50 \pm 0,05 \times 10^{12}/\text{л}$ у групі 2, $p=0,039$), рівнем лейкоцитів ($5,2 (3,9 - 6,6) \times 10^9/\text{л}$ у групі 1 проти $5,7 (4,72 - 7,58) 10^9/\text{л}$ у групі 2, $p=0,012$). За показниками біохімічного аналізу крові та коагулограми відмінності були лише за рівнем сечовини ($4,5 (3,8 - 6,6)$ ммоль/л у групі 1 проти $6,9 (4,5 -$

10,3) ммоль/л у групі 2, $p=0,000$) та протромбінового індексу (94,0 (78,0 – 102,3)% у групі 1 проти 100,0 (88,0 – 108,0) у групі 2, $p=0,045$). Інші показники не мали статистично значимих відмінностей.

Таблиця 3.6.

**Показники гемограми, біохімічного аналізу крові, маркерів
запалення та коагулограми у пацієнтів з коронавірусною хворобою
COVID-19 на момент госпіталізації**

Показник	Група 1 (n=68)	Група 2 (n=83)	p
Еритроцити $\times 10^{12}/л$, $M \pm m$	4,65 \pm 0,08	4,50 \pm 0,05	0,039
Гемоглобін, г/л, Me (Q ₁ -Q ₃)	134,5 (123,0 – 147,0)	129,0 (119,0 -138,0)	0,136
Лейкоцити $\times 10^9/л$, Me (Q ₁ -Q ₃)	5,2 (3,9 – 6,6)	5,7 (4,72 – 7,58)	0,012
Лімфоцити, %, Me (Q ₁ -Q ₃)	16,0 (10,0 – 19,0)	12,0 (7,0-17,0)	0,069
Тромбоцити $\times 10^9/л$, Me (Q ₁ -Q ₃)	205,0 (179,0 – 246,5)	216,0 (186,0-240,0)	0,524
Білірубін загальний, мкмоль/л, Me (Q ₁ -Q ₃)	12,2 (10,4 – 13,8)	11,6 (10,0 – 13,1)	0,190
АЛТ, Од/л, Me (Q ₁ -Q ₃)	36,3 (24,7 – 51,3)	32,7 (32,1 – 47,5)	0,344
АСТ, Од/л, Me (Q ₁ -Q ₃)	38,1 (33,8 – 59,2)	45,5 (32,1 – 63,0)	0,229
Креатинін, мкмоль/л, Me (Q ₁ -Q ₃)	103,2 (87,0 – 116,0)	103,2 (88,8 -122,4)	0,562
Сечовина, ммоль/л, Me (Q ₁ -Q ₃)	4,5 (3,8 – 6,6)	6,9 (4,5 – 10,3)	0,000
Тимолова проба, Од, Me (Q ₁ -Q ₃)	1,4 (1,1 – 2,2)	1,5 (1,1 – 2,5)	0,447
Фібриноген, г/л, $M \pm m$	4,82 \pm 0,20	5,09 \pm 0,20	0,238
Протромбіновий індекс (ПТІ), %, Me (Q ₁ -Q ₃)	94,0 (78,0 – 102,3)	100,0 (88,0 – 108,0)	0,045

Д-димер, мкг FEU/мл, Ме (Q ₁ -Q ₃)	5,9 (1,9 – 5,9) (n=2)	8,9 (2,2 – 10,0) (n=17)	0,790
С-реактивний білок, мг/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	36,0 (7,5 - 48,0) (n=12)	48,0 (6,0 – 84,0) (n=24)	0,553
Прокальцитонін, нг/мл, Ме (Q ₁ -Q ₃)	0,1 (0,1 – 0,1) (n=1)	0,1 (0,1 - 0,27) (n=12)	0,383
ШОЕ, мм/год, Ме (Q ₁ -Q ₃)	24,5 (12,25 – 51,75)	36,0 (20,0 - 48,0)	0,193

Примітка: p – рівень значимості, отриманий з використанням критеріїв Ст'юдента, або Манна-Уїтні залежно від передумов аналізу

3.2. Характеристика пацієнтів різного віку в залежності від потреби у кисневій підтримці та ускладнень на тлі COVID-19

Найчастішою причиною госпіталізації до інфекційного відділення були пневмонія та киснева недостатність на тлі COVID-19. Пневмонію підтверджували на підставі даних оглядової рентгенографії легень (ОГК). Переважно, у пацієнтів обох груп спостерігалась двобічна пневмонія – у 76,5% осіб 1-ї групи та 83,1% 2-ї групи. Рідше фіксувалась однобічна пневмонія – у 23,5% осіб 1 групи та 15,7% групи 2.

Потреба у кисневій підтримці визначалась на підставі скарг пацієнта на задишку та утруднене дихання, змін кольору шкірних покривів та рівня сатурації SpO₂ (<90%). Загалом кисневої підтримки у 2,0 рази частіше потребували пацієнти похилого віку 75,9% проти 36,8% у групі середнього віку (p = 0,000).

Залежно від зниження рівня сатурації, госпіталізовані пацієнти отримували оксигенотерапію зволженим киснем за допомогою лицевих масок (з потоком кисню < 5 л/хв та > 5 л/хв) та апаратів для штучної вентиляції легень (ШВЛ) (інвазивна та неінвазивна підтримка).

Детальна характеристика груп відповідно до потреби у кисні та використаних типів кисневої підтримки наведена у таблиці 3.7

**Потреба у кисневій підтримці пацієнтів з коронавірусною хворобою
COVID-19 залежно від віку**

Показник	Група 1 (n=68)	Група 2 (n=83)	p
Потреба у кисневій підтримці загалом, абс (%)	25 (36,8%)	63 (75,9%)	0,000
Лицева маска з потоком кисню <5 л/хв., абс (%)	11 (16,2%)	26 (31,4%)	0,031
Лицева маска з потоком кисню >5 л/ хв., абс (%)	10 (14,7%)	19 (22,9%)	0,204
Неінвазивна ШВЛ, абс (%)	3 (4,4%)	10 (12,0%)	0,144
Інвазивна ШВЛ, абс (%)	1 (1,5%)	8 (9,6%)	0,042

Примітка: p – рівень значимості отриманий з використанням точного тесту Фішера, або критерію χ^2 залежно від передумов аналізу.

Як представлено у таблиці 3.7, пацієнти похилого віку достовірно частіше потребували кисневої підтримки з використанням лицевої маски з потоком кисню <5 л/хв – 31,3% проти 16,2% ($p = 0,031$) та частіше потребували інвазивної ШВЛ – 9,6% проти 1,5% ($p = 0,042$).

При порівнянні груп відповідно до потреби у використанні маски з високими потоками кисню та неінвазивної ШВЛ достовірної різниці у значеннях виявлено не було ($p = 0,204$ та $p = 0,144$ відповідно).

У значної частини пацієнтів з коронавірусною інфекцією спостерігались ускладнення у вигляді гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) – 22 особи, гідротораксу – 2 особи, гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) – 3 особи, тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) – 3 особи, гострої серцево-судинної недостатності (ГССН) – 9 осіб, гострої дихальної недостатності – 88 осіб.

Як представлено у таблиці 3.8, у пацієнтів похилого віку у 3,7 разів достовірно частіше спостерігався розвиток ГРДС ($p=0,010$), у 6,4 рази – ГССН ($p=0,042$) та у 2,0 рази – дихальна недостатність ($p=0,000$).

Таблиця 3.8

Ускладнення у госпіталізованих пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19

Ускладнення	Група 1 (n=68)	Група 2 (n=83)	p
ГРДС	4 (5,9%)	18 (21,7%)	0,010
Гідроторакс	1 (1,5%)	1 (1,2%)	1,000
ГПМК	1 (1,5%)	2 (2,4%)	1,000
ТЕЛА	1 (1,5%)	2 (2,4%)	1,000
ГССН	1 (1,5%)	8 (9,6%)	0,042
Дихальна недостатність	25 (36,8%)	63 (75,9%)	0,000

Примітка: p – рівень значимості отриманий з використанням точного тесту Фішера, або критерію χ^2 залежно від передумов аналізу.

У 42 пацієнтів було проведено бактеріологічний посів харкотиння на мікрофлору. Отримані результати наведені у таблиці 3.9

Таблиця 3.9

Результати бактеріологічного дослідження харкотиння у пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID 19 (n=42)

Збудник	Група 1 (n=22)	Група 2 (n=20)	p
<i>Staphilococcus hemoliticus</i>	1 (4,5%)	5 (25,5%)	0,087
<i>Streptococcus agalactica</i>	1 (4,5%)	0 (0,0%)	1,000
<i>Candida albicans</i>	14 (63,6%)	14 (70,0%)	0,662
<i>Enterococcus durans</i>	2 (9,1%)	0 (0,0%)	0,489
<i>Klebsiella pneumonia</i>	1 (4,5%)	1 (5,0%)	1,000

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0,0%)	1 (5,0%)	0,476
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (18,2%)	4 (20,0%)	1,000

Примітка: p – рівень значимості отриманий з використанням точного тесту Фішера, або критерію χ^2 залежно від передумов аналізу.

Як представлено у таблиці 3.9, у частини пацієнтів обох груп найчастіше з харкотиння виділялись *Streptococcus pneumoniae*, *Candida albicans* та *Staphylococcus hemolyticus*, але без достовірної різниці у групах.

Всього з 151 учасника дослідження померло 8 осіб. Серед померлих переважали люди віком старше 60 років (9,6% проти 1,5% з групи 1, $p=0,042$).

Висновки до розділу 3

1. Пацієнти похилого віку достовірно частіше були госпіталізовані з 8 по 14 добу від початку перших клінічних проявів (42,2% проти 26,5%, $p=0,044$).
2. У пацієнтів похилого віку достовірно частіше мали місце такі симптоми, як задишка - у 67,5% осіб проти 36,8%, ($p=0,000$) і нудота у 10,8% проти 1,5%, ($p=0,023$). Водночас пацієнти середнього віку значно частіше скаржились на головний біль (17,6% проти 7,2%, $p=0,049$). Значимої різниці при порівнянні інших симптомів між двома групами виявлено не було.
3. У пацієнтів похилого віку достовірно довше спостерігались загальна слабкість ((11,0 (9,0-14,0) проти 9,0 (7,0 - 12,0), $p=0,001$) та аносія ((7,0 (5,50-10,50) проти 5,0 (2,0 – 7,0), $p=0,043$), тоді як пацієнти середнього віку достовірно довше мали скарги на діарею ((1,50 (1,0 – 2,25) проти 1,0 (0,75 – 1,0), $p=0,045$) та агевзію ($8,00\pm 0,94$ проти $4,13\pm 0,85$, $p=0,022$);
4. Пацієнти похилого віку у 1,7 разів частіше хворіли на серцево-судинні захворювання ($p=0,000$). Зокрема у них у 2,8 разів частіше діагностувалась ішемічна хвороба серця ($p=0,000$), у 1,8 разів - гіпертонічна хвороба загалом ($p=0,000$) та у 3,5 рази – хронічна серцева недостатність ($p=0,000$), порівняно із групою середнього віку. Хворі похилого віку у 1,6 разів

- достовірно частіше мали гіпертонічну хворобу 2 ступеню ($p=0,005$) та у 4,6 разів – гіпертонічну хворобу 3 ступеню ($p=0,038$);
5. У пацієнтів середнього віку переважно спостерігався перебіг середньої тяжкості COVID-19 – у 79,4% осіб проти 44,6%, $p=0,000$, у той час як пацієнти похилого віку достовірно частіше мали тяжкий - 44,6% проти 19,1%, $p=0,001$ та критичний перебіг захворювання - 10,8% проти 1,5%, $p=0,023$. Загалом тяжкий + критичний перебіг частіше спостерігався у групі 2 (55,4% проти 20,6%, $p=0,000$);
 6. У пацієнтів похилого віку у 4,1 рази достовірно частіше спостерігався лейкоцитоз на момент госпіталізації (у 18,1% осіб проти 4,4%, $p = 0,011$), тоді як у хворих середнього віку достовірно частіше зустрічалась тромбоцитопенія при госпіталізації – у 5,4% осіб проти 0,0%, $p = 0,039$;
 7. У хворих похилого віку у 2,7 разів частіше спостерігалось підвищення рівня сечовини (43,9% проти 16,4% у групі 1, ($p = 0,000$), та у 1,4 рази - підвищення рівня АСТ (60,2% проти 42,6%, $p = 0,031$). Відмінностей між показниками згортання крові та маркерами запалення не було;
 8. Достовірна різниця за показниками гемограми між групами порівняння спостерігалась за рівнем еритроцитів ($4,65 \pm 0,08 \times 10^{12}/л$ у групі похилого віку, проти $4,50 \pm 0,05 \times 10^{12}/л$ у групі середнього віку, $p=0,039$), рівнем лейкоцитів ($5,2 (3,9 - 6,6) \times 10^9/л$ у групі похилого віку проти $5,7 (4,72 - 7,58) 10^9/л$ у групі середнього віку, $p=0,012$). За показниками біохімічного аналізу крові та коагулограми відмінності були лише за рівнем сечовини ($4,5 (3,8 - 6,6)$ ммоль/л у групі похилого віку проти $6,9 (4,5 - 10,3)$ ммоль/л у групі середнього віку, $p=0,000$) та протромбінового індексу ($94,0 (78,0 - 102,3)\%$) у групі похилого віку проти $100,0 (88,0 - 108,0)$ у групі середнього віку, $p=0,045$).
 9. Найчастішою причиною госпіталізації до інфекційного відділення були пневмонія та киснева недостатність на тлі COVID-19. Загалом кисневої підтримки у 2,0 рази частіше потребували пацієнти похилого віку 75,9% проти 36,8% у групі середнього віку ($p = 0,000$).

10. Пацієнти похилого віку достовірно частіше потребували кисневої підтримки з використанням лицевої маски з потоком кисню <5 л/хв – 31,3% проти 16,2%, $p = 0,031$ та частіше потребували інвазивної ШВЛ – 9,6% проти 1,5%, $p = 0,042$.
11. У пацієнтів похилого віку у 3,7 разів достовірно частіше спостерігався розвиток ГРДС ($p=0,010$), у 6,4 рази – ГССН ($p=0,042$) та у 2,0 рази – дихальна недостатність ($p=0,000$).
12. Серед померлих переважали люди похилого віку (9,6% проти 1,5% у групі середнього віку, $p=0,042$).

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора: [96, 191, 193, 194, 195, 196]

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ A1166C (RS5186) ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНГІОТЕНЗИНУ II ПЕРШОГО ТИПУ (*AT1R*) НА ТЯЖКІСТЬ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19

4.1. Поширеність та характеристика розподілу алелей гена рецептора ангіотензину II типу 1 (*AT1R*) у пацієнтів з COVID-19

Літературні дані свідчать про те, що поліморфізм A1166C (rs5186) гена рецептора ангіотензину II типу 1 (*AT1R*) здатний впливати на перебіг різних захворювань [158, 171, 173, 175, 176, 177].

У ході дослідження було проведено молекулярно-генетичне обстеження 151 пацієнта з коронавірусною хворобою COVID-19 на визначення поліморфізму A1166C (rs5186) гена *AT1R*.

Контрольна група складалась із 82 практично здорових осіб.

Першим етапом дослідження стало вивчення розподілу генотипів гена *AT1R*, поширеності поліморфного варіанту A1166C (rs5186) гена *AT1R* та перевірка на відповідність рівновазі Гарді – Вайнберга (HWE) у групі хворих на COVID-19 та групі контролю (таблиця 4.1). Також було проаналізовано дані на сайті Національного центру біотехнологічної інформації (NCBI – The National Center for Biotechnology Information) стосовно поширеності частот алелей А і С поліморфного варіанту A1166C (rs5186) гена *AT1R* (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs5186/#frequency_tab).

Встановлено, що глобальна частота для алелі А поліморфного варіанту A1166C (rs5186) гена *AT1R* склала 0,726, для алелі С - 0,274 відповідно. Для європейської популяції ці показники мали схоже значення: частота алелі А склала 0,705, проти 0,295 для алелі С. Такий розподіл значно відрізнявся від отриманої нами частоти розподілу алелей серед мешканців Полтавської області: як у групі пацієнтів з COVID-19, так і у групі контролю, зустрічальність алелі А

була нижчою за глобальну та європейську (0,616 для групи хворих, і 0,683 для групи контролю), тоді як зустрічальність алелі С, відповідно, була вищою (0,384 для групи хворих та 0,317 для групи контролю).

Таблиця 4.1

Аналіз розподілу частот генотипів і алелей поліморфного варіанту A1166C (rs5186) гена AT1R у пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19 та осіб із групи контролю

Вибірка	Генотип	N.O, абс, (%)	N.E, абс, (%)	HWE, χ^2 d. f.=1	Частота алелей	H_{obs} ,	H_{exp}	F
Пацієнти з COVID-19 (n=151)	AA	58 (38,4)	57,3 (37,9)	0,061 (p=0,803)	A=0,616 C=0,384	0,464	0,473	-0,020
	AC	70 (46,4)	71,5 (47,3)					
	CC	23 (15,2)	22,2 (14,8)					
Контрольна група (n=82)	AA	42 (51,2)	38,2 (46,7)	3,669 (p=0,055)	A=0,683 C=0,317	0,341	0,433	-0,212
	AC	28 (34,1)	35,6 (43,3)					
	CC	12 (14,7)	8,2 (10,0)					

Примітка:

- N.O. – частоти спостережуваних (фактичних) генотипів;
- N.E. – очікувані частоти генотипів;
- критерій χ^2 використаний для оцінки відповідності розподілу генотипів рівновазі HWE;
- d. f. – число ступенів свободи;
- H_{obs} - спостережувана (фактична) гетерозиготність,
- H_{exp} – очікувана гетерозиготність;
- F – коефіцієнт інбридингу.

Як представлено у таблиці 4.1., розподіл генотипів у загальній групі хворих на COVID-19 (n=151) був наступним: 38,4% склали хворі, які мали "дикий" гомозиготний генотип AA, 46,4% осіб мали гетерозиготний генотип з

"мутантною" алеллю С - АС, і лише у 15,2% хворих спостерігався гомозиготний генотип за алеллю С – СС.

У групі популяційного контролю (n=82) спостерігався наступний розподіл генотипів: 51,2% осіб мали гомозиготний генотип АА, 34,1% - гетерозиготний генотип АС та 14,7% - гомозиготний СС.

При підрахунку очікуваної частоти генотипів для групи пацієнтів з COVID-19 було встановлено, що N.E для генотипу АА склала 37,9%, для генотипу АС – 47,3% та для генотипу СС – 14,8%. Даний розподіл у групі відповідав очікуваному при рівновазі Гарді – Вайнберга (χ^2 - 0,061, p=0,803).

Розрахунок очікуваної частоти генотипів серед практично здорових осіб був наступним: що N.E для генотипу АА склала 46,7%, для генотипу АС – 43,3% та для генотипу СС – 10,0%. Такий розподіл також відповідав очікуваному при рівновазі Гарді – Вайнберга (χ^2 - 3, 669, p=0,055).

Аналізуючи нормоване відхилення спостережуваної (фактичної) гетерозиготності (H_{obs}) від очікуваної (H_{exp}), було встановлено, що коефіцієнт інбридингу (F) для обох груп склав менше 0, що відображає наявність невеликої недостатності гетерозигот для групи пацієнтів з COVID-19 (F= - 0,020), та більш вираженої для осіб з групи популяційного контролю (F = - 0,212).

4.2. Особливості клінічного перебігу COVID-19 у осіб з поліморфізмом гена *AT1R*

Надалі, з метою визначення впливу поліморфізму А1166С гена *AT1R* на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 та аналізу особливостей клінічного перебігу, усі хворі (n=151) були розподілені на 2 групи в залежності від носійства алелю 1166С:

1. Пацієнти з генотипом АА (n=58).
2. Пацієнти, що мали один із генотипів - АС, або СС (комбінований генотип АС+СС) (n= 93).

Досліджувані групи хворих були співставними за статтю ($p=0,684$) (рисунок 4.1.).

За середнім віком група контролю виявилася молодшою як від групи з генотипом AA ($p=0,025$), так і від групи AC+CC ($p=0,018$). Більш детальна демографічна характеристика загальної групи і групи контролю наведена у розділі 2.

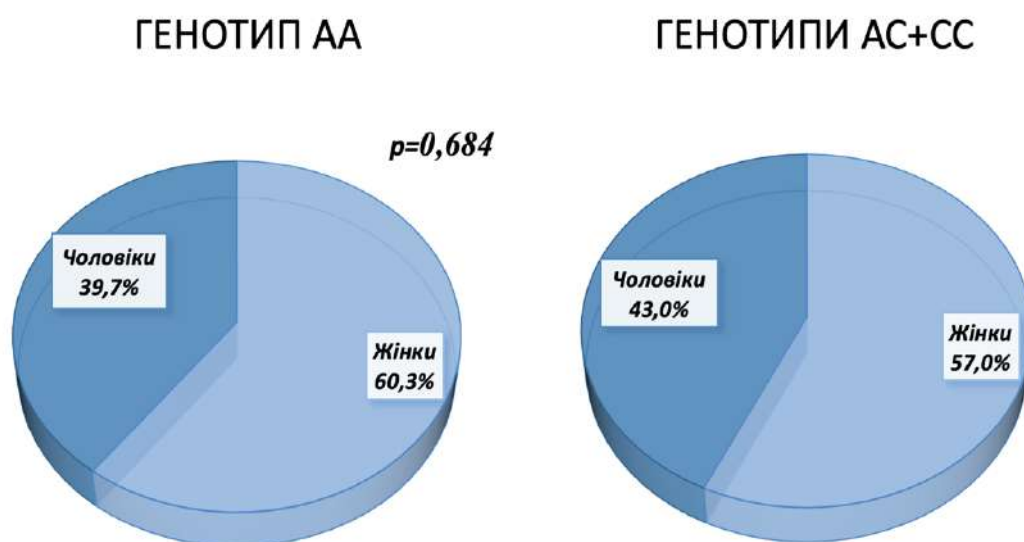


Рисунок 4.1 – Характеристика досліджуваних груп хворих на коронавірусну хворобу COVID-19 відповідно до статі та поліморфного варіанту гена *AT1R*.

Примітка: p - рівень значимості, отриманий із використанням критерію χ^2 .

Нами було проаналізовано 24 основні симптоми, які спостерігались у пацієнтів з COVID-19 в залежності від генотипу. Встановлено, що на момент госпіталізації пацієнти із обох груп переважно скаржились на загальну слабкість ($p=0,087$), лихоманку ($p=1,000$), кашель ($p=0,537$), швидку втомлюваність ($p=0,242$), зниження апетиту ($p=0,406$) та задишку ($p=0,296$).

Рідше пацієнти скаржились на біль у горлі ($p=1,000$), виділення мокротиння з домішками крові ($p=1,000$), біль за грудиною ($p=0,606$), артралгію ($p=1,000$), міалгію ($p=0,251$), запаморочення ($p=1,000$), печіння в очах ($p=0,384$), агевзію

($p=0,711$), аносмію ($p=0,742$), кон'юктивіт ($p=0,384$), лому в тілі ($p=0,146$), нудоту ($p=0,184$), блювання ($p=0,429$), ринорею ($p=0,384$), закладеність носа ($p=1,000$), діарею ($p=1,000$) та біль у животі ($p=0,638$).

Достовірної різниці за симптомами у групах не спостерігалось.

Найбільш часті симптоми представлені на рисунку 4.2.

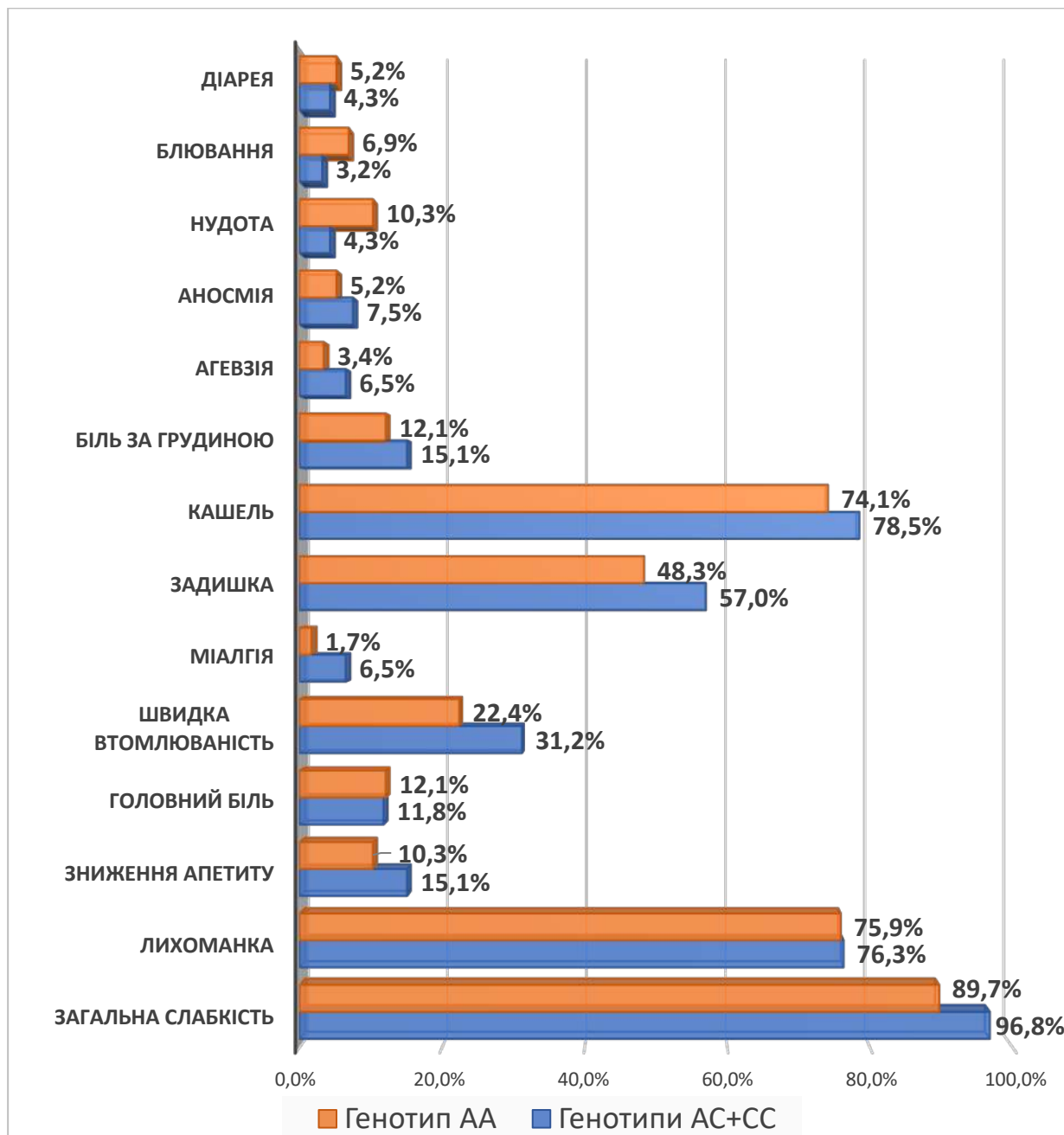


Рисунок 4.2 – Порівняльна характеристика основних симптомів коронавірусної хвороби COVID-19 в залежності від генотипу поліморфного варіанту гена *AT1R* (rs5186)

Надалі нами було проаналізовано тривалість кожного симптому від моменту госпіталізації в залежності від варіантів генотипу.

Результати представлені у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2.

Характеристика симптомів коронавірусної хвороби COVID-19 за тривалістю від моменту госпіталізації, днів

Симптом	Генотип AA (n=58)	Генотипи AC+CC (n=93)	p
Загальна слабкість, Me (Q ₁ -Q ₃)	11,0 (8,0 – 13,0)	10,0 (7,0 – 13,0)	0,637
Лихоманка, Me (Q ₁ -Q ₃)	3,0 (2,0 – 4,0)	3,0 (2,0 – 4,0)	0,753
Зниження апетиту, Me (Q ₁ -Q ₃)	2,0 (1,0 – 3,0)	2,5 (1,0 – 4,0)	0,159
Головний біль, Me (Q ₁ -Q ₃)	2,0 (1,0 – 3,75)	2,5 (1,0 – 5,0)	0,394
Швидка втомлюваність, Me (Q ₁ -Q ₃)	6,0 (3,0 – 8,0)	6,0 (4,0 – 12,0)	0,330
Міалгія, Me (Q ₁ -Q ₃)	1,00 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 2,0)	0,545
Артралгія, Me (Q ₁ -Q ₃)	1,00 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,000
Біль в горлі, Me (Q ₁ -Q ₃)	1,0 (1,0 – 3,0)	1,0 (1,0 – 1,0)	0,255
Задишка, Me (Q ₁ -Q ₃)	6,0 (2,5 – 8,5)	8,0 (4,0 – 11,0)	0,010
Кашель, Me (Q ₁ -Q ₃)	8,0 (7,0 – 10,0)	9,0 (7,0 – 12,0)	0,017
Мокрота з кров'ю, Me (Q ₁ -Q ₃)	1,00 (1,0 – 1,0)	3,0 (2,0 – 3,0)	0,018
Біль за грудиною, Me (Q ₁ -Q ₃)	1,0 (1,0 – 3,0)	1,0 (1,0 – 4,75)	0,618
Запаморочення, Me (Q ₁ -Q ₃)	1,0 (1,0 – 2,0)	1,0 (1,0 - 2,0)	0,576
Печіння в очах, Me (Q ₁ -Q ₃)	2,50 (1,0 – 3,5)	-	*
Агевзія, M ±m	6,00 ± 1,57	5,29 ± 0,83	0,666
Аносмія, Me (Q ₁ -Q ₃)	7,0 (3,0 – 10,0)	6,0 (4,0 – 7,5)	0,749
Кон'юнктивіт, Me (Q ₁ -Q ₃)	6,0 (6,0-6,0)	-	*
Ломота в тілі, Me (Q ₁ -Q ₃)	4,00 (1,0 – 4,0)	2,00 (2,0 – 2,0)	1,000
Нудота, Me (Q ₁ -Q ₃)	1,0 (1,0 – 2,0)	1,0 (1,0 – 2,0)	0,386
Блювання, Me (Q ₁ -Q ₃)	1,0 (1,0 – 2,5)	1,5 (1,0 – 2,75)	0,786

Ринорея, Ме (Q ₁ -Q ₃)	1,0 (1,0 – 1,0)	-	*
Закладеність носа, Ме (Q ₁ -Q ₃)	1,00 (1,0 – 1,0)	3,00 (2,0 – 3,0)	0,102
Діарея, Ме (Q ₁ -Q ₃)	1,0 (1,0 – 1,0)	1,0 (1,0 – 2,0)	1,000
Біль в животі, Ме (Q ₁ -Q ₃)	6,00 (1,0 – 6,0)	1,0 (1,0 -1,0)	0,519

Примітка:

- *p* – рівень значимості, отриманий з використанням критеріїв Ст'юдента, або Манна-Уїтні залежно від передумов аналізу;
- " - " – у пацієнтів даної групи не було цього симптому;
- " * " - не достатньо даних для порівняння.

Встановлено, що у пацієнтів з комбінованим генотипом АС+СС достовірно довше спостерігались задишка ((8,0 (4,0 – 11,0) днів проти 6,0 (2,5 – 8,5) днів, $p=0,010$), кашель (9,0 (7,0 – 12,0) днів проти 8,0 (7,0 – 10,0), $p=0,017$) та виділення мокротиння з домішками крові (3,0 (2,0 – 3,0) днів проти 1,00 (1,0 – 1,0), $p=0,018$), порівняно з хворими з генотипом АА. Значимої різниці між тривалістю інших симптомів не було.

На підставі даних анамнезу життя пацієнтів, клініко-лабораторних та інструментальних обстежень, а також консультацій суміжних спеціалістів було порівняльний аналіз наявності хронічних супутніх захворювань у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 відповідно до генотипу поліморфного варіанту гена *AT1R* (rs5186).

Як представлено на рисунку 4.3, пацієнти з комбінованим генотипом АС+СС у 1,3 рази достовірно частіше мали захворювання шлунково-кишкового тракту (67,7% проти 51,7%, $p=0,049$) порівняно з хворими з генотипом АА.

Проте серцево-судинні захворювання ($p=0,174$), захворювання бронхолегеневої ($p=0,090$), ендокринної ($p=0,403$) систем, захворювання нирок та сечовивідних шляхів ($p=0,372$), аутоімунні ($p=1,000$) та онкологічні ($p=1,000$) захворювання та хронічні захворювання вен ($p=1,000$) реєструвалися без достовірної різниці у групах.



Рисунок 4.3 - Порівняльна характеристика основних груп супутніх захворювань у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 відповідно до генотипу поліморфного варіанту гена *AT1R* (rs5186).

Надалі було проведено поглиблений аналіз супутніх захворювань у пацієнтів відповідно до генотипу поліморфного варіанту гена *AT1R* (rs5186).

Як представлено в таблиці 4.3, пацієнти обох груп часто мали в анамнезі ішемічну хворобу серця, гіпертонічну хворобу 2 ступеню, хронічну серцеву недостатність, хронічний панкреатит, цукровий діабет II типу та ожиріння I-II ступеню. Значно рідше зустрічались бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень, виразкова хвороба шлунка та ожиріння III ступеню.

Однак, достовірної різниці у групах за генотипами не спостерігалось.

Таблиця 4.3.

Детальний аналіз супутніх захворювань у госпіталізованих пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19 відповідно до генотипу поліморфного варіанту гена *AT1R* (rs5186).

Нозологія	Генотип AA (n=58)	Генотипи AC+CC (n=93)	p
Ішемічна хвороба серця	30 (51,7%)	52 (55,9%)	0,615
Гіпертонічна хвороба	37 (63,8%)	61 (65,6%)	0,822
Гіпертонічна хвороба 1 ст	1 (1,7%)	0 (0,0%)	0,384
Гіпертонічна хвороба 2 ст	29 (50,0%)	56 (60,2%)	0,218
Гіпертонічна хвороба 3 ст	8 (13,8%)	5 (5,4%)	0,073
Хронічна серцева недостатність	12 (20,7%)	30 (32,3%)	0,123
Порушення ритму та провідності серця	8 (13,8%)	18 (19,4%)	0,507
Хронічний панкреатит	21 (36,2%)	44 (47,3%)	0,180
Хронічний холецистит	12 (20,7%)	12 (12,9%)	0,203
Виразкова хвороба шлунка	2 (3,4%)	10 (10,8%)	0,131
Хронічний гастрит	2 (3,4%)	12 (12,9%)	0,081
Неалкогольний стеатогепатит	8 (13,8%)	25 (26,9%)	0,058
Бронхіальна астма	0 (0,0%)	3 (3,2%)	0,286
Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)	1 (1,7%)	6 (6,5%)	0,251
Цукровий діабет II типу	8 (13,8%)	20 (21,%)	0,236
Ожиріння I ст	17 (29,3%)	32 (34,4%)	0,515
Ожиріння II ст	10 (17,2%)	9 (9,7%)	0,173
Ожиріння III ст	1(1,7%)	7 (7,5%)	0,154

Примітка: p – рівень значимості отриманий з використанням точного тесту Фішера, або критерію χ^2 залежно від передумов аналізу.

4.3. Вплив поліморфізму гена *AT1R* на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби COVID-19

Аналіз за тяжкістю перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 показав, що пацієнти з генотипом AA достовірно частіше були госпіталізовані до стаціонару з перебігом середньої тяжкості (72,4% проти 52,7%, $p=0,016$), тоді як у хворих з генотипами AC+CC достовірно частіше мали місце тяжкий + критичний перебіг. Це може свідчити про вплив алелі 1166C на тяжкість перебігу хвороби та вищу вірогідність госпіталізації у стаціонар пацієнтів із COVID-19. Результати представлені у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Тяжкість перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 в залежності від розподілу генотипів поліморфного варіанту гена *AT1R* (rs5186)

Тяжкість перебігу COVID-19	Генотип AA (n=58)	Генотипи AC+CC (n=93)	p
Середньотяжкий, абс (%)	42 (72,4%)	49 (52,7%)	0,016
Тяжкий перебіг, абс (%)	14 (24,1%)	36 (38,7%)	0,064
Критичний перебіг, абс (%)	2 (3,4 %)	8 (8,6 %)	0,215
Тяжкий + критичний перебіг, абс (%)	16 (27,6%)	44 (47,3%)	0,016

Примітка: p – рівень значимості отриманий з використанням точного тесту Фішера, або критерію χ^2 залежно від передумов аналізу.

У подальшому, було проведено порівняльний аналіз клініко-лабораторних даних за показниками гемограми, біохімічного аналізу крові та коагулограми, а також потребою у кисневій підтримці (результати представлені на рисунку 4.4, а також в таблицях 4.5 та 4.6).

Як представлено на рисунку 4.4, у пацієнтів обох груп відмічались відхилення показників гемограми відносно референтних значень, такі як лейкоцитоз ($p=0,965$), лейкопенія ($p=0,916$), лімфоцитоз ($p=1,000$),

лімфоцитопенія ($p=0,255$), анемія ($p=0,486$), тромбоцитоз ($p=0,708$), тромбоцитопенія ($p=1,000$), підвищення ШОЕ ($p=0,333$), однак достовірної різниці між ними не спостерігалось.

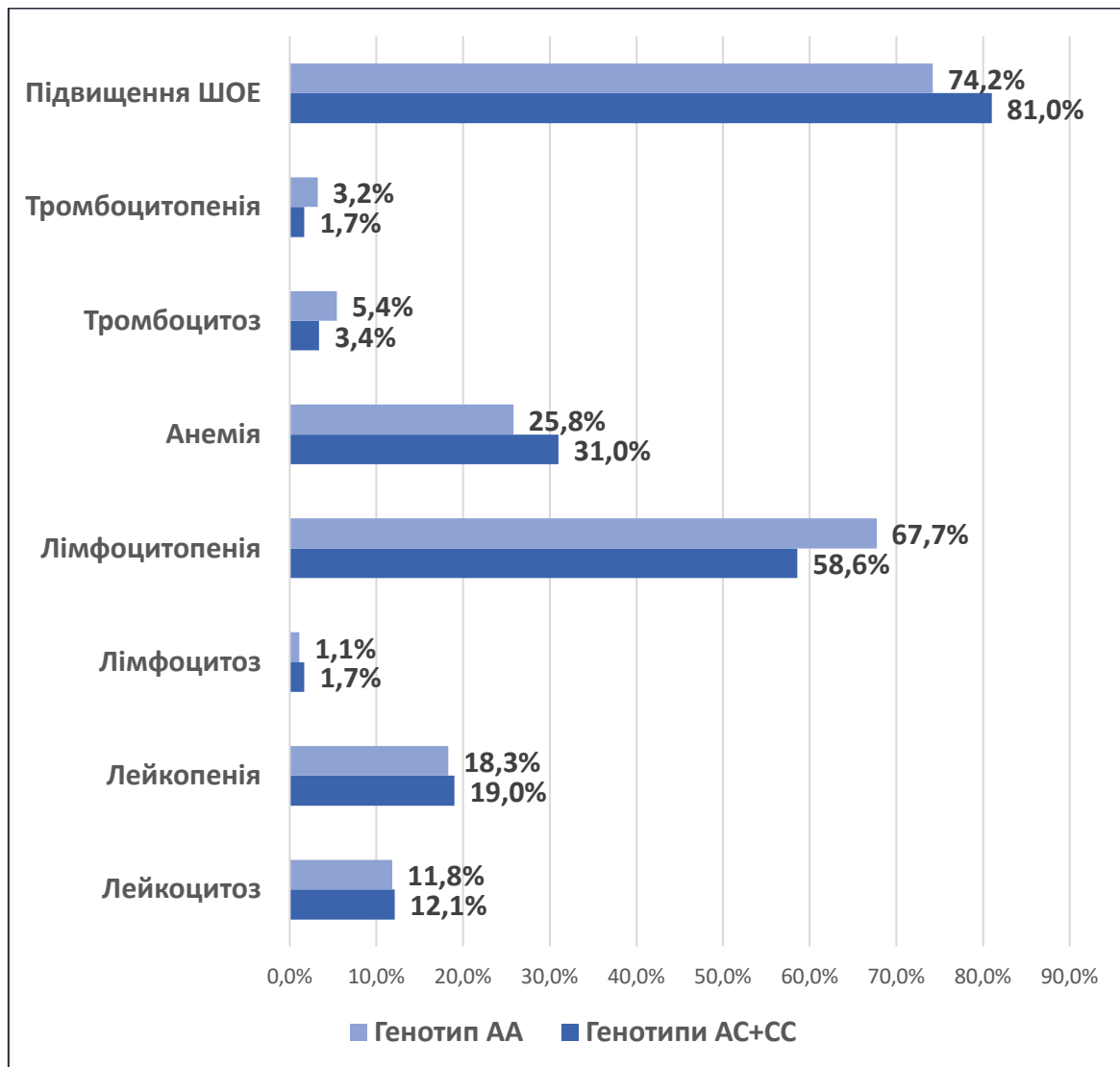


Рисунок 4.4 – Частота реєстрації змін гематологічних показників у пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19 в залежності від розподілу генотипів поліморфного варіанту гена *AT1R* (rs5186).

У таблиці 4.5. представлено зміни показників біохімічного аналізу крові та показників згортання крові у пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19 на момент госпіталізації. У пацієнтів з комбінованим генотипом AC+CC децю частіше спостерігались підвищення рівня АЛТ та АСТ, фібриногену та С-

реактивного білка, однак це не мало статистично значимої різниці, порівняно з групою з генотипом АА.

Таблиця 4.5

Частота реєстрації змін показників біохімічного аналізу крові та показників згортання крові у пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19 на момент госпіталізації.

Показник	Генотип АА (n=58)	Генотипи АС+СС (n=93)	p
Підвищення рівня АЛТ, абс (%)	18 (31,0%)	38 (40,9%)	0,224
Підвищення рівня АСТ, абс (%)	28 (48,3%)	51 (54,8%)	0,432
Підвищення рівня креатиніну, абс (%)	30 (51,7%)	38 (40,9%)	0,192
Підвищення рівня загального білірубіну, абс (%)	1 (1,7%)	3 (3,2%)	1,000
Підвищення рівня сечовини вище ніж 7,5 ммоль/л, абс (%)	18 (31,6%)	29 (31,5%)	0,994
Підвищення рівня протромбінового індексу (ПТІ) вище ніж 110%, абс (%)	7 (12,1%)	13 (14,0%)	0,736
Підвищення рівня фібриногену понад 4 г/ л, абс (%)	35 (60,3%)	63 (67,7%)	0,354
Підвищення рівня С-реактивного білка (n=83), абс (%)	19 (67,9%)	44 (80,0%)	0,221
Підвищення Д-димеру (n=18), абс (%)	5 (100,0%)	13 (92,9%)	0,539

Примітка: p – рівень значимості отриманий з використанням точного тесту Фішера, або критерію χ^2 залежно від передумов аналізу.

У показниках гемограми, біохімічного аналізу крові та коагулограми у пацієнтів з обох груп спостерігались значні відхилення від референтних значень.

Так у групі з генотипами АС+СС рівень лімфоцитів становив 13,0 (7,0 – 18,0) %, Ме (Q₁-Q₃), рівень фібриногену - 5,02 ± 0,17 г/л, М ±m, рівень ШОЕ - 30,0 (14,5 – 52,0) мм/год, Ме (Q₁-Q₃), хоча достовірної різниці у порівнянні з генотипом АА не було. В обох групах мало місце значне підвищення рівня С-реактивного білка та Д-димера. Ці дані представлені у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6.

Показники гемограми, біохімічного аналізу крові та коагулограми у пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19 на момент госпіталізації.

Показник	Генотип АА (n=58)	Генотипи АС+СС (n=93)	p
Еритроцити ×10 ¹² /л, М ±m	4,57 ± 0,09	4,49 ± 0,05	0,880
Гемоглобін, г/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	132,5 (117,7 – 141,0)	132,0 (122,5 – 142,5)	0,874
Лейкоцити× 10 ⁹ /л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	5,73 (4,3 – 7,15)	5,4 (4,3 – 7,2)	0,921
Лімфоцити, %, Ме (Q ₁ -Q ₃)	16,0 (8,75 – 19,0)	13,0 (7,0 – 18,0)	0,262
Тромбоцити× 10 ⁹ /л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	209,5 (186,7 – 246,5)	210,0 (178,0 – 240,0)	0,649
Білірубін загальний, мкмоль/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	11,6 (10,1 – 13,8)	12,0 (10,1 – 13,1)	0,870
АЛТ, Од/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	31,4 (23,5 – 46,7)	35,1 (25,3 – 51,3)	0,381
АСТ, Од/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	40,8 (32,2 – 58,3)	43,8 (33,6 – 63,1)	0,442
Креатинін, мкмоль/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	100,0 (85,8 – 124,4)	105,2 (89,2 – 116,0)	0,856
Сечовина, ммоль/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	6,0 (4,1 – 9,3)	6,0 (4,1 – 8,2)	0,740
Тимолова проба, Од, Ме (Q ₁ -Q ₃)	1,7 (1,1 -2,2)	1,4 (1,1 – 2,2)	0,447

Фібриноген, г/л, $M \pm m$	4,88 ± 0,25	5,02 ± 0,17	0,443
Протромбіновий індекс (ПТИ), %, Me (Q ₁ -Q ₃)	94,0 (85,7 – 100,5)	97,5 (81,6 – 108,0)	0,688
С-реактивний білок, мг/л, Me (Q ₁ -Q ₃)	48,0 (6,0 – 48,0)	48,0 (6,0 – 96,0)	0,636
Д-димер, мкг FEU/мл, Me (Q ₁ -Q ₃)	10,0 (2,35 – 10,0)	7,57 (1,72 -10,0)	0,265
Прокальцитонін, нг/мл, Me (Q ₁ -Q ₃)	0,1 (0,1 – 0,1)	0,1 (0,1 – 0,3)	0,713
ШОЕ, мм/год, Me (Q ₁ -Q ₃)	29,5 (16,0 – 43,5)	30,0 (14,5 – 52,0)	0,647

Примітка: p – рівень значимості, отриманий з використанням критеріїв Ст'юдента, або Манна-Уїтні залежно від передумов аналізу.

При проведенні порівняльного аналізу потреби пацієнтів з COVID-19 у кисневій підтримці було встановлено, що хворі з комбінованим генотипом AC+CC у 1,5 рази достовірно частіше потребували оксигенотерапії (67,7%), по відношенню до пацієнтів з генотипом AA (44,8%), $p=0,005$. Також вони у 1,7 разів частіше знаходились на кисневій підтримці з використанням лицевої маски загалом (52,7% проти 31,0%, $p=0,009$), і з тенденцією до достовірності частіше потребували кисневої підтримки на високих (більше 5 л/хв) потоках кисню ($p=0,058$) (таблиця 4.7).

Таблиця 4.7

Порівняльна характеристика пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19 відповідно до генотипу поліморфного варіанту гена *AT1R* (rs5186) та потреби у кисневій підтримці

Показник	Генотип AA (n=58)	Генотипи AC+CC (n=93)	p
Потреба в кисневій підтримці загалом, абс (%)	26 (44,8%)	63 (67,7%)	0,005

Киснева підтримка з використанням лицевої маски загалом, абс (%)	18 (31,0%)	49 (52,7%)	0,009
Лицева маска з потоком кисню <5 л/хв., абс (%)	11 (19,0%)	26 (28,0%)	0,211
Лицева маска з потоком кисню >5 л/ хв., абс (%)	7 (12,1%)	23 (24,7%)	0,058
Неінвазивна ШВЛ, абс (%)	6 (10,3%)	7 (7,5%)	0,548
Інвазивна ШВЛ, абс (%)	2 (3,4 %)	7 (7,5%)	0,303

Примітка:

- *p* – рівень значимості, отриманий з використанням точного тесту Фішера, або критерію χ^2 залежно від передумов аналізу;
- ШВЛ – штучна вентиляція легень.

Переважно, у пацієнтів обох груп спостерігалась двобічна пневмонія – у 74,1% осіб з генотипом АА та 84,9% у пацієнтів з генотипами АС+СС. Рідше фіксувалась однобічна пневмонія – у 25,9% осіб з генотипом АА та 15,1% з генотипами АС+СС відповідно.

Як представлено на рисунку 4.5, у пацієнтів з генотипами АС+СС частіше реєструвались наступні ускладнення: гострий респіраторний дистрес – синдром (ГРДС) (15,1% проти 13,8%, $p=0,831$), гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) (5,2% проти 0,0%, $p=0,055$), тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) (3,2% проти 0,0%, $p=0,286$) та гостра серцево-судинна недостатність (ГССН) (7,5% проти 3,4%, $p=0,483$), проте достовірна різниця спостерігалась лише за наявністю дихальної недостатності (66,7% проти 44,8%, $p=0,008$).

У хворих з генотипом АА частіше спостерігався гідроторакс (3,4% проти 0,0%, $p=0,146$) і гострий інфаркт міокарда (ГІМ) (1,7% проти 0,0%, $p=0,384$).

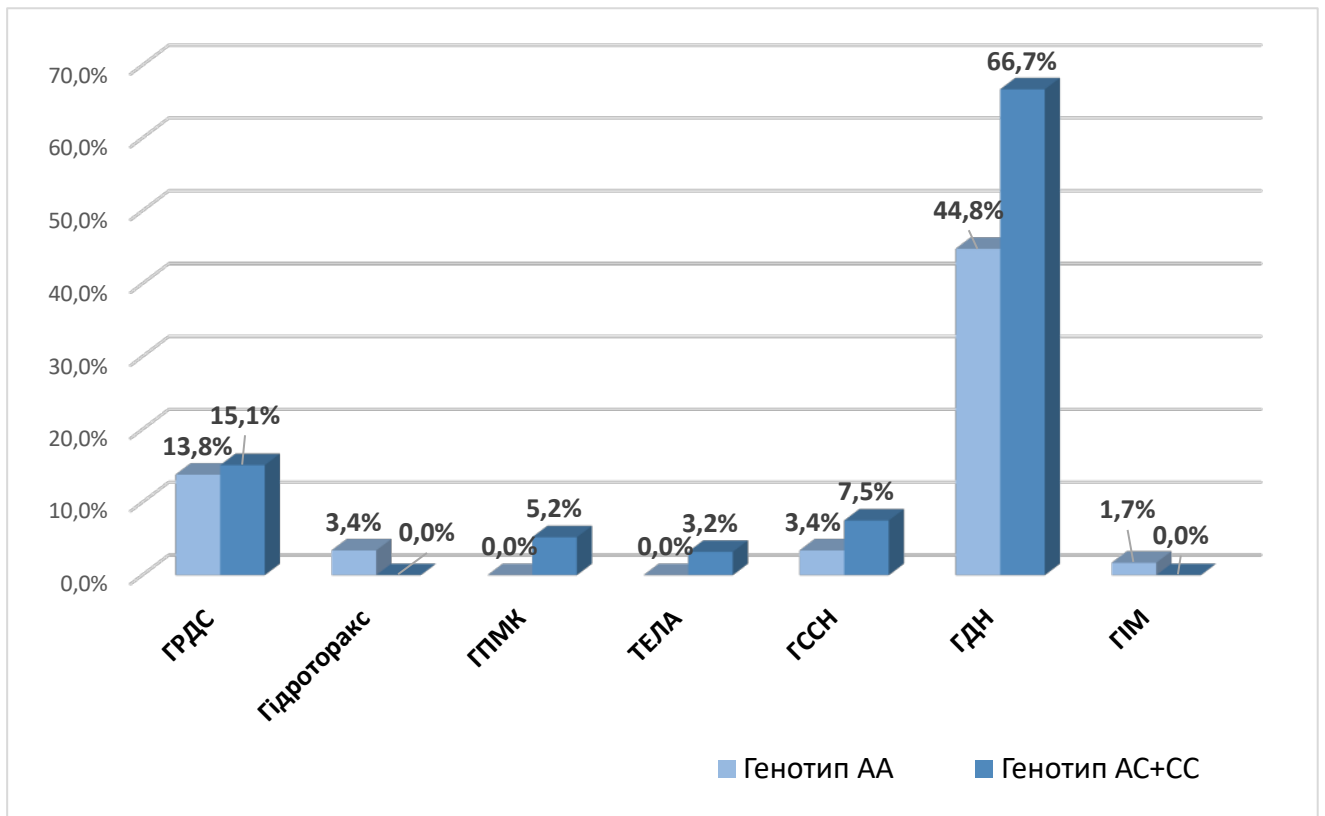


Рисунок 4.5 – Ускладнення у пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19 в залежності від генотипу поліморфного варіанту гена *AT1R* (rs5186)

Пацієнти обох груп не мали суттєвих відмінностей щодо ризику госпіталізації у ВРІТ (15,5% для хворих з генотипом AA проти 24,7% із комбінованим генотипом AC+CC, $p=0,178$) і частоти летального висходу (3,4% проти 7,5% відповідно, $p=0,483$).

Висновки до розділу 4

1. У пацієнтів із COVID-19 генотипи гена *AT1R* (rs5186) розподілились наступним чином: 38,4% гомозиготний генотип AA, 46,4% генотип AC, і 15,2% гомозиготний генотип CC, що не мало відмінностей від групи популяційного контролю Полтавської області ($p=0,803$).
2. У пацієнтів з комбінованим генотипом AC+CC достовірно довше спостерігались окремі симптоми: задишка ((8,0 (4,0 – 11,0) днів проти 6,0 (2,5 – 8,5) днів, $p=0,010$), кашель (9,0 (7,0 – 12,0) днів проти 8,0 (7,0 – 10,0),

$p=0,017$) та виділення мокроти з домішками крові (3,0 (2,0 – 3,0) днів проти 1,00 (1,0 – 1,0), $p=0,018$), порівняно з хворими з генотипом AA.

3. Пацієнти з генотипом AA достовірно частіше були госпіталізовані до стаціонару з перебігом середньої тяжкості (72,4% проти 52,7%, $p=0,016$), тоді як у хворих з генотипами AC+CC достовірно частіше мали місце тяжкий + критичний перебіг;
4. За наявністю супутньої патології, відмінності у групах спостерігалися лише за захворюваннями шлунково-кишкового тракту загалом (67,7% у хворих з генотипами AC+CC, проти 51,7% у пацієнтів з гомозиготним генотипом AA, $p= 0,049$).
5. Хворі з комбінованим генотипом AC+CC у 1,5 рази достовірно частіше потребували оксигенотерапії (67,7%) по відношенню до пацієнтів з генотипом AA (44,8%), $p=0,005$. Також вони у 1,7 разів частіше знаходились на кисневій підтримці з використанням лицевої маски загалом (52,7% проти 31,0%, $p=0,009$), і з тенденцією до достовірності частіше потребували кисневої підтримки на високих (більше 5 л/хв) потоках кисню ($p=0,058$).
6. Серед ускладнень, що виникали у пацієнтів з COVID-19 достовірна різниця у групах за генотипом спостерігалась лише за наявністю дихальної недостатності (66,7% у пацієнтів з генотипами AC+CC проти 44,8% у групі з генотипом AA, $p=0,008$).

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора: [189, 190]

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19

6.1 Предиктори прогресування тяжкого перебігу COVID-19

Як було зазначено у попередніх розділах, важливими факторами, що здатні впливати на тяжкість перебігу коронавірусної інфекції стали похилий вік (від 60 до 75 років) та поліморфізм A1166C гена *AT1R* (rs5186) (носійство алелі 1166C у гетерозиготному генотипі AC, або гомозиготному генотипі CC).

Однак, ми вирішили дослідити комплекс предикторів, які здатні вплинути на прогресування коронавірусної хвороби COVID-19 до тяжкого та критичного перебігу, щоб надалі створити прогностичну модель.

Для визначення прогностичних маркерів прогресування COVID-19, госпіталізовані пацієнти (n=151) були розподілені на дві групи:

- пацієнти із перебігом захворювання середньої тяжкості (n=91);
- пацієнти із тяжким та критичним перебігом COVID-19 (n=60).

Було проведено бінарний логістичний регресійний аналіз 51 змінної, які включали в себе медико-біологічні показники (такі як вік, стать, ІМТ), клініко-лабораторні дані, наявність підтвердженої супутньої патології (анамнестично, інструментально та на підставі консультацій суміжних спеціалістів) та генетичні маркери (поліморфізм A1166C гена *AT1R* (rs5186)).

Усі якісні змінні, що були проаналізовані як фактори ризику тяжкого перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 кодувались у програмі IBM SPSS Statistics за допомогою цифрових значень (0 - «ні», 1 – «так»).

Результати аналізу факторів ризику представлені у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1.

**Аналіз факторів ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби
COVID-19**

Фактор ризику та його значення	Тяжкість перебігу COVID-19		OR (95% CI)	p
	Середньої тяжкості (n=91)	Тяжкий та критичний (n=60)		
Жіноча стать	49 (53,8%)	39 (65,0%)	1,592 [0,813-3,116]	0,174
Носійство алелі 1166С (rs5186) гена <i>AT1R</i>	49 (53,8%)	44 (72,3%)	2,357 [1,164-4,771]	0,016
Похилий вік	37 (40,7%)	46 (76,7%)	4,795 [2,311-9,951]	0,000
Ішемічна хвороба серця	41 (45,1%)	41 (68,3%)	2,632 [1,329-5,210]	0,005
Хронічна серцева недостатність	16 (17,6%)	26 (43,3%)	3,585 [1,705-7,536]	0,001
Гіпертонічна хвороба різного ступеню	55 (60,4%)	43 (71,7%)	1,656 [0,821-3,338]	0,157
Порушення ритму та провідності серця	14 (15,4%)	12 (20,0%)	1,375 [0,587-3,221]	0,462
Хронічний панкреатит	36 (39,6%)	29 (48,3%)	1,429 [0,740-2,760]	0,287
Неалкогольний стеатогепатит	23 (25,3%)	10 (16,7%)	0,591 [0,259-1,352]	0,210
Бронхіальна астма	1 (1,1%)	2 (3,3%)	3,103 [0,275-35,007]	0,563

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)	3 (3,3%)	4 (6,7%)	2,095 [0,452–9,715]	0,437
Цукровий діабет II типу	11 (12,1%)	17 (28,3%)	2,875 [1,236-6,688]	0,012
Подагра	2 (2,2%)	0 (0,0%)	0,597 [0,524-0,681]	0,518
Хронічні захворювання вен	7 (7,7%)	2 (3,3%)	0,414 [0,083- 2,063]	0,319
Анемія	22 (24,2%)	20 (33,3%)	1,568 [0,763-3,222]	0,219
Підвищення рівня фібриногену > 4 г/л	41 (45,1%)	37 (61,7%)	1,962 [1,010-3,812]	0,046
Підвищення рівня лейкоцитів > 9,0 •10 ⁹ /л	4 (4,4,7%)	14 (23,3%)	6,620 [2,060-21,269]	0,000
Зниження рівня лейкоцитів < 4,0•10 ⁹ /л	19 (20,9%)	9 (15,0%)	0,669 [0,280-1,597]	0,363
Підвищення рівня лімфоцитів > 37%	2 (2,2%)	0 (0,0%)	0,597 [0,524-0,681]	0,518
Зниження рівня лімфоцитів < 17%	39 (42,9%)	39 (65,0%)	2,476 [1,262-4,857]	0,008
Підвищення рівня тромбоцитів > 350•10 ⁹ /л	5 (5,5%)	2 (3,3%)	0,593 [0,111-3,161]	0,703
Зниження рівня тромбоцитів < 100•10 ⁹ /л	2 (2,2%)	2 (3,3%)	1,534 [0,210-11,199]	0,650
Підвищення рівня АЛТ (для чол. > 42 МО/л, для жін. > 32 МО/л)	36 (39,6%)	20 (33,3%)	0,764 [0,386-1,510]	0,438
Підвищення рівня АСТ	45 (49,5%)	34 (56,7%)	1,337 [0,694-2,575]	0,385

(для чол. > 37 МО/л, для жін. > 31 МО/л).				
Підвищення рівня загального білірубину > 20,5 мкмоль/л	2 (2,2%)	2 (3,3%)	1,534 [0,210-11,199]	0,650
Підвищення рівня креатиніну (для чол. > 115 мкмоль/л, для жін. > 97 мкмоль/л)	48 (52,7%)	20 (33,3%)	0,448 [0,228-0,881]	0,019
Індекс маси тіла > 30 кг/м ²	50 (54,9%)	23 (38,3%)	0,510 [0,262-0,991]	0,046
Підвищення рівня сечовини > 7,5ммоль/л	22 (24,2%)	26 (43,3%)	2,398 [1,190-4,833]	0,013
Підвищення ШОЕ (для чол. > 10 мм/год, для жін. > 15 мм/год)	70 (76,9%)	46 (76,7%)	0,986 [0,456-2,133]	0,971
Протромбіновий індекс (ПТІ) > 110 %	8 (9,3%)	7 (12,7%)	1,422 [0,485-4,171]	0,520

Примітка:

- *OR – відношення шансів;*
- *p – рівень значимості отриманий з використанням точного тесту Фішера, або критерію χ^2 залежно від передумов аналізу*

Оскільки на наш погляд симптоми, які мали пацієнти на момент госпіталізації можуть мати вплив на тяжкість перебігу захворювання, ми провели порівняльний аналіз обох груп бінарним шляхом (симптоми також кодувались за допомогою цифрових значень, де 0 - «ні», 1 – «так»). Результати аналізу 24 основних симптомів наведені у таблиці 5.2.

Як представлено в таблиці 5.2., достовірної різниці у групах при аналізі симптомів коронавірусної хвороби виявлено не було, за виключенням задишки, яка у 1,7 рази достовірно частіше реєструвалась у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом (71,7%) порівняно з хворими, які мали перебіг середньої тяжкості (41,8%), $p=0,000$.

Таблиця 5.2

**Аналіз симптомів на момент госпіталізації у пацієнтів з
коронавірусною хворобою COVID-19 в залежності від тяжкості перебігу**

Симптом	Тяжкість перебігу COVID-19		OR (95% CI)	p
	Середньої тяжкості (n=91)	Тяжкий та критичний (n=60)		
Слабкість	86 (94,5%)	56 (93,3%)	0,814 [0,210-3,162]	0,741
Лихоманка	71 (78,0%)	44 (73,3%)	0,775 [0,363-1,652]	0,508
Зниження апетиту	15 (16,5%)	5 (8,3%)	0,461 [0,158-1,343]	0,148
Головний біль	12 (13,2%)	6 (10,0%)	0,731 [0,259-2,068]	0,554
Швидка втомлюваність	27 (29,7%)	15 (25,0%)	0,790 [0,378-1,652]	0,531
Міалгія	3 (3,3%)	4 (6,7%)	2,095 [0,452-9,715]	0,437
Артралгія	2 (2,2%)	0 (0,0%)	0,597 [0,524-0,681]	0,518
Біль в горлі	3 (3,3%)	3 (5,0%)	1,544 [0,301-7,916]	0,682
Задишка	38 (41,8%)	43 (71,7%)	3,528 [1,753-7,099]	0,000
Кашель	73 (80,2%)	43 (71,7%)	0,624 [0,291-1,337]	0,223
Мокрота з кров'ю	1 (1,1%)	1 (1,7%)	1,525 [0,094-24,865]	1,000
Біль за грудиною	15 (16,5%)	6 (10,0%)	0,563 [0,205-1,544]	0,260
Запаморочення	5 (5,5%)	1 (1,7%)	0,292 [0,033-2,560]	0,403
Печіння в очах	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0,600 [0,527-0,684]	1,000
Агевзія	9 (9,9%)	1 (1,7%)	0,154 [0,019-1,252]	0,090
Аносмія	9 (9,9%)	1 (1,7%)	0,154 [0,019-1,252]	0,090
Кон'юнктивіт	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0,600 [0,527-0,684]	1,000
Ломота в тілі	1 (1,1%)	1 (1,7%)	1,525 [0,094-24,865]	1,000
Нудота	6 (6,6%)	4 (6,7%)	1,012[0,273 –3,748]	1,000
Блювання	5 (5,5%)	2 (3,3%)	0,593 [0,111-3,161]	0,703
Ринорея	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0,600 [0,527 –0,684]	1,000

Закладеність носа	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0,600 [0,527 –0,684]	1,000
Діарея	5 (5,5%)	2 (3,3%)	0,593 [0,111-3,161]	0,703
Біль в животі	1 (1,1%)	3 (5,0%)	4,737 [0,481-46,653]	0,301

Примітка:

- *OR – відношення шансів,*
- *p – рівень значимості отриманий з використанням точного тесту Фішера, або критерію χ^2 залежно від передумов аналізу*

Отже, проведений нами порівняльний аналіз показав, що незалежними предикторами прогресування коронавірусної хвороби COVID-19 виявились: носійство алелі 1166C (rs5186) гена *AT1R* ($p=0,016$), похилий вік ($p=0,000$), ішемічна хвороба серця ($p=0,005$), хронічна серцева недостатність ($p=0,001$), цукровий діабет II типу ($p=0,012$), підвищення рівня фібриногену вище 4 г/л ($p=0,046$), лейкоцитоз на момент госпіталізації ($p=0,000$), лімфоцитопенія на момент госпіталізації ($p=0,008$), підвищення рівня креатиніну на момент госпіталізації вище норми ($p=0,019$), ІМТ вище 30 кг/м² ($p=0,046$) та підвищення рівня сечовини на момент госпіталізації ($p=0,013$). Серед симптомів на момент госпіталізації достовірно значимою стала задишка на момент госпіталізації ($p=0,000$).

Надалі достовірно значимі фактори були включені у покроковий множинний регресійний аналіз, за результатами якого отримана модель прогнозування тяжкого перебігу COVID-19.

5.2. Прогнозування розвитку тяжкого перебігу COVID-19

Для прогнозування розвитку тяжкого перебігу COVID-19 із 51 потенційно можливих предикторів було відібрано найбільш достовірно значимі. Усі 12 факторів, отримані шляхом бінарного аналізу були включені у множинну логістичну регресію.

Фактори ризику, які стали потенційними предикторами тяжкого перебігу COVID-19 та увійшли до множинної логістичної регресії представлені на рисунку 5.1.

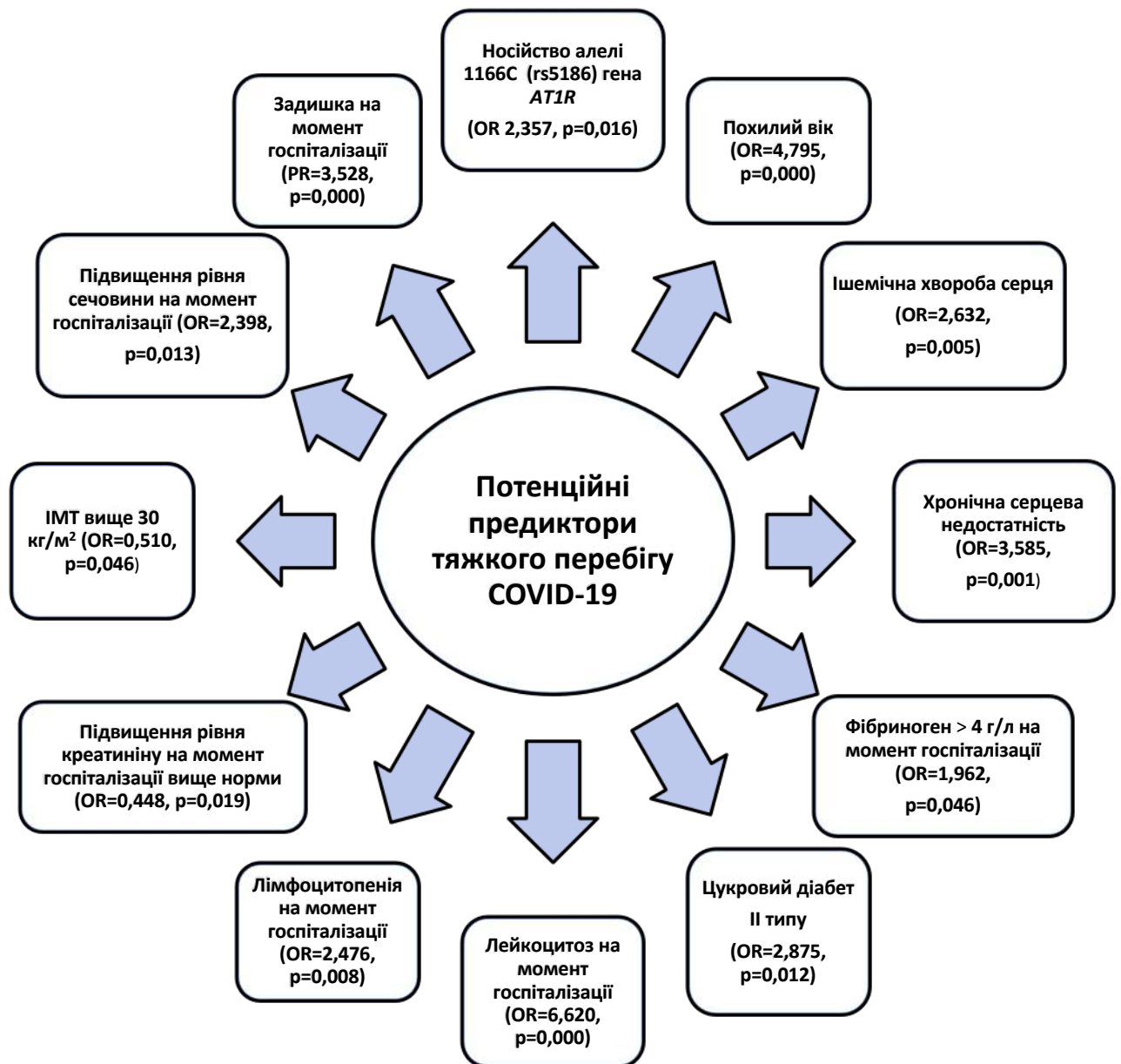


Рисунок 5.1 - Потенційні предиктори тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19

Примітка:

- OR – відношення шансів;
- p – рівень значимості отриманий з використанням точного тесту Фішера, або критерію χ^2 залежно від передумов аналізу.

У остаточну прогностичну модель розвитку тяжкого перебігу COVID-19 увійшли 6 предикторів: носійство алелі 1166С (rs5186) гена *AT1R*, похилий вік, лейкоцитоз $> 9,0 \cdot 10^9/\text{л}$ на момент госпіталізації, лімфоцитопенія ($< 17\%$) на момент госпіталізації, хронічна серцева недостатність та цукровий діабет II типу. Основні характеристики отриманої моделі представлені у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Модель прогнозування розвитку тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19

Предиктори	B	m	X ² Вальда	p	OR	95% CI
Носійство алелі 1166С (rs5186) гена <i>AT1R</i>	1,018	0,436	5,441	0,020	2,767	1,177 - 6,506
Цукровий діабет II типу	1,308	0,530	6,081	0,014	3,698	1,308-10,455
Лімфоцитопенія $<17\%$	1,159	0,419	7,649	0,006	3,188	1,402 - 7,248
Лейкоцитоз $> 9,0 \cdot 10^9/\text{л}$	1,994	0,690	8,342	0,004	7,347	1,898-28,434
Похилий вік (від 60 до 75 років)	1,096	0,437	6,283	0,012	2,991	1,270-7,047
Хронічна серцева недостатність	1,100	0,459	5,728	0,017	3,003	1,220-7,389
α	-3,157	0,580	29,622	0,000	0,043	

Примітка: p – рівень значимості.

Дана модель продемонструвала статистичну значимість ($\chi^2 = 51,85$, $p = 0,000$) із операційними характеристиками, де чутливість – $75,0\%$, а специфічність – $80,2\%$ та мала високий показник прогностичної ефективності (AUC ROC (площа під ROC-кривою - $0,8298$)) (представлено на рисунку 5.2), що доводить доцільність її використання у клінічній практиці.

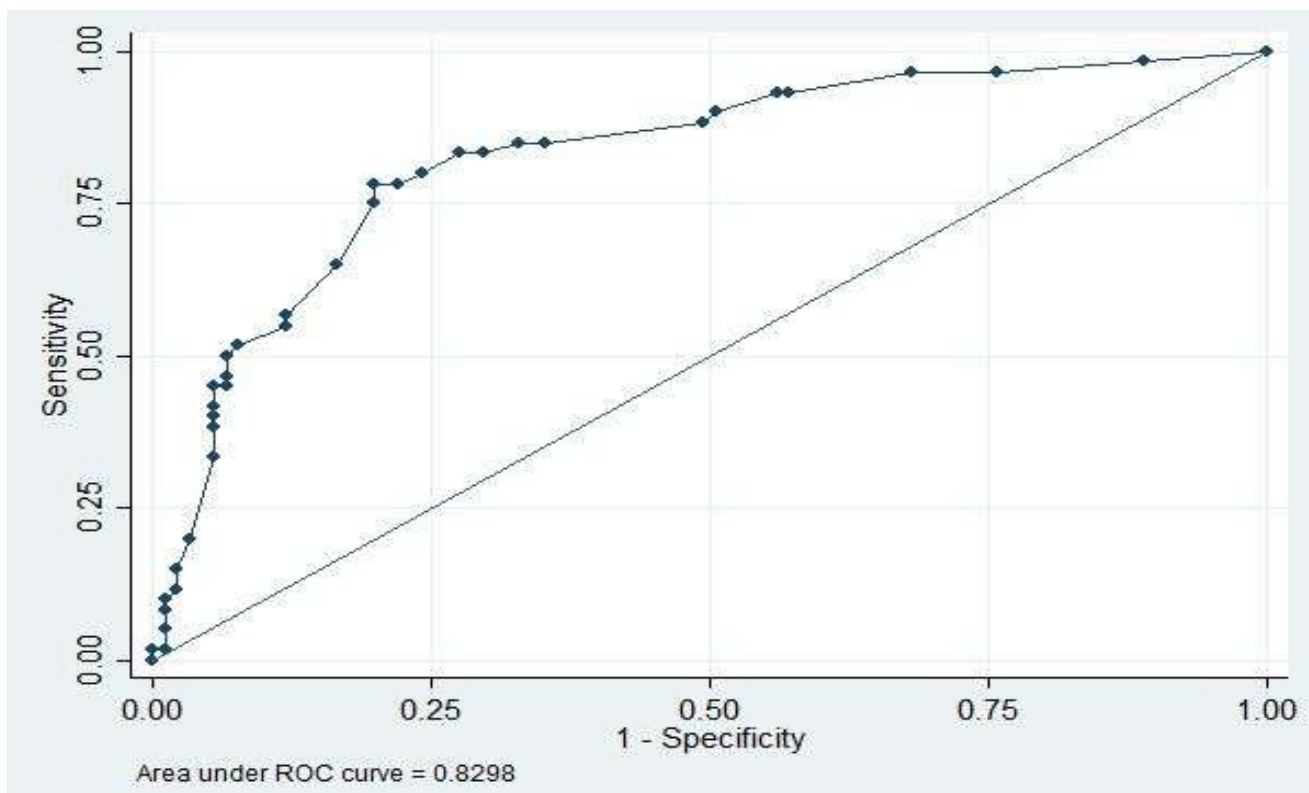


Рисунок 5.2 - ROC-крива фінальної прогностичної моделі розвитку тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19

Примітка: Area under ROC-curve – площа під ROC-кривою.

Модель передбачає, що після внесення відповідних числових значень коефіцієнтів регресії у формулу, вірогідність (P) віднесення пацієнта з COVID-19 до групи ризику тяжкого перебігу може розраховуватись таким чином:

$$P = \frac{1}{1 + 2,72^{-(-5,63 + 1,10 \cdot X1 + 0,85 \cdot X2 + 1,98 \cdot X3 + 1,76 \cdot X4 + 1,48 \cdot X5 + 1,29 \cdot X6)}} \quad (5.1)$$

- де 2,72 – математична константа;
- –5,63 – константа рівняння регресії;
- X1 – носійство алелі 1166C (rs5186) гена AT1R (0 – ні, 1 – так);
- X2 – лімфоцитопенія при госпіталізації (0 – ні, 1 – так);
- X3 – похилий вік (0 – ні, 1 – так);
- X4 – наявність хронічної серцевої недостатності (0 – ні, 1 – так);
- X5 – лейкоцитоз при госпіталізації (0 – ні, 1 – так);
- X6 – цукровий діабет II типу (0 – ні, 1 – так).

Остаточний розрахунок моделі для пацієнта з COVID-19, який має усі вказані фактори ризику виглядає наступним чином:

$$P = \frac{1}{1 + 2,72^{-(-5,63 + 1,10 \cdot 1 + 0,85 \cdot 1 + 1,98 \cdot 1 + 1,76 \cdot 1 + 1,48 \cdot 1 + 1,29 \cdot 1)}} = 0,945 \quad (5.2)$$

Отже, у даного хворого вірогідність розвитку тяжкого перебігу COVID-19 складає 94,5%.

Враховуючи вище отримані дані можна сказати, що вірогідність розвитку тяжкого перебігу у пацієнта з коронавірусною хворобою COVID-19, який має поліморфізм гена *AT1R* (зокрема наявність AC, або CC генотипів, тобто носійство алелі 1166C (rs5186)), похилий вік, цукровий діабет II типу, хронічну серцеву недостатність, лейкоцитоз та лімфоцитопенію на момент госпіталізації складає 94,5%.

Дану прогностичну модель розвитку тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 можна використати у практичній діяльності лікарів сімейної медицини, терапевтів, лікарів-інфекціоністів як на амбулаторному, так і на стаціонарному етапі надання медичної допомоги. Більшість показників, включених у модель доступні у рутинній клінічній практиці будь-якого лікаря, а впровадження нових сучасних генетичних методів обстеження у діяльності лікувальних закладів лише підвищить точність прогнозу для кожного пацієнта індивідуально.

Висновки до розділу 5

1. Проведений нами аналіз показав, що важливими клініко-генетичними предикторами тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів є: похилий вік, поліморфізм A1166C гена *AT1R*, лейкоцитоз та лімфоцитопенія на момент госпіталізації, цукровий діабет II типу в анамнезі захворювання та хронічна серцева недостатність.

2. На підставі даних факторів створено прогностичну модель розвитку тяжкого перебігу COVID-19, що продемонструвала статистичну значимість ($\chi^2 = 51,85$, $p < 0,000$) із такими операційними характеристиками: чутливість - 75,0 %, специфічність - 80,2%, AUC ROC - кривої - 0,8298, що відповідає критеріям "дуже гарної" якості моделі.

Матеріали розділу опубліковані в наукових працях автора: [192, 197].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Коронавірусна хвороба COVID-19 залишається однією із найбільш актуальних проблем в Україні та світі, адже вірус SARS-CoV-2 дуже швидко мутує та й досі становить серйозну епідемічну загрозу для населення [1, 2, 3, 4]. Досвід 2020 року показав, що світова спільнота була не готова до пандемії, а медичній системі було складно витримати високе навантаження, спричинене значною кількістю тяжких та критичних хворих на COVID-19 [1, 5, 6, 7, 26].

Попри те, що протягом 2020-2023 років епідемічну кризу вдалось подолати, мільйони життів було втрачено. Зростання антивакцинаторських настроїв у суспільстві, нові агресивні штами вірусу SARS-CoV-2, спочатку відсутність, а потім нестача противірусних препаратів для лікування COVID-19, недостатня обізнаність та легковажне ставлення населення до коронавірусної інфекції, сприяють активній циркуляції збудника у навколишньому середовищі [1, 5, 6, 18, 22, 26, 31].

За даними ВООЗ, станом на 27 серпня 2023 року у світі було зареєстровано 770 мільйонів підтверджених випадків COVID-19 та близько 7 мільйонів смертей від нього. Лише у серпні 2023 року було зафіксовано понад 1,4 мільйони нових випадків COVID-19 в усьому світі, серед яких понад 1800 - летальних [33]. Це підтверджує факт того, що попри скасування статусу пандемії, проблема коронавірусної інфекції не втрачає своєї актуальності та є важливим питанням, що потребує нових підходів та досліджень, а саме пошуку можливих предикторів тяжкості COVID-19, які б допомогли доповнити сучасні знання про групи ризику та попередити прогресування хвороби до тяжкого та/або критичного станів.

Починаючи з кінця 2019 року, коли у Китаї вперше було виявлено нового збудника коронавірусу, вивчення факторів, що можуть вплинути на тяжкість перебігу коронавірусної інфекції та смертність стало одним із основних напрямків у дослідженнях багатьох науковців. У перших роботах китайських вчених повідомлялось, що COVID-19 частіше зустрічався у чоловіків, ніж у жінок, а по віковій категорії частіше хворіли пацієнти старше 50 років [190, 191].

Надалі з'являлись наукові праці, які розглядали вік, стать та наявність коморбідних станів як чинників ризику тяжкого перебігу COVID-19 [92, 93, 94, 95, 97, 100, 104]. Так, хворі віком старше 65 років у 4,2 рази частіше помирали від коронавірусної інфекції [92]. Аналіз наявності супутньої патології у госпіталізованих хворих на COVID-19 показав, що найбільш поширеними коморбідними станами були хвороби серцево-судинної системи (31%), хронічні захворювання нирок (16%) та легень (18%), а також цукровий діабет (18%) [191].

Однак, тяжкий та критичний перебіг коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів з різних вікових груп та без наявності супутніх захворювань змушує продовжувати пошук інших факторів, що здатні обтяжувати перебіг захворювання, або призводити до летального висходу. Ключову роль у сучасних дослідженнях відіграють генетичні маркери.

Вплив поліморфізму A1166C гена *AT1R* на тяжкість перебігу захворювань, що ускладнюють перебіг COVID-19, таких як гіпертонічна хвороба та цукровий діабет давно описаний у наукових працях. Водночас його значення для сприйнятливості та тяжкості захворювання у пацієнтів з COVID-19 все ще залишається невизначеним [192].

Враховуючи актуальність проблеми та недостатню кількість знань щодо особливостей перебігу коронавірусної інфекції та предикторів тяжкого перебігу, ми поставили собі за мету удосконалити діагностику та прогнозування перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 на підставі вивчення вікових, клініко-лабораторних, генетичних факторів та виявлення предикторів тяжкого перебігу захворювання.

Надалі було сформовано основні завдання дослідження:

1. Оцінити клініко-лабораторні характеристики перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 залежно від віку пацієнтів.
2. З'ясувати поширеність поліморфізму A1166C (rs5186) гена *AT1R* у пацієнтів із коронавірусною хворобою COVID-19 та порівняти із групою популяційного контролю.

3. Дослідити особливості клінічного перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів з урахуванням генотипу поліморфного варіанту гена *AT1R* (rs5186).
4. Визначити тяжкість перебігу, потребу в кисневій підтримці та частоту ускладнень коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів залежно від віку та генотипу поліморфного варіанту гена *AT1R* (rs5186).
5. Ідентифікувати клініко-генетичні предиктори та створити прогностичну модель тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19.

Для вирішення поставлених у роботі завдань було проведено проспективне когортне дослідження, а також дослідження з використанням методу "випадок-контроль". Проаналізовані дані медичних карт стаціонарних хворих та проведено поглиблене комплексне обстеження 151 пацієнта. Група популяційного контролю складала 82 особи. Результати обстеження осіб контрольної групи використовувались із бази даних науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (НДІ ГІОРПФ).

Наукове дослідження було проведене відповідно до принципів Гельсінської декларації Світової медичної асоціації "Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів". Усі лікувально-діагностичні процедури здійснювались після підписання пацієнтом інформованої згоди.

Для виконання поставлених завдань було проведено клініко-лабораторні, інструментальні, бактеріологічні та молекулярно-генетичні дослідження. Діагноз верифікували шляхом проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), а саме виявленням у матеріалі назофарингального зішкрібу РНК вірусу SARS-CoV-2.

При встановленні діагнозу: "Гостра респіраторна хвороба COVID-19" (Коронавірусна хвороба COVID-19) керувались Міжнародною класифікацією хвороб 10 перегляду (МКХ-10), Наказом МОЗ України № 762 від 02 квітня 2020 року та рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 2021).

Результати обчислювались з використанням пакетів програмних платформ, призначених для статистичного аналізу - IBM SPSS Statistics 25.0 (номер ліцензії Z125-3301-14, США) та STATA 11.2 (номер ліцензії 71606281563, США).

Для визначення предикторів тяжкого перебігу COVID-19 усі пацієнти були розподілені на 2 групи відповідно до віку:

- Група 1 - пацієнти середнього віку (від 45 до 59 років) (n=68),
- Група 2 - пацієнти похилого віку (від 60 до 75 років) (n=83).

Встановлено, що пацієнти похилого віку достовірно частіше були госпіталізовані з 8 по 14 добу від моменту перших клінічних проявів (42,2% проти 26,5%, $p=0,044$), що співпадає з даними літератури, щодо погіршення стану хворих, розвитку задишки, а іноді й "цитокінового шторму з 5-го по 10-й день захворювання [189].

У пацієнтів похилого віку достовірно частіше мали місце такі симптоми, як задишка - у 67,5% осіб проти 36,8%, ($p=0,000$) і нудота у 10,8% проти 1,5%, ($p=0,023$). Водночас пацієнти середнього віку значно частіше скаржились на головний біль (17,6% проти 7,2%, $p=0,049$).

У пацієнтів похилого віку достовірно довше спостерігались загальна слабкість ((11,0 (9,0-14,0) проти 9,0 (7,0 - 12,0), $p=0,001$) та аносмія ((7,0 (5,50-10,50) проти 5,0 (2,0 – 7,0), $p=0,043$), тоді як пацієнти середнього віку достовірно довше скаржились на діарею ((1,50 (1,0 – 2,25) проти 1,0 (0,75 – 1,0), $p=0,045$) та агевзію ($8,00\pm 0,94$ проти $4,13\pm 0,85$, $p=0,022$).

На підставі даних анамнезу життя пацієнтів, клініко-лабораторних та інструментальних обстежень, а також консультацій суміжних спеціалістів було проаналізовано наявність хронічних супутніх захворювань у пацієнтів обох вікових груп. При детальному аналізі коморбідних станів у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 було визначено, що особи похилого віку у 1,7 разів частіше хворіли на серцево-судинні захворювання ($p=0,000$), зокрема у них у 2,8 разів частіше діагностувалась ішемічна хвороба серця ($p=0,000$), у 1,8 разів - гіпертонічна хвороба загалом ($p=0,000$) та у 3,5 рази – хронічна серцева недостатність ($p=0,000$), порівняно із групою середнього віку. Хворі похилого

віку у 1,6 разів достовірно частіше мали гіпертонічну хворобу 2 ступеня ($p=0,005$) та у 4,6 разів – гіпертонічну хворобу 3 ступеня ($p=0,038$). Схожі результати описані у наукових працях вітчизняних учених [104], а також зарубіжних колег [101, 103, 105].

У літературі зустрічаються дані стосовно впливу наявності онкологічних захворювань на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби [86, 115], проте у нашому дослідженні достовірно значимої різниці у групах за віком не відмічалось ($p=1,000$). Вірогідно це пов'язано з невеликою кількістю таких хворих.

Захворювання шлунково-кишкового тракту ($p=0,767$), бронхо-легеневої ($p=0,741$) та ендокринної ($p=0,127$) систем, хвороби нирок та сечовидільної системи ($p=0,385$), автоімунні захворювання ($p=1,000$), хронічні захворювання вен ($p=0,589$) реєструвалися без достовірної різниці у групах.

За наявністю ожиріння різного ступеня у обох групах відмінностей не було ($p=0,800$). Такі дані викликають низку протиріч стосовно впливу ожиріння як фактора важкого перебігу коронавірусної інфекції, адже попри те, що більшість тяжких хворих мають високий індекс маси тіла, значна частина світових досліджень демонструє відсутність статистично значимої різниці у результатах, і лише деякі з них підтверджують зв'язок між цими захворюваннями [110, 111, 112, 113].

У пацієнтів середнього віку переважно спостерігався перебіг середньої тяжкості COVID-19 – у 79,4% осіб проти 44,6%, $p=0,000$, у той час як пацієнти похилого віку достовірно частіше мали тяжкий - 44,6% проти 19,1%, $p=0,001$ та критичний перебіг захворювання - 10,8% проти 1,5%, $p=0,023$. Загалом тяжкий + критичний перебіг частіше спостерігався у групі хворих похилого віку (55,4% проти 20,6%, $p=0,000$).

Дослідження показників гемограми, біохімічного аналізу крові та коагулограми показали, що у групі хворих похилого віку у 4,1 рази достовірно частіше спостерігався лейкоцитоз на момент госпіталізації (у 18,1% осіб проти 4,4%, $p = 0,011$), тоді як у пацієнтів середнього віку достовірно частіше

зустрічалась тромбоцитопенія при госпіталізації – у 5,4% осіб проти 0,0%, $p = 0,039$.

У хворих похилого віку у 2,7 разів частіше спостерігалось підвищення рівня сечовини (43,9% проти 16,4% у групі 1, ($p = 0,000$), та у 1,4 рази - підвищення рівня АСТ (60,2% проти 42,6%, $p = 0,031$). Такі зміни можна пов'язати як із наявністю супутніх захворювань печінки та нирок у наших хворих, так і з позалегеновим ураженням цих органів на тлі впливу вірусу SARS-CoV-2. Водночас підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТ) при COVID-19 у світовій літературі розглядається у якості маркера пошкодження гепатоцитів, що впливає на тяжкість перебігу хвороби та смертність [123].

Достовірна різниця за показниками гемограми між групами порівняння спостерігалась за рівнем еритроцитів ($4,65 \pm 0,08 \times 10^{12}/\text{л}$ у групі середнього віку, проти $4,50 \pm 0,05 \times 10^{12}/\text{л}$ у групі похилого віку, $p=0,039$), рівнем лейкоцитів ($5,2 (3,9 - 6,6) \times 10^9/\text{л}$ у групі середнього віку проти $5,7 (4,72 - 7,58) 10^9/\text{л}$ у групі похилого віку, $p=0,012$).

За показниками біохімічного аналізу крові та коагулограми відмінності були лише за рівнем сечовини ($4,5 (3,8 - 6,6)$ ммоль/л у групі середнього віку проти $6,9 (4,5 - 10,3)$ ммоль/л у групі похилого віку, $p=0,000$) та протромбінового індексу ($94,0 (78,0 - 102,3)\%$ у групі середнього віку проти $100,0 (88,0 - 108,0)$ у групі похилого віку, $p=0,045$).

Найчастішою причиною госпіталізації до інфекційного відділення були пневмонія та киснева недостатність на тлі COVID-19. Потреба у кисневій підтримці визначалась на підставі скарг пацієнта на задишку та утруднене дихання, змін кольору шкірних покривів та рівня сатурації SpO_2 ($<90\%$). Загалом кисневої підтримки у 2,0 рази частіше потребували пацієнти похилого віку $75,9\%$ проти $36,8\%$ у групі хворих середнього віку ($p = 0,000$). У літературі розвиток пневмонії та зниження рівня сатурації на тлі коронавірусної інфекції є одними з ключових ознак тяжкості перебігу захворювання [50].

В залежності від показників рівня сатурації, госпіталізовані пацієнти отримували оксигенотерапію зволженим киснем з використанням лицевих

масок (з потоком кисню < 5 л/хв та > 5 л/хв) та апаратів для штучної вентиляції легень (ШВЛ) (інвазивна та неінвазивна підтримка). Нами було проаналізовано відмінності у вікових групах за потребою у кисневій підтримці. Встановлено, що особи похилого віку достовірно частіше потребували кисневої підтримки з використанням лицевої маски з потоком кисню < 5 л/хв – 31,3% проти 16,2%, $p = 0,031$ та частіше потребували інвазивної ШВЛ – 9,6% проти 1,5%, $p = 0,042$. При порівнянні груп відповідно до потреби у використанні маски з високими потоками кисню та неінвазивної ШВЛ достовірної різниці у значеннях виявлено не було ($p = 0,204$ та $p = 0,144$ відповідно).

У пацієнтів похилого віку у 3,7 разів достовірно частіше спостерігався розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому ($p=0,010$), у 6,4 рази – гострої серцево-судинної недостатності ($p=0,042$) та у 2,0 рази – гострої дихальної недостатності ($p=0,000$). Це повністю відповідає даним літератури щодо можливих ускладнень при COVID-19 у пацієнтів похилого віку з боку дихальної [50, 74, 85] та серцево-судинної систем [70, 71].

Серед померлих переважали люди похилого віку (9,6% проти 1,5% з групи 1, $p=0,042$).

Подальший пошук імовірних предикторів тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 був спрямований на проведення та аналіз молекулярно-генетичних досліджень. Таким чином, нами було обстежено 151 пацієнта на поліморфізм A1166C (rs5186) гена рецептора ангіотензину II типу 1 (*AT1R*).

Проведено порівняння поширеності частот алелів А і С у глобальній, європейській популяціях та отриманих результатах у жителів Полтавської області. Також було перевірено відповідність розподілу отриманих генотипів на відповідність рівновазі Гарді – Вайнберга (HWE) у групі хворих на COVID-19 та групі контролю.

Встановлено, що глобальна частота для алелі А поліморфного варіанту A1166C (rs5186) гена *AT1R* склала 0,726, для алелі С - 0,274 відповідно. Для європейської популяції ці показники мали схоже значення: частота алелі А

склала 0,705, проти 0,295 для алелі С. Такий розподіл значно відрізнявся від отриманої нами частоти розподілу алелей серед мешканців Полтавської області: як у групі пацієнтів COVID-19, так і у групі контролю, зустрічальність алелі А була нижчою за глобальну та європейську (0,616 для групи хворих, і 0,683 для групи контролю), тоді як зустрічальність алелі С, відповідно, була вищою (0,384 для групи хворих та 0,317 для групи контролю). Такі відмінності між частотами розподілу алелей серед мешканців Полтавської області по відношенню до глобальної та європейської популяції можна пов'язати як із відносно малою вибіркою обстежених у нашому регіоні, так і з генетичними особливостями українського населення.

Розподіл генотипів відповідав очікуваному при рівновазі Гарді – Вайнберга як у групі контролю ($\chi^2 - 3,669, p=0,055$), так і у групі хворих на COVID-19 ($\chi^2 - 0,061, p=0,803$).

Надалі, з метою визначення впливу поліморфізму A1166C гена *AT1R* на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби COVID-19, усі хворі (n=151) були розподілені на 2 групи в залежності від носійства алелі 1166C:

- пацієнти з генотипом AA (n=58).
- пацієнти, що мали один із генотипів - AC, або CC (комбінований генотип AC+CC) (n= 93).

У ході дослідження було проведено порівняльну характеристику у групах за наявністю основних симптомів та їх тривалістю від моменту госпіталізації, за наявністю коморбідних станів, тяжкістю перебігу захворювання, частотою реєстрації змін показників гемограми, біохімічного аналізу крові та коагулограми на момент госпіталізації. Проаналізовано потребу в оксигенотерапії, ризик госпіталізації до ВРІТ, частоту ускладнень та летального виходу.

Встановлено, що у пацієнтів з комбінованим генотипом AC+CC довше спостерігались задишка ((8,0 (4,0 – 11,0) днів проти 6,0 (2,5 – 8,5) днів, $p=0,010$), кашель (9,0 (7,0 – 12,0) днів проти 8,0 (7,0 – 10,0), $p=0,017$) та виділення

мокроти з домішками крові (3,0 (2,0 – 3,0) днів проти 1,00 (1,0 – 1,0), $p=0,018$), порівняно з хворими з генотипом AA.

Пацієнти з генотипом AA достовірно частіше були госпіталізовані до стаціонару з перебігом середньої тяжкості (72,4% проти 52,7%, $p=0,016$), тоді як у хворих з генотипами AC+CC достовірно частіше мали місце тяжкий + критичний перебіг. Це відповідає результатам дослідження вчених Dalil Dhumad G., та колег (2022) [185].

За наявністю супутньої патології, відмінності у групах спостерігалися лише за захворюваннями шлунково-кишкового тракту загалом (67,7% у хворих з генотипами AC+CC, проти 51,7% у пацієнтів з гомозиготним генотипом AA, $p= 0,049$).

У групі з генотипами AC+CC реєструвались відхилення від нормативних значень за показниками гемограми та коагулограми: рівень лімфоцитів становив 13,0 (7,0 – 18,0) %, Me (Q₁-Q₃), рівень фібриногену - $5,02 \pm 0,17$ г/л, $M \pm m$, рівень ШОЕ - 30,0 (14,5 – 52,0) мм/год, Me (Q₁-Q₃), хоча достовірної різниці у порівнянні з генотипом AA не було. Також в обох групах мало місце значне підвищення рівня С-реактивного білка та Д-димера.

Госпіталізовані пацієнти з комбінованим генотипом AC+CC у 1,5 рази достовірно частіше потребували оксигенотерапії (67,7%) по відношенню до осіб з генотипом AA (44,8%), $p=0,005$. Вони у 1,7 разів частіше знаходились на кисневій підтримці з використанням лицевої маски загалом (52,7% проти 31,0%, $p=0,009$), і з тенденцією до достовірності частіше потребували кисневої підтримки на високих (більше 5 л/хв) потоках кисню ($p=0,058$).

За наявністю ускладнень, що виникали у пацієнтів з коронавірусною хворобою, достовірна різниця у групах за генотипом спостерігалась лише по дихальній недостатності (вона реєструвалась у 66,7% пацієнтів з генотипами AC+CC проти 44,8% у групі з генотипом AA, $p=0,008$).

Отримані дані підтверджують припущення впливу саме алелі 1166C (rs5186) гена *AT1R* на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби COVID-19, що можна пов'язати з порушенням регуляції роботи рецептора ангіотензину II типу

I (AT1R) за допомогою мікроРНК-155 (miRNA-155) з подальшою надмірною експресією AT1R.

Серед основних ефектів ангіотензину II, які опосередковуються через рецептор AT1 загальновідомими є вазоконстрикція, підвищення рівня артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, а також абсорбція натрію нирковими каналцями. Проте, через AT1R реалізується й низка шкідливих ефектів ангіотензину II: окислювальний стрес, розвиток ендотеліальної дисфункції, запальних процесів та кардіальної патології[190]. Саме такі ефекти можна визначити як особливо небезпечні під час коронавірусної хвороби [191, 192].

Високий рівень ангіотензину II збільшує утворення тромбіну та погіршує фібриноліз. У дослідженні Miesbach W. (2020) досліджувалась патологічна роль ангіотензину II при тяжкому перебігу COVID-19. Підвищені рівні ангіотензину II були тісно пов'язані з вірусним навантаженням та ураженням легень у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19. Складна клінічна картина пацієнтів з тяжкими ускладненням коронавірусної інфекції була зумовлена різними ефектами високого рівня ангіотензину II на васкулопатію, коагулопатію та запалення [191].

Таким чином, отримані результати дають змогу рекомендувати визначення поліморфізму A1166C (rs5186) гена *AT1R* у клінічній практиці сімейних лікарів, лікарів-терапевтів та лікарів-інфекціоністів з метою формування нових груп ризику, щоб на підставі даних генотипу своєчасно проводити профілактичні заходи, а також якомога раніше розпочинати противірусну терапію у разі захворювання та вчасно госпіталізувати хворих.

Заключним етапом дослідження став пошук прогностичних маркерів прогресування коронавірусної хвороби COVID-19. Для цього усі пацієнти (n=152) були розподілені на дві групи:

- пацієнти із перебігом захворювання середньої тяжкості (n=91);
- пацієнти із тяжким та критичним перебігом COVID-19 (n=60).

Бінарний логістичний регресійний аналіз 51 змінної, які включали в себе біологічні показники (такі як вік, стать, ІМТ), клініко-лабораторні данні, наявність підтвердженої супутньої патології (анамнестично, інструментально та на підставі консультацій суміжних спеціалістів) та генетичні маркери (поліморфізм A1166C гена *AT1R* (rs5186)) показав, що незалежними факторами прогресування коронавірусної хвороби COVID-19 виявились: носійство алелі 1166C (rs5186) гена *AT1R* ($p=0,016$), похилий вік ($p=0,000$), ішемічна хвороба серця ($p=0,005$), хронічна серцева недостатність ($p=0,001$), цукровий діабет II типу ($p=0,012$), підвищення рівня фібриногену вище 4 г/л ($p=0,046$), лейкоцитоз на момент госпіталізації ($p=0,000$), лімфоцитопенія на момент госпіталізації ($p=0,008$), підвищення рівня креатиніну на момент госпіталізації вище норми ($p=0,019$), ІМТ вище 30 кг/м² ($p=0,046$) та підвищення рівня сечовини на момент госпіталізації ($p=0,013$). Серед симптомів на момент госпіталізації достовірно значимою стала задишка на момент госпіталізації ($p=0,000$).

На підставі зазначених фактрів була створена прогностична модель розвитку тяжкого перебігу COVID-19, до якої увійшли 6 предикторів: носійство алелі 1166C (rs5186) гена *AT1R*, похилий вік, лейкоцитоз $> 9,0 \cdot 10^9$ /л на момент госпіталізації, лімфоцитопенія ($<17\%$) на момент госпіталізації, хронічна серцева недостатність та цукровий діабет II типу. Модель продемонструвала статистичну значимість ($\chi^2 = 51,85$, $p < 0,000$) із такими операційними характеристиками: чутливість - 75,0 %, специфічність - 80,2%, AUC ROC - кривої - 0,8298, що відповідає критеріям "дуже гарної" якості моделі.

У роботі Henry, V. M., та колег було отримано схожі результати стосовно змін лабораторних показників крові у тяжких пацієнтів з COVID-19. Проведений мета-аналіз 21 дослідження показав, що у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом коронавірусної хвороби відмічались лейкоцитоз, лімфоцитопенія та тромбоцитопенія, що дало змогу віднести ці показники до прогностично несприятливих [126].

Дослідження поліморфізму A1166C гена *AT1R* у Багдаді продемонструвало вищу частоту зустрічальності алелі 1166C у пацієнтів з

коронавірусною хворобою, що були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії та померлих. Таким чином даний поліморфізм можна розглядати як предиктор тяжкого перебігу COVID-19 [185]. Не зважаючи на те, що дослідження мало невелику вибірку (n=100), вплив поліморфізму гена AT1R на тяжкість перебігу узгоджується з даними нашої роботи.

Наявність у тяжких пацієнтів з COVID-19 цукрового діабету II типу та хронічних серцев-судинних захворювань узгоджуються зі світовими даними науковців стосовно підвищення ризику ускладнень, тяжкого перебігу та інтубації у пацієнтів з коронавірусною інфекцією [97, 98, 99, 100, 101].

Отримані результати надають можливість прогнозувати розвиток тяжкого перебігу коронавірусної хвороби та індивідуалізувати тактику ведення хворих на підставі комплексної оцінки генетичних та клініко-лабораторних даних, більшість з яких є широкодоступними та використовуються у рутинній клінічній практиці. Дану прогностичну модель розвитку тяжкого перебігу COVID-19 можна використати у практичній діяльності лікарів сімейної медицини, лікарів терапевтичного профілю та лікарів-інфекціоністів як на амбулаторному, так і на стаціонарному етапі надання медичної допомоги.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі виконано аналітичне узагальнення і запропоновано нове вирішення актуальної наукової проблеми, що спрямоване на удосконалення діагностики та прогнозування перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 на підставі вивчення вікових, клініко-лабораторних, генетичних факторів та виявлення предикторів тяжкого перебігу захворювання.

1. У пацієнтів похилого віку коронавірусна хвороба COVID-19 супроводжувалась збільшенням частоти окремих симптомів (задишка у 67,5% проти 36,8% ($p=0,000$), нудота у 10,8% проти 1,5% ($p=0,023$) та коморбідної патології (серцево-судинні захворювання у 86,7% проти 50,0% ($p=0,000$), ішемічна хвороба серця у 73,5% проти 30,9% ($p=0,000$), гіпертонічна хвороба у 80,7% проти 45,6% ($p=0,000$), хронічна серцева недостатність у 41,0% проти 11,8% ($p=0,000$)); довшою тривалістю загальної слабкості ($p=0,001$) і аносмії ($p=0,043$); зростанням частоти порушень лабораторних показників (лейкоцитозу (18,1% проти 4,4%, $p=0,011$), підвищенням рівня сечовини (43,9% проти 16,4%, $p=0,000$), підвищенням рівня АСТ (60,2% проти 42,6%, $p=0,031$)); переважанням тяжкого (у 2,3 рази, $p=0,001$) та критичного (у 7,2 рази, $p=0,023$) перебігу захворювання порівняно із особами середнього віку.

2. У пацієнтів середнього віку перебіг коронавірусної хвороби COVID-19 супроводжувався збільшенням частоти реєстрації головного болю (17,6% проти 7,2%, $p=0,049$); довшою тривалістю діареї ($p=0,045$) та агевзії ($p=0,022$); переважанням перебігу середньої тяжкості COVID-19 у 1,8 рази ($p=0,000$) порівняно із особами похилого віку.

3. У пацієнтів із COVID-19 генотипи гена *AT1R* (rs5186) розподілились наступним чином: 38,4% гомозиготний генотип АА, 46,4% генотип АС, і 15,2% гомозиготний генотип СС, що не мало відмінностей від групи популяційного контролю Полтавської області ($p=0,803$).

4. Клінічний перебіг коронавірусної хвороби COVID-19 у осіб з поліморфізмом А1166С гена *AT1R* (rs5186) був типовим за винятком деяких особливостей: у осіб із комбінованим генотипом АС+СС спостерігалась довша

тривалість задишки ($p=0,010$), кашлю ($p=0,017$), виділення мокротиння з домішками крові ($p=0,018$); збільшення частоти реєстрації тяжкого +критичного перебігу COVID-19 (47,3% проти 27,6%, $p=0,016$) порівняно із пацієнтами з генотипом AA.

5. Розвиток ускладнень COVID-19 і зокрема дихальної недостатності реєструвалися частіше у пацієнтів похилого віку: ГРДС у 3,7 рази ($p=0,010$), ГССН у 6,4 рази ($p=0,042$), дихальна недостатність у 2,0 рази ($p=0,000$) та летальний висхід у 6,4 рази ($p=0,042$) порівняно з пацієнтами середнього віку.

6. Корекція дихальної недостатності у пацієнтів з COVID-19 потребувала кисневої підтримки різного ступеню:

- пацієнти похилого віку у 2,0 рази частіше потребували кисневої підтримки ($p=0,000$), зокрема лицевої маски з потоком кисню <5 л/хв ($p=0,031$) та інвазивної ШВЛ (9,6% проти 1,5%, $p=0,042$) порівняно із особами середнього віку;

- пацієнти з комбінованим генотипом AC+CC гена *AT1R* (rs5186) частіше потребували оксигенотерапії і мали ознаки гострої дихальної недостатності (67,7% проти 44,8%, $p=0,005$), зокрема у 1,7 разів частіше з використанням лицевої маски ($p=0,009$) порівняно із особами з генотипом AA.

7. Клініко-генетичними предикторами тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 встановлені: похилий вік (OR 2,991, $p=0,012$), носійство алелі 1166C гена *AT1R* (OR 2,767, $p=0,020$), лейкоцитоз (OR 7,347, $p=0,004$) та лімфоцитопенія (OR 3,188, $p=0,006$) на момент госпіталізації, наявність коморбідних захворювань (цукровий діабет II типу (OR 3,6981, $p=0,014$, хронічна серцева недостатність (OR 3,003, $p=0,017$)). На підставі отриманих прогностичних факторів створено прогностичну модель розвитку тяжкого перебігу COVID-19, що продемонструвала статистичну значимість ($\chi^2 = 51,85$, $p < 0,000$) з високими операційними характеристиками (чутливість - 75,0 %, специфічність - 80,2%) та гарною прогностичною якістю (AUC ROC - кривої - 0,8298).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано: у лікувально-профілактичних закладах різних рівнів надання медичної допомоги, які займаються лікуванням пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19 враховувати, що особи з носійством алелі 1166С гена *AT1R* мають вищий ризик розвитку тяжкого та/або критичного перебігу захворювання, тому потребують індивідуального підходу (своєчасне призначення противірусної терапії та термінова госпіталізація у разі погіршення стану).
2. Рекомендовано: сімейним лікарям, лікарям терапевтичного профілю та лікарям-інфекціоністам, а також усім медичним працівникам, що залучені до надання медичної допомоги пацієнтам з COVID-19 враховувати, що прогностично несприятливими чинниками перебігу коронавірусної хвороби є носійство алелі 1166С (rs5186) гена *AT1R*, похилий вік, лейкоцитоз $> 9,0 \cdot 10^9/\text{л}$ та лімфоцитопенія ($<17\%$), наявність хронічної серцевої недостатності та цукровий діабет II типу в анамнезі. На підставі зазначених предикторів формувати серед хворих групи підвищеного ризику, що потребують ретельного нагляду, призначення противірусних препаратів та вчасної госпіталізації.

ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Sawicka, B., Aslan, I., Della Corte, V., Periasamy, A., Krishnamurthy, S. K., Mohammed, A., Tolba Said, M. M., Saravanan, P., Del Gaudio, G., Adom, D., Sawicki, B., Nevola, G., Hanchate, D. B., & Umachandran, K. (2022). The coronavirus global pandemic and its impacts on society. *Coronavirus Drug Discovery*, 267–311. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85156-5.00037-7>
2. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., Tan, W., & China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
3. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
4. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
5. Brown P. A. (2023). Country-level predictors of COVID-19 mortality. *Scientific reports*, 13(1), 9263. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36449-x>
6. Ceban, F., Kulzhabayeva, D., Rodrigues, N. B., Di Vincenzo, J. D., Gill, H., Subramaniapillai, M., Lui, L. M. W., Cao, B., Mansur, R. B., Ho, R. C., Burke, M. J., Rhee, T. G., Rosenblat, J. D., & McIntyre, R. S. (2023). COVID-19 vaccination for the prevention and treatment of long COVID: A systematic

- review and meta-analysis. *Brain, behavior, and immunity*, 111, 211–229. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.03.022>
7. Podavalenko, A., Malysh, N., Zadorozhna, V., Zhuk, K., Zaitseva, G., & Chorna, I. (2023). Analysis of the epidemic situation of the COVID-19 coronavirus infection in Ukraine. *Folia medica Cracoviensia*, 63(1), 109–120. <https://doi.org/10.24425/fmc.2023.145434>
 8. Nesteruk I. (2023). Endemic characteristics of SARS-CoV-2 infection. *Scientific reports*, 13(1), 14841. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41841-8>
 9. Stróż, S., Kosiorek, P., & Stasiak-Barmuta, A. (2024). The COVID-19 inflammation and high mortality mechanism trigger. *Immunogenetics*, 76(1), 15–25. <https://doi.org/10.1007/s00251-023-01326-4>
 10. Smail, S. W., Babaei, E., & Amin, K. (2023). Ct, *IL-18* polymorphism, and laboratory biomarkers for predicting chemosensory dysfunctions and mortality in COVID-19. *Future science OA*, 9(2), FSO838. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2022-0082>
 11. Kaltoum A. B. O. (2021). Mutations and polymorphisms in genes involved in the infections by covid 19: a review. *Gene reports*, 23, 101062. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2021.101062>
 12. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology*, 5(4), 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
 13. Ochani, R., Asad, A., Yasmin, F., Shaikh, S., Khalid, H., Batra, S., Sohail, M. R., Mahmood, S. F., Ochani, R., Hussham Arshad, M., Kumar, A., & Surani, S. (2021). COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Le infezioni in medicina*, 29(1), 20–36.
 14. World Health Organization WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19–11 March 2020. [(accessed on 17 May

- 2020)]; Available online: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
15. Chan, J. F., Li, K. S., To, K. K., Cheng, V. C., Chen, H., & Yuen, K. Y. (2012). Is the discovery of the novel human betacoronavirus 2c EMC/2012 (HCoV-EMC) the beginning of another SARS-like pandemic?. *The Journal of infection*, 65(6), 477–489. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.10.002>
16. Gallagher, T. M., & Buchmeier, M. J. (2001). Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. *Virology*, 279(2), 371–374. <https://doi.org/10.1006/viro.2000.0757>
17. Seyed Hosseini, E., Riahi Kashani, N., Nikzad, H., Azadbakht, J., Hassani Bafrani, H., & Haddad Kashani, H. (2020). The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*, 551, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2020.08.011>
18. Комісаренко, С. В. (2020). Полювання вчених на коронавірус SARS-CoV-2, що викликає COVID-19: наукові стратегії подолання пандемії. *Вісник НАН України*.
19. Sadeghi Dousari, A., Taati Moghadam, M., & Satarzadeh, N. (2020). COVID-19 (Coronavirus Disease 2019): A New Coronavirus Disease. *Infection and drug resistance*, 13, 2819–2828. <https://doi.org/10.2147/IDR.S259279>
20. Rabaan, A. A., Al-Ahmed, S. H., Haque, S., Sah, R., Tiwari, R., Malik, Y. S., Dhama, K., Yattoo, M. I., Bonilla-Aldana, D. K., & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A comparative overview. *Le infezioni in medicina*, 28(2), 174–184.
21. Abdelghany, T. M., Ganash, M., Bakri, M. M., Qanash, H., Al-Rajhi, A. M. H., & Elhussieny, N. I. (2021). SARS-CoV-2, the other face to SARS-CoV and MERS-CoV: Future predictions. *Biomedical journal*, 44(1), 86–93. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.10.008>

22. Sharma, A., Ahmad Farouk, I., & Lal, S. K. (2021). COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*, *13*(2), 202. <https://doi.org/10.3390/v13020202>
23. Stadler, K., Massignani, V., Eickmann, M., Becker, S., Abrignani, S., Klenk, H. D., & Rappuoli, R. (2003). SARS--beginning to understand a new virus. *Nature reviews. Microbiology*, *1*(3), 209–218. <https://doi.org/10.1038/nrmicro775>
24. Menachery, V. D., Yount, B. L., Jr, Debbink, K., Agnihothram, S., Gralinski, L. E., Plante, J. A., Graham, R. L., Scobey, T., Ge, X. Y., Donaldson, E. F., Randell, S. H., Lanzavecchia, A., Marasco, W. A., Shi, Z. L., & Baric, R. S. (2015). A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nature medicine*, *21*(12), 1508–1513. <https://doi.org/10.1038/nm.3985>
25. van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England journal of medicine*, *382*(16), 1564–1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
26. Kirtipal, N., Bharadwaj, S., & Kang, S. G. (2020). From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, *85*, 104502. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>
27. de Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature reviews. Microbiology*, *14*(8), 523–534. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
28. Azhar, E. I., Hui, D. S. C., Memish, Z. A., Drosten, C., & Zumla, A. (2019). The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infectious disease clinics of North America*, *33*(4), 891–905. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.08.001>

29. Widagdo, W., Okba, N. M. A., Stalin Raj, V., & Haagmans, B. L. (2016). MERS-coronavirus: From discovery to intervention. *One health (Amsterdam, Netherlands)*, 3, 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2016.12.001>
30. Al-Tawfiq, J. A., & Memish, Z. A. (2016). Drivers of MERS-CoV transmission: what do we know?. *Expert review of respiratory medicine*, 10(3), 331–338. <https://doi.org/10.1586/17476348.2016.1150784>
31. Wise J. (2023). Covid-19: WHO declares end of global health emergency. *BMJ (Clinical research ed.)*, 381, 1041. <https://doi.org/10.1136/bmj.p1041>
32. Gankin, Y., Nemira, A., Koniukhovskii, V., Chowell, G., Weppelmann, T. A., Skums, P., & Kirpich, A. (2021). Investigating the first stage of the COVID-19 pandemic in Ukraine using epidemiological and genomic data. *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 2021.03.05.21253014. <https://doi.org/10.1101/2021.03.05.21253014>
33. World Health Organization. (2023) Coronavirus disease (COVID-19) weekly epidemiological update and weekly operational update. Sep 2023 [internet publication], <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-september-2023>
34. Hernandez Acosta, R. A., Esquer Garrigos, Z., Marcelin, J. R., & Vijayvargiya, P. (2022). COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations. *Infectious disease clinics of North America*, 36(2), 231–249. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.01.003>
35. Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in immunology*, 41(12), 1100–1115. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
36. Zhang, L., Lin, D., Sun, X., Curth, U., Drosten, C., Sauerhering, L., Becker, S., Rox, K., & Hilgenfeld, R. (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science (New York, N.Y.)*, 368(6489), 409–412. <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>

37. Zhang, J., Xiao, T., Cai, Y., & Chen, B. (2021). Structure of SARS-CoV-2 spike protein. *Current opinion in virology*, *50*, 173–182. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.08.010>
38. Papageorgiou, A. C., & Mohsin, I. (2020). The SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein as a Drug and Vaccine Target: Structural Insights into Its Complexes with ACE2 and Antibodies. *Cells*, *9*(11), 2343. <https://doi.org/10.3390/cells9112343>
39. Wang, Q., Zhang, Y., Wu, L., Niu, S., Song, C., Zhang, Z., Lu, G., Qiao, C., Hu, Y., Yuen, K. Y., Wang, Q., Zhou, H., Yan, J., & Qi, J. (2020). Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*, *181*(4), 894–904.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>
40. Murgolo, N., Therien, A. G., Howell, B., Klein, D., Koeplinger, K., Lieberman, L. A., Adam, G. C., Flynn, J., McKenna, P., Swaminathan, G., Hazuda, D. J., & Olsen, D. B. (2021). SARS-CoV-2 tropism, entry, replication, and propagation: Considerations for drug discovery and development. *PLoS pathogens*, *17*(2), e1009225. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009225>
41. Ji, H. L., Zhao, R., Matalon, S., & Matthay, M. A. (2020). Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiological reviews*, *100*(3), 1065–1075. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2020>
42. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, *181*(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
43. Millet, J. K., & Whittaker, G. R. (2018). Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. *Virology*, *517*, 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.12.015>
44. Yang, N., & Shen, H. M. (2020). Targeting the Endocytic Pathway and Autophagy Process as a Novel Therapeutic Strategy in COVID-

19. *International journal of biological sciences*, 16(10), 1724–1731.
<https://doi.org/10.7150/ijbs.45498>
45. Tang, T., Bidon, M., Jaimes, J. A., Whittaker, G. R., & Daniel, S. (2020). Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral research*, 178, 104792.
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104792>
46. Ghosh, S., Dellibovi-Ragheb, T. A., Kerviel, A., Pak, E., Qiu, Q., Fisher, M., Takvorian, P. M., Bleck, C., Hsu, V. W., Fehr, A. R., Perlman, S., Achar, S. R., Straus, M. R., Whittaker, G. R., de Haan, C. A. M., Kehrl, J., Altan-Bonnet, G., & Altan-Bonnet, N. (2020). β -Coronaviruses Use Lysosomes for Egress Instead of the Biosynthetic Secretory Pathway. *Cell*, 183(6), 1520–1535.e14.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.039>
47. Kawase, M., Shirato, K., van der Hoek, L., Taguchi, F., & Matsuyama, S. (2012). Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *Journal of virology*, 86(12), 6537–6545.
<https://doi.org/10.1128/JVI.00094-12>
48. Scheuch G. (2020). Breathing Is Enough: For the Spread of Influenza Virus and SARS-CoV-2 by Breathing Only. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 33(4), 230–234. <https://doi.org/10.1089/jamp.2020.1616>
49. Jarvis M. C. (2020). Aerosol Transmission of SARS-CoV-2: Physical Principles and Implications. *Frontiers in public health*, 8, 590041.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.590041>
50. Процюк, Р. Г. (2021). Коронавірусна хвороба (COVID19). Огляд літератури. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, (2), 60-75.
51. Agarwal, A., Fernando, S. M., Honarmand, K., Bakaa, L., Brar, S., Granton, D., Chaudhuri, D., Chetan, D., Hu, M., Basmaji, J., Muttalib, F., Rochweg, B., Adhikari, N. K. J., Lamontagne, F., Murthy, S., Hui, D. S., Gomersall, C. D., Mubareka, S., Diaz, J., Burns, K. E., ... Vandvik, P. O. (2021). Risk of dispersion or aerosol generation and infection transmission with nasopharyngeal

- and oropharyngeal swabs for detection of COVID-19: a systematic review. *BMJ open*, 11(3), e040616. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040616>
52. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, Talavera-López C, Maatz H, Reichart D, Sampaziotis F, Worlock KB, Yoshida M, Barnes JL; HCA Lung Biological Network . SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 26: 681–687, 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6.
53. Mason R. J. (2020). Thoughts on the alveolar phase of COVID-19. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 319(1), L115–L120. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00126.2020>
54. Gattinoni, L., Coppola, S., Cressoni, M., Busana, M., Rossi, S., & Chiumello, D. (2020). COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 201(10), 1299–1300. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE>
55. Swenson, K. E., & Swenson, E. R. (2021). Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Critical care clinics*, 37(4), 749–776. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.05.003>
56. Dorward, D. A., Russell, C. D., Um, I. H., Elshani, M., Armstrong, S. D., Penrice-Randal, R., Millar, T., Lerpiniere, C. E. B., Tagliavini, G., Hartley, C. S., Randle, N. P., Gachanja, N. N., Potey, P. M. D., Dong, X., Anderson, A. M., Campbell, V. L., Duguid, A. J., Al Qsous, W., BouHaidar, R., Baillie, J. K., Lucas, C. D. (2021). Tissue-Specific Immunopathology in Fatal COVID-19. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 203(2), 192–201. <https://doi.org/10.1164/rccm.202008-3265OC>
57. Puelles, V. G., Lütgehetmann, M., Lindenmeyer, M. T., Sperhake, J. P., Wong, M. N., Allweiss, L., Chilla, S., Heinemann, A., Wanner, N., Liu, S., Braun, F., Lu, S., Pfefferle, S., Schröder, A. S., Edler, C., Gross, O., Glatzel, M., Wichmann, D., Wiech, T., Kluge, S., ... Huber, T. B. (2020). Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *The New England journal of medicine*, 383(6), 590–592. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>

58. Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., Bikdeli, B., Ahluwalia, N., Ausiello, J. C., Wan, E. Y., Freedberg, D. E., Kirtane, A. J., Parikh, S. A., Maurer, M. S., Nordvig, A. S., Accili, D., Bathon, J. M., Mohan, S., Bauer, K. A., Leon, M. B., ... Landry, D. W. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*, 26(7), 1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
59. Karki, R., & Kanneganti, T. D. (2022). Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. *Journal of translational medicine*, 20(1), 542. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03767-z>
60. Basheer, M., Saad, E., & Assy, N. (2022). The Cytokine Storm in COVID-19: The Strongest Link to Morbidity and Mortality in the Current Epidemic. *COVID*, 2(5), 540–552. <https://doi.org/10.3390/covid2050040>
61. Hu, B., Huang, S., & Yin, L. (2021). The cytokine storm and COVID-19. *Journal of medical virology*, 93(1), 250–256. <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>
62. Basheer, M., Saad, E., Hagai, R., & Assy, N. (2021). Clinical Predictors of Mortality and Critical Illness in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Metabolites*, 11(10), 679. <https://doi.org/10.3390/metabo11100679>
63. Liu, Q. Q., Cheng, A., Wang, Y., Li, H., Hu, L., Zhao, X., Wang, T., & He, F. (2020). Cytokines and their relationship with the severity and prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective cohort study. *BMJ open*, 10(11), e041471. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041471>
64. Bondar, M. V., Pylypenko, M. M., & Loskutov, O. A. (2021). COVID-19: цитокіновий шторм й антицитокінова терапія. *EMERGENCY MEDICINE*, 17(2), 6-13.
65. da Rosa Mesquita, R., Francelino Silva Junior, L. C., Santos Santana, F. M., Farias de Oliveira, T., Campos Alcântara, R., Monteiro Arnozo, G., Rodrigues da Silva Filho, E., Galdino Dos Santos, A. G., Oliveira da Cunha, E. J., Salgueiro de Aquino, S. H., & Freire de Souza, C. D. (2021). Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wiener klinische*

Wochenschrift, 133(7-8), 377–382. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01760-4>

66. Alimohamadi, Y., Sepandi, M., Taghdir, M., & Hosamirudsari, H. (2020). Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of preventive medicine and hygiene*, 61(3), E304–E312. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1530>
67. Drake, T. M., Riad, A. M., Fairfield, C. J., Egan, C., Knight, S. R., Pius, R., Hardwick, H. E., Norman, L., Shaw, C. A., McLean, K. A., Thompson, A. A. R., Ho, A., Swann, O. V., Sullivan, M., Soares, F., Holden, K. A., Merson, L., Plotkin, D., Sigfrid, L., de Silva, T. I., ... ISARIC4C investigators (2021). Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, multicentre cohort study. *Lancet (London, England)*, 398(10296), 223–237. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00799-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00799-6)
68. John, K. J., Nayar, J., Mishra, A. K., Selvaraj, V., Khan, M. S., & Lal, A. (2021). In-hospital clinical complications of COVID-19: a brief overview. *Future virology*, 10.2217/fvl-2021-0200. <https://doi.org/10.2217/fvl-2021-0200>
69. Cui, L. Y., Cheng, W. W., Mou, Z. W., Xiao, D., Li, Y. Y., Li, Y. J., Li, W. T., & Chen, Z. M. (2021). Risk factors for pulmonary embolism in patients with COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 111, 154–163. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.017>
70. Jafari-Oori, M., Moradian, S. T., Ebadi, A., Jafari, M., & Dehi, M. (2022). Incidence of cardiac complications following COVID-19 infection: An umbrella meta-analysis study. *Heart & lung: the journal of critical care*, 52, 136–145. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2022.01.001>
71. Chagal, K., Veria, S., Mack, S., Paternite, D., Sheikh, S. A., Patel, M., Mir, T., Sheikh, M., & Ramanathan, P. K. (2021). Myocardial injury in hospitalized COVID-19 patients: a retrospective study, systematic review, and meta-

- analysis. *BMC cardiovascular disorders*, 21(1), 626.
<https://doi.org/10.1186/s12872-021-02450-3>
72. Cai, X., Wu, G., Zhang, J., & Yang, L. (2021). Risk Factors for Acute Kidney Injury in Adult Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*, 8, 719472.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.719472>
73. Raina, R., Mahajan, Z. A., Vasistha, P., Chakraborty, R., Mukunda, K., Tibrewal, A., & Neyra, J. A. (2022). Incidence and Outcomes of Acute Kidney Injury in COVID-19: A Systematic Review. *Blood purification*, 51(3), 199–212.
<https://doi.org/10.1159/000514940>
74. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*, 46(5), 846–848.
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
75. Alqahtani, S. A., & Schattenberg, J. M. (2020). Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European gastroenterology journal*, 8(5), 509–519.
<https://doi.org/10.1177/2050640620924157>
76. Sodeifian, F., Seyedalhosseini, Z. S., Kian, N., Eftekhari, M., Najari, S., Mirsaedi, M., Farsi, Y., & Nasiri, M. J. (2021). Drug-Induced Liver Injury in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Frontiers in medicine*, 8, 731436.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.731436>
77. Guerrero, J. I., Barragán, L. A., Martínez, J. D., Montoya, J. P., Peña, A., Sobrino, F. E., Tovar-Spinoza, Z., & Ghotme, K. A. (2021). Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings. *BMC infectious diseases*, 21(1), 515. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06185-6>
78. Sullivan, B. N., & Fischer, T. (2021). Age-Associated Neurological Complications of COVID-19: A Systematic Review and Meta-

Analysis. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 653694.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.653694>

79. Karakike, E., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Kyprianou, M., Fleischmann-Struzek, C., Pletz, M. W., Netea, M. G., Reinhart, K., & Kyriazopoulou, E. (2021). Coronavirus Disease 2019 as Cause of Viral Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care medicine*, 49(12), 2042–2057.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005195>
80. Singh, A., Singh, Y., Pangasa, N., Khanna, P., & Trikha, A. (2021). Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcome of Air Leak Syndrome in COVID-19: A Systematic Review. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 25(12), 1434–1445. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24053>
81. Hayek, S. S., Brenner, S. K., Azam, T. U., Shadid, H. R., Anderson, E., Berlin, H., Pan, M., Meloche, C., Feroz, R., O'Hayer, P., Kaakati, R., Bitar, A., Padalia, K., Perry, D., Blakely, P., Gupta, S., Shaefi, S., Srivastava, A., Charytan, D. M., Bansal, A., ... STOP-COVID Investigators (2020). In-hospital cardiac arrest in critically ill patients with covid-19: multicenter cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 371, m3513. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3513>
82. Wang, F., Wang, H., Fan, J., Zhang, Y., Wang, H., & Zhao, Q. (2020). Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. *Gastroenterology*, 159(1), 367–370.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.055>
83. Christensen, R. E., & Jafferany, M. (2022). Association between alopecia areata and COVID-19: A systematic review. *JAAD international*, 7, 57–61.
<https://doi.org/10.1016/j.jdin.2022.02.002>
84. Walker, A., Kelly, C., Pottinger, G., & Hopkins, C. (2022). Parosmia-a common consequence of covid-19. *BMJ (Clinical research ed.)*, 377, e069860.
<https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069860>

85. World Health Organization (2023). Clinical management of COVID-19: living guideline, 18 August 2023 [internet publication]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>
86. Gallo Marin, B., Aghagoli, G., Lavine, K., Yang, L., Siff, E. J., Chiang, S. S., Salazar-Mather, T. P., Dumenco, L., Savaria, M. C., Aung, S. N., Flanigan, T., & Michelow, I. C. (2021). Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Reviews in medical virology*, 31(1), 1–10. <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>
87. Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Tan, K. S., Wang, D. Y., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
88. Farshbafnadi, M., Kamali Zonouzi, S., Sabahi, M., Dolatshahi, M., & Aarabi, M. H. (2021). Aging & COVID-19 susceptibility, disease severity, and clinical outcomes: The role of entangled risk factors. *Experimental gerontology*, 154, 111507. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111507>
89. Almazeedi, S., Al-Youha, S., Jamal, M. H., Al-Haddad, M., Al-Muhaini, A., Al-Ghimlas, F., & Al-Sabah, S. (2020). Characteristics, risk factors and outcomes among the first consecutive 1096 patients diagnosed with COVID-19 in Kuwait. *EClinicalMedicine*, 24, 100448. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100448>
90. Petretto, D. R., & Pili, R. (2020). Ageing and COVID-19: What is the Role for Elderly People?. *Geriatrics (Basel, Switzerland)*, 5(2), 25. <https://doi.org/10.3390/geriatrics5020025>
91. Barek, M. A., Aziz, M. A., & Islam, M. S. (2020). Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: A meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon*, 6(12), e05684. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05684>

92. Guo, T., Shen, Q., Guo, W., He, W., Li, J., Zhang, Y., Wang, Y., Zhou, Z., Deng, D., Ouyang, X., Xiang, Z., Jiang, M., Liang, M., Huang, P., Peng, Z., Xiang, X., Liu, W., Luo, H., Chen, P., & Peng, H. (2020). Clinical Characteristics of Elderly Patients with COVID-19 in Hunan Province, China: A Multicenter, Retrospective Study. *Gerontology*, 66(5), 467–475. <https://doi.org/10.1159/000508734>
93. Zhang, J. J., Dong, X., Liu, G. H., & Gao, Y. D. (2023). Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 64(1), 90–107. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>
94. Pijls, B. G., Jolani, S., Atherley, A., Derckx, R. T., Dijkstra, J. I. R., Franssen, G. H. L., Hendriks, S., Richters, A., Venemans-Jellema, A., Zalpuri, S., & Zeegers, M. P. (2021). Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ open*, 11(1), e044640. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044640>
95. Davies, N. G., Klepac, P., Liu, Y., Prem, K., Jit, M., CMMID COVID-19 working group, & Eggo, R. M. (2020). Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nature medicine*, 26(8), 1205–1211. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0962-9>
96. Ваценко, А. І., & Марченко, О. Г. (2022). Вікові особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів у Полтавській області. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 22(1 (77)), 13-17.
97. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

98. Cecconi, M., Piovani, D., Brunetta, E., Aghemo, A., Greco, M., Ciccarelli, M., Angelini, C., Voza, A., Omodei, P., Vespa, E., Pugliese, N., Parigi, T. L., Folci, M., Danese, S., & Bonovas, S. (2020). Early Predictors of Clinical Deterioration in a Cohort of 239 Patients Hospitalized for Covid-19 Infection in Lombardy, Italy. *Journal of clinical medicine*, 9(5), 1548. <https://doi.org/10.3390/jcm9051548>
99. Price-Haywood, E. G., Burton, J., Fort, D., & Seoane, L. (2020). Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 382(26), 2534–2543. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa2011686>
100. Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., Tian, C., Qin, R., Wang, H., Shen, Y., Du, K., Zhao, L., Fan, H., Luo, S., & Hu, D. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36(7), e3319. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
101. Huang, S., Wang, J., Liu, F., Liu, J., Cao, G., Yang, C., Liu, W., Tu, C., Zhu, M., & Xiong, B. (2020). COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 43(8), 824–831. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0485-2>
102. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention (2023). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>, published May 25, 2023.
103. Vardavas, C. I., Mathioudakis, A. G., Nikitara, K., Stamatelopoulos, K., Georgiopoulos, G., Phalkey, R., Leonardi-Bee, J., Fernandez, E., Carnicer-Pont, D., Vestbo, J., Semenza, J. C., Deogan, C., Suk, J. E., Kramarz, P., Lamb, F., & Penttinen, P. (2022). Prognostic factors for mortality, intensive care unit and hospital admission due to SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe. *European respiratory review: an official journal of*

the European Respiratory Society, 31(166), 220098.
<https://doi.org/10.1183/16000617.0098-2022>

104. Білоконь, О. О., & Литвин, К. Ю. (2023). Аналіз клініко-лабораторних характеристик COVID-19 у пацієнтів похилого віку *Інфекційні хвороби*, (3), 12–17. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.3.13472>
105. Рябоконт, О. В., Черкаський, В. В., Оніщенко, Т. Є., & Рябоконт, Ю. Ю. (2021). Порівняння спектра коморбідної патології у хворих з тяжким і критичним перебігом COVID-19 залежно від наслідків хвороби.
106. Dennis, J. M., Mateen, B. A., Sonabend, R., Thomas, N. J., Patel, K. A., Hattersley, A. T., Denaxas, S., McGovern, A. P., & Vollmer, S. J. (2021). Type 2 Diabetes and COVID-19-Related Mortality in the Critical Care Setting: A National Cohort Study in England, March-July 2020. *Diabetes care*, 44(1), 50–57. <https://doi.org/10.2337/dc20-1444>
107. Altonen, B. L., Arreglado, T. M., Leroux, O., Murray-Ramcharan, M., & Engdahl, R. (2020). Characteristics, comorbidities and survival analysis of young adults hospitalized with COVID-19 in New York City. *PloS one*, 15(12), e0243343. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243343>
108. Moon, S. J., Rhee, E. J., Jung, J. H., Han, K. D., Kim, S. R., Lee, W. Y., & Yoon, K. H. (2020). Independent Impact of Diabetes on the Severity of Coronavirus Disease 2019 in 5,307 Patients in South Korea: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes & metabolism journal*, 44(5), 737–746. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0141>
109. Drucker D. J. (2021). Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning. *Cell metabolism*, 33(3), 479–498. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.01.016>
110. Smati, S., Tramunt, B., Wargny, M., Caussy, C., Gaborit, B., Vatie, C., Vergès, B., Ancelle, D., Amadou, C., Bachir, L. A., Bourron, O., Coffin-Boutreux, C., Barraud, S., Dorange, A., Fremy, B., Gautier, J. F., Germain, N., Larger, E., Laugier-Robiolle, S., Meyer, L., CORONADO investigators (2021). Relationship between obesity and severe COVID-19 outcomes in patients with

- type 2 diabetes: Results from the CORONADO study. *Diabetes, obesity & metabolism*, 23(2), 391–403. <https://doi.org/10.1111/dom.14228>
111. Kambhampati, A. K., O'Halloran, A. C., Whitaker, M., Magill, S. S., Chea, N., Chai, S. J., Daily Kirley, P., Herlihy, R. K., Kawasaki, B., Meek, J., Yousey-Hindes, K., Anderson, E. J., Openo, K. P., Monroe, M. L., Ryan, P. A., Kim, S., Reeg, L., Como-Sabetti, K., Danila, R., Davis, S. S., ... COVID-NET Surveillance Team (2020). COVID-19-Associated Hospitalizations Among Health Care Personnel - COVID-NET, 13 States, March 1-May 31, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(43), 1576–1583. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6943e3>
 112. Hendren, N. S., de Lemos, J. A., Ayers, C., Das, S. R., Rao, A., Carter, S., Rosenblatt, A., Walchok, J., Omar, W., Khera, R., Hegde, A. A., Drazner, M. H., Neeland, I. J., & Grodin, J. L. (2021). Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation*, 143(2), 135–144. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051936>
 113. Recalde, M., Pistillo, A., Fernandez-Bertolin, S., Roel, E., Aragon, M., Freisling, H., Prieto-Alhambra, D., Burn, E., & Duarte-Salles, T. (2021). Body Mass Index and Risk of COVID-19 Diagnosis, Hospitalization, and Death: A Cohort Study of 2 524 926 Catalans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(12), e5030–e5042. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab546>
 114. Liang, W., Guan, W., Chen, R., Wang, W., Li, J., Xu, K., Li, C., Ai, Q., Lu, W., Liang, H., Li, S., & He, J. (2020). Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet. Oncology*, 21(3), 335–337. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
 115. Tian, J., Yuan, X., Xiao, J., Zhong, Q., Yang, C., Liu, B., Cai, Y., Lu, Z., Wang, J., Wang, Y., Liu, S., Cheng, B., Wang, J., Zhang, M., Wang, L., Niu, S., Yao, Z., Deng, X., Zhou, F., Wei, W., ... Wang, Z. (2020). Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with

- cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *The Lancet. Oncology*, 21(7), 893–903. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30309-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30309-0)
116. Huang, Q. M., Zhang, P. D., Li, Z. H., Zhou, J. M., Liu, D., Zhang, X. R., Zhong, W. F., Zhang, Y. J., Shen, D., Liang, F., Song, W. Q., Yang, S. G., Guan, W. J., & Mao, C. (2022). Genetic Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Independently Predict the Risk of Incident Severe COVID-19. *Annals of the American Thoracic Society*, 19 (1), 58–65. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202102-171OC>
117. Halpin, D. M. G., Faner, R., Sibila, O., Badia, J. R., & Agusti, A. (2020). Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection?. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(5), 436–438. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30167-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30167-3)
118. Leung, J. M., Niikura, M., Yang, C. W. T., & Sin, D. D. (2020). COVID-19 and COPD. *The European respiratory journal*, 56(2), 2002108. <https://doi.org/10.1183/13993003.02108-2020>
119. Beltramo, G., Cottenet, J., Mariet, A. S., Georges, M., Piroth, L., Tubert-Bitter, P., Bonniaud, P., & Quantin, C. (2021). Chronic respiratory diseases are predictors of severe outcome in COVID-19 hospitalised patients: a nationwide study. *The European respiratory journal*, 58(6), 2004474. <https://doi.org/10.1183/13993003.04474-2020>
120. Oyelade, T., Alqahtani, J., & Canciani, G. (2020). Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis. *Tropical medicine and infectious disease*, 5(2), 80. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5020080>
121. Marjot, T., Webb, G. J., Barritt, A. S., 4th, Moon, A. M., Stamataki, Z., Wong, V. W., & Barnes, E. (2021). COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 18(5), 348–364. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00426-4>
122. Marjot, T., Moon, A. M., Cook, J. A., Abd-Elsalam, S., Aloman, C., Armstrong, M. J., Pose, E., Brenner, E. J., Cargill, T., Catana, M. A., Dhanasekaran, R.,

- Eshraghian, A., García-Juárez, I., Gill, U. S., Jones, P. D., Kennedy, J., Marshall, A., Matthews, C., Mells, G., Mercer, C., ... Webb, G. J. (2021). Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *Journal of hepatology*, 74(3), 567–577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.024>
123. Yang, R., Feng, J., Wan, H., Zeng, X., Ji, P., & Zhang, J. (2023). Liver injury associated with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Frontiers in public health*, 11, 1003352. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1003352>
124. Loomba, R. S., Villarreal, E. G., Farias, J. S., Aggarwal, G., Aggarwal, S., & Flores, S. (2022). Serum biomarkers for prediction of mortality in patients with COVID-19. *Annals of clinical biochemistry*, 59(1), 15–22. <https://doi.org/10.1177/00045632211014244>
125. Tan, C., Huang, Y., Shi, F., Tan, K., Ma, Q., Chen, Y., Jiang, X., & Li, X. (2020). C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *Journal of medical virology*, 92(7), 856–862. <https://doi.org/10.1002/jmv.25871>
126. Henry, B. M., de Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58(7), 1021–1028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
127. Laguna-Goya, R., Utrero-Rico, A., Talayero, P., Lasa-Lazaro, M., Ramirez-Fernandez, A., Naranjo, L., Segura-Tudela, A., Cabrera-Marante, O., Rodriguez de Frias, E., Garcia-Garcia, R., Fernández-Ruiz, M., Aguado, J. M., Martinez-Lopez, J., Lopez, E. A., Catalan, M., Serrano, A., & Paz-Artal, E. (2020). IL-6-based mortality risk model for hospitalized patients with COVID-19. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 146(4), 799–807.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.009>
128. Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, UK (2020). COVID-19: consider

- cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
129. Del Valle, D. M., Kim-Schulze, S., Huang, H. H., Beckmann, N. D., Nirenberg, S., Wang, B., Lavin, Y., Swartz, T. H., Madduri, D., Stock, A., Marron, T. U., Xie, H., Patel, M., Tuballes, K., Van Oekelen, O., Rahman, A., Kovatch, P., Aberg, J. A., Schadt, E., Jagannath, S., ... Gnjjatic, S. (2020). An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature medicine*, 26(10), 1636–1643. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>
 130. Chen, R., Sang, L., Jiang, M., Yang, Z., Jia, N., Fu, W., Xie, J., Guan, W., Liang, W., Ni, Z., Hu, Y., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Peng, Y., Wei, L., Liu, Y., Hu, Y., Peng, P., Wang, J., ... Medical Treatment Expert Group for COVID-19 (2020). Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 146(1), 89–100. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.003>
 131. Li, J., Rong, L., Cui, R., Feng, J., Jin, Y., Chen, X., & Xu, R. (2021). Dynamic changes in serum IL-6, IL-8, and IL-10 predict the outcome of ICU patients with severe COVID-19. *Annals of palliative medicine*, 10(4), 3706–3714. <https://doi.org/10.21037/apm-20-2134>
 132. Mangalmurti, N., & Hunter, C. A. (2020). Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*, 53(1), 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017>
 133. Rojas, J. M., Avia, M., Martín, V., & Sevilla, N. (2017). IL-10: A Multifunctional Cytokine in Viral Infections. *Journal of immunology research*, 2017, 6104054. <https://doi.org/10.1155/2017/6104054>
 134. Dhar, S. K., K, V., Damodar, S., Gujar, S., & Das, M. (2021). IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression. *Heliyon*, 7(2), e06155. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06155>

135. Ragab, D., Salah Eldin, H., Taeimah, M., Khattab, R., & Salem, R. (2020). The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Frontiers in immunology*, *11*, 1446. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>
136. Costela-Ruiz, V. J., Illescas-Montes, R., Puerta-Puerta, J. M., Ruiz, C., & Melguizo-Rodríguez, L. (2020). SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine & growth factor reviews*, *54*, 62–75. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001>
137. Tan, M., Liu, Y., Zhou, R., Deng, X., Li, F., Liang, K., & Shi, Y. (2020). Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology*, *160*(3), 261–268. <https://doi.org/10.1111/imm.13223>
138. Turner, M. D., Nedjai, B., Hurst, T., & Pennington, D. J. (2014). Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochimica et biophysica acta*, *1843*(11), 2563–2582. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.05.014>
139. van den Borne, B. E., Dijkmans, B. A., de Rooij, H. H., le Cessie, S., & Verweij, C. L. (1997). Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor necrosis factor-alpha, interleukin 6, and interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells. *The Journal of rheumatology*, *24*(1), 55–60.
140. Swartz, T. H., Gnjjatic, S., Aberg, J. A., Merad, M., & Sigel, K. (2020). Elevated IL-1 β level as a predictor of inflammation and death in COVID-19. *Open Forum Infectious Diseases*, *7*(Suppl 1), S320–S321. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa439.704>
141. Hou, H., Zhang, B., Huang, H., Luo, Y., Wu, S., Tang, G., Liu, W., Mao, L., Mao, L., Wang, F., & Sun, Z. (2020). Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19. *Clinical and experimental immunology*, *201*(1), 76–84. <https://doi.org/10.1111/cei.13450>
142. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and

- Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239–1242.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
143. Sadeghi-Haddad-Zavareh, M., Bayani, M., Shokri, M., Ebrahimpour, S., Babazadeh, A., Mehraeen, R., Moudi, E., Rostami, A., Barary, M., Hosseini, A., Bijani, A., & Javanian, M. (2021). C-Reactive Protein as a Prognostic Indicator in COVID-19 Patients. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*, 2021, 5557582. <https://doi.org/10.1155/2021/5557582>
144. Kamal, E. M., Abd EL-Hakeem, M. A., El Sayed, A. M., & Ahmed, M. M. (2019). Validity of C-reactive protein and procalcitonin in the prediction of bacterial infection in patients with liver cirrhosis. *Minia Journal of Medical Research*, 30(3), 124-127.
145. Rainer, T. H., Chan, C. P., Leung, M. F., Leung, W., Ip, M., Lee, N., Cauterley, G. W., Graham, C. A., Fuchs, D., & Renneberg, R. (2009). Diagnostic utility of CRP to neopterin ratio in patients with acute respiratory tract infections. *The Journal of infection*, 58(2), 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2008.11.007>
146. Wool, G. D., & Miller, J. L. (2021). The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology*, 88(1), 15–27. <https://doi.org/10.1159/000512007>
147. Yao, Y., Cao, J., Wang, Q., Shi, Q., Liu, K., Luo, Z., Chen, X., Chen, S., Yu, K., Huang, Z., & Hu, B. (2020). D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *Journal of intensive care*, 8, 49. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00466-z>
148. Soni, M., Gopalakrishnan, R., Vaishya, R., & Prabu, P. (2020). D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(6), 2245–2249. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.007>
149. Querol-Ribelles, J. M., Tenias, J. M., Grau, E., Querol-Borras, J. M., Climent, J. L., Gomez, E., & Martinez, I. (2004). Plasma d-dimer levels correlate with

- outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*, 126(4), 1087–1092. <https://doi.org/10.1378/chest.126.4.1087>
150. Yu, B., Li, X., Chen, J., Ouyang, M., Zhang, H., Zhao, X., Tang, L., Luo, Q., Xu, M., Yang, L., Huang, G., Liu, X., & Tang, J. (2020). Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 50(3), 548–557. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02171-y>
151. Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(6), 1324–1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
152. Nemec, H. M., Ferenczy, A., Christie, B. D., 3rd, Ashley, D. W., & Montgomery, A. (2022). Correlation of D-dimer and Outcomes in COVID-19 Patients. *The American surgeon*, 88(9), 2115–2118. <https://doi.org/10.1177/00031348221091940>
153. Ahmed, S., Jafri, L., Hoodbhoy, Z., & Siddiqui, I. (2021). Prognostic Value of Serum Procalcitonin in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 25(1), 77–84. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23706>
154. Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 505, 190–191. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.004>
155. Mikami, T., Miyashita, H., Yamada, T., Harrington, M., Steinberg, D., Dunn, A., & Siau, E. (2021). Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. *Journal of general internal medicine*, 36(1), 17–26. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05983-z>
156. Zare, M. E., Wang, Y., Nasir Kansestani, A., Almasi, A., & Zhang, J. (2020). Procalcitonin Has Good Accuracy for Prognosis of Critical Condition and

- Mortality in COVID-19: A Diagnostic Test Accuracy Systematic Review and Meta-analysis. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*, 19(6), 557–569. <https://doi.org/10.18502/ijaa.v19i6.4926>
157. Ergan, B., Şahin, A. A., & Topeli, A. (2016). Serum Procalcitonin as a Biomarker for the Prediction of Bacterial Exacerbation and Mortality in Severe COPD Exacerbations Requiring Mechanical Ventilation. *Respiration; international review of thoracic diseases*, 91(4), 316–324. <https://doi.org/10.1159/000445440>
158. Sinha, M., Desai, S., Mantri, S., & Kulkarni, A. (2011). Procalcitonin as an adjunctive biomarker in sepsis. *Indian journal of anaesthesia*, 55(3), 266–270. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.82676>
159. Samsudin, I., & Vasikaran, S. D. (2017). Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *The Clinical biochemist. Reviews*, 38(2), 59–68.
160. Gautam, S., Cohen, A. J., Stahl, Y., Valda Toro, P., Young, G. M., Datta, R., Yan, X., Ristic, N. T., Bermejo, S. D., Sharma, L., Restrepo, M. I., & Dela Cruz, C. S. (2020). Severe respiratory viral infection induces procalcitonin in the absence of bacterial pneumonia. *Thorax*, 75(11), 974–981. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-214896>
161. Kumar, A., Karn, E., Trivedi, K., Kumar, P., Chauhan, G., Kumari, A., Pant, P., Munisamy, M., Prakash, J., Sarkar, P. G., Prasad, K., & Prasad, A. (2022). Procalcitonin as a predictive marker in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 17(9), e0272840. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272840>
162. Milenkovic, M., Hadzibegovic, A., Kovac, M., Jovanovic, B., Stanisavljevic, J., Djikic, M., Sijan, D., Ladjevic, N., Palibrk, I., Djukanovic, M., Velickovic, J., Ratkovic, S., Brajkovic, M., Popadic, V., Klasnja, S., Toskovic, B., Zdravkovic, D., Crnokrak, B., Markovic, O., Bjekic-Macut, J., ... Zdravkovic, M. (2022). D-dimer, CRP, PCT, and IL-6 Levels at Admission to ICU Can Predict In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022, 8997709. <https://doi.org/10.1155/2022/8997709>

163. Lin, Z., Long, F., Yang, Y., Chen, X., Xu, L., & Yang, M. (2020). Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *The Journal of infection*, *81*(4), 647–679. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.053>
164. Kaushal, K., Kaur, H., Sarma, P., Bhattacharyya, A., Sharma, D. J., Prajapat, M., Pathak, M., Kothari, A., Kumar, S., Rana, S., Kaur, M., Prakash, A., Mirza, A. A., Panda, P. K., Vivekanandan, S., Omar, B. J., Medhi, B., & Naithani, M. (2022). Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *Journal of critical care*, *67*, 172–181. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.09.023>
165. Cheng, L., Li, H., Li, L., Liu, C., Yan, S., Chen, H., & Li, Y. (2020). Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical laboratory analysis*, *34*(10), e23618. <https://doi.org/10.1002/jcla.23618>
166. Kaidashev, I., Izmailova, O., Shlykova, O., Kabaliei, A., Vatsenko, A., Ivashchenko, D., Dudchenko, M., Volianskyi, A., Zelinsky, G., Koval, T., & Dittmer, U. (2023). Polymorphism of *tmprss2* (rs12329760) but not *ace2* (rs4240157), *tmprss11a* (rs353163) and *cd147* (rs8259) is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, *94*(1), e2023030. <https://doi.org/10.23750/abm.v94i1.13543>
167. Lan, J., Ge, J., Yu, J., Shan, S., Zhou, H., Fan, S., Zhang, Q., Shi, X., Wang, Q., Zhang, L., & Wang, X. (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, *581*(7807), 215–220. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
168. El-Arif, G., Khazaal, S., Farhat, A., Harb, J., Annweiler, C., Wu, Y., Cao, Z., Kovacic, H., Abi Khattar, Z., Fajloun, Z., & Sabatier, J. M. (2022). Angiotensin II Type I Receptor (AT1R): The Gate towards COVID-19-Associated Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *27*(7), 2048. <https://doi.org/10.3390/molecules27072048>
169. Devaux, C. A., Rolain, J. M., & Raoult, D. (2020). ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ

- failure, and COVID-19 disease outcome. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 53(3), 425–435. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.015>
170. Hou, Y., Zhao, J., Martin, W., Kallianpur, A., Chung, M. K., Jehi, L., Sharifi, N., Erzurum, S., Eng, C., & Cheng, F. (2020). New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. *BMC medicine*, 18(1), 216. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01673-z>
171. Möhlendick, B., Schönfelder, K., Breuckmann, K., Elsner, C., Babel, N., Balfanz, P., Dahl, E., Dreher, M., Fistera, D., Herbstreit, F., Hölzer, B., Koch, M., Kohnle, M., Marx, N., Risse, J., Schmidt, K., Skrzypczyk, S., Sutharsan, S., Taube, C., Westhoff, T. H., ... Kribben, A. (2021). ACE2 polymorphism and susceptibility for SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19. *Pharmacogenetics and genomics*, 31(8), 165–171. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000436>
172. Li, X. C., Zhang, J., & Zhuo, J. L. (2017). The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacological research*, 125(Pt A), 21–38. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.06.005>
173. Aksoy, H., Karadag, A. S., & Wollina, U. (2020). Angiotensin II receptors: Impact for COVID-19 severity. *Dermatologic therapy*, 33(6), e13989. <https://doi.org/10.1111/dth.13989>
174. Su, C., Xue, J., Ye, C., & Chen, A. (2021). Role of the central renin-angiotensin system in hypertension (Review). *International journal of molecular medicine*, 47(6), 95. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4928>
175. Mehta, P. K., & Griendling, K. K. (2007). Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *American journal of physiology. Cell physiology*, 292(1), C82–C97. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00287.2006>

176. Zhang, H., Unal, H., Gati, C., Han, G. W., Liu, W., Zatsopin, N. A., James, D., Wang, D., Nelson, G., Weierstall, U., Sawaya, M. R., Xu, Q., Messerschmidt, M., Williams, G. J., Boutet, S., Yefanov, O. M., White, T. A., Wang, C., Ishchenko, A., Tirupula, K. C., ... Cherezov, V. (2015). Structure of the Angiotensin receptor revealed by serial femtosecond crystallography. *Cell*, *161*(4), 833–844. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.04.011>
177. Hou, L., Quan, X., Li, X., & Su, X. (2020). Correlation between gene polymorphism in angiotensin II type 1 receptor and type 2 diabetes mellitus complicated by hypertension in a population of Inner Mongolia. *BMC medical genetics*, *21*(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01021-1>
178. Abd El-Aziz, T. A., Mohamed, R. H., & Rezk, N. A. (2014). Association of angiotensin II type I and type II receptor genes polymorphisms with the presence of premature coronary disease and metabolic syndrome. *Molecular biology reports*, *41*(2), 1027–1033. <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2947-y>
179. Chandra, S., Narang, R., Sreenivas, V., Bhatia, J., Saluja, D., & Srivastava, K. (2014). Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: a case-control study. *PloS one*, *9*(7), e101502. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101502>
180. Sabater Molina, M., Nicolás Rocamora, E., Bendicho, A. I., Vázquez, E. G., Zorio, E., Rodríguez, F. D., Gil Ortuño, C., Rodríguez, A. I., Sánchez-López, A. J., Jara Rubio, R., Moreno-Docón, A., Marcos, P. J., García Pavía, P., Villa, R. B., & Gimeno Blanes, J. R. (2022). Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease. *PloS one*, *17*(2), e0263140. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263140>
181. Feng, X., Zheng, B. S., Shi, J. J., Qian, J., He, W., & Zhou, H. F. (2014). A systematic review and meta-analysis of the association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and myocardial infarction

- susceptibility. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS*, 15(3), 307–315. <https://doi.org/10.1177/1470320312466927>
182. Zhang, J. A., Li, J. R., & Qiao, Y. J. (2015). Association of AGTR1 gene A1166C polymorphism with the risk of heart failure: a meta-analysis. *Genetics and molecular research: GMR*, 14(3), 9163–9170. <https://doi.org/10.4238/2015.August.7.26>
183. Kaidashev, I. P., Rasin, M. S., Savchenko, L. G., Shlykova, O. A., & Yakimishina, L. I. (2005). Polymorphism of Angiotensin II Type 1 Receptor in Patients with Essential Hypertension in the Ukrainian Population. *Cytology and Genetics*, 39(5), 44-47.
184. Кайдашев, І. П., Расін, М. С., Нерух, І. А., Борзих, О. А., Шликова, О. А., (2006). Поліморфізм гена рецептора ангіотензину ІІ першого типу визначає тяжкість перебігу ренопаренхімної гіпертензії.
185. Dalil Dhumad, G., sabah kadhim, H., Ahmad Shamran, H., & Dheyab Abed, H. (2022). Evaluating IL6/D-dimer serum levels and genotypes of rs5186 (A1166C) in AGTR1 angiotensin II receptor type 1 gene as prognostic biomarkers for COVID-19 disease outcome in the Iraqi population. *Journal of Emergency Medicine, Trauma & Acute Care*, 2022(3), 10.
186. Liu, Y., Yang, Y., Zhang, C., Huang, F., Wang, F., Yuan, J., Wang, Z., Li, J., Li, J., Feng, C., Zhang, Z., Wang, L., Peng, L., Chen, L., Qin, Y., Zhao, D., Tan, S., Yin, L., Xu, J., Zhou, C., ... Liu, L. (2020). Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China. Life sciences*, 63(3), 364–374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
187. Трофименко, О. Л., Гиль, М. І., & Сметана, О. Ю. (2018). Генетика популяцій: підручник. Миколаїв: Гельветика.
188. Goncalves, Luzia & AnaSubtil, & Oliveira, M. & Bermudez, P.. (2014). ROC curve estimation: An overview. *Revstat - Statistical Journal*. 12. 1-20. 10.57805/revstat.v12i1.141.

189. Izmailova, O., Shlykova, O., Vatsenko, A., Ivashchenko, D., Dudchenko, M., Koval, T., & Kaidashev, I. (2022). Allele C (rs5186) of at1r is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population. *Infection, Genetics and Evolution*, 98, 105227. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105227>
190. Vatsenko A.I, Koval T.I. (2023). Angiotensin II type I receptor polymorphism (A1166C AT1R) as a factor complicating the course COVID-19. *Clinical and Preventive Medicine*, (3), 6-11. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(25\).2023.01](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(25).2023.01)
191. Коваль Т.І, Ваценко А.І. Характеристика клінічного перебігу гострої респіраторної хвороби COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів Полтавської області. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ ст.", 21–22 травня 2021 року, м. Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2021. – С.11-13.
192. Коваль Т. І, Ваценко А.І, Боднар В.А, Котелевська Т.М, Ізюмська О.М., та ін. Визначення індивідуальних предикторів тяжкого перебігу COVID-19. Збірник тез X з'їзду інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці», м. Суми, 6-7 жовтня, 2021 – С.62-64.
193. Ваценко А.І. Особливості клінічного перебігу COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів протягом 2020-2021 рр. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвяченої 100-річчю Полтавського державного медичного університету "Медична наука-2021", м. Полтава, 3 грудня, 2021- С.12.
194. Ваценко А.І., Марченко О.Г. COVID-19: Клініко-лабораторна характеристика та основні фактори ризику у госпіталізованих пацієнтів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених "Медична наука-2022", м. Полтава, 2 грудня, 2022 – С.12-13.
195. Ваценко А.І., Коваль Т.І., Боднар В.А., Ізюмська О.М., Прийменко Н.О., та ін. Хронічні серцево-судинні захворювання як тригер тяжкого перебігу

- COVID-19. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека», що приурочена до 135-річчя з дня народження академіка Л. В. Громашевського і щорічних читань пам'яті академіка Л. В. Громашевського, м. Київ, 12 жовтня, 2022 – С.69-70.
196. Коваль Т.І., Боднар В.А, Полторапавлов В.А, Ваценко А.І., та ін. Характеристика тяжкого перебігу COVID-19 та основні фактори ризику смертності пацієнтів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», м. Ужгород, 4-5 травня, 2023, С.32-33.
197. Ваценко А.І. Клінічні та генетичні предиктори тяжкого та критичного перебігу COVID-19. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука-2023», м. Полтава, 1 грудня 2023, С.22-23.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Izmailova, O., Shlykova, O., Vatsenko, A., Ivashchenko, D., Dudchenko, M., Koval, T., Kaidashev, I. (2022). Allele C (rs5186) of at1r is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population. *Infection, Genetics and Evolution*, 98, 105227. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105227> (**Scopus, Q2**) (Дисертанткою особисто проведено огляд та ведення пацієнтів, набрано матеріал для досліджень, проведено роботу з медичною документацією та формування висновків).
2. Ваценко, А. І., Марченко, О. Г. (2022). Вікові особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів у Полтавській області. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 22(1 (77)), 13-17. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.13> (**фахове видання України**) (Дисертанткою особисто проведено огляд та ведення пацієнтів, набрано матеріал для досліджень, проведено роботу з медичною документацією, статистичну обробку даних та роботу з літературними джерелами).
3. Vatsenko A.I, Koval T.I. (2023). Angiotensin II type I receptor polymorphism (A1166C AT1R) as a factor complicating the course COVID-19. *Clinical and Preventive Medicine*, (3), 6-11. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(25\).2023.01](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(25).2023.01) (**Scopus**) (Дисертанткою особисто проведено огляд та ведення пацієнтів, набрано матеріал для досліджень, проведено роботу з медичною документацією, статистичну обробку даних, роботу з літературою та формування висновків).

**Список праць, які додатково відображають наукові результати
дисертації:**

4. Коваль Т.І, Ваценко А.І. Характеристика клінічного перебігу гострої респіраторної хвороби COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів Полтавської області. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ ст.", 21–22 травня 2021 року, м. Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2021. – С.11-13.
5. Коваль Т. І, Ваценко А.І, Боднар В.А, Котелевська Т.М, Ізюмська О.М., та ін. Визначення індивідуальних предикторів тяжкого перебігу COVID-19. Збірник тез X з'їзду інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці», м. Суми, 6-7 жовтня, 2021 – С.62-64.
6. Ваценко А.І. Особливості клінічного перебігу COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів протягом 2020-2021 рр. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвяченої 100-річчю Полтавського державного медичного університету "Медична наука-2021", м. Полтава, 3 грудня, 2021- С.12.
7. Ваценко А.І., Марченко О.Г. COVID-19: Клініко-лабораторна характеристика та основні фактори ризику у госпіталізованих пацієнтів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених "Медична наука-2022", м. Полтава, 2 грудня, 2022 – С.12-13.
8. Ваценко А.І., Коваль Т.І., Боднар В.А., Ізюмська О.М., Прийменко Н.О., та ін. Хронічні серцево-судинні захворювання як тригер тяжкого перебігу COVID-19. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека», що приурочена до 135-річчя з дня народження академіка Л. В. Громашевського і щорічних

читань пам'яті академіка Л. В. Громашевського, м. Київ, 12 жовтня, 2022 – С.69-70.

9. Коваль Т.І., Боднар В.А, Полторапавлов В.А, Ваценко А.І., та ін. Характеристика тяжкого перебігу COVID-19 та основні фактори ризику смертності пацієнтів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», м. Ужгород, 4-5 травня, 2023, С.32-33.
10. Ваценко А.І. Клінічні та генетичні предиктори тяжкого та критичного перебігу COVID-19. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука-2023», м. Полтава, 1 грудня 2023, С.22-23.

Список праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

11. Ваценко А.І. Особливості клінічного перебігу COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів протягом 2020-2021 рр. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених, присвячена 100-річчю Полтавського державного медичного університету "Медична наука-2021", м. Полтава, 3 грудня, 2021 (*стендова доповідь*).
12. Ваценко А.І. Аналіз клініко-демографічних характеристик у пацієнтів із різним ступенем тяжкості перебігу COVID-19. Науково-практична конференція «Сучасний світ та інфекційні хвороби. Медицина подорожей» (в онлайн режимі), м.Київ, ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», 22-23 червня, 2022 (*стендова доповідь*).
13. Ваценко А.І. COVID-19: Клініко-лабораторна характеристика та основні фактори ризику у госпіталізованих пацієнтів. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених "Медична наука-2022", м. Полтава, 2 грудня, 2022 (*стендова доповідь*).
14. Коваль Т.І., Боднар В.А., Ваценко А.І. Оцінка предикторів тяжкого перебігу COVID-19 у пацієнтів старшого віку. Всеукраїнська науково-

практична конференція з міжнародною участю «Алгоритми діагностики та лікування внутрішніх хвороб в практиці лікаря-інтерніста», м. Полтава, 22-23 грудня, 2022 (*усна доповідь*).

15. Ваценко А.І. Особливості перебігу COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів Полтавської області. Всеукраїнська науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» пам'яті Олександра Васильовича Катрушова, м. Полтава, 19 травня, 2023 (*усна доповідь*).

16. Ваценко А.І. Клінічні та генетичні предиктори тяжкого та критичного перебігу COVID-19. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука-2023», м. Полтава, 1 грудня, 2023 (*стендова доповідь*).

ДОДАТОК Б



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень в лікувальний процес

- Назва впровадження:** методика визначення генетичних предикторів тяжкого перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у людей різних вікових груп.
- Джерело інформації:** Izmailova, O., Shlykova, O., Vatsenko, A., Ivashchenko, D., Dudchenko, M., Koval, T., & Kaidashev, I. (2022). Allele C (rs5186) of at1r is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 98, 105227. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105227>
- Де і коли впроваджено:** КНП «Міська клінічна інфекційна лікарня» Одеської міської ради, Україна, м. Одеса, вул. Пастера 5/7, 65026.
- Дата початку впровадження:** 01.04.2022
Загальна кількість спостережень 15
- Результати застосування** методу за період з квітня 2022 р. по грудень 2022 р.
Позитивні (кількість спостережень) 15
Не визначені _____ - _____
Негативні _____ - _____
- Ефективність впровадження:** запропонований спосіб дав змогу визначити генетичні предиктори тяжкого перебігу COVID-19.
- Зауваження, пропозиції** – немає
- Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Полтавський державний медичний університет,
36011, м. Полтава, Полтавська область, вул.Шевченка 23,
Коваль Тетяна Ігорівна,
Ващенко Анастасія Ігорівна,
Кайдашев Ігор Петрович,
Дудченко Максим Олександрович,
Ізмайлова Ольга Віталіївна,
Шликова Оксана Анатоліївна,
Іващенко Дмитро Миколайович.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділення № 10

 Л.К. Бошкова



Головний лікар
КНП «Обласна інфекційна
клінічна лікарня»
Запорізької обласної Ради
Олександр ПЕДЧЕНКО
“ 27 ” вересня 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень в лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** методика визначення генетичних предикторів тяжкого перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у людей різних вікових груп.
2. **Джерело інформації:** Izmailova, O., Shlykova, O., Vatsenko, A., Ivashchenko, D., Dudchenko, M., Koval, T., & Kaidashev, I. (2022). Allele C (rs5186) of at1r is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 98, 105227. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105227>
3. **Де і коли введено:** КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної Ради, Україна, м.Запоріжжя, Гвардійський бульвар, 142, 69091.
4. **Дата початку впровадження:** 01.04.2022
Загальна кількість спостережень 15
5. **Результати застосування** методу за період з квітня 2022 р. по квітень 2023 р.
Позитивні (кількість спостережень) 15
Не визначені _____ - _____
Негативні _____ - _____
6. **Ефективність впровадження:** запропонований спосіб дав змогу визначити генетичні предиктори тяжкого перебігу COVID-19.
7. **Зауваження, пропозиції** – немає
8. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Полтавський державний медичний університет,
36011, м. Полтава, Полтавська область, вул.Шевченка 23,
Коваль Тетяна Ігорівна,
Ваценко Анастасія Ігорівна,
Кайдашев Ігор Петрович,
Дудченко Максим Олександрович,
Ізмайлова Ольга Віталіївна,
Шликова Оксана Анатоліївна,
Іващенко Дмитро Миколайович.

Відповідальний за впровадження:
Медичний директор

Ольга АНДРІЄНКО



Медичний директор
КНП ХОР «Обласна дитяча інфекційна клінічна
лікарня»
Світлана ТКАЧЕНКО
2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів наукових досліджень в лікувальний процес

- Назва впровадження:** методика визначення поліморфізму рецептора ангіотензину II першого типу (A1166C) у пацієнтів для оцінки ризику тяжкого перебігу COVID-19.
- Джерело інформації:** Ваценко А. І., Коваль Т. І. ANGIOTENSIN II TYPE I RECEPTOR POLYMORPHISM (A1166C AT1R) AS A FACTOR COMPLICATING THE COURSE OF COVID-19 //Клінічна та профілактична медицина. – 2023. – Т. 3. – №. 25. – С. 6-11.
- Де і коли впроваджено:** КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня», Харківська область, м.Харків, Слобідський район, проспект Героїв Сталінграда, 160.
- Дата початку впровадження:** 05.08.2023
Загальна кількість спостережень: 4
- Результати застосування** методу за період з 5 серпня 2023 р. по 30 вересня 2023 р.
Позитивні (кількість спостережень) 4
Не визначені _____ - _____
Негативні _____ - _____
- Ефективність впровадження:** запропонований спосіб дав змогу визначити поліморфізм рецептора ангіотензину II першого типу (A1166C) у пацієнтів різних вікових груп та оцінити їх схильність до тяжкого перебігу COVID-19.
- Зауваження, пропозиції** – немає
- Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Полтавський державний медичний університет,
36011, м. Полтава, Полтавська область, вул.Шевченка 23,
Коваль Тетяна Ігорівна,
Ваценко Анастасія Ігорівна.

Відповідальний за впровадження: Л.С. Олександр БОНДАР

Завідувач відділення О.Харченко Ольга ХАРЧЕНКО

Головний лікар
КП «Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня ПОР»
Н.П. Свириденко
2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів наукових досліджень в лікувальний процес

- Назва впровадження:** спосіб визначення клініко-лабораторних характеристик перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 в залежності від віку госпіталізованих пацієнтів.
- Джерело інформації:** Vatsenko, A., Marchenko, O. 2022. ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19 У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ У ПОЛТАВСЬКІЙ ОБЛАСТІ. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 22, 1 (Квіт 2022), 13-17. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.13>.
- Де і коли впроваджено:** КП «Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня ПОР», м. Полтава, Полтавська область, пр-т Першотравневий 22, 36000.
- Дата початку впровадження:** 01.04.2022
Загальна кількість спостережень 5
- Результати застосування** методу за період з квітня 2022 р. по листопад 2022 р.
Позитивні (кількість спостережень) 5
Не визначені _____ - _____
Негативні _____ - _____
- Ефективність впровадження:** запропонований спосіб дав змогу визначити клініко-лабораторні характеристики перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 в залежності від віку госпіталізованих пацієнтів.
- Зауваження, пропозиції** – немає
- Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Полтавський державний медичний університет,
36011, м. Полтава, Полтавська область, вул.Шевченка 23,
Ваценко Анастасія Ігорівна,
Марченко Олена Генадіївна.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділення

Н.О. Полтавець

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Перший проректор ЗВО
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного
медичного університету
д. мед. н., проф. Дворник В.М.
_____ 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** визначення генетичних предикторів тяжкого перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у людей різних вікових груп.
2. **Установа розробник, автор:** кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, ПДМУ м. Полтава, Полтавська область, вул.Шевченка 23, 36011, Ваценко А.І., Коваль Т.І., Кайдашев І.П., Дудченко М.О., Іващенко Д.М., Ізмайлова О.В., Шликова О.А.
3. **Джерело інформації:** Izmailova, O., Shlykova, O., Vatsenko, A., Ivashchenko, D., Dudchenko, M., Koval, T., & Kaidashev, I. (2022). Allele C (rs5186) of at1r is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 98, 105227. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105227>
4. **Термін впровадження:** з квітня 2022 року по листопад 2022 року.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес при проведенні занять зі студентами 5-го курсу з теми: «Загальна характеристика групи інфекційних хвороб із повітряно- крапельним механізмом передавання. Грип та інші ГРВІ. COVID-19» та лікарями – інтернами з фаху «Інфекційні хвороби» за темою: «Гостра респіраторна хвороба COVID-19: сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики».
6. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань студентів та лікарів-інтернів щодо питань з приводу клініко-лабораторної діагностики COVID-19.
7. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Пропозиція для впровадження обговорена і затверджена на засіданні кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією № 6 від 04.11.2022.

Відповідальний за впровадження:
доцент кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією ПДМУ
к. мед. наук, доцент

В.А. Боднар

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією ПДМУ
д. мед. наук, професор

Т.І. Коваль

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор ЗВО
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного
медичного університету
мед. д., проф. Дворник В.М.



_____ 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** визначення клініко-лабораторних характеристик перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 в залежності від віку госпіталізованих пацієнтів.
2. **Установа розробник, автор:** кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, ПДМУ м. Полтава, Полтавська область, вул.Шевченка 23, 36011, аспірант Ващенко А.І., асистент Марченко О.Г.
3. **Джерело інформації:** Vatsenko, A., Marchenko, O. 2022. ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19 У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ У ПОЛТАВСЬКІЙ ОБЛАСТІ. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.* 22, 1 (Квіт 2022), 13-17. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.13>.
4. **Базова установа, яка проводить дослідження:** кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, Полтавський державний медичний університет, м. Полтава
5. **Термін впровадження:** з квітня 2022 року по листопад 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес при проведенні занять зі студентами 5-го курсу з теми: «Загальна характеристика групи інфекційних хвороб із повітряно-крапельним механізмом передавання. Грип та інші ГРВІ. COVID-19» та лікарями – інтернами з фаху «Інфекційні хвороби» за темою: «Гостра респіраторна хвороба COVID-19: сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики».
7. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань студентів та лікарів-інтернів щодо питань з приводу клініко-лабораторної діагностики COVID-19.
8. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Пропозиція для впровадження обговорена і затверджена на засіданні кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією №6 від 04.11.2022.

Відповідальний за впровадження:
доцент кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією ПДМУ
к. мед. наук, доцент

В.А. Боднар

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією ПДМУ
д. мед. наук, професор

Т.І. Коваль



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з науково-педагогічної роботи
Одеського національного
медического університету
д-р мед. н., професор
Світлана КОТЮЖИНСЬКА

« 30 » 01 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** визначення генетичних предикторів тяжкого перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у людей різних вікових груп.
2. **Установа розробник, автор:** кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, ПДМУ м. Полтава, Полтавська область, вул. Шевченка 23, 36011, Ваценко А.І., Коваль Т.І., Кайдашев І.П., Дудченко М.О., Іващенко Д.М., Ізмайлова О.В., Шликова О.А.
3. **Джерело інформації:** Izmailova, O., Shlykova, O., Vatsenko, A., Ivashchenko, D., Dudchenko, M., Koval, T., & Kaidashev, I. (2022). Allele C (rs5186) of at1r is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 98, 105227. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105227>
4. **Термін впровадження:** з квітня 2022 року по грудень 2022 року.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес при проведенні занять зі студентами 5-го курсу з теми: «Коронавірусна інфекція (SARS, MERS, COVID-19)».
6. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань студентів та лікарів-інтернів щодо питань з приводу клініко-лабораторної діагностики COVID-19.
7. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Пропозиція для впровадження обговорена і затверджена на засіданні кафедри інфекційних хвороб № 6 від 19.01.2023.

Відповідальний за впровадження: асистент Бочаров В.М.

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
д-р мед. наук, професор

Тетяна ЧАБАН

Медичний директор
КНП ХОР «Обласна дитяча інфекційна клінічна
лікарня»
Світлана ТКАЧЕНКО
2023р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів наукових досліджень в лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** методика визначення генетичних предикторів тяжкого перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у людей різних вікових груп.
2. **Джерело інформації:** Izmailova, O., Shlykova, O., Vatsenko, A., Ivashchenko, D., Dudchenko, M., Koval, T., & Kaidashev, I. (2022). Allele C (rs5186) of at1r is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population. *Infection, genetics and evolution* : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases, 98, 105227. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105227>
3. **Де і коли впроваджено:** КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня», Харківська область, м. Харків, Слобідський район, проспект Героїв Сталінграда, 160.
4. **Дата початку впровадження:** 01.04.2022
Загальна кількість спостережень 12
5. **Результати застосування** методу за період з квітня 2022 р. по квітень 2023 р.
Позитивні (кількість спостережень) 12
Не визначені _____ - _____
Негативні _____ - _____
6. **Ефективність впровадження:** запропонований спосіб дав змогу визначити генетичні предиктори тяжкого перебігу COVID-19.
7. **Зауваження, пропозиції** – немає
8. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Полтавський державний медичний університет,
36011, м. Полтава, Полтавська область, вул. Шевченка 23,
Коваль Тетяна Ігорівна,
Ваценко Анастасія Ігорівна,
Кайдашев Ігор Петрович,
Дудченко Максим Олександрович,
Ізмайлова Ольга Віталіївна,
Шликова Оксана Анатоліївна,
Іващенко Дмитро Миколайович.

Відповідальний за впровадження: Александр БОНДАР Олександр БОНДАР

Завідувач відділення Ольга ХАРЧЕНКО Ольга ХАРЧЕНКО

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Головний лікар
КП «Полтавська обласна клінічна
інфекційна лікарня ПОР»
Н.П. Свириденко
_____ 2022р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів наукових досліджень в лікувальний процес

1. **Назва впровадження:** методика визначення генетичних предикторів тяжкого перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у людей різних вікових груп.
2. **Джерело інформації:** Izmailova, O., Shlykova, O., Vatsenko, A., Ivashchenko, D., Dudchenko, M., Koval, T., & Kaidashev, I. (2022). Allele C (rs5186) of at1r is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 98, 105227. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105227>
3. **Де і коли впроваджено:** КП «Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня ПОР», м. Полтава, Полтавська область, пр-т Першотравневий 22, 36000.
4. **Дата початку впровадження:** 01.04.2022
Загальна кількість спостережень 7
5. **Результати застосування** методу за період з квітня 2022 р. по листопад 2022 р.
Позитивні (кількість спостережень) 7
Не визначені -
Негативні -
6. **Ефективність впровадження:** запропонований спосіб дав змогу визначити генетичні предиктори тяжкого перебігу COVID-19.
7. **Зауваження, пропозиції** – немає
8. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Полтавський державний медичний університет,
36011, м. Полтава, Полтавська область, вул.Шевченка 23,
Коваль Тетяна Ігорівна,
Ващенко Анастасія Ігорівна,
Кайдашев Ігор Петрович,
Дудченко Максим Олександрович,
Ізмайлова Ольга Віталіївна,
Шликова Оксана Анатоліївна,
Іващенко Дмитро Миколайович.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділення

Н.О. Полтавець