

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

Кваліфікаційна наукова праця
на умовах рукопису

БЛОКОНЬ ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.98:578.834 – 053.88 – 074:616.15] – 036-037

ДИСЕРТАЦІЯ

**ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ
КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19) НА ГОСПІТАЛЬНОМУ
ЕТАПІ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ**

спеціальність – 222 «Медицина»

галузь знань – 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

_____ Олександр БЛОКОНЬ

Науковий керівник – Литвин Катерина Юріївна, доктор медичних наук,
професор

Дніпро – 2024

АНОТАЦІЯ

Білоконь О.О. Фактори ризику та прогнозування тяжкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) на госпітальному етапі у пацієнтів похилого та старечого віку.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» у галузі знань 22 «Охорона здоров'я». – Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, 2024.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету.

Дисертацію присвячено визначенню факторів ризику та ранньому прогнозуванню тяжкого перебігу коронавірусної хвороби – 19 на етапі госпіталізації у пацієнтів похилого та старечого віку.

Для реалізації мети дисертаційного дослідження було залучено 320 пацієнтів на етапі госпіталізації (48,8 % жінок і 51,2 % чоловіків, віком від 45 до 90 років, середній – $60,3 \pm 13,6$ років), серед яких у 270 (84,4 %) хворих наслідком коронавірусної хвороби-19 було одужання та виписки зі стаціонару, а 50 (15,6 %) хворих померли внаслідок захворювання. Основною групою дослідження були пацієнти похилого і старечого віку (60 – 90 років) – 180 (56,3 %), групою порівняння – пацієнти середнього віку (45 – 59 років) – 140 (43,7 %). Імуноферментне дослідження для визначення рівнів ІЛ-6 та ІЛ-10 у плазмі крові було проведене у 77 госпіталізованих пацієнтів, контрольну групу склали 17 відносно здорових донорів, статистично подібних за віком і статтю ($p > 0,05$).

Обстеження проводилось на наступний день після госпіталізації хворих, в середньому – на $9,2 \pm 3,5$ добу від появи перших симптомів захворювання.

Мета дослідження. Удосконалити прогнозування тяжкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів похилого та старечого віку на підставі комплексного аналізу та співставлення клініко-анамнестичних

особливостей, загальних лабораторних показників та вмісту в сироватці крові інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10.

Результати. Порівнюючи клініко-лабораторні показники хворих на COVID-19 похилого та старечого віку (основної групи) та пацієнтів середнього віку (групи порівняння), встановлено, що тяжкий перебіг захворювання на момент госпіталізації реєструвався у 148 (46,3 %) хворих незалежно від віку, але летальний наслідок вдвічі частіше був у пацієнтів основної групи – 36 (20,0 %) проти 14 (10,0 %) випадків у групі порівняння ($p=0,015$). Особи 60 років і старше значно частіше страждали на ішемічну хворобу серця – 65 (36,1 %) проти 18 (12,9 %) хворих групи порівняння ($p<0,001$), гіпертонічну хворобу – 133 (73,9 %) проти 37 (26,4 %) ($p<0,001$), цукровий діабет – 49 (27,2 %) проти 16 (11,4 %) ($p<0,001$), а також мали хронічні захворювання респіраторного тракту – 9 (5,0 %) проти 1 (0,7 %) випадку ($p=0,029$), та захворювання вен нижніх кінцівок – 6 (3,3 %) в основній групі і жодного випадку в групі порівняння ($p=0,037$). Перебіг хвороби у пацієнтів основної групи характеризувався підвищеними рівнями систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ) (відповідно $p=0,002$ і $p=0,047$), глюкози ($p=0,004$), сечовини ($p<0,001$), азоту сечовини ($p=0,005$), а також зниженням кількості тромбоцитів ($p=0,005$) і сатурації кисню в крові ($p=0,091$).

За результатами мікробіологічного дослідження мокротиння 93 пацієнтів з COVID-19 та підозрою на вторинну пневмонію визначено превалювання стрептококової флори в обох групах без суттєвої різниці при порівнянні за віком ($p=0,403$). Такі збудники, як *P. aeruginosa*, *E.coli* та *E.faecium* виділялись виключно з мокротиння пацієнтів основної групи ($n=6$) з тяжким перебігом коронавірусної хвороби-19. Мікотична флора домінувала серед культуральних ізолятів, була виділена з мокротиння 47 (50,5 %) осіб і представлена переважно грибами роду *Candida spp.* (44,1 % випадків) та пліснявими грибами *Aspergillus spp.* (6,5 %). Причому останні були виділені виключно з мокротиння пацієнтів похилого та старечого віку. Найбільша чутливість грибів *Candida spp.* (in vitro)

визначена до ністатину (81,1 %), у той час як до флуконазолу більшість культур *Candida spp* (71 %) були резистентними.

Аналізуючи ризики госпітальної летальності хворих на COVID-19, встановлено, що більшість померлих пацієнтів були у віці від 60 до 90 років – 36 (72,0 %) ($p < 0,001$), максимальна кількість летальних випадків спостерігалась у віковому діапазоні 60 – 69 років (44,0 %), а серед пацієнтів, які померли, чоловіків було у 1,5 рази більше, ніж жінок – 30 (60,0 %) проти 20 (40,0 %) ($p = 0,046$). У цих пацієнтів значно частіше спостерігались хвороби серцево-судинної системи, а саме: ішемічна хвороба серця та гіпертонічна хвороба – відповідно 54,0 % проти 20,7 % ($OR = 4,49$; $p < 0,001$) та 70,0 % проти 50,0 % ($OR = 2,33$; $p = 0,009$); інші хвороби серця (кардити та порушення ритму серця) – ($OR = 7,23$; $p < 0,001$), ожиріння I-III ст. ($OR = 2,97$; $p < 0,001$), цукровий діабет ($OR = 2,38$; $p = 0,009$). Ризик летальності підвищувався при наявності кашлю ($OR = 11,87$; $p = 0,012$), лихоманки ($OR = 3,44$; $p < 0,001$), задишки (ЧДР > 23 /хв. – $OR = 9,47$; $p < 0,001$), лімфопенії ($OR = 3,82$; $p < 0,001$), гіперглікемії ($OR = 4,69$; $p < 0,001$), підвищенні С-РБ ($OR = 5,96$; $p < 0,001$), особливо вище 100 мг/л ($OR = 115,3$; $p < 0,001$), зниженні сатурації (SpO_2) до 92 % і менше ($OR = 11,52$; $p < 0,001$), підвищенні маркерів ниркового ушкодження, в тому числі креатиніну ($OR = 2,59$; $p = 0,003$), сечовини крові вище 5,58 ммоль/л ($OR = 5,40$; $p < 0,001$) і азоту сечовини понад 3,4 ммоль/л ($OR = 5,28$; $p < 0,001$), та гіперкоагуляції, зокрема МНВ ($OR = 2,55$; $p = 0,008$). Проте, тромбоцитоз та лімфоцитоз частіше спостерігались при доброякісному перебігу захворювання (відповідно: $OR = 0,33$; $p < 0,001$ і $OR = 0,17$; $p = 0,051$). Загалом, суттєві зміни клінічних показників при коронавірусній хворобі-19 відображали тяжкість стану, що прямо корелювало з летальним наслідком хвороби ($r = 0,501$, $p = 0,001$).

На основі отриманих результатів створена багатofакторна модель, яка враховує дані про вікову категорію пацієнта, наявність і вираженість проявів 5 супутніх соматичних захворювань, зміни 9 клініко-лабораторних показників і забезпечує прогнозування ризику несприятливого перебігу коронавірусної

хвороби у госпіталізованих пацієнтів похилого та старечого віку з точністю 94,7 %, чутливістю – 82,0 %, специфічністю – 97,0 %.

Аналізуючи рівні інтерлейкінів -6 та -10 у пацієнтів в гостру фазу захворювання на COVID-19 встановлено, що середній рівень ІЛ-6 серед пацієнтів з COVID-19 вдвічі перевищував аналогічний показник у відносно здорових осіб: Ме - 5,30 (3,57; 11,32) пг/мл проти 2,68 (2,22; 2,97) ($p < 0,001$). Рівень ІЛ-10 був збільшений в середньому в 2,5 рази відносно показників контрольної групи: Ме - 10,68 (6,16; 50,45) пг/мл проти 4,28 (3,84; 4,68) ($p < 0,001$). Визначено, що підвищення рівня ІЛ-6 у сироватці крові корелює з віком пацієнтів ($r_s = 0,251$, $p = 0,030$), із найвищим значенням показника у віковій групі 70-79 років ($r_s = 0,381$, $p = 0,001$). Виявлений прямий зв'язок рівня ІЛ-6 з тяжким перебігом захворювання ($r_s = 0,393$, $p < 0,001$), ІХС ($r_s = 0,229$, $p = 0,048$), ожирінням ($r_s = 0,309$, $p = 0,007$), гарячкою ($r_s = 0,265$, $p = 0,022$), зниженням сатурації крові ($r_s = -0,477$, $p < 0,001$), показником ШОЕ ($r_s = 0,271$, $p = 0,019$), кількістю паличкоядерних нейтрофілів ($r_s = 0,301$, $p = 0,009$), вмістом С-РБ ($r_s = 0,241$, $p = 0,037$) і залишкового азоту ($r_s = 0,231$, $p = 0,047$), та має тенденцію до зв'язку з летальним наслідком захворювання ($r_s = 0,210$, $p = 0,071$).

Значне підвищення вмісту ІЛ-10 у сироватці крові визначено у пацієнтів з тяжким перебігом ($r_s = 0,242$, $p = 0,035$) та летальним наслідком хвороби ($r_s = 0,270$, $p = 0,018$). Рівень ІЛ-10 зростає при наявності таких респіраторних ознак, як кашель ($r_s = 0,186$, $p = 0,105$), задишка ($r_s = 0,195$, $p = 0,091$), збільшення частоти дихальних рухів ($r_s = 0,189$, $p = 0,102$), зниження сатурації ($r_s = -0,268$, $p = 0,019$), які відображають тяжкість хвороби; корелює з кількісним показником артеріального тиску ($r_s = 0,245$, $p = 0,033$), наявністю супутніх захворювань в анамнезі ($r_s = 0,271$, $p = 0,018$), серед яких найбільш вагомими є кардити ($r_s = 0,226$, $p = 0,049$), коагулопатією з підвищенням фібриногену ($r_s = 0,249$, $p = 0,030$). Спостерігається тенденція до збільшення рівня ІЛ-10 при цукровому діабеті ($r_s = 0,154$, $p = 0,183$), підвищенні рівня АЛАТ ($r_s = 0,193$, $p = 0,094$).

За показниками рівнів інтерлейкінів 6 та 10 та співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 на основі кластерного аналізу проведено стратифікацію пацієнтів з COVID-19. Показано, що найбільшу інформативність для розуміння цитокінової реакції в гостру фазу COVID-19 порівняно з окремим аналізом рівнів ІЛ-6 та ІЛ-10 має коефіцієнт співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6, величина якого, з урахуванням демографічних і клініко-анамнестичних характеристик пацієнта (вік, наявність і тяжкість коморбідної патології, ступінь ураження легень на момент госпіталізації) відображує тяжкість перебігу і наслідки захворювання. Визначено 3 кластери пацієнтів, які описують всю вибірку. Найбільш сприятливий перебіг COVID-19 реєструвався у пацієнтів 2-го кластеру, до якого було віднесено 50 пацієнтів (64,9 %) з медіанним коефіцієнтом співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 – 1,82 (1,09; 3,05), який не відрізнявся від показників здорових осіб ($p=1,0$). Представниками цього кластеру були переважно пацієнти молодше 60 років (56,0 %) з легким (32,0 %) і середньотяжким (46,0 %) перебігом захворювання, без летальних наслідків.

В 1-му кластері, який включав 12 пацієнтів (15,6 %), на відміну від 2-го кластеру, відзначались низькі показники коефіцієнту ІЛ-10/ ІЛ-6 за рахунок значного переважання продукції ІЛ-6 над ІЛ-10 – 0,41 (0,24; 0,52). 1-й кластер прямо асоціювався з віковою підгрупою 70-79 років ($rs=0,340$, $p=0,007$), наявністю у пацієнтів ожиріння ($rs=0,295$, $p=0,020$), середньотяжким і тяжким перебігом захворювання ($rs=0,21$, $p=0,099$) на тлі зниженої сатурації ($rs=-0,365$, $p=0,004$), лейкоцитозу ($rs=0,299$, $p=0,018$), моноцитозу ($rs=0,27$, $p=0,034$), підвищених рівнів азоту сечовини ($rs=0,295$, $p=0,020$), залишкового азоту ($rs=0,299$, $p=0,018$) та креатиніну ($rs=0,345$, $p=0,006$), а також з несприятливим прогнозом ($rs=0,373$, $p=0,003$).

3-ій кластер (15 пацієнтів – 19,5 %) характеризувався високими значеннями коефіцієнту ІЛ-10/ ІЛ-6 за рахунок суттєвого переважання продукції ІЛ-10 над ІЛ-6 – 41,88 (21,95; 94,65), прямою асоціацією з групою хворих старше 60 років ($rs=0,247$, $p=0,047$), наявністю у них ожиріння II-III ст.

(rs=0,204, p=0,10), тяжкого перебігу захворювання (rs=0,347, p=0,005) на тлі зниженої сатурації (rs=-0,347, p=0,005) та ускладненого дихання (rs=0,228, p=0,068), а також з несприятливим прогнозом (rs=0,402, p=0,001).

Вищеописані закономірності дозволили вважати коефіцієнт співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 маркером гострої фази COVID-19. За результатами ROC-аналізу встановлено, що критерієм зарахування пацієнта до кластеру 1 може бути значення коефіцієнту співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 менше 0,9, а рівень ІЛ-6 вище 14,3 пг/мл. Критерієм зарахування пацієнта до кластеру 3 може бути значення коефіцієнту співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 більше 6,5 з рівнем ІЛ-10 більше 73,8 пг/мл.

Наукова новизна отриманих результатів.

Отримано нові наукові дані щодо особливостей перебігу COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів похилого та старечого віку, підтверджена роль коморбідної патології, яка значно обтяжує перебіг COVID-19 та асоційована з тяжким перебігом хвороби та ризиком смертельного наслідку. Визначено, що найбільш впливовими (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$) факторами ризику є ішемічна хвороба серця (OR=4,49), гіпертонічна хвороба (OR=2,33), інші хвороби серця (OR=7,23), ожиріння I-III ст. (OR=2,97), цукровий діабет (OR=2,38), такі клінічні ознаки, як лихоманка (OR=3,44), задишка (OR=9,47), лімфопенія (OR=3,82), гіперглікемія (OR=4,69), підвищення С-РБ (OR=5,96), особливо вище 100 мг/л (OR=115,3), зниження сатурації (SpO₂) до 92 % і менше (OR=11,52), підвищення маркерів ниркового ушкодження та гіперкоагуляції; комплексне урахування цих факторів забезпечило створення прогностичного алгоритму для визначення ризику несприятливого перебігу коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів старшого віку.

Отримано нові наукові дані, які свідчать про маркерну роль співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 у гостру фазу COVID-19 та дозволяють вважати цей показник раннім предиктором тяжкого і критичного перебігу хвороби.

Доповнені наукові дані, що рівні сироваткових інтерлейкінів 6 та 10 є важливими біомаркерами тяжкого перебігу коронавірусної хвороби-19. Визначено, що підвищення рівня ІЛ-6 у пацієнтів з COVID-19 може бути пов'язано з віком, особливо у віковому діапазоні 70-79 років ($rs=0,381$, $p=0,001$), і цілим рядом коморбідної патології та клінічних станів, серед яких особливо вагомими є ІХС, ожиріння, гарячка, підвищений систолічний АТ, зниження рівня сатурації крові.

Розширені уявлення, що інтерлейкін -10 при коронавірусній хворобі-19 може мати прозапальну дію з суттєвим підвищенням у пацієнтів з тяжким перебігом ($rs=0,242$, $p=0,035$) та летальним наслідком хвороби ($rs=0,270$, $p=0,018$). Доведене зростання показників ІЛ-10 при наявності супутніх захворювань в анамнезі ($rs= 0,271$, $p=0,018$), серед яких найбільш вагомими є кардити ($rs=0,226$, $p=0,049$), та певних лабораторних станів, зокрема коагулопатії ($rs=0,249$, $p=0,030$), яка супроводжується підвищенням фібриногену, що доповнює наукові дані про роль ІЛ-10 у розвитку тромботичних ускладнень, може мати маркерну цінність для раннього їх виявлення в гострий період хвороби, та на практичному рівні визначати алгоритм дій щодо профілактики ускладнень.

Вперше встановлено, що показники рівня інтерлейкінів 6 та 10 й коефіцієнт співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 можуть бути підґрунтям для стратифікації пацієнтів за тяжкістю перебігу COVID-19 та можливим несприятливим наслідком. Визначено 3 кластери, пов'язані з тяжкістю перебігу та прогнозом захворювання на COVID-19: 1-ий кластер – з домінуванням ролі ІЛ-6 в цитокиновій реакції (понад 14,3 пг/мл) та значенням коефіцієнту співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 менше 0,9; 2-й – з урівноваженою відповіддю цитокинів 6 та 10 на інфекцію та співвідношенням рівня ІЛ-10/ ІЛ-6, яке не відрізняється від показників здорових осіб; 3-й – зі значним домінуванням рівня ІЛ-10 (більше 73,8 пг/мл) над ІЛ-6 в цитокиновій відповіді та, відповідно, співвідношенням ІЛ-10/ ІЛ-6 більше 6,5.

Практичне значення отриманих результатів

На основі отриманих результатів розроблена, обґрунтована та впроваджена в практику багатofакторна модель, яка враховує дані про вікову категорію пацієнта, наявність 5 супутніх соматичних захворювань, зміни 9 клініко-лабораторних показників і забезпечує прогнозування ризику несприятливого перебігу коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів похилого та старечого віку з точністю 94,7 %, чутливістю – 82,0 %, специфічністю – 97,0 %.

Визначені кластерутворюючі ознаки, які дозволяють вважати високі показники ІЛ-6 та ІЛ-10 та коефіцієнт співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 прогностичними маркерами тяжкого перебігу коронавірусної хвороби, розподіляти за цими показниками пацієнтів у групи відповідного ризику та корегувати імуносупресивну терапію.

***Ключові слова:** коронавірусна хвороба – 19, COVID-19, цитокіни, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10, клінічні характеристики, лабораторні характеристики, летальність, вікові особливості, похилий вік, старечий вік, фактори ризику, коморбідність, мікрофлора мокротиння, прогнозування.*

ANNOTATION

Bilokon O.O. Risk factors and prediction of the severe course of the coronavirus disease (COVID-19) at the hospital stage in elderly and senile patients.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 "Medicine" in the field of knowledge 22 "Health care". – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2024.

The dissertation was completed at the Department of Infectious Diseases of the Dnipro State Medical University.

The dissertation is devoted to the identification of risk factors and early prediction of a severe course of coronavirus disease - 19 at the stage of hospitalization in elderly and senile patients.

To realize the goal of the dissertation research, 320 patients at the stage of hospitalization were involved (48.8% women and 51.2% men, aged from 45 to 90 years, average - 60.3 ± 13.6 years), among whom 270 (84.4%) of patients recovered and discharged from the hospital as a result of coronavirus disease-19, and 50 (15.6%) patients died as a result of the disease. The main group of the study was elderly and senile patients (60 - 90 years) – 180 (56.3%), the comparison group - middle-aged patients (45 - 59 years) – 140 (43.7%). An immunoenzymatic study to determine the levels of IL-6 and IL-10 in blood plasma was conducted in 77 hospitalized patients, the control group consisted of 17 relatively healthy donors, statistically similar in age and gender ($p > 0.05$).

The examination was carried out the day after the hospitalization of the patients, on average – 9.2 ± 3.5 days after the appearance of the first symptoms of the disease.

The aim of the study. To improve the forecasting of the severe course of the coronavirus disease (COVID-19) in elderly and senile patients based on a comprehensive analysis and comparison of clinical and anamnestic features, general laboratory indicators and the content of interleukin-6 and interleukin-10 in the blood serum.

The results. Comparing the clinical and laboratory indicators of elderly and senile patients with COVID-19 (main group) and middle-aged patients (comparison group), it was established that the severe course of the disease at the time of hospitalization was registered in 148 (46.3 %) of patients regardless of age, but the fatal outcome it was twice as common in patients of the main group – 36 (20.0 %) against 14 (10.0 %) of cases in the comparison group ($p=0.015$). Persons aged 60 years and older suffered from coronary heart disease much more often – 65 (36.1 %) against 18 (12.9 %) patients of the comparison group ($p < 0.001$), hypertensive disease – 133 (73.9 %) against 37 (26.4 %) ($p < 0.001$), diabetes mellitus – 49 (27.2 %) against 16 (11.4 %) ($p < 0.001$), and also had chronic diseases of the respiratory tract – 9 (5.0 %) against 1 (0.7 %) of the case ($p=0.029$), and diseases of the veins of the lower extremities – 6 (3.3%) in the main group and no cases in the comparison group ($p=0.037$). The course of the disease in patients of the main group was characterized by increased levels of systolic and diastolic blood pressure (BP) ($p = 0.002$ and $p = 0.047$), glucose ($p = 0.004$), urea ($p < 0.001$), urea nitrogen ($p = 0.005$), as well as a decrease in the number of platelets ($p=0.005$) and oxygen saturation in the blood ($p=0.091$).

According to the results of the microbiological examination of sputum of 93 patients with COVID-19 and suspected secondary pneumonia, the prevalence of streptococcal flora was determined in both groups without a significant difference when compared by age ($p=0.403$). Pathogens such as *P. aeruginosa*, *E.coli* and *E.faecium* were isolated exclusively from the sputum of patients of the main group ($n=6$) with a severe course of coronavirus disease-19. Mycotic flora dominated among cultural isolates, was isolated from the sputum of 47 (50.5%) people and was mainly represented by fungi of the genus *Candida spp.* (44.1% of cases) and molds *Aspergillus spp.* (6.5 %). Moreover, the latter were isolated exclusively from the sputum of patients, the elderly and senile. The greatest sensitivity of fungi *Candida spp.* (in vitro) was determined to nystatin (81.1%), while to fluconazole most cultures of *Candida spp.* (71%) were resistant.

Analyzing the risks of in-hospital mortality of patients with COVID-19, it was established that the majority of deceased patients were aged between 60 and 90 years – 36 (72.0%) ($p < 0.001$), the maximum number of deaths was observed in the age range of 60-69 years (44.0%), and among patients who died, there were 1.5 times more men than women – 30 (60.0%) versus 20 (40.0%) ($p = 0.046$). In these patients, diseases of the cardiovascular system were observed much more often, namely: ischemic heart disease and hypertension – respectively 54.0% versus 20.7% ($OR = 4.49$; $p < 0.001$) and 70.0% versus 50.0% ($OR = 2.33$; $p = 0.009$); other heart diseases (carditis and heart rhythm disorders) - ($OR = 7.23$; $p < 0.001$), obesity of the I-III stage ($OR = 2.97$; $p < 0.001$), diabetes mellitus ($OR = 2.38$; $p = 0.009$). The risk of mortality increased in the presence of cough ($OR = 11.87$; $p = 0.012$), fever ($OR = 3.44$; $p < 0.001$), shortness of breath ($HR > 23/min$ – $OR = 9.47$; $p < 0.001$), lymphopenia ($OR = 3.82$; $p < 0.001$), hyperglycemia ($OR = 4.69$; $p < 0.001$), increased C-RP ($OR = 5.96$; $p < 0.001$), especially above 100 mg/l ($OR = 115.3$; $p < 0.001$), decreased saturation (SpO_2) to 92% and less ($OR = 11.52$; $p < 0.001$), increased markers of kidney damage, including creatinine ($OR = 2.59$; $p = 0.003$), blood urea above 5.58 mmol/l ($OR = 5.40$; $p < 0.001$) and urea nitrogen above 3.4 mmol/l ($OR = 5.28$; $p < 0.001$), and hypercoagulation in particular, INR ($OR = 2.55$; $p = 0.008$). However, thrombocytosis and lymphocytosis were more often observed in the benign course of the disease (respectively: $OR = 0.33$; $p < 0.001$ and $OR = 0.17$; $p = 0.051$). In general, significant changes in clinical indicators in the case of coronavirus disease-19 reflected the severity of the condition, which was directly correlated with the fatal consequences of the disease ($r = 0.501$, $p = 0.001$).

On the basis of the obtained results, a multifactorial model was created that takes into account data on the age category of the patient, the presence and severity of manifestations of 5 concomitant somatic diseases, changes in 9 clinical and laboratory indicators and provides prediction of the risk of an adverse course of the coronavirus disease in hospitalized elderly and senile patients with an accuracy of 94, 7%, sensitivity – 82.0%, specificity – 97.0%.

Analyzing the levels of interleukins -6 and -10 in patients in the acute phase of the disease with COVID-19, it was established that the average level of IL-6 among patients with COVID-19 was twice as high as the similar indicator in relatively healthy individuals: Me – 5.30 (3.57; 11.32) pg/ml versus 2.68 (2.22; 2.97) ($p < 0.001$). The level of IL-10 was increased by an average of 2.5 times compared to the indicators of the control group: Me – 10.68 (6.16; 50.45) pg/ml against 4.28 (3.84; 4.68) ($p < 0.001$). It was determined that the increase in the level of IL-6 in blood serum correlates with the age of patients ($r_s = 0.251$, $p = 0.030$), with the highest value of the indicator in the age group of 70-79 years ($r_s = 0.381$, $p = 0.001$). A direct relationship between the IL-6 level and the severe course of the disease ($r_s = 0.393$, $p < 0.001$), coronary heart disease ($r_s = 0.229$, $p = 0.048$), obesity ($r_s = 0.309$, $p = 0.007$), fever ($r_s = 0.265$) was revealed ($r_s = 0.241$, $p = 0.037$) and residual nitrogen ($r_s = 0.231$, $p = 0.047$), and has a tendency to be associated with the fatal outcome of the disease ($r_s = 0.210$, $p = 0.071$).

A significant increase in IL-10 content in blood serum was determined in patients with a severe course ($r_s = 0.242$, $p = 0.035$) and a fatal outcome of the disease ($r_s = 0.270$, $p = 0.018$). The level of IL-10 increases in the presence of such respiratory symptoms as cough ($r_s = 0.186$, $p = 0.105$), shortness of breath ($r_s = 0.195$, $p = 0.091$), increased frequency of respiratory movements ($r_s = 0.189$, $p = 0.102$), decreased saturation ($r_s = -0.268$, $p = 0.019$), which reflect the severity of the disease; correlates with a quantitative indicator of blood pressure ($r_s = 0.245$, $p = 0.033$), the presence of concomitant diseases in the anamnesis ($r_s = 0.271$, $p = 0.018$), among which the most significant are carditis ($r_s = 0.226$, $p = 0.049$), coagulopathy with an increase in fibrinogen ($r_s = 0.249$, $p = 0.030$). There is a tendency to increase the level of IL-10 in diabetes ($r_s = 0.154$, $p = 0.183$), to increase the level of ALT ($r_s = 0.193$, $p = 0.094$).

Based on the indicators of the levels of interleukins 6 and 10 and the ratio of IL-10/IL-6, stratification of groups of patients with COVID-19 was carried out on the basis of cluster analysis. It is shown that the IL-10/IL-6 ratio is the most informative for understanding the cytokine response in the acute phase of COVID-19 compared

to a separate analysis of IL-6 and IL-10 levels, the value of which, taking into account the demographic and clinical anamnestic characteristics of the patient (age, presence and severity of comorbid pathology, degree of lung damage at the time of hospitalization) reflects the severity of the course and consequences of the disease. 3 clusters of patients were identified, which describe the entire sample. The most favorable course of COVID-19 was recorded in patients of the 2nd cluster, which included 50 patients (64.9%) with a median ratio of IL-10/IL-6 – 1.82 (1.09; 3.05), which did not differ from the indicators of healthy individuals ($p=1.0$). The representatives of this cluster were mainly patients younger than 60 years old (56.0%) with a mild (32.0%) and moderately severe (46.0%) course of the disease, without fatal consequences.

In the 1st cluster, which included 12 patients (15.6%), in contrast to the 2nd cluster, low indicators of the IL-10/IL-6 ratio were noted due to a significant predominance of IL-6 production over IL-10 - 0.41 (0.24; 0.52). The 1st cluster was directly associated with the age subgroup of 70-79 years ($r_s = 0.340$, $p=0.007$), the presence of obesity in patients ($r_s = 0.295$, $p=0.020$), moderate and severe course of the disease ($r_s = 0.21$, $p = 0.099$) against the background of reduced saturation ($r_s = -0.365$, $p=0.004$), leukocytosis ($r_s = 0.299$, $p=0.018$), monocytosis ($r_s = 0.27$, $p=0.034$), increased levels of urea nitrogen ($r_s = 0.295$, $p=0.020$), residual nitrogen ($r_s = 0.299$, $p=0.018$) and creatinine ($r_s=0.345$, $p=0.006$), as well as with an unfavorable prognosis ($r_s = 0.373$, $p=0.003$).

The 3rd cluster (15 patients – 19.5%) was characterized by high values of the IL-10/IL-6 ratio due to a significant predominance of IL-10 production over IL-6 – 41.88 (21.95; 94.65); direct association with the group of patients older than 60 years ($r_s = 0.247$, $p=0.047$), their presence of II-III degree obesity ($r_s = 0.204$, $p=0.10$), severe course of the disease ($r_s = 0.347$, $p=0.005$) against the background of reduced saturation ($r_s = -0.347$, $p=0.005$) and difficult breathing ($r_s = 0.228$, $p=0.068$), as well as with an unfavorable prognosis ($r_s = 0.402$, $p=0.001$).

The above-described regularities made it possible to consider the IL-10/IL-6 ratio as a marker of the acute phase of COVID-19. According to the results of the ROC analysis, it was established that the criterion for enrolling a patient in cluster 1 can be the value of the ratio of IL-10/IL-6 below 0.9, and the level of IL-6 above 14.3 pg/ml. The criterion for enrolling a patient in cluster 3 can be the value of the IL-10/IL-6 ratio greater than 6.5 with an IL-10 level greater than 73.8 pg/ml.

Scientific novelty of the obtained results.

New scientific data were obtained on the peculiarities of the course of COVID-19 in hospitalized elderly and senile patients, the role of comorbid pathology, which significantly aggravates the course of COVID-19 and is associated with a severe course of the disease and the risk of death, was confirmed. It was determined that the most influential (from $p < 0.05$ to $p < 0.001$) risk factors are coronary heart disease (OR=4.49), arterial hypertension (OR=2.33), other heart diseases (OR=7.23), obesity of the I-III stage (OR=2.97), diabetes mellitus (OR=2.38), clinical signs such as fever (OR=3.44), shortness of breath (OR=9.47), lymphopenia (OR=3.82), hyperglycemia (OR=4.69), increased C-RP (OR=5.96), especially above 100 mg/l (OR=115.3), decreased saturation (SpO_2) to 92% and less (OR=11, 52), increased markers of kidney damage and hypercoagulation; comprehensive consideration of these factors ensured the creation of a prognostic algorithm for determining the risk of an adverse course of the coronavirus disease-19 in hospitalized elderly patients.

New scientific data have been obtained that testify to the marker role of the IL-10/IL-6 ratio in the acute phase of COVID-19 and allow this indicator to be considered an early predictor of a severe and critical course of the disease.

Added scientific data that the levels of serum interleukins 6 and 10 are important biomarkers of the severe course of coronavirus disease-19. It was determined that an increase in the level of IL-6 in patients with COVID-19 may be associated with age, especially in the age range of 70-79 years ($r_s = 0.381$, $p = 0.001$), and a number of comorbid pathologies and clinical conditions, among which

are particularly significant are coronary artery disease, obesity, fever, increased systolic blood pressure, and a decrease in the level of blood saturation.

It is widely believed that interleukin -10 in coronavirus disease-19 can have a pro-inflammatory effect with a significant increase in patients with a severe course ($r_s = 0.242$, $p=0.035$) and a fatal outcome of the disease ($r_s = 0.270$, $p=0.018$). A proven increase in IL-10 indicators in the presence of concomitant diseases in the anamnesis ($r_s = 0.271$, $p=0.018$), among which the most significant are carditis ($r_s = 0.226$, $p=0.049$), and certain laboratory conditions, in particular coagulopathy ($r_s = 0.249$, $p=0.030$), which is accompanied by an increase in fibrinogen, which complements scientific data on the role of IL-10 in the development of thrombotic complications, may have a marker value for their early detection in the acute period of the disease, and at a practical level determine the algorithm of actions for the prevention of complications.

For the first time, it was established that the indicators of the level of interleukins 6 and 10 and the IL-10/IL-6 ratio can be the basis for stratifying groups of patients according to the severity of the course of COVID-19 and possible adverse consequences. 3 clusters related to the severity of the course and the prognosis of the disease for COVID-19 were identified: the 1st cluster - with the dominance of the role of IL-6 in the cytokine response (more than 14.3 pg/ml) and the value of the ratio of IL-10/IL -6 less than 0.9; 2nd – with a balanced response of cytokines 6 and 10 to infection and a ratio of the level of IL-10/IL-6, which does not differ from the indicators of healthy individuals; 3rd – with a significant dominance of the level of IL-10 (more than 73.8 pg/ml) over IL-6 in the cytokine response and, accordingly, the IL-10/IL-6 ratio is more than 6.5.

Key words: *coronavirus disease-19, COVID-19, cytokines, interleukin-6, interleukin-10, clinical characteristics, laboratory characteristics, mortality, age characteristics, advanced age, senility, risk factors, comorbidity, sputum microflora, prognosis.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. 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>
2. Білоконь О.О., Литвин К.Ю. Чинники ризику госпітальної летальності пацієнтів з COVID-19. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2023;1:44- 50. <https://doi.org/10.30978/TB2023-1-44>
3. Lytvyn K., Mavrutenkov, V., Yakunina O., Chykarenko, Z., Bilokon, O., Turchyn, M. (2022). Guillain-Barré syndrome as an early complication of a new coronavirus infection SARS-CoV-2 (clinical case). *Medicni Perspektivi*, 27(3), 181–185. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.266004>
4. Литвин К.Ю., Білоконь О.О. (2023). Чинники, які асоційовані з варіабельністю рівня інтерлейкіну-6 у пацієнтів із COVID-19. *Інфекційні хвороби*, (2), 9–14. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2023.2.14097>
5. Литвин, К. Ю., Білоконь, О. О., Чемерис, О. Л. (2024). Особливості мікробного складу мокротиння у госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною хворобою-19 і пневмонією у віковому аспекті. *Інфекційні хвороби*, (1), 14–20. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.1.14410>
6. Білоконь О.О., Литвин К.Ю. Оцінка рівня сироваткового інтерлейкіну-10 залежно від демографічних та загальних клініко-лабораторних характеристик коронавірусної хвороби -19 у госпіталізованих пацієнтів. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція*. 2024;1:21- 27. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-21>

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційної роботи:

1. Білоконь О.О., Литвин К.Ю., Чемерис О.Л. Стендова доповідь: «Особливості мікробіоти мокротиння літніх пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19 та пневмонією». П'ята науково-практична конференція з міжнародною участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні», 16 – 17.03.2022 р., м. Одеса. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).*
2. Литвин К.Ю., Самойленко В.О., Якуніна О.М., Білоконь О.О. Тези: «Аналіз резистентності до антибіотиків та антимікотиків мікрофлори респіраторного тракту у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19), ускладнену пневмонією». Журнал «Медицина невідкладних станів». – 2022. - Т.18, № 4 - С. 79-80. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів).*
3. Білоконь О.О., Литвин К.Ю. Стендова доповідь: "Предиктори госпітальної летальності у пацієнтів з коронавірусною хворобою - 19". Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція "Респіраторні читання 2023", 16.03.2023 р., м. Дніпро. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).*
4. К.Ю. Литвин, О.О. Білоконь, М.О. Турчин, Серьоженко Ю.А. Стендова доповідь: "COVID-19 у людей, які живуть з ВІЛ: аналіз клінічних випадків". Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція «Респіраторні читання 2022», «Школа COVID – 2022», 02 – 03.02.2022 р., м. Дніпро. *(Особистий внесок – аналіз літературних*

джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).

5. О.О. Білоконь, К.Ю. Литвин. Усна доповідь: «Бактеріальна та мікотична ко-інфекція респіраторного тракту у госпіталізованих хворих на COVID – 19 та пневмонію: проблема формування резистентності до антимікробного лікування». Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасний світ та інфекційні хвороби. Медицина подорожей», м. Київ, 22 – 23. 06. 2022 р. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів).*
6. О.О. Білоконь, К.Ю. Литвин. Усна доповідь: «Асоціації сироваткового вмісту інтерлейкінів 6 та 10 з певними демографічними та клініко-лабораторними характеристиками у пацієнтів в гостру фазу COVID-19». Медичний форум з міжнародною участю «Сучасні інфекційні захворювання. Виклики сьогодення», м. Київ, 07 – 08. 09. 2023 р. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів).*
7. О.О. Білоконь, К.Ю. Литвин, М.О. Турчин. Стендова доповідь: «Чинники, з якими асоціюється варіабельність вмісту ІЛ-6 у пацієнтів з коронавірусною хворобою». Науково-практична конференція «Інфекційні та паразитарні хвороби: загрози, актуальні питання діагностики та терапії, невідкладні стани», м. Ужгород, 04 – 05. 05. 2023 р. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів).*
8. О.О. Білоконь. Стендова доповідь: «Плейотропність інтерлейкіну-10 при коронавірусній хворобі-19». Медичний форум «Актуальні інфекційні

захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики», м. Київ, 29 – 30. 11. 2024 р. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).*

9. О.О. Білоконь, К.Ю. Литвин. Тези: «Кластерний аналіз як метод оцінки ступеню тяжкості перебігу коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів залежно від рівнів інтерлейкінів 6 та 10». Міжнародна науково-практична конференція "Наука, освіта і технології: актуальні проблеми теорії та практики», м. Тампере (Фінляндія), 23.02.2024 р. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	24
РОЗДІЛ I. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ІМУНОПАТОГЕНЕЗ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ – 19 У ЛІТНІХ ПАЦІЄНТІВ	35
1.1 Епідеміологічна та демографічна характеристика пандемії коронавірусної хвороби -19 в Україні та світі	35
1.2 Клініко-анамнестичні та лабораторні фактори впливу на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби - 19	37
1.3 Гендерні та вікові аспекти імунопатологічних процесів при коронавірусній хвороби-19	48
1.4 Уявлення про роль прозапальних та протизапальних цитокінів в патогенезі інфекційних захворювань	51
1.4.1 Клінічне значення ІЛ-6 та ІЛ-10 при інфекційних та соматичних захворюваннях	51
1.4.2 Сучасні підходи до використання ІЛ-6 та ІЛ-10 у якості маркерів прогнозу перебігу коронавірусної хвороби-19	56
1.5 Вторинна мікробна контамінація мокротиння респіраторного тракту у пацієнтів з коронавірусною хворобою-19	58
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	62
2.1 Дизайн дослідження	62
2.2 Загальна характеристика груп госпіталізованих пацієнтів з коронавірусною хворобою-19	63
2.3 Методи досліджень	66
2.3.1 Спеціальні методи дослідження	66
2.3.1.1 Загальні лабораторні та інструментальні дослідження	66
2.3.1.2 Спеціальні серологічні та молекулярно-генетичні методи дослідження	67

2.3.1.3 Бактеріологічні методи дослідження	68
2.3.2 Статистичні методи дослідження	69
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ТА ЗАГАЛЬНІ ЛАБОРАТОРНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ – 19 У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ ДО 60 РОКІВ ТА СТАРШИХ ЗА 60 РОКІВ	71
3.1 Клініко-анамнестичні особливості та порівняльний аналіз загальних лабораторних показників при коронавірусній хворобі–19 у пацієнтів до 60 років та старших за 60 років.	71
3.1.1. Особливості вторинної мікробної контамінації мокротиння у госпіталізованих пацієнтів з коронавірусною хворобою – 19 у віковому аспекті	79
3.2 Фактори ризику госпітальної летальності у пацієнтів з коронавірусною хворобою – 19 та їх прогностичне значення	83
3.2.1 Визначення факторів ризику госпітальної летальності у пацієнтів з коронавірусною хворобою – 19	83
3.2.2 Прогнозування перебігу коронавірусної хвороби – 19 у госпіталізованих пацієнтів	94
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА СИРОВАТКОВОГО ВМІСТУ ІЛ-6 ТА ІЛ-10 У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ В ГОСТРУ ФАЗУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ-19	107
4.1 Визначення рівня ІЛ-6 в сироватці крові пацієнтів з коронавірусною хворобою-19 та його зв'язку з демографічними, клініко- анамнестичними та загальними лабораторними характеристиками	107
4.2 Визначення рівня ІЛ-10 в сироватці крові пацієнтів з коронавірусною хворобою-19 та його співставлення з рівнем прозапального ІЛ-6, демографічними, клініко-анамнестичними та загальними лабораторними характеристиками	112
РОЗДІЛ 5. ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ	120

ХВОРОБИ (COVID-19) У ЛІТНІХ ПАЦІЄНТІВ ЗА ПОКАЗНИКАМИ РІВНІВ ІЛ-6 ТА ІЛ-10	
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	135
ВИСНОВКИ	151
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	154
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	156
ДОДАТКИ	192

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧОК І СКОРОЧЕНЬ

- АлАТ** – аланінамінотрансфераза
АсАТ – аспартатамінотрансфераза
АТ – артеріальний тиск
ВГВ – вірусний гепатит В
ВГС – вірусний гепатит С
ВІТ – відділення інтенсивної терапії
ВПГ – вірус простого герпесу
ГДН – гостра дихальна недостатність
ГХ – гіпертонічна хвороба
ДІ – довірчий інтервал
І_{пк} – інтегральний показник ПК
ІЛ-10 – інтерлейкін-10
ІЛ-6 – інтерлейкін-6
ІФА – імуноферментний аналіз
ІХС – ішемічна хвороба серця
ПК – прогностичний коефіцієнт
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
ПТІ – протромбіновий індекс
РНК – рибонуклеїнова кислота
СЗЗ – серцево-судинні захворювання
СП – специфічність
С-РБ – С-реактивний білок
ХЛЛ – хронічний лімфолейкоз
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень
ХСН – хронічна серцева недостатність
ХХН – хронічна хвороба нирок
ЦД – цукровий діабет

ЧДР – частота дихальних рухів
ЧСС – частота серцевих скорочень
ЧТ – чутливість
ШВЛ – штучна вентиляція легень
AUC – area under ROC curve (укр. – площа під ROC кривою)
FET – Fisher's Exact Test two-tailed (укр. – двосторонній точний критерій Фішера)
IQR – interquartile range (укр. – інтерквартильний розмах (25; 75 перцентилі))
Me – медіана
OR – Odds Ratio (укр. – відношення шансів)
ROC – receiver operating characteristic (робоча характеристика приймача)
rs – коефіцієнт кореляції Спірмена
rv – коефіцієнт кореляції Крамера
U – критерій Манна-Уїтні
 χ^2 – критерій Пірсона

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Пандемія коронавірусної хвороби-19, спричинена коронавірусом SARS-CoV-2, призвела до непропорційно великої кількості важких випадків та смертей серед людей похилого та старечого віку, що на сьогоднішній день підтверджено багатьма клінічними та епідеміологічними спостереженнями.

Незважаючи на те, що все населення сприйнятливим до COVID-19, літні пацієнти мають вищі показники захворюваності та смертності [1]. Вік понад 60 років вважається головним фактором ризику ускладнень COVID-19 та швидкого прогресування погіршення клінічного стану пацієнта, а також формування віддалених наслідків та ускладнень захворювання.

Рівень смертності (4,5 %) людей старше 60 років був значно вищим, ніж у людей віком до 60 років (1,4 %) [2]. В проведеному в Індонезії дослідженні повідомлялось, що рівень смертності серед пацієнтів старше 60 років становив приблизно 18 %, при тому, що найпоширенішою віковою групою, яку госпіталізували до лікарні на початку пандемії COVID-19, були хворі у віковому діапазоні 31-45 років [3].

Коморбідні захворювання у людей похилого віку мають велике додаткове значення в модифікації перебігу COVID-19, впливають на тяжкість та підвищують ризики несприятливих наслідків захворювання [2,3].

За літературними даними відомо, що приблизно 65 % людей у віці від 60 до 84 років страждають від одного або кількох супутніх захворювань, найчастішими з яких є серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання, хронічна патологія респіраторної системи, а також хвороби, які вражають центральну нервову систему і це може мати синергічний несприятливий вплив на перебіг і наслідки COVID-19, пояснюючи високу смертність, що спостерігається серед літніх пацієнтів із супутніми захворюваннями [4, 5].

Тяжкість проявів коронавірусної хвороби -19 у літніх людей буває пов'язаною також з хронічними захворюваннями нирок та злоякісними новоутвореннями, частота яких зростає з віком [6]. Так, дослідження проведене в США, повідомляє [7], що хворі з однією зареєстрованою супутньою патологією – «типовою» для похилого та старечого віку, мають у 6 разів вищий рівень госпіталізації та у 12 разів вищий рівень смертності від COVID-19, ніж ті, у кого дана патологія відсутня (45,4 % проти 7,6 % та 19,5 % проти 1,6 % відповідно).

До захворювань, які можуть підвищувати смертність пацієнтів похилого віку з COVID-19, відносять патологію периферичних артерій, гіпертонічну хворобу, серцеву недостатність, астму, деменцію, когнітивні порушення, діабет і, як низький ($< 18,5 \text{ кг/м}^2$) так і високий ($>35 \text{ кг/м}^2$) індекси маси тіла [8].

Крім того, було показано, що само по собі старіння, як і кількість супутніх захворювань, сприяє посиленню експресії клітинних рецепторів SARS-CoV-2, які безпосередньо впливають на тяжкість COVID-19 [9].

Накопичувальні дані свідчать про те, що у літніх людей існують суттєві порушення регуляції імунної відповіді на вакцинацію та запалення в результаті інфекцій [10]. Однак роль імунної дизрегуляції в патогенезі COVID-19 залишається не до кінця зрозумілою не тільки у літніх пацієнтів, але й в загальній популяції [11]. Вважається, що крім гострого респіраторного дистрес-синдрому, серед ускладнень COVID-19 у літніх людей частіше виникають пошкодження міокарда, нирок, печінки, що також пов'язано зі збільшенням смертності. Є дані, що SARS-CoV-2, потрапляючи в центральну нервову систему, призводить до підвищення кількості запальних цитокінів, результатом чого у літніх осіб часто виникають неврологічна, когнітивно-мнестична та поведінкова патології [8]. Існуючі дослідження [12], доводять, що порушення функції згортання крові, які часто спостерігаються в літньому віці, призводять до більш серйозного пошкодження тканин, тромбозу, сприяючи вищому рівню смертності від COVID-19.

Люди похилого віку часто демонструють невідповідності в системі імунної регуляції, сповільнене визначення вірусу та порушення презентації антигену [13]. Все це, у поєднанні з ефектом супутніх захворювань, може призвести до дефекту захисту від інфекції SARS-CoV-2 серед літніх пацієнтів.

Важливо відзначити, що старіння імунної системи також пов'язане з поганою відповіддю на вакцину у літніх людей [14]. Крім того, старіння посилює вироблення запальних факторів та регуляцію запалення, сприяє геномній нестабільності та мітохондріальній дисфункції, що в свою чергу може призводити до органної недостатності, пов'язаної з інфекцією, викликаною вірусом SARS-CoV-2 [15].

Існуючі дані свідчать про те, що у пацієнтів з COVID-19 тяжкий перебіг захворювання значною мірою пов'язаний з дизрегуляцією в системі цитокінів, яка може бути наслідком порушення ініціації Т-клітинної імунної відповіді [16]. Роль та взаємозв'язок між цитокінами є одними з найменш вивчених аспектів патогенезу позалікарняної бактеріальної пневмонії, а існуючі дослідження свідчать про те, що порушення регуляції між прозапальним (серед яких ІЛ-6) та протизапальним (ІЛ-10) цитокінами може бути частиною патогенетичних механізмів, що призводять до тяжкої форми інфекції та погіршення клінічних результатів [17].

Враховуючи, що дисбаланс прозапальних та протизапальних цитокінів може впливати на прогноз захворювання, детальний аналіз цих факторів дозволить просунути вглиб розуміння патологічних процесів, які відбуваються при коронавірусній хворобі-19 [18].

За даними літератури, у літніх людей імуносенесценція (вікове старіння імунної системи) та супутні захворювання частіше сприяють вірусно-індукованому цитокіновому шторму, що призводить до мультисистемної участі та високого ризику загрози життю [19]. Саме тому, вивчення цитокінової реактивності, варіабельності рівнів інтерлейкінів 6 та 10, взаємозв'язку між ними, та пошук паралелей з клінічними та загальними лабораторними

характеристиками допоможуть, на нашу думку, своєчасно визначати прогноз коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів похилого та старечого віку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментами НДР «Епігенетичні фактори виникнення хвороб, що асоціюються з персистуючими інфекціями у дітей та дорослих», 2018-2021 рр., № державної реєстрації 0117U004785 та НДР «Визначення епігенетичних факторів, що впливають на формування набутого імунітету при гострих та хронічних інфекційних захворюваннях у дітей та дорослих», 2022-2026 рр., № державної реєстрації 0122U001998 кафедри інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету.

Мета дослідження. Удосконалити прогнозування тяжкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів похилого та старечого віку на підставі комплексного аналізу та співставлення клініко-анамнестичних особливостей, загальних лабораторних показників та вмісту в сироватці крові інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10.

Задачі дослідження:

1. З'ясувати клінічні та лабораторні особливості коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів похилого і старечого віку на етапі госпіталізації.
2. Визначити найбільш інформативні клініко-анамнестичні та лабораторні критерії та побудувати модель для прогнозування летального наслідку COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів похилого і старечого віку.
3. Дослідити вміст сироваткового інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10 в гостру фазу COVID-19 на етапі госпіталізації.
4. Оцінити взаємозв'язки рівнів інтерлейкіну-6 і інтерлейкіну-10 при COVID-19 з клініко-анамнестичними і клініко-лабораторними даними пацієнтів, перебігом та наслідками хвороби.
5. Провести стратифікацію хворих на групи залежно від характеру імунної (цитокінової) відповіді при COVID-19 на етапі госпіталізації шляхом вивчення співвідношення концентрацій ІЛ-10 та ІЛ-6.

Об'єкт дослідження: перебіг коронавірусної хвороби (COVID-19) на госпітальному етапі у пацієнтів похилого та старечого віку.

Предмет дослідження: демографічні, клініко-лабораторні характеристики коронавірусної хвороби (COVID-19), компоненти сироватки крові, маркери запалення, прозапальні і протизапальні цитокіни (ІЛ-6, ІЛ-10) та їх співвідношення, вікові особливості коронавірусної хвороби-19, особливості мікрофлори мокротиння при розвитку вторинно-бактеріальної пневмонії.

Методи дослідження:

1. Загальне клінічне та лабораторне обстеження хворих (аналіз скарг, анамнестичних даних, результатів фізикального огляду, лабораторні та інструментальні дослідження, загальний аналіз крові, печінковий та нирковий комплекс, показники коагулограми, рентгенографія/ КТ органів грудної порожнини).

2. Молекулярно-генетичні та серологічні методи (визначення наявності РНК SARS-CoV-2 методом полімеразної ланцюгової реакції, визначення антитіл IgM та IgG SARS-CoV-2 методом імуноферментного аналізу).

3. Імуноферментне дослідження вмісту сироваткових прозапального (ІЛ-6) та протизапального (ІЛ-10) цитокінів (кількісним способом).

4. Бактеріологічне дослідження мокротиння з визначенням чутливості отриманих культур до антибактеріальних та притигрибкових лікарських засобів.

5. Математико-статистична обробка результатів дослідження (описова статистика, кореляційний, дисперсійний, ROC-, логістичний регресійний та кластерний аналізи).

Наукова новизна отриманих результатів. Отримано нові наукові дані щодо особливостей перебігу COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів похилого та старечого віку, підтверджена роль коморбідної патології, яка значно обтяжує перебіг COVID-19 та асоційована з тяжким перебігом хвороби та ризиком смертельного наслідку. Визначено, що найбільш впливовими (від $p < 0,05$ до

$p < 0,001$) факторами ризику є ішемічна хвороба серця ($OR=4,49$), гіпертонічна хвороба ($OR=2,33$), інші хвороби серця ($OR=7,23$), ожиріння I-III ст. ($OR=2,97$), цукровий діабет ($OR=2,38$), такі клінічні ознаки, як лихоманка ($OR=3,44$), задишка ($OR=9,47$), лімфопенія ($OR=3,82$), гіперглікемія ($OR=4,69$), підвищення С-РБ ($OR=5,96$), особливо вище 100 мг/л ($OR=115,3$), зниження сатурації (SpO_2) до 92 % і менше ($OR=11,52$), підвищення маркерів ниркового ушкодження та гіперкоагуляції; комплексне урахування цих факторів забезпечило створення прогностичного алгоритму для визначення ризику несприятливого перебігу коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів старшого віку.

Отримано нові наукові дані, які свідчать про маркерну роль співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 у гостру фазу COVID-19 та дозволяють вважати цей показник раннім предиктором тяжкого і критичного перебігу хвороби.

Доповнені наукові дані, що рівні сироваткових інтерлейкінів 6 та 10 є важливими біомаркерами тяжкого перебігу коронавірусної хвороби-19. Визначено, що підвищення рівня ІЛ-6 у пацієнтів з COVID-19 може бути пов'язано з віком, особливо у віковому діапазоні 70-79 років ($rs=0,381$, $p=0,001$), і цілим рядом коморбідної патології та клінічних станів, серед яких особливо вагомими є ІХС, ожиріння, гарячка, підвищений систолічний АТ, зниження рівня сатурації крові.

Розширені уявлення, що інтерлейкін -10 при коронавірусній хвороби-19 може мати прозапальну дію з суттєвим підвищенням у пацієнтів з тяжким перебігом ($rs=0,242$, $p=0,035$) та летальним наслідком хвороби ($rs=0,270$, $p=0,018$). Доведене зростання показників ІЛ-10 при наявності супутніх захворювань в анамнезі ($rs= 0,271$, $p=0,018$), серед яких найбільш вагомими є кардити ($rs=0,226$, $p=0,049$), та певних лабораторних станів, зокрема коагулопатії ($rs=0,249$, $p=0,030$), яка супроводжується підвищенням фібриногену, що доповнює наукові дані про роль ІЛ-10 у розвитку тромботичних ускладнень, може мати маркерну цінність для раннього їх

виявлення в гострий період хвороби, та на практичному рівні визначати алгоритм дій щодо профілактики ускладнень.

Вперше встановлено, що показники рівня інтерлейкінів 6 та 10 й коефіцієнт співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 можуть бути підґрунтям для стратифікації пацієнтів за тяжкістю перебігу COVID-19 та можливим несприятливим наслідком. Визначено 3 кластери, пов'язані з тяжкістю перебігу та прогнозом захворювання на COVID-19: 1-ий кластер – з домінуванням ролі ІЛ-6 в цитокиновій реакції (понад 14,3 пг/мл) та значенням коефіцієнту співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 менше 0,9; 2-й – з урівноваженою відповіддю цитокінів 6 та 10 на інфекцію та співвідношенням рівня ІЛ-10/ ІЛ-6, яке не відрізняється від показників здорових осіб; 3-й – зі значним домінуванням рівня ІЛ-10 (більше 73,8 пг/мл) над ІЛ-6 в цитокиновій відповіді та, відповідно, співвідношенням ІЛ-10/ ІЛ-6 більше 6,5.

Практичне значення отриманих результатів.

На основі отриманих результатів розроблена, обґрунтована та впроваджена в практику багатofакторна модель, яка враховує дані про вікову категорію пацієнта, наявність 5 супутніх соматичних захворювань, зміни 9 клініко-лабораторних показників і забезпечує прогнозування ризику несприятливого перебігу коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів похилого та старечого віку з точністю 94,7 %, чутливістю – 82,0 %, специфічністю – 97,0 %.

Визначені кластерутворюючі ознаки, які дозволяють вважати високі показники ІЛ-6 та ІЛ-10 й коефіцієнт співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 прогностичними маркерами тяжкого перебігу коронавірусної хвороби, розподіляти за цими показниками пацієнтів у групи відповідного ризику та корегувати імуносупресивну терапію.

Результати дослідження впроваджено в науково-педагогічний процес в Дніпровському державному медичному університеті, Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті, Полтавському державному медичному

університеті, та у лікувальний процес в філії за напрямком «Інфекційні хвороби» Комунального неприбуткового підприємства «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради, у Комунальному неприбутковому підприємстві «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької міської ради, Комунальному підприємстві «Полтавська обласна інфекційна клінічна лікарня Полтавської обласної ради».

Особистий внесок здобувача. Разом з науковим керівником була обрана тема, проведене формування завдань та мети дисертаційного дослідження. Самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури за темою дисертаційного дослідження. Здобувачем самостійно сформовані карти досліджень пацієнтів, проведено відбір пацієнтів, їх курація. На основі інформації, яка була зібрана здобувачем, була створена база даних з наступним математико-статистичним аналізом та інтерпретацією отриманих результатів. Самостійно написано всі розділи дисертаційної роботи, а також статті, тези за її змістом, підготовлено доповіді на конференціях. Разом з науковим керівником були написані висновки дисертаційного дослідження та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації доповідались та обговорювались на наступних конференціях: V науково-практична конференція з міжнародною участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (м. Одеса, 16.03–17.03.2022 р.); Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція "Респіраторні читання 2023" (м. Дніпро, 16.03. 2023 р.); Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція «Респіраторні читання 2022», «Школа COVID-2022» (м. Дніпро, 02– 03.02.2022 р.); Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасний світ та інфекційні хвороби. Медицина подорожей» (м. Київ, 22 – 23. 06. 2022 р.); науково-практична конференція «Інфекційні та паразитарні хвороби: загрози, актуальні питання

діагностики та терапії, невідкладні стани» (м. Ужгород, 04 – 05. 05. 2023 р.); Медичний форум з міжнародною участю «Сучасні інфекційні захворювання. Виклики сьогодення» (м. Київ, 07-08. 09. 2023р.); Медичний форум «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (м. Київ, 29 – 30. 11. 2023 р.); Міжнародна науково-практична конференція "Наука, освіта і технології: актуальні проблеми теорії та практики» (м. Тампере (Фінляндія), 23.02.2024 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 9 публікацій, з яких - 6 статей (3 статті у фахових журналах, що входять до Переліку, рекомендованого наказом МОН України від 12.03.2020 року та 3 статті у вітчизняному журналі, що індексується Scopus) та 3 тез.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 203 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури містить 236 джерел, з яких 227 – латиницею, 9 – кирилицею. Дисертація проілюстрована 26 таблицями та містить 12 рисунків.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ІМУНОПАТОГЕНЕЗ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ – 19 У ЛІТНІХ ПАЦІЄНТІВ

1.1 Епідеміологічна та демографічна характеристика пандемії коронавірусної хвороби-19 в Україні та світі

Коронавіруси — це різноманітна група вірусів, які інфікують багатьох різних тварин, та можуть спричиняти легкі і тяжкі респіраторні інфекції у людей. У 2002 і 2012 роках, відповідно, два високопатогенні коронавіруси зоонозного походження, коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV) і коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV), з'явилися у людей і спричинили смертельні респіраторні захворювання, роблячи нові коронавіруси новою проблемою системи охорони здоров'я у двадцять першому столітті [20].

Наприкінці 2019 року новий коронавірус, позначений як SARS-CoV-2, з'явився в місті Вухань (КНР), і спричинив спалах незвичайної вірусної пневмонії. Будучи високотрансмісивною, ця нова коронавірусна хвороба, також відома як коронавірусна хвороба-19 (COVID-19), швидко поширилася по всьому світу [21]. На початку спалаху, за ініціативи ВООЗ, новий збудник тимчасово був названий 2019-nCoV, а захворювання, зумовлене ним, отримало назву COVID-19. Пізніше Міжнародний комітет з питань таксономії вірусів (ICTV) на основі детального вивчення філогенезу та таксономії офіційно призначив назву новому збуднику – SARS-CoV-2 [22].

Вірус SARS-CoV-2 значно перевершив SARS і MERS як за кількістю інфікованих людей, так і за просторовим діапазоном епідемічних зон. Спалах COVID-19 створив надзвичайну загрозу для глобальної громадської охорони здоров'я [23, 24].

Початок пандемії COVID-19, що був проголошений ВОЗ 11 березня 2020, а вперше захворювання в Україні зафіксовано 3 березня 2020 року, коли підтвердився випадок хвороби в Чернівецькій області. Захворювання на коронавірусну хворобу-19 високий рівень летального результату, який коливається від менше ніж 0,5 % до понад 7 % (у середньому 3,8 %), при цьому, його контагіозність вища, ніж у грипу. Станом на 24 вересня 2023 року у всьому світі було зареєстровано понад 770 мільйонів підтверджених випадків і понад 6 мільйонів смертей від коронавірусної хвороби-19.

Протягом трьох років від початку пандемії населення різних країн постраждали нерівномірно. Статистика щодо COVID-19 була суперечливою по всьому світу і з часом може змінитися. На відміну від початкових очікувань, країни Африки була найменш постраждалим від пандемії континентом. На кінець вересня 2023 року Європа була найбільш постраждалим континентом за кількістю випадків та смертельних наслідків від COVID-19. Натомість, серед країн азійської частини Євразії, звідки власне і виникла пандемія, постраждали набагато менше, враховуючи величезну чисельність населення порівняно з Європою [25]. Однозначно можна стверджувати, що статистика щодо випадків COVID-19 в країнах сильно відрізняється. Обґрунтування цих відмінностей може бути пов'язане з економічними ресурсами окремо взятої країни, стратегіями на тестування до коронавірусу, а також – політикою різних держав, системами медичного страхування, методами звітності та іншими, на даний момент ще невідомими факторами [26]. Крім того, демографічні характеристики, такі як середня різниця у віці, впливають на перебіг пандемії COVID-19, оскільки інфекції SARS-CoV-2 спричиняють більш значну смертність серед людей саме похилого віку [27]. Крім того, різниця в охопленні вакцинацією є ще одним важливим фактором для подальшого розповсюдження вірусу та, відповідно - рівня захворюваності і летальності [28]. Однак, як і інші віруси, вірус SARS-CoV-2 піддається безперервним мутаціям, і таким чином виникають нові варіанти [29], які можуть «втікати» від вакцини.

ВООЗ оголосила спалах COVID-19 пандемією із загальною смертністю близько 2,3 % [30]. У той час як більшість підтверджених випадків вважаються легкими, включаючи в основному симптоми, схожі на застуду до легкої пневмонії, 14 % підтверджених випадків були «важкими», включаючи серйозну пневмонію та задишку. Ще у 5 % пацієнтів, у яких підтверджено захворювання, розвинулася дихальна недостатність, септичний шок та/або поліорганна недостатність, а саме «критичні випадки», які потенційно можуть призвести до смерті. Оскільки кількість хворих на COVID-19 у всьому світі різко зростає, а лікування у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) стало серйозною проблемою, тому раннє розпізнавання тяжких форм COVID-19 має важливе значення для своєчасного сортування та вибору лікувальної тактики у госпіталізованих пацієнтів.

В більшості пацієнтів COVID-19 протікає безсимптомно або у вигляді респіраторного захворювання від легкого до важкого ступеня, однак, у певної частини хворих також спостерігаються вкрайтяжкі випадки перебігу захворювання, обумовлені мультиорганими та системними проявами, такими як сепсис, септичний шок, синдром поліорганної дисфункції [31].

1.2 Клініко-анамнестичні та лабораторні фактори впливу на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби - 19

Ризик розвитку тяжких симптомів у гострій стадії захворювання та в періоді реконвалесценції при коронавірусної хвороби-19, постковідних проявів залежить від індивідуальних особливостей пацієнта, його преморбідного стану, наявності супутніх захворювань, особливо якщо це коморбідність пов'язана з ураженням серцево-судинної, цереброваскулярної та дихальної систем (в першу чергу – хронічними обструктивними захворюваннями легень), метаболічними порушеннями, в тому числі ожирінням та цукровим діабетом, ознаками ниркової та/або печінкової недостатності, а також онкологічна патологія. До чинників, які

можуть істотно обтяжувати перебіг коронавірусної хвороби, належать також такі, що не модифікуються, — вік та стать пацієнта. До фактора, що модифікується, належить тютюнопаління, яке суттєво впливає на клінічний перебіг та наслідки даного захворювання [32].

Існують безперечні докази з багатьох країн стосовно надзвичайної ролі віку людини в реалізації прихильності до інфікування, захворюваності, перебігу та наслідків коронавірусної хвороби. Вважається, що старший вік є основним прогностичним фактором смертності, і тому він має бути ключовим фактором у запропонованих оцінках ризику клінічної тяжкості перебігу хвороби [33]. Станом на 16 березня 2020 року 62 % пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19 у США, були старші 55 років. І навпаки, менше 1 % госпіталізованих пацієнтів були віком до 19 років [34]. В публікації 2020 р. подано клінічну характеристику 20133 пацієнтів з Англії (Шотландії, Уельса), які були госпіталізовані до стаціонару з приводу COVID-19. Дослідження було заплановано як проспективне обсерваційне когортне спостереження з використанням протоколу Всесвітньої організації охорони здоров'я (the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol), встановлено, що середній вік пацієнтів, госпіталізованих з діагнозом COVID-19, або з встановленим діагнозом цього захворювання в стаціонарі, становив 73 роки (міжквартильні коливання 58-82 роки) [35].

Значний ефект віку на наслідки коронавірусної хвороби було показано в Італії, першій країні після Китаю, де було зафіксовано спалах хвороби. Визначено, що загальний коефіцієнт смертності від COVID-19 в середньому був 7,2 %; нижче 0,4 % у пацієнтів 40 років та молодше, 1 % — у віці 50 років; 3,5 % — у віці 60 років; 12,8 % — у віці 70 років; до 20,2 % — у віці 80 років та старше [36]. Аналогічні дані подано національною службою здоров'я Франції, які демонструють вікову залежність відповідно до госпіталізованих хворих, переведених до відділень інтенсивної терапії з приводу наслідків COVID-19 [37]. Дані Центра по контролю та

профілактиці захворювань (США) демонструють середній вік госпіталізованих хворих від 47 до 73 років, з достовірним переважанням хворих старше 65 років серед тих, хто перебував в палатах інтенсивної терапії та тих, хто помер, в порівнянні з пацієнтами молодшого віку [38]. Найбільший показник смертності реєструвався у хворих старше 85 років (10-27 %), у віці 65-84 років частота смертності була 3-11 %, від 1 до 3 % у хворих 55-64 роки, менше 1 % у хворих 20-54 роки, не зафіксовано смертності серед хворих молодше 19 років.

Дослідження епідемій SARS, MERS показали схильність до захворюваності залежно від статі [39]. Статистичні дані, отримані під час пандемії коронавірусної хвороби-19, при вивченні поширення коронавірусу SARS-CoV-2, також виявили гендерну залежність, яка характеризувалась тим, що чоловіки частіше за жінок інфікуються та хворіють [40]. Наприклад, за даними дослідження проведеного в Італії, було встановлено, що ризик захворіти для чоловіків був утричі більшим, ніж для жінок [41]. Відзначається суттєвий статевий дисбаланс в випадках захворюваності на COVID-19, які завершуються госпіталізацією хворих. Так, кількість госпіталізованих чоловіків в Швейцарії була більше в 1,5 разів, ніж жінок [42].

В публікації 2020 року наведені статистичні відомості на 1 квітня 2020 року стосовно гендерної залежності захворюваності на COVID-19 в європейських країнах: Італії, Франції, Німеччині, Іспанії, Швейцарії та в Китаї, з урахуванням випадків захворювання, госпіталізації та знаходження в палатах інтенсивної терапії [43]. Згідно цим даним, співвідношення фатальних випадків для чоловіків та жінок в цих країнах має досить гомогенний характер та складає 1,7—1,8, що підкреслює значення біологічного феномену, а не тільки належність до специфіки країни, демографічних показників та стратегії тестування.

Згідно результатам, отриманим з КНР, смертність (без урахування віку) від COVID-19 становила 2,8 % для чоловіків і 1,7 % для жінок [44].

З метою вивчення впливу гіпертонічної хвороби (ГХ) на наслідки коронавірусної хвороби аналізували зв'язок смертності від COVID-19 та наявність підвищеного артеріального тиску. Епідеміологічна група з реагування на надзвичайну ситуацію з новою коронавірусною пневмонією опублікувала аналіз великої вибірки з Китаю; загальний коефіцієнт летальності становив 2,3 % (1023 із 44 672 підтверджених випадків) проти 6,0 % у пацієнтів з гіпертонічною хворобою [45]. На підставі аналізу 12 243 госпіталізованих хворих на COVID-19, проведеного експертами англійського та ірландського товариств з гіпертензії, встановлено, що гіпертонічна хвороба асоціюється з достовірним підвищенням смертності ($p < 0,001$; без поправки на вік) [46]. У дослідженні OpenSAFELY, що охопило понад 17 мільйонів жителів Великої Британії, наявність ГХ після поправки на вік й інші супутні фактори асоціювалася з підвищенням внутрішньогоспітальної смертності від COVID-19 на 7 % [47]. Несприятливим для захворюваності та прогнозу COVID-19 є поєднання ГХ з ішемічною хворобою серця (ІХС). В Китайській народній республіці та Італії коморбідність ГХ з ішемічною хворобою серця була предиктором загрозливих наслідків серед хворих, які отримували лікування в умовах стаціонару [48].

Одне з пояснень несприятливого впливу серцево-судинних захворювань на клінічний перебіг COVID-19 лежить у площині нещодавно встановлених наукових знахідок, що вірус SARS-CoV-2 використовує для проникнення в клітину рецептор ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ-2). Відомо, що ренін-ангіотензинова система (РАС) відіграє ключову роль в регуляції артеріального тиску та електролітного балансу, в першу чергу баланс йонів натрію. Класичний каскад РАС представлено ангіотензином I (AI), який завдяки АПФ трансформується в ангіотензин II (AII). Через ангіотензиновий рецептор I (ATI) AII реалізує такі ефекти як звуження судин, затримка рідини та натрію, гіпертрофія кардіоміоцитів, фіброз міокардіальної та судинної стінки, гіперплазія фібробластів, цитотоксичний вплив на серцевий м'яз [49].

Встановлено, що в системі РАС існує «некласичний» каскад із залученням іншого ангіотензинперетворюючого ферменту 2, який через ангіотензин-1–7 завдяки зв'язуванню з Mas-рецептором протидіє сигнальному шляху та запобігає пошкоджуючим ефектам АПФ/АП/ АПІ-системи і таким чином здійснює протилежні ефекти — розширює судини та підсилює виділення натрію з сечею. АПФ та АПФ-2 регулюють постійність артеріального тиску завдяки підтримці балансу між АП та ангіотензином-1–7 [50]. Нещодавні наукові дослідження довели, що АПФ-2 відіграє роль функціонального клітинного рецептора як для SARS-CoV, так і SARS-CoV-2. Визначено, що вірус SARS-CoV-2 використовує для проникнення в клітину рецептор АПФ-2. Після того, як вірус зв'язується з позаклітинним доменом АПФ, він разом із АПФ-2 потрапляє всередину клітини, збільшується його кількість, при цьому активність АПФ-2 знижується, посилюється пошкоджувальний ефект АП. Кількість вірусу в клітинах різних органів та тканин зумовлена рівнем експресії на них рецепторів АПФ-2 і мембранозв'язаної серинової протеази. Втрата клітинами АПФ-2 — головний потужний чинник клінічних проявів COVID-19, тому що рецептори АПФ-2 знаходяться на пневмоцитах альвеол, що обумовлює при інфікуванні масивне ураження легенів. Наразі встановлено, що рецептор АПФ-2 експресується на ендотеліоцитах, які вистилають судини багатьох внутрішніх органів. При моделюванні тканин з використанням рідинної форми АПФ-2 було доведено, що SARS-CoV-2 може безпосередньо інфікувати клітини ендотелію кровоносних судин людини *in vitro*, внаслідок чого коронавірусна хвороба характеризується специфічним вірусним ураженням ендотелію судин [51].

Внаслідок того, що АПФ-2 залучено до патогенезу багатьох серцево-судинних захворювань, саме коморбідність цих пацієнтів з коронавірусною хворобою-19 потребує зараховувати їх до категорії дуже високого ризику із значно більшими показниками смертності порівняно з особами без серцево-судинної патології. На сучасному етапі досліджень встановлено, що взаємодія

АПФ-2 з коронавірусом розглядається як важливий механізм розвитку множинних патогенних системних ускладнень COVID-19.

Останнім часом на підставі отриманих епідеміологічних даних фактором схильності до зараження вірусом SARS-CoV-2 не вважається цукровий діабет (ЦД), але він пов'язаний із більш тяжким перебігом коронавірусної хвороби і погіршенням результатів лікування [52]. Аналізуючи взаємозв'язок ЦД з коронавірусною хворобою можна простежити чітку тенденцію: чим тяжчим був стан хворих, тим частіше в даній когорті зустрічався ЦД. Показові дані наведені в дослідженні, проведеному в КНР у хворих із легким перебігом інфекції, ЦД реєструвався в 5,1 % випадків, у хворих, госпіталізованих до відділень інтенсивної терапії (ВІТ), — у 19 % пацієнтів, і серед померлих хворих — у 25,0 % [53]. Подібну картину відображено в американському дослідженні, що було проведено CDC COVID-19 Response Team. Поширеність ЦД у даному дослідженні становила в легких хворих 6 %, у тяжких, але не госпіталізованих у ВІТ — 24 %, у пацієнтів ВІТ — 32 % [54].

Таким чином, наведені результати підтверджують тезу про те, що наявний ЦД може ускладнювати перебіг COVID-19, погіршувати стан хворих та підвищувати летальність. На сьогодні існує лише обмежена кількість експериментальних досліджень, які безпосередньо стосуються ролі гіперглікемії та ЦД у патогенезі та прогнозі вірусних респіраторних захворювань [55]. Так, у дослідженні M.E. Morra et al. (2018) було показано, що підвищений рівень глюкози в крові може безпосередньо збільшувати концентрацію глюкози в секретах слизової оболонки дихальних шляхів. Гіперглікемія також може впливати на легеневу функцію так, що індукована вірусом грипу дихальна дисфункція посилюється в пацієнтів із ЦД. У тваринних моделях хвороби діабет асоціюється з численними структурними змінами легень, зокрема з посиленою проникністю судинної оболонки та колапсом альвеолярного епітелію [56]. Інша причина, що ускладнює перебіг коронавірусної хвороби-19, — особливості вегетативної іннервації у хворих на

ЦД. Тяжкість COVID-19 при діабеті може бути прихована більш м'якими проявами вірусної інфекції, оскільки пацієнти з ЦД менше відчувають гарячку, мерзлякуватість, скутість грудної клітки та задишку [57]. Наступний механізм, що ускладнює перебіг коронавірусної хвороби, — порушення функціональної активності підшлункової залози на фоні інфекції. Вважається, що збудник SARS-CoV-2 призводить до тимчасових порушень функції клітин острівців підшлункової залози [58]. Ще один феномен, який спостерігається при розвитку вірусної інфекції у хворих із ЦД, — взаємообтяжливий вплив захворювань. Так, сама по собі гіперглікемія може негативно впливати на функції легень та імунну відповідь [59], а ЦД є фактором ризику, що впливає на прогресування та прогноз COVID-19. У дослідженні W. Guo et al. (2020) було встановлено, що хворі на COVID-19, які не мали інших супутніх захворювань, крім діабету, мали високий ризик розвитку тяжкої пневмонії, вивільнення пов'язаних із травмами тканин ферментів, надмірних неконтрольованих реакцій на запалення та гіперкоагуляційного стану, пов'язаного з порушенням регуляції обміну глюкози [60]. Крім того, рівень сироваткових біомаркерів запалення, таких як інтерлейкін-6, С-реактивний білок, феритин, протромбіновий індекс та D-димер, був значно вищим ($p < 0,01$) у хворих на діабет порівняно з хворими без ЦД, що свідчить про розвиток більш широкого комплексу запальних реакцій у пацієнтів із ЦД, а це, зі свого боку, із часом призводить до швидкого погіршення перебігу COVID-19 [61].

COVID-19 зі свого боку, може погіршити перебіг ЦД у хворих. Як підкреслюють E. Maddaloni, R. Buzzetti (2020), взаємодія між COVID-19 та діабетом може бути двонаправленою, оскільки SARS-CoV-2 потенційно може погіршити перебіг наявного діабету або навіть значно збільшити схильність до діабету. Так, у тяжкохворих пацієнтів, у тому числі і у хворих на COVID-19, часто реєструються гіперглікемія та інсулінорезистентність, які є результатом вивільнення контрінсулярних гормонів, таких як глюкагон, кортизол та адреналін, а також підвищення рівня прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-6 та

туморнекротизуючий фактор-альфа (TNF- α), що призводить до «цитокінового шторму» [62]. Їх дія на чутливі до інсуліну тканини призводить до зниження поглинання глюкози в м'язах, посиленого ліполізу та збільшення синтезу глюкози в печінці [63].

COVID-19 може погіршити стан соматичної патології та спричинити низку тяжких неврологічних ускладнень, зокрема менінгоенцефаліту, гострого порушення мозкового кровообігу, паралічів черепних нервів, периферичної невропатії та міопатії, а також синдром Гієна-Барє [64,65].

Ожиріння ідентифікується як значний чинник захворюваності та фактор високого ризику смертності від багатьох інфекційних та соматичних захворювань [66]. Епідеміологічний феномен ожиріння робить значний внесок у розвиток ускладнень, які різноманітні та стосуються практично всіх систем: серцево-судинної (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, аритмії, серцева недостатність, тромбоемболія легеневої артерії, передчасна смерть); дихальної (синдром нічного апное, бронхіальна астма, синдром Піквіка); кістково-м'язової (подагра, деформуючий артроз); нервової (гостре порушення мозкового кровообігу) та інших. Безперечно, ці ускладнення є несприятливим фоном для захворюваності та прогнозу при інфекційних процесах.

Значна кількість публікацій надає дані стосовно асоціації ожиріння та тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. В клініці Нью-Йорка (США) хворі на COVID-19 молодше 60 років з індексом маси тіла (ІМТ) від 30 до 34 кг/м² та > 35 кг/м² в 1,8 та 3,6 рази частіше були переведені у відділення інтенсивної терапії, ніж пацієнти з ІМТ < 30 кг/м² [67]. Згідно з даними, отриманими при дослідженнях, проведених у Франції, ризик штучної вентиляції легень у пацієнтів з ІМТ > 35 кг/м² в 7 разів перевищував ризик у пацієнтів з ІМТ < 25 кг/м² [68]. Значну загрозу являє ожиріння з акумуляцією різних патологічних станів у осіб старших вікових груп із серцево-судинними та легневими захворюваннями, в яких зменшується кардіореспіраторний резерв, — все це в цілому пригнічує захист організму при системному запаленні [69]. Наявність

ожиріння певною мірою пояснює тяжкий перебіг коронавірусної хвороби у деяких осіб молодого віку, як своєрідний зсув ускладнень, що здебільшого реєструються в старших вікових групах пацієнтів, до молодшого віку. Зниження захисного кардіореспіраторного резерву є одним із головних факторів тяжкої COVID-19, що проявляється зменшенням фракції викиду лівого шлуночка серця, показників об'єму легень, сатурації з подальшою майже тотальною гіпоксією всіх органів. В цих умовах відбувається кардіоренальний стрес із критичним погіршенням функції серця та нирок. Імунна дизрегуляція, яка відіграє надзвичайну патогенну роль при коронавірусній інфекції, в певній мірі може бути пов'язана зі збільшеним об'ємом адипоцитів, які є джерелом прозапальних цитокінів, що беруть участь у неспецифічному системному запаленні та прогресуванні тяжкого перебігу COVID-19 [70]. Вже є зрозумілим, що на найбільший ризик негативних наслідків COVID-19 наражаються пацієнти похилого та старечого віку з ГХ, ішемічною хворобою серця, особливо небезпечним є поєднання цих захворювань з таким поведінковим фактором, як тютюнопаління [71].

Негативно вплив на перебіг коронавірусної хвороби закономірно мають тяжкі хронічні хвороби респіраторного тракту. Зокрема, хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ) і COVID-19 мають багато потенційно негативних взаємозв'язків, які можуть обумовлювати тяжкий перебіг інфекції та клінічні результати. Пацієнти з ХОЗЛ страждають від задишки, кашлю та виділення мокротиння, а також можуть відчувати раптові погіршення (загострення), які часто спричинені інфекціями дихальних шляхів [72]. Крім того, ХОЗЛ пов'язане з високою поширеністю супутніх захворювань, таких як серцево-судинні захворювання та діабет, що є закономірною тенденцією для людей зрілого та похилого віку зі значним стажем тютюнопаління. Таким чином, ХОЗЛ і COVID-19 мають багато потенційно негативних взаємозв'язків, які можуть призвести до гірших результатів від COVID-19, включаючи порушення легеневої функції, літній вік і наявність супутніх захворювань. Крім того,

пацієнти з ХОЗЛ також можуть бути більш сприйнятливими до зараження вірусними інфекціями, включаючи SARS-CoV-2 [73]. Існуючі в сучасних дослідженнях дані доводять, що противірусні захисні реакції господаря, зокрема інтерферони, значно послаблюються у пацієнтів з ХОЗЛ [74]. Пацієнти з ХОЗЛ мають порушення вентиляції через захворювання малих дихальних шляхів та емфізему, і, отже, мають низький функціональний резерв дихання, щоб впоратися з внутрішньолегеним шунтуванням, оскільки це може відводити кров до ділянок із порушенням газообміну через патофізіологію ХОЗЛ. Гіпоксична легенева вазоконстрикція збільшує напругу зсуву рідини в легених судинах, що призводить до агрегації тромбоцитів і підвищує ризик утворення тромбу [75]. Гіпоксична легенева вазоконстрикція виникає у пацієнтів з ХОЗЛ (без COVID-19) через знижену вентиляцію [76], що сприяє утворенню тромбів *in situ*; COVID-19 може погіршити цю патофізіологію. Гіпоксична легенева вазоконстрикція пов'язана зі збільшенням легеневої гіпертензії при ХОЗЛ через ремоделювання судин [77]; знову ж таки, це може ще більше погіршитися через COVID-19. Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є типовою для тяжкого перебігу COVID-19 [78] через розвиток тромбозу в менших легених судинах [79], через посилення коагуляції та дисфункції ендотеліальних клітин [80]. Пацієнти з ХОЗЛ (без COVID-19) також демонструють вищі циркулюючі прокоагуляційні маркери, рівні яких додатково підвищуються під час загострень [81], а також збільшену кількість апоптичних ендотеліальних клітин та маркерів дисфункції ендотеліальних клітин [82]. Ці дані свідчать про те, що підвищена сприйнятливість пацієнтів із ХОЗЛ до тромбоемболічних подій через коагулопатію та дисфункцію ендотеліальних клітин може ще більше посилюватися при наявності COVID-19.

Дані літератури свідчать, що у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 відзначається схожий шаблон патологічних змін гематологічних, біохімічних, запальних та імунних біомаркерів порівняно у пацієнтів з помірним або легким перебігом захворювання. До гематологічних маркерів,

за якими виділяють групи ризику серед пацієнтів із COVID-19, відносять кількість лейкоцитів, лімфоцитів, нейтрофілів, тромбоцитів, еозинофілів і рівень гемоглобіну. Так, у своєму дослідженні Х. Yang та співавтори (2020) повідомляли про те, що у 80 % пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 відзначається лімфопенія [83].

Основні зміни в лабораторних показниках у тяжкохворих, інфікованих COVID-19, продемонстровані у результатах метааналізу проведеного в Китаї. У померлих пацієнтів виявлено значне підвищення рівня загального білірубину, феритину в сироватці крові, кількості лейкоцитів і ІЛ-6 порівняно зі здоровими пацієнтами [84]. Крім того, з огляду на міцний зв'язок між тромбоемболічними ускладненнями і COVID-19 та меншою мірою — пошкодженням міокарда, D-димери і кардіомаркери відіграють ключову роль у спостереженні за станом здоров'я пацієнтів з COVID-19. Результати інших досліджень також свідчать, що у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 спостерігалось підвищення рівня кардіального тропоніну I, що свідчить про ураження міокарда.

У дослідженні Т. Chen та співавтори (2020) спостерігали на когорті з 799 пацієнтів (113 померли, а 161 одужали) помітне підвищення концентрацій АлАТ, АсАТ, креатиніну, ЛДГ, кардіоспецифічного тропоніну I, N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду та D-димера у померлих пацієнтів внаслідок тяжкого перебігу COVID-19 порівняно зі здоровими пацієнтами [85].

Печінкові проби також є важливим фактором ризику несприятливого прогноза COVID-19. У ході недавнього дослідження припустили, що вірус SARS-CoV-2 може безпосередньо зв'язуватися з АПФ-2-позитивними холангіоцитами, і внаслідок цього — порушувати роботу печінки у пацієнтів із COVID-19 [86]. Що стосується специфічного і динамічного характеру параметрів ураження печінки, F. Lei та співавтори (2020) в ході великого ретроспективного мультицентрового дослідження за участю даних 5 771 пацієнта, інфікованого COVID-19, повідомили, що АсАТ має асоціацію

з ризиком смертельного кінця порівняно з іншими параметрами, вказуючи на ураження печінки [87].

Підвищення рівня маркерів запалення є критичним моментом, який лежить в основі системних процесів васкуліту і патологій процесу згортання крові, які викликають значну частину пошкоджень паренхіми життєво важливих органів у пацієнтів, інфікованих COVID-19 [88]. Показники порушення згортання крові корелюють із несприятливим прогнозом захворювання, зокрема підвищення D-димера, що може бути пов'язано з тяжкими ускладненнями і летальним кінцем. Те ж саме стосується і тропонинів, оскільки їх діапазон не завжди відповідає гострій ішемії серця [89].

1.3 Гендерні та вікові аспекти імунопатологічних процесів при коронавірусній хворобі-19

Імунна система при інфекційних захворюваннях відіграє надзвичайно важливу роль у взаємовідносинах “збудник – хазяїн”. Система імунітету завжди традиційно вивчалась з позицій захисту від інфекційних хвороб. Починаючи з попередніх років вчені встановили гендерні відмінності імунної відповіді на вірусну інфекцію, що проявлялось не однаковим рівнем продукції прозапальних цитокінів з переважанням їх рівнів у чоловіків, при розвитку патології у людини [90, 91]. В сучасних умовах дослідження функціонування імунітету збагатилося фундаментальними здобутками. На даний час, значно доповнена та розширена концепція про наявність та функціональну спроможність спеціалізованої цитокінової системи, яка приймає участь у більшості типових патологічних процесах, таких як запалення, міжклітинної взаємодії, імунних реакціях, ангиогенезі, репарації, проліферації, та ін.

Найнебезпечнішою властивістю SARS-CoV-2 є його здатність спричиняти гіперреактивність системи вродженого імунітету через ураження макрофагів та індукцію “цитокінового шторму”, в генерації якого приймають участь такі головні прозапальні цитокіни — ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-17, ІЛ-18, що

зумовлює серйозні патогенетичні наслідки. Внаслідок вивільнення значної кількості прозапальних цитокінів розвивається гостре запалення тканин з подальшим тяжким перебігом хвороби, яка може закінчитись летальним ви слідом. Епідеміологічні спостереження свідчать про значну вираженість “цитокінового шторму” серед хворих на COVID-19 [92].

Значно вищі показники смертності серед людей похилого та старечого віку, в порівнянні з пацієнтами більш молодого віку під час пандемії коронавірусної хвороби-19, ймовірно, частково зумовлені порушенням імунної відповіді. З урахуванням диспропорції тяжких форм COVID-19 у осіб старших вікових груп, продовжується пошук механізмів несприятливого перебігу хвороби у цієї категорії хворих. Була створена імунна гіпотеза вікової вразливості осіб похилого та старечого віку до коронавірусної хвороби, що отримала назву англійською мовою «immunosenescence», що можна перекласти, як «старіння імунної системи» [93].

Згідно даної гіпотези, головними факторами цього стану вважаються формування в процесі старіння: ремоделювання, дизрегуляція функцій імунної системи, надмірне вивільнення прозапальних цитокінів, зниження експресії *de novo* Т-клітин, виснаження з віком фізіологічного респіраторного, серцево-судинного резерву, що в цілому призведе до тяжкого перебігу COVID-19 та високої смертності від розвитку ускладнень [94]. Інфекція SARS-CoV-2 порушує функціонування противірусних і протипухлинних цитотоксичних НК-клітин; це може погіршити резистентність до обох типів патогенів у будь-якому віці інфікованої людини; однак більш ймовірно, що це вплине на людей похилого віку. Як правило, посилення запалення може збільшити сприйнятливність до COVID-19 [95]. Наукові дослідження минулих років відносно впливу статі на особливості імунного захисту знайшли підтвердження при дослідженні хворих на коронавірусну хворобу. Відповідно до клінічного дослідження проведеного в 2020 році, експресія IL6ST (рецептора ІЛ-6), ІЛ-7, ІЛ-16 та ІЛ -18 у чоловіків на COVID-19 була значно вищою, ніж у жінок, що

можливо частково пояснює гендерні відмінності тяжкості та смертності захворювання [96]. Певні хемокини CCL3, CCL4 and CXCL15 володіють протективним ефектом проти інфекцій [97]. Відповідно до клінічного дослідження 2020 року, у хворих чоловіків з COVID-19 була знижена експресія захисних хемокинів в порівнянні з жінками [98]. У тяжких хворих з COVID-19 виявлено знижену продукцію IgG, що асоціювалося з несприятливим прогнозом, при цьому порівняльний аналіз показав більш виражене зменшення у чоловіків в порівнянні з представницями жіночої статі. Автори дослідження розглядають ці спостереження як один із можливих механізмів гендерної відмінності клінічного перебігу вірусного захворювання [99].

Важливе значення для пояснення гендерних відмінностей імунних процесів мають дослідження взаємозв'язків статевих гормонів та факторів, що приймають участь у процесах імунного запалення. До таких статевозалежних стероїдів відносяться: андроген, естроген, прогестерон. Тестостерон по відношенню до імунітету відіграє плейотропну роль, як імуносупресивну та протизапальну [100]. В проведених дослідженнях у чоловіків встановлено зміни показників, які характеризують адаптивний імунітет, пов'язаний з рівнем тестостерону. Нещодавно проведене клінічне ретроспективне когортне дослідження з Гамбурга (Німеччина) показало, що більшість чоловіків, інфікованих COVID-19, мали знижений рівень тестостерону [101].

Естрогени розглядаються як стероїди у жінок, що додатково, поряд з виконанням гормональних головних функцій, також впливають на імунітет [102]. Крім репродуктивної тканини, естрогенові рецептори знайдені в мозку, епітеліальних клітинах, лимфоїдній тканині, в популяції імунних клітин, включаючи моноцити, макрофаги та лімфоцити. Ці наукові знахідки підтверджують, що естрогени залучаються до синтезу антитіл завдяки стимуляції до диференціації В-клітин, що збільшує активність імунної системи у жінок [103]. Проведені дослідження на тваринах та людях показали, що естрогени в фізіологічно великих концентраціях подавляють синтез різних

прозапальних цитокінів, ІЛ-1, ІЛ-6 та хемокіна (C-C motif) — ліганда моноцитів і макрофагів, таким чином перешкоджають міграції нейтрофілів та моноцитів в зони запалення, що є ключовим механізмом “цитокінового шторму” та прогресування COVID-19 [104]. Існуючі дослідження представили докази, що баланс статевих гормонів відіграє суттєву роль в створенні захисного бар'єру проти інфекційної патології, в том числі для запобігання тяжкого перебігу COVID-19. На підставі цих даних створена гіпотеза, що сигнальна естрогенова система жінок може захищати їх від “цитокінового шторму” внаслідок пригнічення синтезу прозапальних цитокінів та лімітуючи пошкодження тканин та органів.

1.4 Уявлення про роль прозапальних та протизапальних цитокінів в патогенезі інфекційних захворювань

1.4.1 Клінічне значення ІЛ-6 та ІЛ-10 при інфекційних та соматичних захворюваннях

Цитокіни — клас невеликих пептидів та білків (8-30 кДа), які регулюють міжклітинні і міжсистемні взаємодії в організмі, включаючи виживання клітин, стимуляцію або навпаки пригнічення їх росту, диференціацію, функціональну активність і апоптоз, а також забезпечують узгодженість дії імунної, ендокринної і нервової систем як в нормальних умовах і у відповідь на патологічні процеси. Термін «цитокіни» був запропонований С. Коеном в 1974 році [105].

Цитокіни є необхідними трансмітерами міжклітинної взаємодії в нормі і при патології, вони утворюють цілісну систему взаємодіючих елементів – цитокінову мережу комунікативних сигналів між клітинами імунної системи й клітинами інших органів і тканин. Секретовані або ж експресовані цитокіни зв'язуються зі специфічними рецепторами на цитоплазматичній мембрані клітин-мішеней, викликаючи тим самим каскад реакцій, що веде до індукції, посилення або пригнічення активності регульованих ними генів. Цитокінам

властиві дві спільні ознаки: один цитокін часто викликає секрецію клітиною-мішенню іншого цитокіну (феномен цитокінового каскаду); власні цитокіни клітини часто змінюють характер взаємодії інших цитокінів на ту ж саму клітину [106].

Ця взаємодія може бути синергічною, додатковою, інгібувальною або навіть призводити до формування нового ефекту, невідомого для жодного з окремо взятих цитокінів [107].

За біологічною активністю цитокіни поділяють на групи, межі між якими умовні: інтерлейкіни (фактори взаємодії лейкоцитів); інтерферони (цитокіни з противірусною активністю); фактори некрозу пухлин (цитокіни з цитотоксичною активністю); колонієстимулювальні фактори (гемопоетичні цитокіни – хемокіни) [108].

Одними з найбільш вивчених цитокінів на даний час, є інтерлейкін 6 та 10, у зв'язку з використанням їх як в діагностиці соматичної та інфекційної патології. Велике значення в сучасній медицині є використання методу блокування рецепторів до даних інтерлейкінів з терапевтичною метою.

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) уперше було виявлено у 1986 році як фактор регуляції В-клітинної активності. Нині встановлено, що ІЛ-6 має також множинні властивості, що включають не тільки регуляцію Т- і В-клітинної кооперації, активності макрофагів, остеокластів, хондроцитів, ендотеліоцитів, але й широкий спектр ефектів щодо модуляції кістково мозкового кровотворення. Дія ІЛ-6 реалізується після взаємодії з двома компонентами специфічного гетеродимерного рецептора (gp130 і ІЛ-6R). ІЛ-6 є прозапальним цитокіном із двома напрямками дії. З одного боку, він інгібує продукцію макрофагами прозапальних цитокінів, з іншого – індукує продукцію білків гострої фази запалення (які активують синтез кортикостероїдів), сприяє активації Т-лімфоцитів антиген-презентуючими клітинами, посилює В-клітинну проліферацію та індукує утворення імуноглобулінів, стимулює гемоцитопоез в червоному кістковому мозку та утворення тромбоцитів [109].

З точки зору біологічної хімії, ІЛ-6 належить до класу чотириспиральних цитокінів. Цитокін може синтезуватися та виділятися багатьма клітинами. Він діє через рецептор інтерлейкіну-6, що експресується на клітинній поверхні, який не є компетентним для передачі сигналів [110]. ІЛ-6 вважається одним із найвизначніших прозапальних цитокінів. Разом з тим, ІЛ-6 є плейотропним цитокіном із широким спектром біологічної активності в імунній регуляції, кровотворенні, запаленні та онкогенезі. Його активність спільна з цитокінами, пов'язаними з ІЛ-6, такими як інгібуючий фактор лейкемії (LIF), циліарний нейротрофічний фактор (CNTF) і онкостатин [111].

Накопичення доказів вказує на патологічну роль ІЛ-6 при таких станах як запальні, автоімунні захворювання, а також при онкопатології [112]. Даний інтерлейкін, один із основних цитокінів у мікрооточенні пухлини, є важливим фактором, який виявляється у високих концентраціях і, як відомо, нерегулюється при раку. Повідомлялося про його надмірну експресію майже у всіх типах пухлин. Тісний зв'язок між запаленням і онкологічним процесом відображається високими рівнями ІЛ-6 у мікрооточенні пухлини, де він сприяє пухлиногенезу, регулюючи всі ознаки злоякісності та численні сигнальні шляхи, включаючи апоптоз, проліферацію, ангиогенез, інвазивність та метастазування, а найголовніше, обмін речовин. Крім того, ІЛ-6 захищає злоякісні клітини від спричиненого терапією пошкодження ДНК, окислювального стресу та апоптозу, сприяючи відновленню та індукції контрсигнальних шляхів (антиоксидантних та антиапоптичних/сприятливих на виживання) [113].

Інтерлейкін-6 є головним прозапальним медіатором для індукції відповіді гострої фази, який активує Т- і В-клітини [114]. Підвищення вмісту ІЛ-6 у сироватці крові призводить до широкого спектру місцевих і системних змін, включаючи лихоманку, рекрутування та активацію лейкоцитів і гемодинамічні ефекти [115].

Враховуючи ключову роль ІЛ-6 в опосередкуванні реакції гострої фази, його значення як прогностичного біомаркера при сепсисі та різних гострих ушкодженнях органів було широко досліджено в клінічних та експериментальних дослідженнях. Плазмові та/або бронхоальвеолярні рівні ІЛ-6 були визначені як ранні біомаркери пошкодження легенів і прогностичні фактори тривалої механічної вентиляції, дисфункції органів, захворюваності та смертності при захворюваннях легень [116, 117].

Однак, хоча прозапальні властивості ІЛ-6 широко відомі, цей цитокін також має низку важливих фізіологічних і протизапальних функцій [118]. ІЛ-6 сприяє захисту організму від інфекцій і пошкоджень тканин. Так, однією з найбільш вивчених, на даний час функцій інтерлейкіну-6 є його роль в захисті від грипозної інфекції шляхом, в якому він сприяє опосередкованому через нейтрофіли виведенню вірусу. Втрата ІЛ-6 призводить до персистенції вірусу грипу в легенях, що призводить до вираженого пошкодження легень, розвитку геморагічної пневмонії, та зрештою, смерті. Таким чином, ІЛ-6 є життєво важливим вродженим імунним цитокіном, а генетичні фактори або фактори навколишнього середовища, які погіршують його виробництво або передачу сигналів ІЛ-6, можуть збільшити смертність від інфекції вірусу грипу [119].

Ряд досліджень доводить, що ІЛ-10 може пригнічувати інфекцію при таких вірусних захворюваннях, як ВПГ, ВІЛ-інфекція, РС-інфекція, ВГС, японський енцефаліт, грип, коров'яча віспа, гарячка денге і коронавірусна хвороба [120, 121].

ІЛ-10 вважається ключовим регулятором запальних реакцій організму під час інфікування також різноманітними паразитарними, бактеріальними та грибковими збудниками [122].

ІЛ-10 є центральним негативним регулятором запалення, який контролює та пригнічує експресію прозапальних цитокінів на стадії реконвалесценції інфекцій, тим самим зменшуючи їх пошкоджуючу дію. Протизапальний ефект означеного інтерлейкіну, крім інфекцій, описують при багатьох соматичних

захворюваннях та патологічних станах. Так, завдяки протизапальній дії, ІЛ-10 під час важкого інфекційного ураження нирок підтримує гомеостаз шляхом пригнічення надмірної запальної реакції, регулювання імунної супресії, затримки фіброзу і сприяє відновленню тканин [123].

Інтерлейкін -10 відіграє вирішальну роль у зменшенні пошкоджуючого ефекту ниркової ішемії шляхом інгібування таких медіаторів запалення, як TNF- α та ІЛ-6 [124].

Проведені дослідження клініко-патогенетичної ролі ІЛ-10 при атеросклерозі, свідчать про те, що він відіграє захисну роль, обмежуючи місцеву запальну реакцію, яка сприяє прогресуванню та нестабільності атеросклеротичної бляшки [125].

ІЛ-10 демонструє біологічні функції, які поширюються на регуляцію різних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, безпосередньо пов'язаних із судинною функцією. Сучасні дослідження демонструють, що терапевтичні стратегії, які сприяють індукції ІЛ-10, інгібують гіпертрофічну, гіперпластичну, апоптичну, гіпертензивну дію [126]. Водночас, підвищені рівні ІЛ-10 корелюють з агресивним перебігом хронічного лімфолейкозу (ХЛЛ) та інших онкогематологічних захворювань, а пацієнти з ХЛЛ з високим рівнем ІЛ-10 у плазмі крові мають гірший показник 3-річної виживаності, ніж пацієнти з низьким рівнем означеного цитокіну [127]. Дані досліджень свідчать, що ранні зміни інтерлейкіну-10 в сироватці крові є несприятливим прогнозом при гострій печінковій недостатності та декомпенсованому цирозі печінки [128].

Хоча існує чіткий зв'язок між ІЛ-10 і сприйнятливістю до захворювання, бракує відомостей про клітинні джерела ІЛ-10, які опосередковують фенотипи захворювання. Це ускладнюється тим фактом, що ІЛ-10 регулюється різними рецепторними системами та експресується широким спектром клітин. У випадку інфекційних захворювань протизапальні властивості ІЛ-10 створюють певний парадокс. З одного боку, ініціація запальних реакцій необхідна для ефективної відповіді проти шкідливих патогенів, але якщо їх не контролювати, це може

призвести до запальних розладів, автоімунітету та навіть деяких видів раку, а з іншого боку, експресія ІЛ-10 може сприяти виживанню патогенів і розвитку стійкої інфекції, як це відбувається під час інфекції *Leishmania* [129, 130].

ІЛ-10 врівноважує прозапальні сигнали, індуковані вірусними молекулярними структурами, асоційованими з патогенами [131].

Плейотропний ІЛ-10, який часто позначають як імуносупресивний або протизапальний цитокін, може бути також імуноактивуючим і прозапальним цитокіном при деяких автоімунних і онкологічних захворюваннях [132, 133].

У плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні пацієнти з хронічно активною хворобою Крона, які отримували рекомбінантний людський ІЛ-10, продемонстрували посилене утворення в сироватці прозапального неоптерину, а також *ex vivo* індукованого фітогемаглютиніном (РНА) вироблення ІFN- γ клітинами цільної крові, що свідчить про те, що ІЛ-10 сприяє виробленню запальних цитокінів у людей [134].

1.4.2. Сучасні підходи до використання ІЛ-6 та ІЛ-10 у якості маркерів прогнозу перебігу коронавірусної хвороби-19

Тяжкі випадки коронавірусної хвороби-19 пов'язані з гіперзапальним синдромом, який в свою чергу, призводить до синдрому активації макрофагів [135]. Вважається, що руйнівний ефект імунної дисрегуляції відіграє вирішальну роль у погіршенні стану пацієнта з коронавірусною хворобою [136]. Було встановлено, що до тяжких летальних випадків інфекції SARS-CoV-2 призводить гіперактивація цитотоксичних Т-клітин із високою концентрацією цитотоксичних гранул [137].

Рівень ІЛ-6 підвищується при синдромі активації макрофагів у пацієнтів з COVID-19 пневмонією, оскільки даний цитокін виділяється альвеолярними макрофагами при легеневій інфекції [138]. Підвищення концентрації ІЛ-6 у сироватці крові у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 призвело до відновлення інтересу до цього цитокіну як терапевтичної мішені.

Надмірно збільшений синтез ІЛ-6 при інфекції SARS-CoV-2 призводить до гострої важкої системної запальної відповіді. Рівень ІЛ-6 є незалежним прогностичним фактором тяжкості та смертності від COVID-19 [139]. Рівні цього цитокіну є вищими у тих, хто не вижив, ніж у тих, хто вижив [140]. Слід зазначити, що наявність супутніх або хронічних захворювань потенційно може вплинути на прогресування COVID-19 та вміст у крові прозапальних цитокінів, зокрема, ІЛ-6 [141]. Такі коморбідні стани, як гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ожиріння є вагомими предикторами тяжкого перебігу коронавірусної хвороби-19 [142], та потенційно впливають на динаміку рівня ІЛ-6 [143, 144].

Також висловлено припущення, що багато фенотипічних змін, які спостерігаються в літньому віці, у тому числі зниження м'язової маси, остеопенія, анемія низького ступеня, зниження сироваткового альбуміну і холестерину та збільшення запальних білків, таких як С-реактивний білок (С-РБ) і сироватковий амілоїд А можна пояснити саме збільшенням рівня ІЛ-6 [145].

Надзвичайно важливим є виявлення на ранній стадії інфекції саме тих пацієнтів, які найбільш схильні до розвитку несприятливих наслідків. Підвищення системного рівня ІЛ-6 у пацієнтів з COVID-19 розглядається як релевантний параметр для прогнозування найбільш тяжкого перебігу захворювання та потреби в інтенсивній терапії [146].

Участь ІЛ-10 у контролі противірусного імунітету дуже важлива для досліджень патогенезу COVID-19. ІЛ-10 врівноважує прозапальні сигнали, індуковані вірусними молекулярними структурами, асоційованими з патогенами.

Ряд робіт свідчить про різке підвищення рівня інтерлейкіну-10 у тяжких/критичних випадках перебігу COVID-19 [147]. Так, сироватковий рівень ІЛ-10 у пацієнтів із COVID-19 у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) є вищим порівняно з пацієнтами інших відділень [148]. Концентрації ІЛ-10 сильно корелюють з концентраціями ІЛ-6 та інших запальних маркерів, таких

як С-реактивний білок (С-РБ) [149], але кореляція між ІЛ-10 і С-РБ є досі незрозумілою.

Нещодавній мета-аналіз виявив, що ІЛ-6 та ІЛ-10 є коваріатами, які передбачають тяжкість захворювання [150]. Крім того, ІЛ-10 підвищується раніше, ніж ІЛ-6 у пацієнтів з COVID-19. Клінічне значення високої кількості ІЛ-10 у сироватці крові пацієнтів з COVID-19 зазвичай розглядається як протизапальний або імунний інгібіторний механізм (і, отже, біомаркер), що стимулюється швидким накопиченням прозапальних цитокінів як ланка негативного зворотного зв'язку [151]. Проте, кілька ліній клінічних доказів свідчать про те, що раннє та різке підвищення рівня ІЛ-10 при зараженні SARS-CoV-2 грає негативну патологічну роль у тяжкості перебігу COVID-19 [152,153].

1.5 Вторинна мікробна контамінація мокротиння респіраторного тракту у пацієнтів з коронавірусною хворобою-19

Головною причиною госпіталізації, надання інтенсивної терапії та загибелі пацієнтів, хворих на COVID-19, стали тяжкі ураження легень, які потребували проведення ШВЛ (5–15 %) [154, 155]. Перебування у відділеннях інтенсивної терапії збільшило ризик респіраторних бактеріальних ускладнень, що суттєво вплинуло на виживаність пацієнтів з COVID-19 [156].

Дослідження, які проводились до початку пандемії COVID-19 показали, що захворювання дихальних шляхів, спричинені вірусними збудниками, такими як грип А та В, респіраторно-синцитіальний вірус, риновірус, коронавіруси людини, вірус парагрипу та аденовірус, можуть ініціювати розвиток вторинної бактеріальної пневмонії при госпіталізації, особливо у випадках, які потребують ШВЛ [155, 156].

Доведено, що пошкодження війчастих клітин у наслідок патогенної дії вірусів, зокрема респіраторно-синцитіального вірусу, призводить до

погіршення стану мукоциліарного кліренсу, посилення адгезії бактерій до муцинів і посилення колонізації бактерій у дихальних шляхах [158]. Експериментально було показано, що стимулювання інтерферонів I типу вірусом грипу призводить до зниження виробництва хемокіну CCL2, призводячи до порушення рекрутингу макрофагів і, таким чином, сприяючи колонізації пневмококів у мишей [159]. Також припускається, що при грипі, у разі бактеріального коінфікування *S. aureus*, підвищуються титри як бактерій, так і вірусів [160] і не виключено, що це може відбуватись у разі бактеріальних ускладнень інших вірусних інфекцій.

G. Zahariadis et al. [161], ґрунтуючись на результатах серологічних досліджень пацієнтів, які перенесли ГРВІ, виявили випадки гострої або нещодавньої інфекції *Klebsiella pneumoniae* (30 %) та *Mycoplasma pneumoniae* (9 %). Домінуючим бактеріальним патогеном, пов'язаним з пандеміями 1918 та 1968 року був *Streptococcus pneumoniae*, а *Staphylococcus aureus* став причиною близько половини смертей, пов'язаних із бактеріальними ускладненнями у 1957 році. В період пандемії грипу (А Н1N1 2009) в 2009 році більшість смертей людей віком від 65 років були обумовлені ко-інфікуванням *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* та іншими грамнегативними бактеріями [162].

Повідомляється про вторинну бактеріальну інфекцію під час пандемії тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS) 2002 р. і близькосхідного респіраторного синдрому 2012 року (MERS) [163, 164]. Обидва захворювання були спричинені коронавірусами - SARS-CoV та MERS-CoV, відповідно. Доведено, що велика кількість (близько 18 %) вторинної бактеріальної контамінації при MERS-CoV в значній мірі обумовила високу летальність [165].

Дані про вторинні респіраторні інфекції при хворобі, спричиненій новим коронавірусом SARS-CoV-2, є достатньо обмеженими через те, що захворювання виникло відносно недавно. Існуючі звіти демонструють, що,

як і при інших вірусних інфекціях, при COVID-19 мікробне ко-інфікування негативно впливає на виживання пацієнтів [166].

У м. Вухань (КНР) на початку пандемії вторинні інфекції спостерігали приблизно у 15 % хворих на COVID-19 [167], з них більше 31 % - пацієнти, які потребували ШВЛ у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Були ізольовані такі бактеріальні патогени, як *Mycoplasma pneumoniae*, *S. aureus*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia spp.*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii*.

Автори одного з досліджень вказують на розвиток у більш ніж 3 % хворих відділень інтенсивної терапії суперінфекції зі стійкими до антибіотиків штамми *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, або *Acinetobacter baumannii* та бактеріємію [168, 169].

Визначено, що при COVID-19 бактеріальна інфекція, спричинена *S. pneumoniae* зустрічається рідше, ніж при грипі. Водночас, за даними N. Shafran et al. (2021), пацієнти з COVID-19 можуть мати у 1,5 рази вищі загальні показники вторинних бактеріальних інфекцій, ніж хворі на грип. Доведений більш тривалий час від госпіталізації до виявлення бактерій та більший ризик інфікування грамположитивними бактеріями після 48 год від надходження до стаціонару при COVID-19 у порівнянні з хворими на грип [170].

Серед мікроорганізмів, які найбільш часто є причиною внутрішньолікарняної контамінації у хворих на COVID-19, виділяють *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* [171, 172].

Різноманіття бактеріально-вірусних взаємодій, особливо зі стійкими до антибіотиків бактеріями викликає необхідність своєчасного їх розпізнавання та контролю і потребує нової стратегії боротьби з ко-інфекцією [173].

Резюме. Значне поширення та велика кількість негативних наслідків COVID-19 в Україні та світі сприяло широкому вивченню факторів, які можуть визначати тяжкість перебігу коронавірусної хвороби-19 та знизити смертність від недуги. Важливими тригерами несприятливого прогнозу розглядається вплив похилого та старечого віку, коморбідної патології, а також сироваткові рівні прозапальних та протизапальних інтерлейкінів. Вивчення імунопатогенезу COVID-19, зокрема, надмірної цитокінової реакції, яка визначає тяжкість захворювання, стало одним із основних напрямків у багатьох дослідженнях. Однак, відносно короткий термін спостережень за хворобою, суперечливість даних в існуючих дослідженнях, брак даних щодо факторів ризику тяжкого перебігу хвороби, потребують більш детального аналізу клініко-анамнестичних та клініко-лабораторних даних, комплексного підходу до їх використання та, відповідно, пошуків нових предикторів для прогнозування перебігу хвороби та стратифікації пацієнтів у групи відповідно ризикам тяжкого перебігу, що є особливо важливим для групи літніх осіб. Все це стало підґрунтям для дисертаційної роботи, яка присвячена удосконаленню прогнозування тяжкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів похилого та старечого віку на підставі комплексного аналізу та співставлення клініко-анамнестичних особливостей, загальних лабораторних показників та вмісту в сироватці крові інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Дослідження проводилося на кафедрі інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету (завідувачка – д.мед.н., професор Литвин К.Ю.) та на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету (Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 21 ім. проф. Є.Г. Попкової» Дніпровської міської ради, з липня 2023 року – філія за напрямком «Інфекційні хвороби» КНП «МКЛ № 4» Дніпровської міської ради). Визначення рівнів інтерлейкінів-6 та 10 проводилось у сертифікованій лабораторії «Лікувально-діагностичний центр медичної академії» (м. Дніпро, Україна).

Дисертаційне дослідження методично ґрунтувалось на використанні системного підходу до комплексу досліджень, проведених у госпіталізованих пацієнтів з коронавірусною хворобою-19 і визначалось поставленою метою та конкретними завданнями роботи.

Усі госпіталізовані пацієнти отримували лікування згідно з українськими та Європейськими наказами, протоколами та рекомендаціями з лікування коронавірусної хвороби – 19.

Дослідження проводилося відповідно до принципів, викладених у «Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації: етичні принципи медичних досліджень із залученням людей» та «Загальній декларації біоетики та прав людини (ЮНЕСКО)» [174.]. Протокол проведення дослідження узгоджено з комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету. Усі учасники дослідження після ознайомлення з метою та протоколом підписали згоду на участь.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

1. Вік – від 45 років (45-59 років для груп порівняння; 60 років і старше

– для основної групи).

2. Підписана згода на участь у дослідженні й виконання всіх необхідних діагностичних процедур.

3. Встановлений діагноз коронавірусної хвороби (COVID-19), відсутність гострої респіраторної вірусної коморбідності (грип, тощо).

Критерії виключення:

1. Вік – молодше 45 років.
2. Відмова пацієнта брати участь у дослідженні.
3. Вагітність та лактація.
4. «Підозра» або клінічно встановлений діагноз коронавірусної хвороби (COVID-19).
5. Наявність гострої респіраторної вірусної коморбідності (грип та ін.).
6. Перенесена коронавірусна хвороба-19 в анамнезі.
7. Наявність щеплення від COVID-19.

2.2. Загальна характеристика груп госпіталізованих пацієнтів з коронавірусною хворобою-19

Дисертаційна робота проводилась за даними дослідження 320 пацієнтів, які були госпіталізовані у КНП «Міська клінічна лікарня № 21 ім. проф. Є. Г. Попкової» ДМР (з липня 2023 року – філія за напрямком «Інфекційні хвороби» МКЛ № 4 ДМР) з діагнозом: коронавірусна хвороба-19 (COVID-19). Жінок було – 156 (48,8 %), чоловіків – 164 (51,2 %), віком від 45 до 90 року (середній вік – $60,3 \pm 13,6$ років).

Для реалізації завдань дисертаційної роботи дизайн дослідження передбачав формування окремих вибірок з числа обстежених пацієнтів та їх розподіл на порівняльні групи (рис. 2.1):

- аналіз демографічних, клінічних та загальних лабораторних характеристик COVID-19 в залежності від віку госпіталізованих пацієнтів – 320 пацієнтів, розподілених на дві групи: основну групу склали 180 (56,3 %) осіб

старше за 60 років (60–90 років – похилого та старечого віку), групу порівняння – 140 (43,7 %) осіб молодше 60 років (45- 59 років – середнього віку);

- визначення факторів ризику госпітальної летальності у пацієнтів з коронавірусною хворобою-19 – 320 пацієнтів, розподілених на дві групи залежно від наслідку хвороби: I групу склали 270 (84,4 %) осіб, які були виписані зі стаціонару з одужанням або значним покращенням стану, II групу – 50 (15,6 %) осіб, які померли внаслідок захворювання;

- визначення особливостей вторинної мікробної контамінації мокротиння у госпіталізованих хворих з клінічним діагнозом коронавірусна хвороба-19, перебіг якої ускладнився розвитком вторинно-бактеріальної пневмонії – 93 пацієнти, з них 45 пацієнтів молодше 60 років (I група – порівняння) і 48 пацієнтів похилого та старечого віку (II група – основна);

- визначення вмісту сироваткових прозапального (ІЛ-6) та протизапального (ІЛ-10) інтерлейкінів у гостру фазу коронавірусної хвороби-19 – 77 пацієнтів, розподілених на 3 кластери за характером імунної відповіді на захворювання.

Усі окремо сформовані вибірки були репрезентативними відносно загальної вибірки дослідження (n=320) за демографічними характеристиками пацієнтів (вік, стать) і коморбідним станом, що дозволило поєднати основні закономірності, встановлені на різних етапах дослідження, і поширити зроблені висновки на весь контингент хворих з коронавірусною хворобою (табл. 2.1).

До дослідження рівнів прозапального (ІЛ-6) та протизапального (ІЛ-10) інтерлейкінів було залучено 77 пацієнтів з коронавірусною хворобою віком від 45 до 87 років (середній вік – $59,3 \pm 12,4$ років), серед яких було чоловіків – 43 (55,8 %), жінок – 34 (44,2 %). Також було досліджено 17 відносно здорових донорів віком від 45 до 68 років (середній вік – $55,9 \pm 17,3$ років), з них 8 (47,1 %) чоловіків і 9 (52,9 %) жінок. Обидві групи були статистично зіставними за віком ($p=0,347$ за t-критерієм) і статтю пацієнтів ($p=0,51$ за критерієм χ^2).

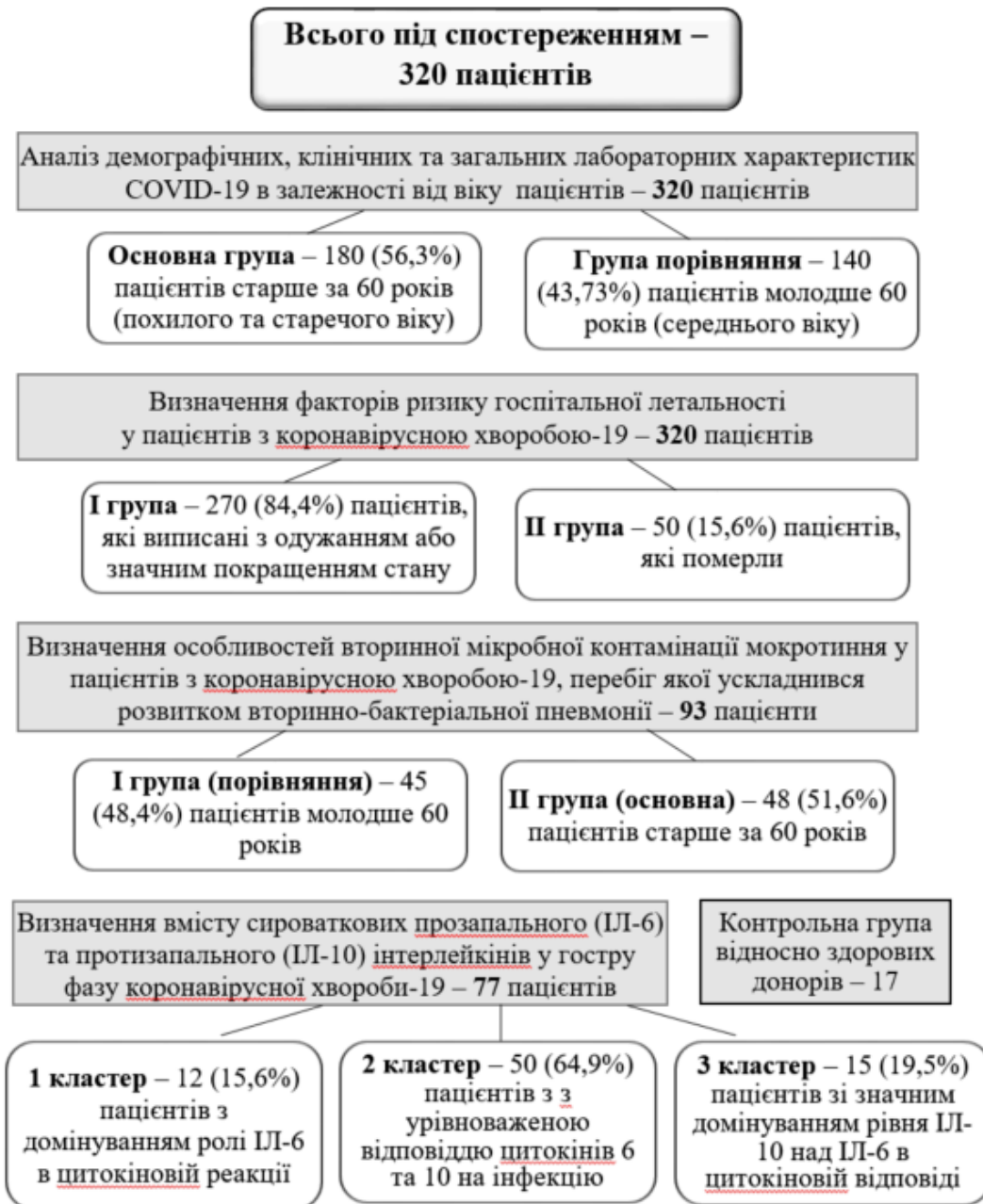


Рис. 2.1. Дизайн дослідження

До мікробіологічного дослідження мокротиння було включено 93 дорослих госпіталізованих хворих з клінічним діагнозом коронавірусна хвороба (PHK SARS-CoV2+), перебіг якої ускладнився пневмонією, віком від 45 до 85 років, середній вік – $58,5 \pm 13,2$ років. Жінок було 50 (53,8 %), чоловіків – 43 (46,2 %).

**Загальна характеристика госпіталізованих пацієнтів з COVID-19
у вибірках дослідження**

Показник		Всі пацієнти (n=320)	Вибірки дослідження		Відмінності між вибірками
			Визначення вмісту інтерлейкінів (n=77)	Дослідження мікробної контамінації мокротиння (n=93)	
Стать	чоловіча	164 (51,2%)	43 (55,8%)	43 (46,2%)	$p_{\chi^2}=0,455$
	жіноча	156 (48,8%)	34 (44,2%)	50 (53,8%)	
Вік, роки	до 60	140 (43,7%)	36 (46,7%)	45 (48,4%)	$p_{\chi^2}=0,696$
	старше 60	180 (56,3%)	41 (53,3%)	48 (51,6%)	
	середній (M±SD)	60,3 ± 13,6	59,3 ± 12,4	58,5 ± 13,2	$p_F=0,492$
Супутні захворювання (всього)		225(70,3%)	58 (75,3%)	63 (67,7%)	$p_{\chi^2}=0,547$

Примітки: Вказано рівні статистичної значущості відмінностей між вибірками в цілому (p_{χ^2} – за критерієм χ^2 ; p_F – за ANOVA)

Обстеження хворих проводилось на наступний день після госпіталізації. В середньому термін від початку захворювання складав $9,2 \pm 3,5$ доби.

2.3. Методи досліджень

2.3.1. Спеціальні методи дослідження

2.3.1.1. Загальні лабораторні та інструментальні дослідження

Під час виконання дисертаційного дослідження використовувалися такі методи обстеження хворих: збір скарг хворого, з'ясування анамнезу хвороби, анамнезу життя; безпосереднє фізикальне обстеження; загальноклінічні лабораторні дослідження (клінічний та біохімічний аналізи крові із визначенням рівнів сечовини, креатиніну, рівня загального білка крові,

активності аспартат- та аланінамінотрансферази, рівнів загального білірубіну, та глюкози крові натщесерце, а також коагулограма); рентгенографія ОГК чи КТ ОГК (рентгенологічне обстеження проводили на момент госпіталізації, а також у процесі лікування за необхідності); електрокардіографія (ЕКГ) в 12-ти стандартних відведеннях. Лабораторні дослідження (загальноклінічний аналіз крові, показники нирково-печінкового комплексу, визначення рівня глюкози крові) виконувалось стандартними методиками.

Фізикальне обстеження здійснювали відповідно до загальноприйнятих методик.

2.3.1.2. Спеціальні серологічні та молекулярно-генетичні методи дослідження

Діагноз коронавірусної хвороби – 19 було підтверджено виявленням РНК SARS-CoV-2 у назофарингеальному та орофарингеальному слизу методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (наказ МОЗ України № 722 від 28.03.2020 р. «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)») [175].

Визначення рівнів інтерлейкінів 6 та 10 проводилось за допомогою серологічної реакції (ІФА) кількісним методом на апараті «Фотометр для мікропланшетів НіРо-96», з використанням набору реактивів «Human IL-6 (Interleukin-6) ELISA Fine Test» та «Human IL-10 (Interleukin-6) ELISA Fine Test (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, м. Вухань, КНР).

Оцінка коморбідних станів, як фактору прогресивного перебігу хвороби COVID-19, проводилась на підставі опитування пацієнтів, записів амбулаторних карт, даних іншої медичної документації та додаткових обстежень із залученням відповідних спеціалістів.

Розподіл пацієнтів за тяжкістю перебігу проводився відповідно до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (наказ МОЗ України №762) [176]. Легкий ступінь тяжкості

встановлювали на підставі відсутності утруднень дихання. Тяжкий перебіг хвороби встановлювали при наявності ≥ 1 критерію з наступних: 1) частота дихання ≥ 30 /хв (дорослі); 2) насичення киснем крові < 93 %; 3) співвідношення $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 300$; 4) інфільтрати в легенях > 50 % легеневого поля. Критичний перебіг захворювання встановлювався при наявності ≥ 1 критерію з наступних: 1) гострий респіраторний дистрес-синдром; 2) сепсис; 3) змінена свідомість; 4) поліорганна недостатність.

2.3.1.3. Бактеріологічні методи дослідження

Бактеріологічний аналіз мокротиння проводили на 9-19 добу хвороби від початку захворювання з використанням середовищ кров'яного агару, жовточно-сольового агару (ЖСА), середовища Левіна, м'ясо-пептонного агару (МПА), середовища Мюлера-Хінтона, для культивування грибів використовували середовище Сабуро.

Забір мокротиння для дослідження проводився за стандартною методикою. Перед забором мокротиння хворий чистив зуби, потім ретельно прополоскував ротоглотку перевареною водою. Порцію мокротиння, виділену при відкашлюванні, збирали в стерильний контейнер, після чого замочували стерильний тампон в БМ на 10-15 сек. та поміщували в пробірку з середовищем до максимального просякнення тампону. Транспортування в бактеріологічний відділ лабораторії клініки в пробірці здійснювалось протягом однієї години. Інокуляція матеріалу для бактеріологічного дослідження на поживні середовища здійснювалась методом секторальних посівів (метод Голда).

Патогенами високого рівня пріоритетності (I ступінь) вважались: *Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Staphylococcus aureus*; *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Патогенами середнього рівня пріоритетності вважались ентеробактерії, *Candida albicans* та *Branhamella catarrhalis*.

Патогенами низького рівня пріоритетності вважались всі інші мікроорганізми такі, як *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*.

II ступінь росту (невелика кількість) – до 20 колоній (10^3 КУО/тампон/мл);

III ступінь росту (помірна кількість) – більше 21, але менше 100 колоній (10^4 КУО/тампон/мл);

IV ступінь росту (велика кількість) – більше 100 колоній ($>10^5$ КУО/тампон/мл).

I і II ступені росту розглядали як контамінацію матеріалу нормальною мікрофлорою або носійство, а III і IV – розцінювались на користь етіологічного значення виділеного мікроорганізму.

Визначення антибіотикочутливості проводилось стандартним диско-дифузійним методом (ТОВ «Фармактив», Україна; ТОВ «Аспект», Україна; «Himedia», Республіка Індія).

2.3.2. Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакетів прикладних програм STATISTICA v.6.1 (StatSoft, США) (серійний номер AGAR909E415822FA) і MedCalc (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) v. 20.218 (free trial – безкоштовна пробна версія; режим доступу: <https://www.medcalc.org>, 2023).

З урахуванням закону розподілу кількісних ознак (оцінка проводилася за критерієм Шапіро-Уїлка при рівні значущості $p < 0,01$) використовували параметричні і непараметричні характеристики і методи порівняння: для нормального закону розподілу – середнє арифметичне (M), стандартне відхилення (SD), критерій Стьюдента (t) для незв'язаних вибірок з урахуванням гетероскедастичності дисперсій (критерій Фішера); при відхиленні гіпотези про нормальність розподілу – медіану (Me), інтерквартильний розмах (IQR – 25; 75 перцентилі), критерій Манна-Уїтні (U), тест Левена на гомогенність дисперсій.

Множинні порівняння у 3-х групах проводились за допомогою параметричного дисперсійного аналізу ANOVA і непараметричного дисперсійного аналізу Краскела-Уоліса (H) з подальшим (Post Hoc) використанням критерію Данна (Dunn's multiple comparison). Порівняння відносних показників проводили за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2) та двостороннім точним критерієм Фішера (Fisher's Exact Test two-tailed – FET).

Взаємозв'язок між чинниками оцінювали за коефіцієнтами рангової кореляції Спірмена (rs) для усіх типів розподілу кількісних ознак та за коефіцієнтами кореляції Крамера (rv) для категоріальних ознак. Обчислення показника відношення шансів (odds ratio – OR) з 95 % довірчим інтервалом (95 % ДІ) проводили за допомогою простої (бінарної) логістичної регресії .

Прогностичну значущість виявлених чинників ризику оцінювали шляхом побудови ROC-кривих з визначенням площі під ROC-кривою (AUC) з 95 % ДІ, оптимального дискримінаційного значення (поріг відсікання – optimal cut-off value), що забезпечує найкращі операційні характеристики методу прогнозування – чутливість (ЧТ) і специфічність (СП). При цьому прогностичну здатність (точність) методу оцінювали за величиною AUC за такою шкалою: якщо AUC приймає значення в діапазоні 0,9–1,0 – відмінна, 0,8–0,9 – дуже добра, 0,7–0,8 – добра, 0,6–0,7 – середня, 0,5–0,6 – незадовільна, менше 0,5 – метод непридатний для прогнозування [157].

Для побудови математичних моделей і прогнозування ризиків летального наслідку коронавірусної хвороби – 19 використовували бінарну логістичну регресію і послідовний аналіз Вальда [219].

Для стратифікації госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 на групи за характером імунної відповіді на захворювання (шляхом вивчення співвідношення концентрацій ІЛ-10 та ІЛ-6 в період розпалу хвороби) використовували метод ієрархічної кластеризації Варда (Ward`s method) [219].

Критичний рівень статистичної значимості при перевірці усіх гіпотез приймався $\leq 5\%$ ($p \leq 0,05$), тенденцію до змін визначали при $p < 0,1$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ТА ЗАГАЛЬНІ ЛАБОРАТОРНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ – 19 У ПАЦІЄНТІВ ДО 60 РОКІВ ТА СТАРШИХ ЗА 60 РОКІВ

3.1. Клініко-анамнестичні особливості та порівняльний аналіз загальних лабораторних показників при коронавірусній хворобі-19 у пацієнтів до 60 років та старших за 60 років

Було досліджено 320 госпіталізованих пацієнтів з клінічним діагнозом коронавірусна хвороба-19, серед яких жінок було – 156 (48,8 %), чоловіків – 164 (51,2 %), середній вік – $60,3 \pm 13,6$ років. Пацієнтів було розподілено на 2 групи за віковою ознакою: основну групу склали 180 (56,3 %) осіб віком 60 років та старше (похилого та старечого віку), групу порівняння – 140 (43,7 %) осіб молодше 60 років (середнього віку). Середній вік пацієнтів основної групи склав ($M \pm SD$) $69,7 \pm 7,0$ років, групи порівняння – $48,3 \pm 10,1$ роки. Обстеження проводилось на наступний день після госпіталізації. В середньому термін від початку захворювання складав $9,3 \pm 3,5$ доби.

Розподіл пацієнтів за віком, представлений на рис. 3.1, вказує на переважання серед пацієнтів основної групи осіб у віковому діапазоні 60-69 років – 102 пацієнти, що становить 31,9 % від усіх обстежених ($n=320$) і 56,7 % від чисельності основної групи ($n=180$).

Оцінка коморбіднів станів, як фактору прогресивного перебігу хвороби (COVID-19, проводилась на підставі опитування пацієнта, записів амбулаторних карт, даних іншої медичної документації та додаткових обстежень із залученням відповідних спеціалістів. Аналіз результатів рутинних лабораторних досліджень COVID-19 проводився в групах зрівняння з метою пошуку критеріїв можливого несприятливого перебігу захворювання.

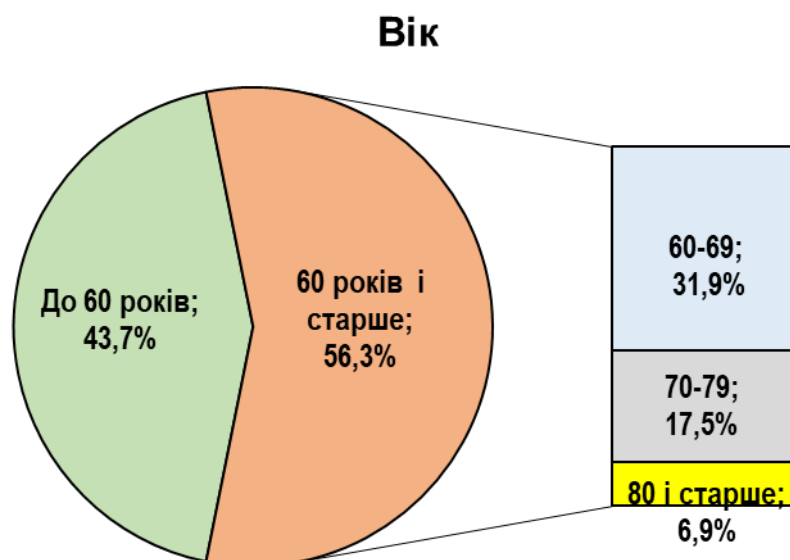


Рис. 3.1. Розподіл пацієнтів за віком

Аналіз основних клініко-анамнестичних даних госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 показав, що порівняно з молодшими пацієнтами, пацієнти похилого та старечого віку мали більше основних супутніх захворювань і лабораторних відхилень (таб. 3.1). Так, пацієнти 60 років і старше значно частіше страждали на серцево-судинні захворювання, зокрема ішемічну хворобу серця – 65 (36,1 %) проти 18 (12,9 %) хворих групи порівняння, та гіпертонічну хворобу – 133 (73,9 %) проти 37 (26,4 %) пацієнтів більш молодого віку ($p < 0,001$). Цукровий діабет в анамнезі мали близько третини пацієнтів основної групи, що в 2,4 рази перевищувало показник групи порівняння – 49 (27,2 %) проти 16 (11,4 %) відповідно ($p < 0,001$). У пацієнтів старшого віку також достовірно частіше виявлялись хронічні захворювання респіраторного тракту – 9 (5,0 %) проти 1 (0,7 %) випадків ($p = 0,029$), та вен нижніх кінцівок – 6 (3,3 %) проти 0 % ($p = 0,037$). Проте автоімунні захворювання, серед яких реєструвались системний червоний вовчак (СЧВ), автоімунний тиреоїдит, склеродермія, ревматоїдний артрит (РА), гіпотиреоз,

гранулематоз Вегенера, частіше мали особи молодші за 60 років – 11 (7,9 %) проти 5 (2,8 %) пацієнтів в основній групі (p=0,039).

Таблиця 3.1

Основні клініко-анамнестичні дані госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 в залежності від віку

Показники		Всі пацієнти (n=320)	Групи дослідження			Коефіцієнт кореляції Крамера (rv)
			порівняння – вік до 60 років (n=140)	основна – вік ≥ 60 років (n=180)	відмінність між групами, p	
1	2	3	4	5	6	
Стать	чоловіча	164 (51,2%)	75 (53,6%)	89 (49,4%)	0,464	0,041
	жіноча	156 (48,8%)	65 (46,4%)	91 (50,6%)		
Коморбідні захворювання						
Супутні захворювання (всього)		225 (70,3%)	68 (48,6%)	157 (87,2%)	<0,001	0,420
Ішемічна хвороба серця		83 (25,9%)	18 (12,9%)	65 (36,1%)	<0,001	0,263
Гіпертонічна хвороба		170 (53,1%)	37 (26,4%)	133 (73,9%)	<0,001	0,472
Інші хвороби серця (аритмії/блокади, легенева гіпертензія, міокардіодистрофія)		11 (3,4%)	5 (3,6%)	6 (3,3%)	0,908	-0,006
Ожиріння		61 (19,1%)	23 (16,4%)	38 (21,1%)	0,290	0,059
Цукровий діабет		65 (20,3%)	16 (11,4%)	49 (27,2%)	<0,001	0,195
Автоімунні захворювання		16 (5,0%)	11 (7,9%)	5 (2,8%)	0,039	-0,116
Онкогематологічні хвороби (ХЛЛ, лімфома, лімфогранулематоз)		6 (1,9%)	2 (1,4%)	4 (2,2%)	0,604	0,029
Злоякісні пухлини		9 (2,8%)	3 (2,1%)	6 (3,3%)	0,523	0,036

1	2	3	4	5	6
Хронічні респіраторні захворювання (ХОЗЛ, БА, пневмоконіоз)	10 (3,1%)	1 (0,7%)	9 (5,0%)	0,029	0,122
Хронічні захворювання вен нижніх кінцівок (ХВН, тромбофлебіт)	6 (1,9%)	–	6 (3,3%)	* 0,037	0,121
Захворювання нирок (ХНН, вкл. подагру, хр. пієлонефрит, нефролітиаз)	13 (4,1%)	4 (2,9%)	9 (5,0%)	0,335	0,054
Хронічні гепатити В, С	4 (1,3%)	3 (2,1%)	1 (0,6%)	0,205	-0,071
Інші	14 (4,4%)	3 (2,1%)	11 (6,1%)	0,085	0,096

Примітки: 1. * – за критерієм FET, в інших випадках за критерієм χ^2 ; 2. r_v – коефіцієнт кореляції з віком

Як видно з таблиці 3.2, серед клінічних проявів COVID-19 у пацієнтів основної групи визначена більша частота двобічної пневмонії – 177 (98,3 %) проти 132 (94,3 %) випадків ($p=0,049$) у осіб молодого та середнього віку. Проте, в осіб молодших за 60 років частіше спостерігалось підвищення температури вище $38,0^{\circ}\text{C}$ – 118 (84,3 %) проти 132 (73,3 %) випадків у I групі ($p=0,019$) та аносмія – 17 (12,1 %) проти 13 (7,2 %) при $p=0,134$. Кількість пацієнтів, у яких COVID-19 мав тяжкий та дуже тяжкий перебіг, не відрізнялась в двох групах – 84 (46,7 %) і 64 (45,7 %) відповідно в основній і групі порівняння ($p=0,865$). Водночас, летальний результат захворювання вдвічі частіше спостерігався у пацієнтів похилого віку – 36 (20,0 %) проти 14 (10,0 %) випадків ($p=0,015$), що може свідчити про суттєвий вплив на летальність саме супутньої патології (коефіцієнт кореляції летальності з віком – $r_v=0,137$; $p<0,05$, з наявністю супутньої патології – $r_v=0,148$; $p<0,01$).

Порівняльний аналіз клінічних проявів, тяжкості перебігу та частоти летального наслідку коронавірусної хвороби-19 в залежності від віку пацієнтів

Показники	Всі пацієнти (n=320)	Групи дослідження			Коефіцієнт кореляції Крамера (rv)
		порівняння – вік до 60 років (n=140)	основна – вік \geq 60 років (n=180)	відмінність між групами, p*	
Аносмія	30 (9,4%)	17 (12,1%)	13 (7,2%)	0,134	-0,084
Кашель	292 (91,3%)	127 (90,7%)	165 (91,7%)	0,765	0,017
Температура $>38,0^{\circ}\text{C}$	250 (78,1%)	118 (84,3%)	132 (73,3%)	0,019	-0,131
Двобічна пневмонія на рентгенограмі	309 (96,6%)	132 (94,3%)	177 (98,3%)	0,049	0,110
Тяжкий/ вкрай тяжкий перебіг COVID-19	148 (46,3%)	64 (45,7%)	84 (46,7%)	0,865	0,009
Летальний наслідок COVID-19	50 (15,6%)	14 (10,0%)	36 (20,0%)	0,015	0,137

Примітки: 1. * – за критерієм χ^2 ; 2. rv – коефіцієнт кореляції з віком

Аналіз змін лабораторних показників (таб. 3.3) демонструє, що лімфоцитоз та тромбоцитоз частіше спостерігались у пацієнтів, молодших за 60 років (відповідно: $p=0,059$ і $p=0,017$), у той час як тромбоцитопенія та гіперглікемія переважали у пацієнтів основної групи (відповідно: $p=0,057$ і $p=0,009$).

Порівняльний аналіз середніх значень основних клінічних показників у вікових групах пацієнтів до 60 років та старших за 60 років (таб. 3.4) показав наявність статистично значущих відмінностей між групами за показниками систолічного та діастолічного артеріального тиску (відповідно: $p=0,002$ і $p=0,047$), температури тіла ($p=0,009$).

Лабораторні показники гемограми та основних біохімічних профілів у госпіталізованих пацієнтів з коронавірусною хворобою-19 у віковому аспекті

Показники	Всі пацієнти (n=320)	Групи дослідження			Коефіцієнт кореляції Крамера (rv)
		порівняння – вік до 60 років (n=140)	основна – вік ≥ 60 років (n=180)	відмінність між групами, p*	
Лейкопенія (< 4,0 Г/л)	70 (21,9%)	27 (19,3%)	43 (23,9%)	0,323	0,055
Лейкоцитоз (>10,0 Г/л)	61 (19,1%)	25 (17,9%)	36 (20,0%)	0,628	0,027
Зсув лейкоцитарної формули ліворуч	58 (18,1%)	25 (17,9%)	33 (18,3%)	0,913	0,006
Лімфопенія	169 (52,8%)	72 (51,4%)	97 (53,9%)	0,662	0,024
Лімфоцитоз	30 (9,4%)	18 (12,9%)	12 (6,7%)	0,059	-0,105
Моноцитоз	15 (4,7%)	8 (5,7%)	7 (3,9%)	0,443	-0,043
Еозинофілія	9 (2,8%)	4 (2,9%)	5 (2,8%)	0,966	-0,002
Тромбоцитоз	161 (50,3%)	81 (57,9%)	80 (44,4%)	0,017	-0,133
Тромбоцитопенія	15 (4,7%)	3 (2,1%)	12 (6,7%)	0,057	0,106
Гіперглікемія	112 (35,0%)	38 (27,1%)	74 (41,1%)	0,009	0,145
Підвищення С-РБ	180 (56,3%)	77 (55,0%)	103 (57,2%)	0,691	0,022
Підвищення рівня фібриногену	236 (73,8%)	105 (75,0%)	131 (72,8%)	0,654	-0,025
Підвищення МНВ	196 (61,3%)	78 (55,7%)	118 (65,6%)	0,073	0,100
Зниження ПТТ (<80%)	57 (17,8%)	20 (14,3%)	37 (20,6%)	0,146	0,081
Підвищення рівня креатиніну	76 (23,8%)	34 (24,3%)	42 (23,3%)	0,843	-0,011
Підвищення рівня АЛАТ (>1,0 мкмоль/(сек.л))	27 (8,4%)	16 (11,4%)	11 (6,1%)	0,090	-0,095

Примітки: 1. * – за критерієм χ^2 ; 2. rv – коефіцієнт кореляції з віком

**Порівняння середніх значень основних клінічних характеристик
COVID-19 у вікових групах пацієнтів до 60 років та старших за 60 років**

Показники	Групи дослідження			Коефіцієнт кореляції Спірмена (rs)
	порівняння – вік до 60 років (n=140)	основна – вік \geq 60 років (n=180)	відмінність між групами, p	
Термін госпіталізації від початку захворювання, доба	9,0 \pm 3,1	9,6 \pm 3,8	0,119	0,077
ЧДР/хв	21,0 \pm 2,6	21,5 \pm 2,9	0,097	0,079
T, C°	37,7 \pm 0,9	37,5 \pm 0,8	0,009	-0,142
Пультс, пошт/хв.	95,7 \pm 13,4	93,0 \pm 13,3	0,075	-0,082
АТ (сист.), мм. рт. ст	125,3 \pm 10,1	129,4 \pm 13,7	0,002	0,178
АТ (діаст.), мм. рт. ст	78,0 \pm 8,4	79,8 \pm 8,2	0,047	0,111
Сатурація (без інгаляції O ₂), %	94 (90; 96)	93 (88; 95)	* 0,091	-0,095

Примітки: 1. Дані представлені як M \pm SD або Me (IQR); 2. * - за критерієм Манна-Уїтні (U), в інших випадках – за критерієм Стюдента (t); 3. rs – коефіцієнт кореляції з віком

Порівняльний аналіз середніх значень основних лабораторних показників у вікових групах пацієнтів до 60 років та старших за 60 років (таб. 3.5) вказав на наявність статистично значущих відмінностей між групами за такими показниками як рівні глюкози (p=0,004), сечовини (p<0,001), азоту сечовини (p=0,005) у сироватці крові, а також кількістю тромбоцитів (p=0,005) в загально-клінічному аналізі крові. При цьому, більш високий рівень АТ, глюкози, сечовини та азоту сечовини у осіб похилого віку відповідає тим соматичним захворюванням, які частіше спостерігаються в групі осіб 60 років та старше.

З таблиці 3.5 бачимо, що визначена тенденція до зворотного зв'язку між віком пацієнтів та середньою частотою пульсу (p=0,075), показником сатурації крові (p=0,091), рівнем лімфоцитів (p=0,094) та еритроцитів (p=0,074). Водночас, не визначено суттєвої залежності між віком пацієнтів та рівнем С - реактивного білка і показниками коагулограми (p>0,1).

Порівняння середніх значень основних клінічних характеристик COVID-19 у вікових групах пацієнтів до 60 років та старших за 60 років

Показники	Групи дослідження			Коефіцієнт кореляції Спірмена (rs)
	порівняння – вік до 60 років (n=140)	основна – вік \geq 60 років (n=180)	відмінність між групами, p	
Еритроцити, Г/л	4,57 \pm 0,56	4,45 \pm 0,60	0,074	-0,083
Гемоглобін, г/л	141,6 \pm 18,8	139,2 \pm 19,3	0,268	-0,054
Лейкоцити, Г/л	7,56 \pm 5,04	7,03 \pm 4,22	0,312	-0,046
ШОЕ, мм/год	34,1 \pm 14,5	35,3 \pm 14,5	0,437	0,030
Паличкоядерні нейтрофіли, %	3 (1; 5)	3 (1; 6)	* 0,286	0,060
Сегментоядерні нейтрофіли, %	69,1 \pm 13,9	71,2 \pm 12,6	0,160	0,063
Лімфоцити, %	21,8 \pm 12,3	19,6 \pm 11,4	0,094	-0,083
Моноцити, %	4,26 \pm 3,64	4,22 \pm 3,27	0,928	0,022
Еозинофіли, %	0 (0; 1)	0 (0; 1)	* 0,445	-0,043
Тромбоцити, Г/л	365,6 \pm 129,8	326,6 \pm 116,8	0,005	-0,154
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,7 \pm 4,3	13,8 \pm 3,9	0,777	0,037
АлАТ, мкмоль/(сек·л)	0,50 (0,30;0,70)	0,40 (0,30;0,66)	* 0,152	-0,080
Сечовина, моль/л	4,8 (3,7; 6,3)	5,8 (4,2; 8,0)	* <0,001	0,196
Азот сечовини, ммоль/л	2,3 (1,6; 3,1)	2,8 (1,9; 3,9)	* 0,005	0,157
Залишковий азот, ммоль/л	17,4 (13,0; 22,5)	19,6 (12,7; 27,5)	* 0,059	0,106
Креатинін, ммоль/л	100,8 \pm 59,6	104,1 \pm 51,5	0,602	0,027
Глюкоза, ммоль/л	6,25 \pm 2,68	7,23 \pm 3,44	0,004	0,197
С-РБ, мг/л	12,0 (6,0; 24,0)	12,0 (6,0; 40,9)	* 0,321	0,056
Протромбіновий час, сек	13,7 \pm 1,9	13,9 \pm 2,0	0,388	0,045
МНВ, Од	1,16 \pm 0,22	1,17 \pm 0,16	0,891	0,049
ПТІ, %	89,4 \pm 9,1	88,3 \pm 11,0	0,327	-0,031
Фібриноген, г/л	5,68 \pm 2,24	5,82 \pm 2,84	0,608	0,021

Примітки: 1. Дані представлені як $M \pm SD$ або Me (IQR); 2. * - за критерієм Манна-Уїтні (U), в інших випадках – за критерієм Стьюдента (t); 3. rs – коефіцієнт кореляції з віком

Таким чином, результати дослідження свідчать, що COVID-19 у пацієнтів віком 60 років та старше характеризується більшою, ніж у осіб молодого та середнього віку частотою хронічної соматичної патології, серед якої пріоритетними є хронічні хвороби серця та судин (ІХС та ГХ), бронхо-легеневі захворювання, цукровий діабет, хронічні хвороби вен нижніх кінцівок. Збільшення випадків означеної коморбідності з віком в значній мірі обумовлює зростання кількості летальних результатів. Зміни кількісних клінічних та лабораторних показників відображують наявність супутньої патології та, відповідно, корелюють із віком й можуть мати маркерну роль для визначення прогнозу захворювання.

3.1.1. Особливості вторинної мікробної контамінації мокротиння у госпіталізованих пацієнтів з коронавірусною хворобою – 19 у віковому аспекті

Для визначення особливостей спектру мікробної контамінації було проведено бактеріологічне дослідження мокротиння 93 дорослих госпіталізованих хворих з діагнозом: коронавірусна хвороба-19 (PHK SARS-CoV2+), перебіг якої ускладнився вторинно бактеріальною пневмонією, віком від 29 до 85 років, середній вік (Me) склав: 61 (51 - 68) років. Жінок було 50 (53,8 %), чоловіків – 43 (46,2 %).

Враховуючи тенденцію до більш тяжкого перебігу хвороби в осіб старше 60 років, дослідження було проведено, як у загальній групі, так і окремо серед осіб молодших (І група – 45 пацієнтів) та старших за 60 років (ІІ група – 48 пацієнтів). Середній вік (Me) хворих І групи склав 51 (41- 55) років, ІІ групи – 68 (64-72) років. Жінок було значно більше серед пацієнтів ІІ групи – 33 (68,8 %) проти 17 (37,8 %) в І групі ($p=0,003$); проте чоловіки значно переважали серед пацієнтів ІІ групи – 28 (62,2 %) проти 15 (31,2 %) в І групі ($p=0,003$).

В усіх пацієнтів було діагностовано пневмонію за результатами рентгенологічного обстеження або комп'ютерної томографії органів грудної порожнини.

Переважає більшість пацієнтів – 82 (88,2 %) ще на амбулаторному етапі отримувала антибактеріальну терапію. Серед призначень превалювали: макроліди, бета-лактами (пеніциліни), цефалоспорини, фторхінолони, оксазолідини.

Патогенну мікрофлору було визначено в 87 з 93 зразків мокротиння. Спектр виділеної мікрофлори представлений в таблиці 3.6. Наявність бактеріальної мікрофлори було виявлено у 28 (30,1 %) пацієнтів, мікотичної – в 47 (50,5 %), асоціацію бактеріальної та мікотичної інфекції – в 12 (12,9 %) випадків.

Таблиця 3.6

Спектр мікрофлори, виявленої в мокротинні хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19), залежно від вікової групи

Збудник	Частота, n (%)			Відмінність між групами, (p)
	Всі хворі (n=93)	I група (n=45)	II група (n=48)	
1	2	3	4	5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	8 (8,6)	5 (11,1)	3 (6,3)	0,403
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (2,1)	* 0,516
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (1,1)	1 (2,2)	0 (0,0)	* 0,484
Стрептококова інфекція	10 (10,8)	6 (13,3)	4 (8,3)	0,437
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (4,3)	3 (6,7)	1 (2,1)	0,276
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (2,1)	* 0,516
Стафілококова інфекція	5 (5,4)	3 (6,7)	2 (4,2)	0,593
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (7,5)	5 (11,1)	2 (4,2)	0,205
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (1,1)	1 (2,2)	0 (0,0)	* 0,484
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (4,3)	0 (0,0)	4 (8,3)	* 0,067
<i>E.coli</i>	2 (2,2)	0 (0,0)	2 (4,2)	* 0,264
<i>E. faecium</i>	2 (2,2)	0 (0,0)	2 (4,2)	* 0,264

1	2	3	4	5
<i>E.coli, E.faecium</i>	4 (4,3)	0 (0,0)	4 (8,3)	* 0,067
Бактеріальна інфекція	28 (30,1)	14 (31,1)	14 (29,2)	0,838
Асоціації бактерій	3 (3,2)	1 (2,2)	2 (4,2)	0,596
<i>Candida spp.</i>	41 (44,1)	20 (44,4)	21 (43,8)	0,946
Плісняві гриби	6 (6,5)	0 (0,0)	6 (12,5)	* 0,016
Мікотична флора	47 (50,5)	20 (44,4)	27 (56,3)	0,255
Асоціації бактерій та грибів	12 (12,9)	6 (13,3)	6 (12,5)	0,905

Примітка. * – за одностороннім точним критерієм Фішера, в інших випадках за критерієм χ^2

Інфікування *Klebsiella pneumoniae* ускладнювало перебіг коронавірусної хвороби у 7 (7,5 %) пацієнтів з тенденцією до більш частого виявлення у хворих більш молодшого віку (I групи) – 5 (11,1 %) проти 2 (4,2 %) випадків у пацієнтів II групи (p=0,205). Проте такий збудник, як *Pseudomonas aeruginosa* був присутнім виключно у мокротинні людей старшого віку – 4 (8,3 %) випадки (p=0,067), що є закономірним з погляду на надтяжкий перебіг коронавірусної хвороби-19 у цих пацієнтів з використанням інвазивної респіраторної підтримки. Також тільки у пацієнтів старшого віку (II група) було виділено з мокротиння кишкову паличку (*E.coli*) та ентерокок (*E.faecium*) (p=0,067). Стафілококова інфекція була верифікована у 5 (5,4 %) пацієнтів без суттєвої різниці у частоті між віковими групами (p=0,593). Асоціація бактерій спостерігалась у 3 (3,2 %) пацієнтів (1 випадок в I і 2 випадки в II групі).

Як видно з таблиці 3.6, більш поширеною, ніж бактеріальна, у хворих на COVID-19 виявилась мікотична флора, яка була виділена з мокротиння 47 (50,5 %) осіб та представлена грибами роду *Candida spp.* – 41 (44,1 %) випадків та пліснявими грибами – 6 (6,5 %) випадків. Причому дещо частіше культуральне дослідження виявлялось позитивним серед хворих старше 60 років (II група) – 27 (56,3 %) проти 20 (44,4 %) випадків серед пацієнтів більш молодого віку (I

група) ($p=0,255$), що свідчить про фізіологічне пригнічення імунної системи в даній віковій категорії, а в обох групах ще пов'язане з імунною дисфункцією внаслідок тривалого прийому кортикостероїдів та антибіотиків. Якщо при порівнянні результатів дослідження в двох вікових групах, гриби роду *Candida spp.* виявлялись, практично, з однаковою частотою (44,4 % і 43,8 %), то плісняві гриби, серед яких найбільш клінічне значення надають роду *Aspergillus spp.*, в нашому дослідженні були виявлені виключно у хворих старших за 60 років – 6 (12,5 %) випадків при $p=0,016$ між групами.

Ко-інфікування грибами та бактеріями було виявлено у 12 (12,9 %) пацієнтів з однаковою частотою в обох вікових групах – по 6 випадків ($p=0,905$) (таб. 3.6).

Враховуючи значну частоту виявлення мікотичної флори в осіб старших за 60 років, проведений аналіз щодо чутливості цих патогенів до протигрибкових препаратів (таб. 3.7). Визначено, що *Candida spp.*, яка превалювала серед мікотичних інфекцій в культуральному дослідженні, виявилась резистентною до всіх антимікотиків (від 18,9 % до 71,0 %). Причому ті антимікотичні засоби, які вважались «резервними» для лікування кандидозу, зокрема, амотерицин В та ітраконазол, в значній кількості випадків (відповідно 37,5 % та 61,6 %) можуть бути неефективними для лікування означеної патології.

Таблиця 3.7

Визначення чутливості до антимікотиків (in vitro) грибів роду *Candida spp.*, виділених з мокротиння хворих на коронавірусну хворобу-19

Антимікотики	Чутливість, n (%)	Проміжна чутливість, n (%)	Резистентність, n (%)
Амфотерицин В (n=40)	25 (62,5)	-	15 (37,5)
Ністатин (n=37)	30 (81,1)	-	7 (18,9)
Флуконазол (n=31)	7 (22,6)	2 (6,4)	22 (71,0)
Ітраконазол (n=39)	13 (33,3)	2 (5,1)	24 (61,6)
Клотримазол (n=33)	18 (54,5)	-	15 (45,5)

Як бачимо з таблиці 3.7, в 3 з 47 випадків (6,4%) випадках визначена мультирезистентність до всіх означених антимікотиків.

Резюме. Таким чином, домінуючою мікрофлорою респіраторного тракту у пацієнтів з COVID-19 та пневмонією є мікотична інфекція. Серед вторинної мікотичної флори у хворих з коронавірусною хворобою-19 респіраторного тракту основною є гриби роду *Candida spp.*, проте виділення культур *Aspergillus spp.* спостерігається виключно у пацієнтів старших за 60-ти річний вік. Серед вторинної бактеріальної флори, виділеної з респіраторного тракту хворих на COVID-19, превалювала стрептококова флора, однак *P. aeruginosa*, *E.coli* та *E.faecium* виділялись виключно з мокротиння пацієнтів старших за 60 років. У хворих на коронавірусну хворобу-19, найбільша чутливість грибів *Candida spp.* *in vitro* визначена до ністатину, відносна чутливість збережена до амфотерицину В, у той час як до флуконазолу більшість культур *Candida* були резистентними.

3.2. Фактори ризику госпітальної летальності у пацієнтів з коронавірусною хворобою – 19 та їх прогностичне значення

3.2.1 Визначення факторів ризику госпітальної летальності у пацієнтів з коронавірусною хворобою – 19

Як було зазначено вище, летальні наслідки хвороби достовірно частіше реєструвалися у пацієнтів похилого віку ($p=0,015$). Водночас, за гендерною ознакою суттєвих розбіжностей між показниками летальності нами не виявлено: серед 164 хворих чоловічої статі зафіксовано 30 летальних наслідків, тобто показник летальності склав 18,3 %; із 156 жінок, хворих на COVID-19, померли 20, тобто 12,8 % ($p=0,178$ за критерієм χ^2). Водночас, серед пацієнтів, які померли, чоловіків було у 1,5 рази більше, ніж жінок – 30 (60,0 %) проти 20 (40,0 %) ($p=0,046$).

Як видно з таблиці 3.8, у пацієнтів з летальним результатом захворювання (II група) значно частіше, ніж у осіб, які вижили та були виписані

з покращенням стану (I група), спостерігались такі серцево-судинні захворювання, як ішемічна хвороба серця (ІХС) і гіпертонічна хвороба (ГХ) – відповідно 54,0 % проти 20,7 % ($p < 0,001$) та 70,0 % проти 50,0 % ($p = 0,009$). При цьому, ризик летальності асоціюється переважно з ГХ III стадії, при якій шанси померти від COVID-19 в 4,1 рази ($p = 0,002$) вище, у той час як ГХ I та II стадії не мають суттєвого впливу на результат захворювання на COVID-19 ($p > 0,05$). Дослідження показало також достовірну залежність несприятливого прогнозу коронавірусної хвороби від наявності інших хвороб серця (порушення ритму та провідності серця, легенева гіпертензія тощо) ($OR = 7,23$; $rv = 0,202$; $p < 0,001$), ожиріння ($OR = 2,97$; $rv = 0,186$; $p < 0,001$), цукрового діабету ($OR = 2,38$; $rv = 0,146$; $p = 0,009$).

Таблиця 3.8

Асоціації демографічних та клінічних характеристик госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 з прогнозом захворювання

Показник		Живі (n=270)	Пацієнти з летальним наслідком хвороби (n=50)	Відмін- ність між групами, р	OR (95% СІ) летального наслідку	Коефіцієнт кореляції Крамера (rv)
1		2	3	4	5	6
Демографічні характеристики						
Стать	Жінки	136 (50,4%)	20 (40,0%)	0,178	0,66 (0,36-1,21)	0,075
	Чоловіки	134 (49,6%)	30 (60,0%)		1,52 (0,82-2,81)	
Вік пацієнтів, років	< 60	126 (46,7%)	14 (28,0%)	0,015	0,44 (0,23-0,86)	0,137
	60-69	80 (29,6%)	22 (44,0%)	0,045	1,87 (1,01-3,46)	0,112
	70-79	47 (17,4%)	9 (18,0%)	0,919	1,04 (0,47-2,29)	0,006
	≥80	17 (6,3%)	5 (10,0%)	0,342	1,65 (0,58-4,71)	0,053
Супутні захворювання						
ІХС		56(20,7%)	27 (54,0%)	<0,001	4,49 (2,39-8,42)	0,276

1	2	3	4	5	6
ГХ, в тому числі:	135 (50,0%)	35 (70,0%)	0,009	2,33 (1,22-4,47)	0,146
- I стадія	2 (0,7%)	0 (0,0%)	*1,00	0,94 (0,04-19,88)	0,034
- II стадія	121 (44,8%)	27 (54,0%)	0,232	1,45 (0,79-2,65)	0,067
- III стадія	12 (4,4%)	8 (16,0%)	0,002	4,10 (1,58-10,61)	0,173
Інші хвороби серця (порушення ритму та провідності серця, легенева гіпертензія, міокардіодистрофія)	5 (1,9%)	6 (12,0%)	<0,001	7,23 (2,11-24,70)	0,202
Ожиріння, в тому числі:	43 (15,9%)	18 (36,0%)	<0,001	2,97 (1,53-5,76)	0,186
- I ступеня	13 (4,8%)	6 (12,0%)	0,048	2,70 (0,97-7,47)	0,110
- II ступеня	27(10,0%)	4 (8,0%)	0,661	0,78 (0,26-2,34)	0,025
- III ступеня	3 (1,1%)	8 (16,0%)	<0,001	16,95 (4,32-66,46)	0,297
Цукровий діабет	48 (17,8%)	17 (34,0%)	0,009	2,38 (1,23-4,62)	0,146
Автоімунні захворювання	16 (5,9%)	0 (0,0%)	*0,147	0,15 (0,01-2,59)	0,099
Онкогематологічні хвороби	6 (2,2%)	0 (0,0%)	*0,595	0,40 (0,02-7,27)	0,059
Злоякісні пухлини солідних органів	7 (2,6%)	2 (4,0%)	0,580	1,57 (0,32-7,76)	0,031
Хронічні респіраторні захворювання (ХОЗЛ, БА, пневмоконіоз)	8 (3,0%)	2 (4,0%)	0,699	1,36 (0,28-6,62)	0,022
Хронічні захворювання вен нижніх кінцівок (ХВН, тромбофлебіт)	5 (1,9%)	1 (2,0%)	0,943	1,08 (0,12-9,46)	0,004
Захворювання нирок	11 (4,1%)	2 (4,0%)	0,981	0,98 (0,21-4,57)	0,001
Хронічні гепатити В, С	4 (1,5%)	0 (0,0%)	*1,00	0,59 (0,03-11,06)	0,048
Інші	13 (4,8%)	1 (2,0%)	0,371	0,40 (0,05-3,16)	0,050

Примітка. * – за критерієм FET, в інших випадках за критерієм χ^2 ; 2. rv – коефіцієнт кореляції з прогнозом захворювання

Серед клінічних симптомів та даних фізикальних методів обстеження, таких як термометрія та аускультация легень (таб. 3.9), ризик летальності підвищувався при наявності кашлю (OR=11,87; p=0,012), лихоманки (OR=3,44; p<0,001), послабленого дихання при аускультативній (OR=2,51; p=0,009).

Таблиця 3.9

Основні клінічні показники, асоційовані з підвищеним ризиком летального наслідку у пацієнтів з коронавірусною хворобою-19

Симптоми	Живі (n=270)	Пацієнти з летальним наслідком хвороби (n=50)	Відмінність між групами, p	OR (95% CI) летального наслідку	Коефіцієнт кореляції Крамера (rv)
Клінічні характеристики					
Аносмія	28 (10,4%)	2 (4,0%)	0,156	0,36 (0,08-1,56)	0,079
Кашель	242 (89,6%)	50 (100,0%)	*0,012	11,87 (0,71-197,65)	0,133
Гарячка (t >38°C)	47 (17,4%)	21 (42,0%)	<0,001	3,44 (1,80-6,54)	0,218
Характер дихання (аускультативно)					
- жорстке	108 (40,0%)	11 (22,0%)	0,016	0,42 (0,21-0,86)	0,135
- послаблене	158 (58,5%)	39 (78,0%)	0,009	2,51 (1,23-5,12)	0,145

Примітка. * – за критерієм FET, в інших випадках за критерієм χ^2 ; 2. rv – коефіцієнт кореляції з прогнозом захворювання

Як видно з таблиці 3.10, шанси летального наслідку зростали також при певних лабораторних змінах, зокрема лімфопенії (OR=3,82; p<0,001), гіперглікемії (OR=4,69; p<0,001), підвищеного рівня С-реактивного білка (С-РБ) (OR=5,96; p<0,001), особливо вище 100 мг/л (OR від 39,86 до 52,35 при p<0,01 та p<0,001). Проте, жорстке дихання при аускультативній, тромбоцитоз та лімфоцитоз частіше спостерігались при доброякісному перебігу захворювання (відповідно: p=0,016; p<0,001; p=0,051).

**Показники загальних лабораторних методів дослідження серед
госпіталізованих пацієнтів з коронавірусною хворобою - 19 в залежності
від наслідків захворювання**

Симптоми	Живі (n=270)	Пацієнти з летальним наслідком хвороби (n=50)	Відмінність між групами, p	OR (95% СІ) летального наслідку	Коефіцієнт кореляції Крамера (rv)
1	2	3	4	5	6
Двобічна пневмонія на рентгенограмі	259 (95,9%)	50 (100,0%)	*0,225	4,48 (0,26-77,18)	0,081
Анемія (Нв ≤ 110 г/л)	16 (5,9%)	3 (6,0%)	0,984	1,01 (0,28- 3,61)	0,001
Лейкопенія (< 4,0 Г/л)	56(20,7%)	14 (28,0%)	0,254	1,49 (0,75- 2,94)	0,064
Лейкоцитоз (>10,0 Г/л)	49(18,1%)	12 (24,0%)	0,333	1,42 (0,69- 2,92)	0,054
Зсув лейкоцитарної формули ліворуч	53 (19,6%)	5 (10,0%)	0,104	0,45 (0,17-1,20)	0,091
Лімфопенія	130(48,1%)	39 (78,0%)	<0,001	3,82 (1,88-7,77)	0,217
Лімфоцитоз	29(10,7%)	1 (2,0%)	0,051	0,17 (0,02-1,27)	0,109
Моноцитоз	14 (5,2%)	1 (2,0%)	0,328	0,37 (0,05-2,90)	0,055
Еозинофілія	9 (3,3%)	0 (0,0%)	*0,364	0,27 (0,02-4,76)	0,073
Тромбоцитоз	147 (54,4%)	14 (28,0%)	<0,001	0,33 (0,17-0,63)	0,192
Тромбоцитопенія	8 (3,0%)	7 (14,0%)	<0,001	5,33 (1,84-15,46)	0,190
Гіперглікемія	79(29,3%)	33 (66,0%)	<0,001	4,69 (2,47-8,91)	0,279
Підвищення С-РБ, в тому числі:	137 (50,7%)	43 (86,0%)	<0,001	5,96 (2,59-13,73)	0,258
- 7 - 50 мг/л	129(47,8%)	24 (48,0%)	0,977	1,01 (0,55-1,85)	0,002
- 51-100 мг/л	7 (2,6%)	4 (8,0%)	0,054	3,27 (0,92-11,61)	0,108

1	2	3	4	5	6
- 101-150 мг/л	0 (0,0%)	3 (6,0%)	*0,004	39,86 (2,03-784,2)	0,226
- 151-200 мг/л	1 (0,4%)	8 (16,0%)	<0,001	51,24 (6,25-420,2)	0,343
- >200 мг/л	0 (0,0%)	4 (8,0%)	*<0,001	52,35 (2,77-988,7)	0,261
Підвищення рівня фібриногену	195 (72,2%)	41(82,0%)	0,149	1,75 (0,81-3,78)	0,081
Підвищення МНВ	157 (58,1%)	39 (78,0%)	0,008	2,55 (1,25-5,20)	0,148
Зниження ПТТ (<80%)	41 (15,2%)	16 (32,0%)	0,004	2,63 (1,33-5,19)	0,160
Підвищення рівня креатиніну	55 (20,4%)	20 (40,0%)	0,003	2,59 (1,37-4,91)	0,164
Підвищення рівня АлАТ(>1,0 мкмоль/(сек л)	25 (9,3%)	2 (4,0%)	0,219	0,41 (0,09-1,78)	0,069

Примітка. * – за критерієм FET, в інших випадках за критерієм χ^2 ; 2. r_v – коефіцієнт кореляції з прогнозом захворювання

Аналіз взаємозв'язку між клініко-лабораторними показниками та результатом захворювання (таб. 3.11) показав закономірний прямий зв'язок між вірогідністю летального наслідку та частотою дихальних рухів (ЧДР) ($r_s=0,332$, $p<0,001$), температурою тіла ($r_s=0,152$, $p=0,006$), частотою пульсу ($r_s=0,159$, $p=0,004$), рівнем систолічного артеріального тиску (АТ) ($r_s=0,132$, $p=0,018$) та зворотний зв'язок із сатурацією кисню в крові (SpO_2), ($r_s= - 0,431$, $p<0,001$).

Як видно з таб. 3.12, серед лабораторних показників прямий кореляційний зв'язок спостерігався між несприятливим перебігом коронавірусної хвороби та кількісними показниками: сегментоядерних нейтрофілів ($r_s=0,275$, $p<0,001$), сечовини ($r_s=0,309$, $p<0,001$), азоту сечовини ($r_s=0,300$, $p<0,001$), залишкового азоту ($r_s=0,288$, $p<0,001$), креатиніну ($r_s=0,111$, $p=0,047$), глюкози ($r_s=0,273$, $p<0,001$), С-РБ ($r_s=0,348$, $p<0,001$),

протромбінового часу ($rs=0,149$, $p=0,008$), міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) ($rs=0,193$, $p=0,001$).

Таблиця 3.11

Порівняння середніх значень основних клінічних характеристик COVID-19 залежно від наслідку хвороби (вижив, помер)

Показники	Групи дослідження			Коефіцієнт кореляції Спірмена (rs)
	Пацієнти з покращенням стану (n=270)	Пацієнти з летальним наслідком хвороби (n=50)	Відмінність між групами, p	
Термін госпіталізації від початку захворювання, доба	9,0 (7,0; 11,0)	8,5 (7,0; 10,0)	0,337	-0,054
ЧДР/хв.	20,7±2,1	24,1±4,1	<0,001	0,332
Температура, С°	37,5±0,8	38,0±1,0	0,006	0,152
Пульс/хв.	93,3±13,0	98,7±14,6	0,002	0,159
АТ сист., мм. рт. ст.	126,7±11,8	132,1±15,0	0,019	0,132
АТ діаст., мм. рт.ст.	78,6±8,3	80,4±8,1	0,163	0,096
Сатурація (без інгаляції O ₂), %	94 (91; 96)	84 (78; 90)	*<0,001	-0,431

Примітки: 1. Дані представлені як $M \pm SD$ або Me (IQR); 2. * - за критерієм Манна-Уїтні (U), в інших випадках – за критерієм Стьюдента (t)

Проте, при більш високих рівнях лімфоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, тромбоцитів та протромбінового індексу вірогідність летальності від коронавірусної хвороби знижувалась (відповідно: $rs= -0,278$, $p<0,001$; $rs= -0,118$, $p=0,034$; $rs= -0,223$, $p<0,001$; $rs= -0,170$, $p=0,002$).

**Порівняння середніх значень основних лабораторних характеристик
COVID-19 залежно від наслідку хвороби**

Показники	Групи дослідження			Коефіцієнт кореляції Спірмена (rs)
	Живі (n=270)	Пацієнти з летальним наслідком хвороби (n=50)	Відмінність між групами, p	
Еритроцити, Т/л	4,49±0,55	4,56±0,76	0,589	0,054
Гемоглобін, г/л	139,9±18,3	142,1±22,6	0,519	0,043
Лейкоцити, Г/л	7,17±4,59	7,74±4,67	0,424	0,044
ШОЕ, мм/год	34,9±14,2	33,9±15,8	0,626	-0,028
Паличкоядерні нейтрофіли, %	3 (1; 6)	2 (1; 4)	*0,034	-0,118
Сегментоядерні нейтрофіли, %	68,8±13,0	78,2±11,2	<0,001	0,275
Лімфоцити, %	21,8±11,7	14,0±10,0	<0,001	-0,278
Моноцити, %	4,38±3,53	3,46±2,78	0,043	-0,085
Еозинофіли, %	0 (0; 1)	0 (0; 0)	*0,550	-0,033
Тромбоцити, Г/л	353,0±122,7	293,0±119,8	0,002	-0,223
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,9±3,7	12,7±5,7	0,152	-0,100
АлАт, мкмоль/(сек·л)	0,50 (0,30; 0,70)	0,38 (0,29; 0,50)	*0,025	-0,126
Сечовина, ммоль/л	5,0 (3,7; 6,7)	7,6 (5,6; 10,2)	*<0,001	0,309
Азот сечовини, ммоль/л	2,4 (1,6; 3,2)	3,6 (2,6; 4,9)	*<0,001	0,300
Залишковий азот, ммоль/л	17,1 (11,7; 23,2)	27,7 (18,5; 33,6)	*<0,001	0,288
Креатинін, мкмоль/л	90,6 (76,6; 109,1)	97,5 (80,6; 137,5)	*0,047	0,111
Глюкоза, ммоль/л	6,39±2,64	9,03±4,55	<0,001	0,273
С-РБ, мг/л	12 (6; 24)	42 (12; 150)	*<0,001	0,348
Протромбіновий час, с	13,7±2,0	14,4±1,8	0,018	0,149
Протромбіновий індекс, %	89,5±10,2	85,3±9,3	0,008	-0,170
Фібриноген, г/л	5,65±2,39	6,32±3,47	0,200	0,081
МНВ, Од	1,16±0,20	1,21±0,12	0,008	0,193

Примітки: 1. Дані представлені як $M \pm SD$ або Me (IQR); 2. * - за критерієм Манна-Уїтні (U), в інших випадках – за критерієм Стьюдента (t)

Виявлені суттєві зміни клінічних показників перебігу коронавірусної хвороби-19 свідчать про наявність прямого кореляційного зв'язку летальних наслідків хвороби з тяжкістю стану пацієнтів ($r_v=0,501$, $p=0,001$). Так, госпітальна летальність серед хворих з дуже тяжким перебігом COVID-19 становила 100 % (8 випадків із 8), з тяжким перебігом – 27,1 % (38 випадків із 140), із середньотяжким – 2,6 % (4 випадки із 151) і 0 % – при легкому перебігу хвороби.

Коронавірусна хвороба COVID-19 може мати різні прояви та наслідки для здоров'я. Зокрема, вже описаний потужний вплив хвороби на серцево-судинну та дихальну системи, коли означена коморбідна патологія є важливим предиктором розвитку тяжкого перебігу захворювання з летальним наслідком. Відомо, що COVID-19 непропорційно вражає людей із вже наявними неврологічними розладами. Дані свідчать, що неврологічні прояви, пов'язані із коронавірусною хворобою, різняться від легких до критичних. Серед критичних проявів у розпалі захворювання, що можуть закінчитись летальним кінцем можуть бути такі ускладнення, як гостре порушення мозкового кровообігу, синдром Гієна – Барре, та інші. Наводимо клінічний приклад літнього пацієнта з коронавірусною хворобою-19, перебіг якої ускладнився синдромом Гієна – Барре.

Клінічний приклад. Пацієнт, 71 рік, з 26.01.2021 року по 05.02. 2021 року перебував на стаціонарному лікуванні в КНП «МКЛ № 21 ім. проф. Є. Г. Попкової» ДМР».

Хворий був госпіталізований до лікарні на 7-му добу від початку захворювання зі скаргами на сухий надсадний кашель, загальну слабкість, підвищення температури тіла до 37,5 – 38,7С. Дані об'єктивного дослідження: стан хворого – середньотяжкий, температура тіла - 38⁰С, ЧДР - 20/хв., ЧСС – 88/хв., АТ – 130/65 мм. рт. ст. SpO₂ – 95-97 %. Шкіра – фізіологічного забарвлення, волога на дотик, без елементів висипки. Периферичні набряки відсутні. Тургор шкіри збережений. Перкуторний звук над легеньми не

змінений. При аускультатії легень з двох сторін, помітно більше в нижніх та бокових відділах, вислуховується крепітація. Тони серця ясні, ритмічні. Менінгеальні, вогнищеві неврологічні симптоми негативні. Всі види чутливості збережені. Остаточний клінічний діагноз: коронавірусна хвороба COVID-19 (ПЛР РНК SARS CoV-2 – «позитивний» результат). Двостороння інтерстиціальна полісегментарна пневмонія. Дихальна недостатність 0 ст. Епідеміологічний анамнез: жінка пацієнта хворіє на COVID-19. Анамнез життя: у 2015 році було проведене оперативне втручання зі встановленням кардіостимулятора з приводу атріовентрикулярної блокади III ступеня. Багато років приймає ліки від артеріальної гіпертензії.

Клінічно захворювання перебігало по респіраторному типу – за даними рентгенологічного дослідження легень визначена наявність інтерстиціальної пневмонії. Додаткова інсуфляція зволеним киснем не призначалась, так як показники пульсоксиметрії були в діапазоні – 95-97 %. Дані лабораторних методів дослідження (на момент госпіталізації у відділення): в гемограмі: еритроцити - 4,6 Т/л; гемоглобін - 141 г/л; тромбоцити – 345 Т/л; ШОЕ - 25 мм/год; лейкоцити - 4,7 Г/л; нейтрофіли паличкоядерні - 5 %; нейтрофіли сегментоядерні - 60 %; моноцити - 3 %, еозинофіли - 2 %, лімфоцити - 30 %.

Загальний аналіз сечі – без особливостей. Коагулограма: протромбіновий час 10,6 сек (знижений), протромбін по Квіку - 108,7 %, МНВ - 1,12 од., АПТЧ - 26,2 сек (знижений), ПТІ - 104 %, фібриноген - 6,6 г/л .

Біохімічне дослідження крові: білірубін загальний - 16 мкмоль/л, білірубін непрямий 12 мкмоль/л, білірубін прямий - 4 мкмоль/л, АлАТ 0,4 мкмоль/(сек·л); показники ниркового комплексу - сечовина 6,4 ммоль/л, азот сечовини - 2,9 ммоль/л, залишковий азот - 22,4 ммоль/л, креатинін - 96,6 мкмоль/л. С-реактивний білок - негативний. Глюкоза крові - 3,6 ммоль/л,

При рентгенологічному дослідженні органів грудної порожнини визначається двобічне ущільнення легеневої паренхіми – більш в ділянках

нижніх часток, а також багато вогнищ інфільтрації по типу патерну «матового скла» округлої форми.

Терапевтична тактика: профілактика тромбозів (перебування в прональній позиції, компресійні панчохи, ривароксабан 15 мг/добу); глюкокортикостероїди – дексаметазон 24 мг/добу внутрішньовенно; в якості антибактеріального лікування хворий отримував цефтриаксон 1 г внутрішньовенно струминно 2 рази на добу. На тлі лікування, яке проводилось пацієнту, стан його поступово покращився. На 14 день від початку хвороби було проведене ПЛР дослідження РНК SARS CoV-2 в орофарингеальному мазку, результат – «негативний». Зважаючи на відносно задовільний стан хворого, була запланована виписка, однак на 16 день перебування в лікарні (24 доба від початку хвороби) зранку, при спробі встати з ліжка, хворий почав різко втрачати рівновагу з приводу різкої слабкості в нижніх кінцівках. Об'єктивно: свідомість ясна, орієнтований в час та просторі, сатурація крові киснем по даним пульсоксиметрії - 96 %, ЧДР - 18 /хв., АТ 135/90 мм.рт. ст. При неврологічному обстеженні – гіпотонія м'язів нижніх та верхніх кінцівок; чутливість не порушена, менінгеальні та вогнищеві симптоми негативні. Діагностовано синдром Гієна-Барре, тетрапарез, тяжкий перебіг.

Дані лабораторних аналізів на момент діагностування синдрому Гієна-Барре: загальний аналіз крові – еритроцити 5,0 Т/л; гемоглобін - 152 г/л; ШОЕ - 18 мм/год, тромбоцити – 305 Г/л; лейкоцити - $15,7 \cdot 10^9$ /л; мієлоцити - 2 %; юні - 2 %; паличкоядерні нейтрофіли -5 %; сегментоядерні нейтрофіли -76 %; лімфоцити - 8 %; моноцити -7 %. Загальний аналіз сечі – в межах норми. Показники згортання крові: ПТІ-87 %, фібриноген- 4,4 г/л. протромбіновий час- 13,3 с, протромбін за Квіком - 91,8 %, МНВ- 1,12 од., АПТЧ - 28,1 сек. Глікемія - 9,4 ммоль/л. С- реактивний білок - «негативний».

Лікування: внутрішньовенно гомологічний імуноглобулін людини – 1 г/кг на добу внутрішньовенно крапельно впродовж 5 діб. Для подальшого лікування пацієнт був переведений до неврологічного стаціонару, в якому продовжено

інфузію імуноглобуліну. Не дивлячись на лікування, що проводилось, стан хворого прогресивно погіршувався за рахунок швидкого розвитку симптомів полінейропатії – тотальна міоплегія та арефлексія. З огляду на швидку прогресію симптомів хвороби, пацієнт був переведений у реанімаційне відділення. На 9-ту добу від початку проявів неврологічної симптоматики, виникли ознаки гострої серцево-судинної недостатності та респіраторної недостатності, внаслідок чого хворий помер.

Резумуючи даний клінічний випадок, можна зробити висновки що, коронавірусна хвороба-19 може бути причиною розвитку демієлінізуючих захворювань периферичної нервової системи, зокрема, синдрому Гієна-Барре, що свідчить про ймовірність збільшення з часом кількості неврологічних проявів та ускладнень даної хвороби. Позалегенева маніфестація COVID-19 потребує мультидисциплінарного підходу до лікування також ускладнень захворювання. Синдром Гієна-Барре, який виник після інфікування новим штамом вірусу SARS CoV-2, у даному випадку має тяжкий перебіг та несприятливий результат хвороби на 2-му тижні від появи неврологічних клінічних проявів. У даному випадку не було взаємозв'язку між тяжкістю коронавірусної хвороби (легкий перебіг) та виникненням, тяжкістю і наслідком синдрому Гієна-Барре.

3.2.2 Прогнозування перебігу коронавірусної хвороби – 19 у госпіталізованих пацієнтів

Результати дослідження зв'язку основних клініко-анамнестичних і клініко-лабораторних показників у госпіталізованих пацієнтів з наслідками захворювання стали підставою для розробки математичної моделі прогнозування перебігу коронавірусної хвороби – 19 у таких пацієнтів. Подальшому аналізу прогностичної здатності підлягали показники, які достовірно корелювали з несприятливим прогнозом захворювання (таб. 3.8-3.12): вік пацієнтів, супутні соматичні захворювання – ішемічна хвороба серця,

гіпертонічна хвороба, інші хвороби серця, цукровий діабет, ожиріння, клініко-лабораторні ознаки: наявність гарячки, задишки, кашлю, зниження сатурації кисню в крові (SpO_2), лімфопенія, тромбоцитопенія, вміст С-РБ в сироватці крові, гіперглікемія, підвищення рівнів креатиніну, сечовини, азоту сечовини у крові та показників гіперкоагуляції.

Для оцінки прогностичного потенціалу виділених чинників проведено ROC-аналіз із побудовою для кожного з них ROC-кривої, визначенням площі під нею (AUC), оптимального дискримінаційного порога (optimal cut-off value – поріг відсікання) та відповідних операційних характеристик ефективності прогнозування (показників чутливості і специфічності). Результати ROC-аналізу представлені у таблицях 3.13 і 3.14.

Аналіз даних таблиці 3.13 показав, що практично усі досліджені вікові і клініко-анамнестичні показники мають низьку прогностичну здатність до передбачення несприятливого перебігу коронавірусної хвороби у госпіталізованих пацієнтів, незважаючи на досягнутий рівень статистичної значимості показника AUC ($p < 0,05$) – для 6 із 9 показників середня площа під ROC-кривою була меншою за 0,6, що згідно з критеріями якості тесту (AUC в діапазоні 0,6-0,5) має незадовільні оцінки. Крім того, більшість показників мають низьку чутливість до передбачення летальних наслідків (ЧТ від 12 % до 44 %), але високу специфічність (СП понад 70 %). Це здебільшого пов'язано з переважанням у вибірці саме осіб старшого віку з супутніми соматичними захворюваннями.

Прогностичний потенціал клініко-лабораторних показників, оцінений за допомогою ROC-аналізу, виявився більш інформативним для оцінки ймовірності летальних наслідків при коронавірусній хворобі – 19 у пацієнтів старшого віку (таб. 3.14).

Результати ROC-аналізу щодо визначення оптимальних критеріїв прогнозування перебігу коронавірусної хвороби – 19 за віком і клініко-анамнестичними характеристиками госпіталізованих пацієнтів

Показник	Поріг відсікання	AUC (95% ДІ)	Прогностична значимість AUC (p)	ЧТ/ СП (%)
Вік	≥ 60 років	0,593 (0,537-0,648)	0,009	72/ 46,7
	в т.ч. 60-69 років	0,572 (0,516-0,627)	0,059	44/ 70,4
ІХС	є	0,666 (0,612-0,718)	<0,001	54/ 79,3
Інші хвороби серця	є	0,551 (0,494-0,606)	0,031	12/ 98,1
Гіпертонічна хвороба	I-II стадія	0,600 (0,544-0,654)	0,006	70/ 50,0
	III стадія	0,558 (0,501-0,613)	0,032	16/ 95,6
Цукровий діабет	є	0,581 (0,525-0,636)	0,023	34/ 82,2
Ожиріння	I-II ступінь	0,600 (0,544-0,654)	0,005	36/ 84,1
	III ступінь	0,574 (0,518-0,629)	0,005	16/ 98,9

Зокрема, добрі прогностичні характеристики за величиною AUC (діапазон 0,7-0,8) мають підвищені відносно норми рівні С-РБ (AUC – 0,764; $p < 0,001$), сатурації (SpO_2) ≤ 92 % (AUC – 0,746; $p < 0,001$), ЧДР > 23 /хв. (AUC – 0,759; $p < 0,001$), сечовини крові $> 5,58$ ммоль/л (AUC – 0,745; $p < 0,001$), а також азоту сечовини $> 3,4$ ммоль/л (AUC – 0,737; $p < 0,001$) та залишкового азоту > 26 (AUC – 0,729; $p < 0,001$) (рис. 3.2). При цьому чутливість зазначених показників до несприятливого прогнозу коливалась від 54 % до 88 %, специфічність (сприятливий прогноз) – від 49,3 % до 88,1 %.

Результати ROC-аналізу щодо визначення оптимальних критеріїв прогнозування перебігу коронавірусної хвороби – 19 за клініко-лабораторними характеристиками госпіталізованих пацієнтів

Показник	Поріг відсікання	AUC (95% ДІ)	Прогностична значимість AUC (p)	ЧТ/ СП (%)
Кашель	є	0,552 (0,496-0,607)	<0,001	100/ 10,4
Гарячка (t >38°C)	є	0,623 (0,567-0,676)	<0,001	42/ 82,6
Гіперглікемія	є	0,684 (0,630-0,734)	<0,001	66/ 70,7
Лімфопенія	є	0,649 (0,594-0,702)	<0,001	78/ 51,9
Підвищення рівня креатиніну	вище норми	0,599 (0,543-0,653)	0,003	40/ 79,3
Підвищення МНВ	вище норми	0,576 (0,520-0,631)	0,009	78/ 41,9
Підвищення С-РБ	вище норми, але ≤ 100 мг/л	0,764 (0,713-0,809)	<0,001	86/ 49,3
	вище 100 мг/л	0,648 (0,593-0,700)	<0,001	30/ 99,6
Тромбоцитопенія	є	0,555 (0,499-0,610)	0,029	14/ 97,0
Азот сечовини	>3,4 ммоль/л	0,737 (0,686-0,785)	<0,001	58/ 79,3
Залишковий азот	> 26 ммоль/л	0,729 (0,677-0,777)	<0,001	54/ 84,8
Сечовина крові	> 5,58 ммоль/л	0,745 (0,694-0,792)	<0,001	78/ 60,4
Сатурація кисню в крові	≤ 92 %	0,746 (0,694-0,792)	<0,001	88/61,1
ЧДР	> 23 /хв.	0,759 (0,709-0,805)	<0,001	56/ 88,1

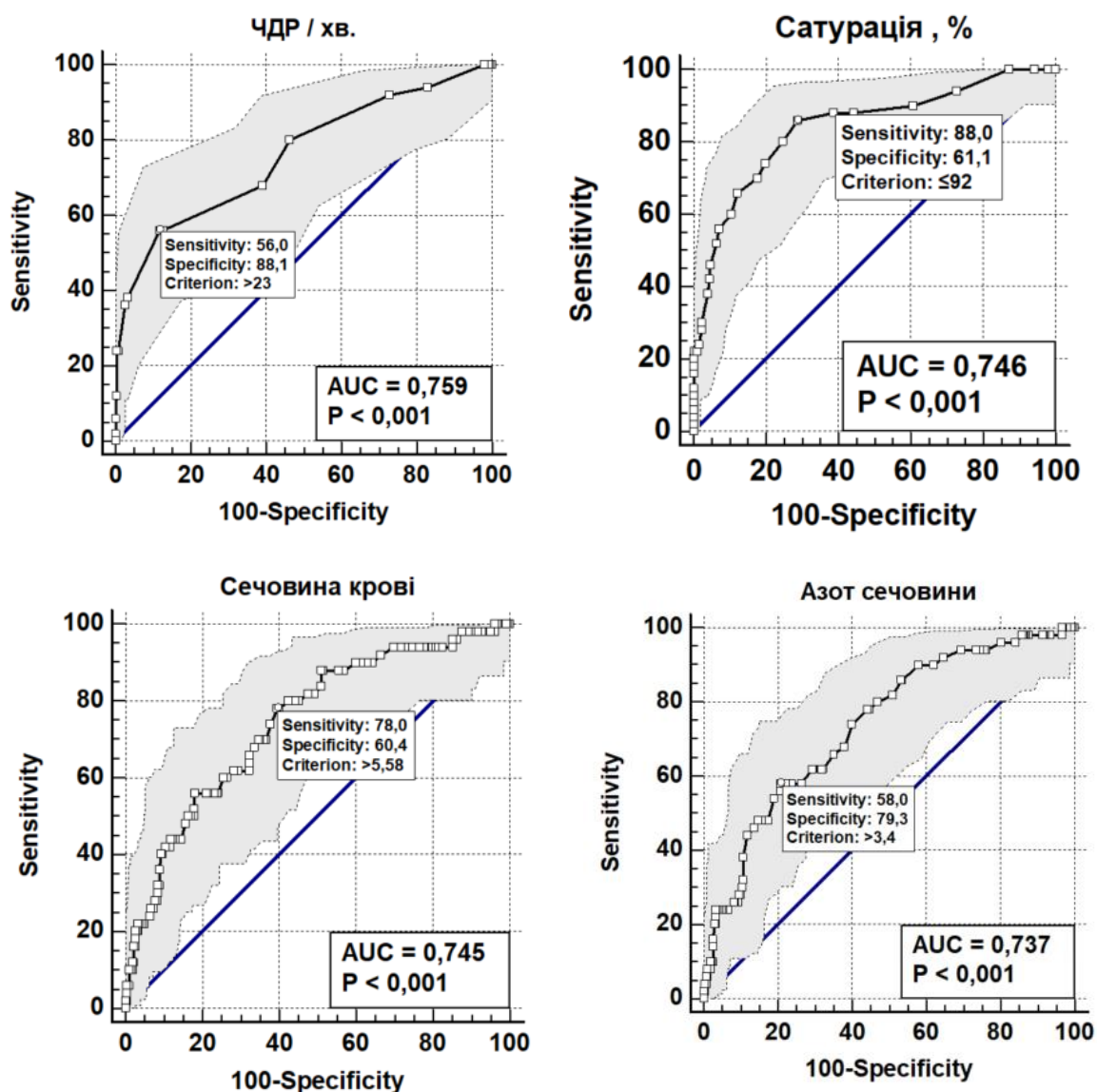


Рис. 3.2. ROC-криві для визначення оптимальної величини лабораторних показників крові для прогнозування перебігу коронавірусної хвороби – 19

Враховуючи отримані результати, дійшли висновку, що жоден із досліджених показників не забезпечує високу якість (точність) прогнозування наслідків коронавірусної хвороби. Тому з метою підвищення точності прогнозування була побудована багатofакторна математична модель, яка враховує найбільш значущі (насамперед з клінічної точки зору) вікові, клініко-анамнестичні і клініко-лабораторні показники, що характеризують пацієнта та перебіг захворювання. Зокрема, до багатofакторної моделі увійшли усі

показники із таб. 3.12 (вік старше 60 років, у тому числі віковий діапазон 60-69 років, і наявні у пацієнта супутні соматичні захворювання). Серед клініко-лабораторних показників у загальну модель було включено 9 показників із 13. Серед виключених показників 3 мали незадовільну прогностичну здатність (кашель, підвищення МНВ, тромбоцитопенія), а показники залишкового азоту і азоту сечовини були закономірно взаємопов'язаними ($r_s=0,812$; $p<0,001$).

Загальна математична модель для прогнозування наслідків коронавірусної хвороби – 19 у госпіталізованих пацієнтів старшого віку має вигляд шкали прогностичних коефіцієнтів (ПК), розрахованих за допомогою методики Вальда для кожного чинника ризику (за умови досягнення порогового рівня, визначеного за ROC-аналізом) (таб. 3.15). Сума ПК, обчислена для кожного пацієнта, є інтегральною характеристикою чинників ризику (предикторів) несприятливого перебігу захворювання ($I_{ПК}$), яка надалі використовується для розрахунку і оцінки ступеня ризику. Оскільки летальний наслідок хвороби є бінарною величиною (вижив, помер), то оцінка ступеня ризику (ймовірності) несприятливого перебігу коронавірусної хвороби – 19 добре описується простою логістичною регресією, де функцією є теоретична ймовірність несприятливого прогнозу (P), а аргументом – обчислений інтегральний показник ПК:

$$P = \frac{\exp(z)}{1 + \exp(z)}; \quad z = -5,9158 + 0,1951 \times I_{ПК}. \quad (3.1)$$

Оцінка характеристик прогностичної моделі визначення ризику несприятливого прогнозу перебігу коронавірусної хвороби за шкалою ПК і рівнянням логістичної регресії показала її адекватність за критерієм χ^2 Пірсона ($\chi^2=144,8$, $p<0,001$), добру узгодженість фактичних і розрахованих за моделлю результатів за тестом Хосмера-Лемешова ($p=0,591$), відмінну прогностичну якість моделі за формою ROC-кривої (AUC – 0,932 (95 % ДІ 0,899-0,957); $p<0,001$; поріг відсікання – інтегральний показник ПК >28 балів, $P \geq 0,40$; ЧТ=82,0 %, СП=97,0 %) (рис. 3.3).

**Багатофакторна модель бальної оцінки ризику несприятливого прогнозу
перебігу коронавірусної хвороби – 19 у госпіталізованих пацієнтів
старшого віку**

Показник (предиктор)	Поріг відсікання (критерій)	Прогностичний коефіцієнт (ПК)
Вік	≥ 60 років	1
	в т.ч. 60-69 років	2
ІХС	є	4
Інші хвороби серця (порушення ритму та провідності серця, легенева гіпертензія, міокардіодистрофія)	є	8
Гіпертонічна хвороба	I-II стадія	1
	III стадія	6
Цукровий діабет	є	3
Ожиріння	I-II ступеня	4
	III ступінь	12
<i>Клініко-лабораторні показники</i>		
Гарячка (t >38°C)	є	4
Гіперглікемія	є	4
Лімфопенія	є	2
Підвищення С-РБ	вище норми, але ≤ 100 мг/л	2
	вище 100 мг/л	19
Підвищення рівня креатиніну	вище норми	3
Азот сечовини	> 3,4 ммоль/л	4
Сечовина крові	> 5,58 ммоль/л	3
Сатурація кисню в крові (SpO ₂)	≤ 92 %	4
ЧДР	> 23 /хв.	7
Інтегральний показник ПК (сума ПК): мінімальний – 0; максимальний – 85		
Ймовірність несприятливого перебігу: $P = \frac{\exp(-5,9158 + 0,1951 \times I_{ПК})}{1 + \exp(-5,9158 + 0,1951 \times I_{ПК})};$		

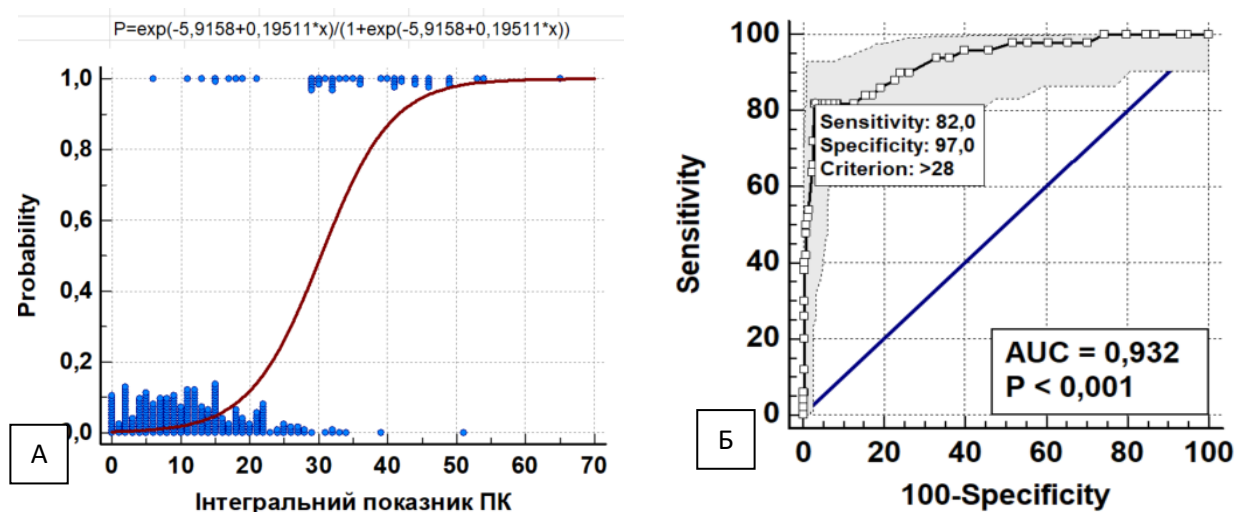


Рис. 3.3. Графіки логістичної регресії (А) та ROC-кривої (Б) оцінки ймовірності несприятливого перебігу коронавірусної хвороби

Аналіз коефіцієнта детермінації R^2 Нейджелкера (Nagelkerke) показав, що враховані у моделі чинники ризику пояснюють 62,8 % дисперсії залежної змінної, тобто впливають на прогноз (інші 37,2 % припадають на невраховані чинники), що також є добрим результатом.

Із рис. 3.3А видно, що при збільшенні $I_{ПК}$ ймовірність несприятливого перебігу захворювання підвищується: за показником OR (95 % CI) – 1,22 (1,16-1,28) шанси летального наслідку підвищуються в 1,22 рази при збільшенні $I_{ПК}$ на 1 бал. За показниками логістичної регресії і ROC-аналізу були розраховані оціночні критерії для ступеня ризику летального наслідку коронавірусної хвороби -19 у госпіталізованих пацієнтів: про дуже низький ризик говорили при $I_{ПК} < 15$ балів (ймовірність $P < 0,05$); про низький ризик – якщо $I_{ПК}$ знаходиться у діапазоні від 15 до 20 балів ($P < 0,10$), підвищений ризик прогнозувався при $I_{ПК}$ від 21 до 28 балів ($P < 0,40$), високий ризик – при $I_{ПК}$ від 29 до 41 балів ($P \leq 0,89$), дуже високий ризик ($P \geq 0,90$) якщо $I_{ПК}$ від 42 до 85 балів.

Зауважимо, що даний алгоритм передбачає використання лише частки фактичних даних для оцінки ступеня ризику – за умови досягнення критичного рівня $I_{ПК}$ 29 балів і вище ризик вважається високим.

Варто також відзначити, що у пацієнтів з дуже тяжким перебігом коронавірусної хвороби-19 і летальним наслідком (8 хворих) розрахований за

моделлю інтегральний показник ПК коливався від 32 до 65 балів, тобто відповідав критеріям високого (n=3 – 37,5 %) або дуже високого ризику (n=5 – 62,5 %).

В цілому, ефективність методу прогнозування ризику несприятливого перебігу коронавірусної хвороби у госпіталізованих пацієнтів старшого віку за віком пацієнта, наявністю і вираженістю проявів 5 супутніх соматичних захворювань та змін 9 клініко-лабораторних показників становила: чутливість – 82,0 %, специфічність – 97,0 %, прогностична точність – 94,7 %, прогностична цінність негативного результату – 96,7 %, позитивного результату – 83,7 %.

Для ілюстрації використання цієї математичної моделі, яка дозволяє оцінки ризику несприятливого прогнозу перебігу коронавірусної хвороби – 19 у госпіталізованих пацієнтів старшого віку, наводимо наступні приклади.

Приклад 1. Пацієнт В., 66 років, знаходився на стаціонарному лікуванні з клінічним діагнозом: коронавірусна хвороба-19 (ПЛР SARS nCoV-2+), двобічна пневмонія, ДН II ст. Дані для розрахунку ризику несприятливого прогнозу перебігу коронавірусної хвороби-19 наведені у таблиці 3.16.

Таблиця 3.16

Розрахунок ризику несприятливого прогнозу перебігу коронавірусної хвороби-19 в пацієнта В., 66 років

Показник (предиктор)	Поріг відсікання (критерій)	Показник	ПК, бал
1	2	3	4
Вік	≥ 60 років	так	-
	в т.ч. 60-69 років	так	2
ІХС	є	ні	4
Інші хвороби серця (порушення ритму та провідності серця, легенева гіпертензія, міокардіодистрофія)	є	ні	-
Гіпертонічна хвороба	I-II стадія	ні	-
	III стадія	так	6

Продовження таб. 3.16

1	2	3	4
Цукровий діабет	є	ні	-
Ожиріння	I-II ступеня	так	4
	III ступінь	ні	-
<i>Клініко-лабораторні показники</i>			
Гарячка ($t > 38^{\circ}\text{C}$)	є	так	4
Гіперглікемія	є	ні	-
Лімфопенія	є	так	2
Підвищення С-РБ	вище норми, але ≤ 100 мг/л	ні	-
	вище 100 мг/л	так	19
Підвищення рівня креатиніну	вище норми	так	3
Азот сечовини	$> 3,4$ ммоль/л	так	4
Сечовина крові	$> 5,58$ ммоль/л	так	3
Сатурація кисню в крові (SpO_2)	$\leq 92\%$	так	4
ЧДР	> 23 /хв.	так	7

Отже, загальна сума балів, що обчислена на основі виявлених у пацієнта прогностичних ознак (таб. 3.16), становить 62, що відповідає дуже високому ризику несприятливого перебігу коронавірусної хвороби-19.

Приклад 2. Пацієнтка І., 63 роки, знаходилася на стаціонарному лікуванні з клінічним діагнозом: коронавірусна хвороба-19 (ПЛР SARS nCoV-2+), двобічна пневмонія, ДН I ст. Дані для розрахунку ризику несприятливого прогнозу перебігу коронавірусної хвороби-19 наведені у таблиці 3.17.

Розрахунок ризику несприятливого прогнозу перебігу коронавірусної хвороби-19 в пацієнта І., 63 роки

Показник (предиктор)	Поріг відсікання (критерій)	Показник	ПК, бал
Вік	≥ 60 років	так	-
	в т.ч. 60-69 років	так	2
ІХС	є	ні	-
Інші хвороби серця (порушення ритму та провідності серця, легенева гіпертензія, міокардіодистрофія)	є	ні	-
Гіпертонічна хвороба	I-II стадія	так	1
	III стадія	ні	-
Цукровий діабет	є	так	3
Ожиріння	I-II ступеня	так	4
	III ступінь	ні	-
<i>Клініко-лабораторні показники</i>			
Гарячка (t >38°C)	є	так	4
Гіперглікемія	є	так	4
Лімфопенія	є	так	2
Підвищення С-РБ	вище норми, але ≤ 100 мг/л	так	2
	вище 100 мг/л	ні	-
Підвищення рівня креатиніну	вище норми	так	3
Азот сечовини	> 3,4 ммоль/л	так	4
Сечовина крові	> 5,58 ммоль/л	так	3
Сатурація кисню в крові (SpO ₂)	≤ 92 %	так	4
ЧДР	> 23 /хв.	так	7

Отже, загальна сума балів, що розрахована на основі виявлених у пацієнтки прогностичних ознак (таб. 3.17), становить 43, що відповідає дуже високому ризику несприятливого перебігу коронавірусної хвороби-19.

Резюме. Таким чином, госпіталізовані пацієнти з коронавірусною хворобою-19, залежно від наслідку хвороби мають певні клінічні та лабораторні характеристики. З госпітальною летальністю асоціюються: літній

вік (OR 2,25 (1,16-4,36)), супутні соматичні захворювання, зокрема, ішемічна хвороба серця (OR 4,49 (2,39-8,42)), III стадія гіпертонічної хвороби (OR 4,10 (1,58-10,61)), цукровий діабет (OR 2,38 (1,23-4,62)), III ступінь ожиріння (OR 16,95 (4,32-66,46)), клініко-лабораторні ознаки: наявність гарячки (OR 3,44 (1,80-6,54)), задишки (ЧДР > 23 /хв. – OR 9,47 (4,85-18,49)), кашлю (OR 11,87 (0,71-197,65)), лімфопенія (OR 3,82 (1,88-7,77)), вміст С-РБ в сироватці крові більше норми (OR 5,96 (2,59-13,73)) та особливо більше 100 мг/л (OR 115,3 (14,77-899,7)), гіперглікемія (OR 4,69 (2,47-8,91)), зниження сатурації (SpO₂) до 92 % і менше (OR 11,52 (4,74-27,99)), підвищення маркерів ниркового ушкодження, в тому числі креатиніну (OR 2,59 (1,37-4,91)), сечовини крові вище 5,58 ммоль/л (OR 5,40 (2,65-11,01)) і азоту сечовини понад 3,4 ммоль/л (OR 5,28 (2,80-9,95)), та гіперкоагуляції, зокрема МНВ (OR 2,55 (1,25-5,20)). На основі отриманих результатів створена багатофакторна модель, яка враховує дані про вікову категорію пацієнта, наявність і вираженість проявів 5 супутніх соматичних захворювань, зміни 9 клініко-лабораторних показників і забезпечує прогнозування ризику несприятливого перебігу коронавірусної хвороби у госпіталізованих пацієнтів старшого віку з точністю 94,7 %, чутливістю – 82,0 %, специфічністю – 97,0 %.

Матеріали даного розділу дослідження відображені в наступних публікаціях:

1. Білоконь, О. О., & Литвин, К. Ю. (2023). Аналіз клініко-лабораторних характеристик COVID-19 у пацієнтів похилого. *Інфекційні хвороби*, (3), 12–17. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.3.13472> [142].
2. Білоконь О.О, Литвин К.Ю. Чинники ризику госпітальної летальності пацієнтів з COVID-19. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2023;1:44- 50. <https://doi.org/10.30978/TB2023-1-44> [224].

3. Lytvyn, . K., Mavrutenkov, V. ., Yakunina O. ., Chykarenko, Z., Bilokon, O., & Turchyn, M. . (2022). Guillain-Barré syndrome as an early complication of a new coronavirus infection SARS-CoV-2 (clinical case). *Medicni Perspektivi*, 27(3), 181–185. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.266004> [64].
4. Литвин, К. Ю., Білоконь, О. О., & Чемерис, О. Л. (2024). Особливості мікробного складу мокротиння у госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною хворобою-19 і пневмонією у віковому аспекті. *Інфекційні хвороби*, (1), 14–20. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.1>. [171].

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА СИРОВАТКОВОГО ВМІСТУ ІЛ-6 ТА ІЛ-10 У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ В ГОСТРУ ФАЗУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ-19

До дослідження рівнів прозапального (ІЛ-6) та протизапального (ІЛ-10) інтерлейкінів було залучено 77 пацієнтів з коронавірусною хворобою віком від 29 до 87 років (середній вік – $59,3 \pm 12,4$ років), серед яких було 43 (55,8 %) чоловіки і 34 (44,2 %) жінки. Обстеження проводилось на наступний день після госпіталізації хворих, яка здебільшого відбувалась на 8-11 добу від початку захворювання, в середньому – на $9,2 \pm 3,5$ добу. Також було досліджено 17 відносно здорових донорів віком від 24 до 78 років (середній вік – $55,9 \pm 17,3$ років), з них 8 (47,1 %) чоловіків і 9 (52,9 %) жінок. Обидві групи були статистично зіставними за віко-статевими характеристиками досліджених ($p > 0,05$).

4.1. Визначення рівня ІЛ-6 в сироватці крові пацієнтів з коронавірусною хворобою-19 та його зв'язку з демографічними, клініко-анамнестичними та загальними лабораторними характеристиками

За результатами дослідження встановлено, що рівень інтерлейкіну-6 серед госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 коливався від 2,27 пг/л до 52,16 пг/мл і в середньому складав (Me) – 5,30 (3,57; 11,32) пг/мл. Цей показник вдвічі перевищував рівень ІЛ-6 у відносно здорових осіб, де він варіював у діапазоні від 1,13 пг/мл до 6,09 пг/мл, в середньому – 2,68 (2,22; 2,97) пг/мл ($p < 0,001$) (рис. 4.1).

Аналіз вмісту ІЛ-6 у сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу залежно від демографічних та клініко-анамнестичних характеристик (таб. 4.1) показав, що його підвищення прямо корелює з віком пацієнтів ($r_s = 0,251$, $p = 0,030$), причому найвищий середній рівень означеного цитокіну

спостерігався у віковій групі 70-79 років ($r_s = 0,381$, $p = 0,001$) – 14,48 (7,45; 21,18) пг/мл.

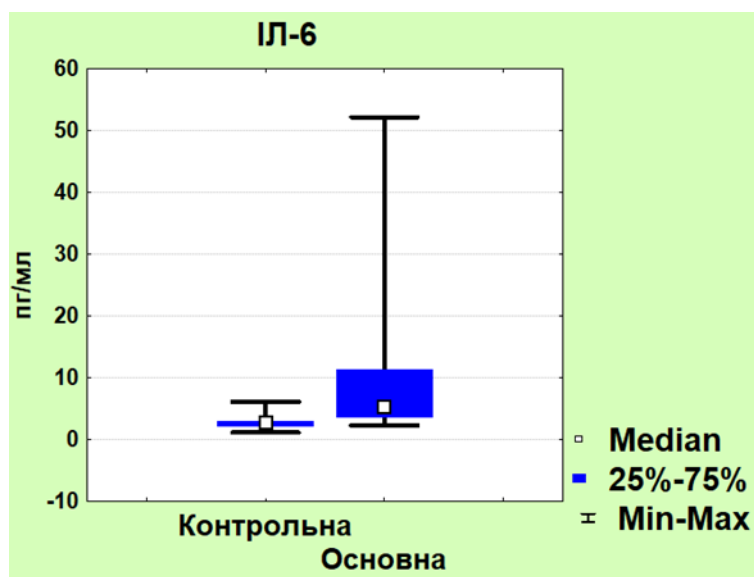


Рис. 4.1. Середній рівень ІЛ-6 у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 та відносно здорових осіб

Таблиця 4.1

Середні рівні ІЛ-6 у сироватці крові та його асоціації з демографічними та клініко-анамнестичними характеристиками пацієнтів (n=77)

Показник		Кількість спостережень, n/ %	Середній рівень, Me (25 %; 75 %)	Коефіцієнт кореляції Спірмена (rs)	Значимість коефіцієнта кореляції, p
1		2	3	4	5
Демографічні характеристики					
Стать	жіноча	34/ 44,2	5,26 (3,44; 11,32)	0,004	0,975
	чоловіча	43/ 55,8	5,41 (3,57; 11,27)		
Вік, роки	всього, в т.ч.	77/ 100	5,30 (3,57; 11,32)	0,251	0,030 *
	менше 60	36/ 46,7	4,46 (3,27; 8,13)	-0,188	0,107
	60-69	25/ 32,5	4,24 (3,43; 7,58)	-0,124	0,289

Продовження таб. 4.1

1		2	3	4	5
	70-79	12/ 15,6	14,48 (7,45; 21,18)	0,381	0,001 *
	старше 80	4/ 5,2	8,21 (4,04; 17,92)	0,052	0,657
Клінічні характеристики					
Тяжкий перебіг		25/ 32,5	6,95 (5,04; 14,18)	0,393	<0,001 *
Летальний наслідок		5/ 6,5	11,32 (8,22; 14,42)	0,210	0,071
Супутні захворювання		58/ 75,3	5,30 (3,58; 11,32)	0,085	0,468
Гіпертонічна хвороба		38/ 49,4	5,35 (3,76; 14,18)	0,123	0,292
Ішемічна хвороба серця		20/ 26,0	6,40 (4,23; 22,32)	0,229	0,048 *
Інші хвороби серця		5/ 6,5	13,71 (4,67; 34,40)	0,145	0,214
Ожиріння		19/ 24,7	8,51 (4,30; 22,32)	0,309	0,007 *
Цукровий діабет		16/ 20,8	5,02 (3,51; 15,62)	-0,002	0,990
Захворювання нирок		4/ 5,2	6,96 (4,01; 11,46)	0,014	0,907
Злоякісні пухлини		4/ 5,2	4,94 (4,27; 10,06)	-0,025	0,834
Автоімунні захворювання		5/ 6,5	3,39 (2,87; 14,18)	- 0,086	0,461
Гарячка (t >38°C)		17/ 22,1	8,22 (5,30; 16,82)	0,265	0,022 *

Примітка. * – p <0,05

Як видно з таблиці 4.1, серед клінічних характеристик визначено кореляцію рівня ІЛ-6 з тяжким перебігом захворювання ($r_s=0,381$, $p=0,001$). Медіанний показник ІЛ-6 при тяжкому перебігу (6,95 (5,04; 14,18) пг/мл) в 1,3 рази перевищує аналогічний показник при середньо-тяжкому (5,49 (3,57; 14,55))

пг/мл; $p=0,018$) і в 2,2 рази – при легкому перебігу (3,12 (2,86; 4,27) пг/мл; $p=0,001$) коронавірусної хвороби. Відповідно, спостерігається також тенденція до прямого зв'язку летального наслідку захворювання зі збільшенням рівню ІЛ-6 ($r_s=0,210$, $p=0,071$) – 11,32 (8,22; 14,42) пг/мл проти 5,09 (3,44; 10,92) пг/мл ($p=0,071$), що при більшій кількості спостережень може мати достовірний результат.

Підвищення рівня ІЛ-6 асоціюється з наявністю ішемічної хвороби серця ($r_s=0,229$, $p=0,048$) і, в більшій мірі, з ожирінням ($r_s=0,309$, $p=0,007$), що взаємно пов'язано з віком пацієнтів та тяжкістю перебігу захворювання (див. розділ 3). В проведеному дослідженні, нами не виявлено достовірного зв'язку між рівнем ІЛ-6 та цукровим діабетом, хронічною венозною недостатністю, хронічними вірусними гепатитами та іншою коморбідністю у пацієнтів з COVID-19.

Середні рівні ІЛ-6 та його асоціації із загальноклінічними лабораторними характеристиками представлені у таб. 4.2 і 4.3.

Таблиця 4.2

Асоціації ІЛ-6 з кількісними рівнями окремих показників гемодинаміки, температури тіла, пульсоксиметрії та клініко-біохімічного дослідження крові

Показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена (r_s)	Значимість коефіцієнта кореляції, p
1	2	3
Температура тіла	0,270	0,019 *
АТ (систоличний)	0,246	0,034 *
Сатурація (без інгаляції O_2)	-0,477	<0,001 *
Еритроцити	-0,192	0,098
Гемоглобін	-0,103	0,380
ШОЕ	0,271	0,019 *
Паличкоядерні нейтрофіли	0,301	0,009 *

1	2	3
Сечовина	0,178	0,127
Азот сечовини	0,176	0,131
Залишковий азот	0,231	0,047 *
Креатинін	0,012	0,920
С-РБ	0,241	0,037 *

Примітка. * - $p < 0,05$

Таблиця 4.3

Середні рівні ІЛ-6 у сироватці крові та його асоціації із загальноклінічними лабораторними характеристиками (n=77)

Показник	Кількість спостережень, n/ %	Середній рівень, Ме (25 %; 75 %)	Коефіцієнт кореляції Спірмена (rs)	Значимість коефіцієнта кореляції, p
Лейкоцитоз	10/ 13,0	12,75 (4,46; 27,18)	0,188	0,105
Лімфоцитоз	6/ 7,8	3,30 (2,95; 5,35)	-0,234	0,043 *
Моноцитоз	3/ 3,9	27,18 (3,39; 30,29)	0,126	0,282
Еозинофілія	3/ 3,9	5,04 (3,04; 41,50)	-0,019	0,872
Тромбоцитоз	41/ 53,2	4,46 (3,70; 7,17)	-0,149	0,201
Тромбоцитопенія	3/ 3,9	5,58 (3,27; 24,52)	0,028	0,810
Підвищення АлАТ	4/ 5,2	7,17 (6,02; 12,11)	0,115	0,325
Підвищення креатиніну	10/ 13,0	4,25 (3,57; 14,42)	-0,054	0,643
Гіперглікемія	25/ 32,5	5,09 (3,61; 11,58)	-0,032	0,787
Підвищення фібриногену	58/ 75,3	5,35 (3,58; 11,32)	0,055	0,641

Серед загальних лабораторних показників прямий кореляційний зв'язок спостерігався між рівнем ІЛ-6 та показником ШОЕ ($rs=0,271$, $p=0,019$), кількістю паличкоядерних нейтрофілів ($rs=0,301$, $p=0,009$), залишковим азотом ($rs=0,231$, $p=0,047$), вмістом С-РБ ($rs=0,241$, $p=0,037$) (таб. 4.2). Зворотній зв'язок виявлено з підвищеним рівнем лімфоцитів ($rs=-0,234$, $p=0,043$) (таб. 4.3).

Також з таблиць 4.1 та 4.2 видно, що високі рівні ІЛ-6 відповідають гарячці ($rs=0,265$, $p=0,022$), зниженню сатурації ($rs=-0,477$, $p<0,001$), артеріальній гіпертензії ($rs=0,246$, $p=0,034$).

З іншими показниками, включаючи, фібриноген, більшість показників ниркового комплексу та АлАТ, взаємозв'язку підвищення ІЛ-6 в гостру фазу захворювання не виявлено (таб. 4.3).

Резюме. Підвищення рівню інтерлейкіну-6, яке спостерігається у пацієнтів з COVID-19, корелює з тяжкістю хвороби і може бути також пов'язаним з віком (особливо віковою групою 70-79 років) й цілим рядом супутньої патології та клінічних станів, серед яких особливо вагомими є ішемічна хвороба серця, ожиріння, гарячка, підвищений артеріальний тиск (систолічний), зниження сатурації. Більш високі рівні інтерлейкіну-6 спостерігаються при збільшенні вмісту С-реактивного білка, залишкового азоту, показника ШОЕ, кількості паличкоядерних нейтрофілів. Врахування означених факторів у комплексі може бути корисним для оцінки характеру імунної відповіді у гостру фазу захворювання та його вплив на перебіг коронавірусної хвороби-19.

4.2. Визначення рівня ІЛ-10 в сироватці крові пацієнтів з коронавірусною хворобою-19 та його співставлення з рівнем прозапального ІЛ-6, демографічними, клініко-анамнестичними та загальними лабораторними характеристиками

За результатами дослідження встановлено, що рівень ІЛ-10 серед пацієнтів з COVID-19 варіював від 2,1 пг/мл до 889,7 пг/мл ($p < 0,01$ за

критерієм Левена) і в середньому в 2,5 рази перевищував аналогічний показник у відносно здорових осіб: Ме - 10,68 (6,16; 50,45) пг/мл проти 4,28 (3,84; 4,68) ($p < 0,001$ за критерієм Манна-Уїтні) (рис. 4.2).

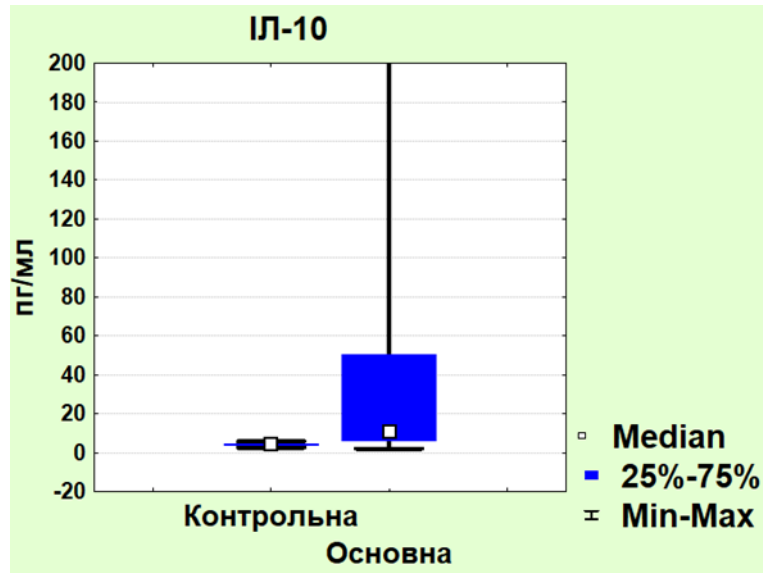


Рис. 4.2 Середній рівень ІЛ-10 у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 та відносно здорових осіб

Аналіз вмісту ІЛ-10 у сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу залежно від демографічних та клініко-анамнестичних характеристик (таб. 4.4) показав, що стать та вік не вплинули на рівень ІЛ-10 у сироватці крові госпіталізованих пацієнтів з COVID-19. Визначено значне підвищення вмісту означеного цитокіну у пацієнтів з тяжким перебігом коронавірусної хвороби-19 ($r_s=0,242$, $p=0,035$) та летальним наслідком хвороби ($r_s=0,270$, $p=0,018$), що свідчить про прозапальну активність означеного цитокіну. Так, медіанний показник ІЛ-10 при тяжкому перебігу (14,88 (8,37; 119,84) пг/мл) в 1,5 рази перевищував аналогічний показник при середньо-тяжкому (10,20 (6,83; 27,18) пг/мл; $p=0,076$) і в 2,6 рази – при легкому перебігу (5,62 (4,03; 22,95) пг/мл; $p=0,009$) коронавірусної хвороби. Рівень ІЛ-10 у пацієнтів, які померли, коливався від 20,7 пг/мл до 309,0 пг/л з медіаною 119,84 (26,78; 122,41), в той час як у пацієнтів, що вижили і були виписані з покращенням стану, показник

коливався від 2,1 пг/мл до 889,7 пг/л, але у середньому рівень ІЛ-10 становив 9,95 (5,82; 30,45) пг/мл ($p=0,019$).

Таблиця 4.4

Середні рівні ІЛ-10 у сироватці крові та його асоціації з демографічними, клініко-анамнестичними характеристиками пацієнтів (n=77)

Показник		Кількість спостережень, n/ %	Середній рівень, пг/л, Ме (25%; 75%)	Коефіцієнт кореляції Спірмена (rs)	Значимість коефіцієнта кореляції, p
1		2	3	4	5
Демографічні характеристики					
Стать	жіноча	34/44,2	9,86 (5,82; 73,78)	0,013	0,913
	чоловіча	43/55,8	12,74 (6,26; 26,78)		
Вік, роки	всього, в т.ч.	77/100	10,68 (6,16; 50,45)	0,038	0,746
	менше 60	36/46,7	10,08 (6,04; 23,68)	-0,103	0,375
	60-69	25/32,5	11,30 (5,25; 84,67)	0,008	0,947
	70-79	12/15,6	16,73 (7,60; 23,83)	0,099	0,396
	старше 80	4/5,2	65,87 (5,95; 216,80)	0,054	0,645
Клінічні характеристики					
Тяжкий перебіг		25/32,5	14,88 (8,37; 119,84)	0,242	0,035 *
Летальний наслідок		5/6,5	119,84 (26,78; 122,41)	0,270	0,018 *
Супутні захворювання		58/75,3	14,88 (7,12; 65,71)	0,271	0,018 *
Гіпертонічна хвороба		38/49,4	12,74 (6,68; 65,71)	0,047	0,684
Ішемічна хвороба серця		20/26,0	14,88 (6,06; 56,01)	0,020	0,863
Інші хвороби серця (у т.ч., кардити)		5/6,5	44,90 (26,78; 80,78)	0,226	0,049 *
Ожиріння		19/24,7	13,79 (8,48; 26,78)	0,135	0,245

1	2	3	4	5
Ступінь ожиріння (II-III ст.)	8/10,4	18,32 (8,50; 301,68)	0,129	0,267
Цукровий діабет	16/20,8	19,53 (11,30; 62,96)	0,154	0,183
Захворювання нирок	4/5,2	19,45 (10,91; 455,24)	0,062	0,596
Злоякісні пухлини	4/5,2	39,48 (14,89; 89,21)	0,126	0,277
Автоімунні захворювання	5/6,5	16,52 (10,71; 65,71)	0,074	0,526
Нормальна температура	17/22,1	6,16 (4,38; 25,67)	-0,203	0,079
Субфебрильна температура	43/55,8%	16,52 (5,82; 80,78)	0,163	0,160
Гарячка ($t > 38^{\circ}\text{C}$)	17/22,1	11,83 (7,34; 18,17)	0,005	0,966
Кашель	75/97,4	11,27 (6,26; 56,01)	0,186	0,105
Задишка	42/ 54,5	15,70 (6,68; 73,88)	0,195	0,091
Ознаки двобічної пневмонії	68/88,3	10,71 (6,26; 56,01)	0,092	0,430

Примітка. * – $p < 0,05$

Аналіз показав, що рівень ІЛ-10 у сироватці крові хворих на COVID-19 (таб. 4.4, 4.5) зростає при наявності супутніх захворювань в анамнезі ($r_s=0,271$, $p=0,018$), серед яких найбільш вагомим є кардити ($r_s= 0,226$, $p=0,049$), та певних станів, зокрема коагулопатії, що супроводжується підвищенням рівня фібриногену ($r_s=0,249$, $p=0,030$). Спостерігається тенденція до збільшення рівня ІЛ-10 при цукровому діабеті ($r_s=0,154$, $p=0,183$) та при підвищенні показників аланінової амінотрансферази ($r_s=0,193$, $p=0,094$). Враховуючи значну варіабельність рівнів ІЛ-10 у пацієнтів з COVID-19, визначені нами тенденції при більшій кількості досліджень можуть мати достовірний результат.

Таблиця 4.5

Середні рівні ІЛ-10 у сироватці крові та його асоціації з лабораторними характеристиками гемограми та біохімічних показників крові (n=77)

Показник	Кількість спостережень, n/ %	Середній рівень, пг/л, Ме (25 %; 75 %)	Коефіцієнт кореляції Спірмена (rs)	Значимість коефіцієнта кореляції, p
Лейкоцитоз	10/13,0	21,65 (10,71; 44,90)	0,131	0,258
Лейкопенія	16/20,8	8,37(4,77; 18,58)	-0,144	0,215
Зсув лейкоцитарної формули ліворуч	10/13,0	26,78 (13,61; 44,90)	0,101	0,385
Лімфоцитоз	6/7,8	5,43 (3,67; 417,54)	-0,111	0,339
Лімфопенія	35/45,5	8,63 (6,06; 26,78)	-0,127	0,274
Моноцитоз	3/3,9	5,50 (3,67; 10,71)	-0,174	0,133
Еозинофілія	3/3,9	6,33 (6,06; 14,88)	-0,097	0,404
Тромбоцитоз	41/53,2	8,73 (5,62; 28,82)	-0,111	0,342
Тромбоцитопенія	3/3,9	9,95 (7,12; 122,41)	0,039	0,741
Підвищення АЛАТ	4/5,2	59,34 (31,61; 73,83)	0,193	0,094
Підвищення креатиніну	10/13,0	11,47 (5,82; 26,78)	-0,016	0,891
Гіперглікемія	25/32,5	8,71 (5,82; 65,71)	0,039	0,738
Підвищення фібриногену	58/75,3	13,79 (6,68; 73,78)	0,249	0,030 *
Підвищення С-РБ (>50 мг/л)	1/1,3	6,59	-0,082	0,484

Примітка. * – p <0,05

Серед клінічних характеристик (таб. 4.4, 4.6) спостерігається тенденція до підвищення рівня ІЛ-10 у хворих з наявністю таких респіраторних ознак, як кашель ($rs= 0,186$, $p=0,105$), задишка ($rs= 0,195$, $p=0,091$), збільшення частоти дихальних рухів ($rs= 0,189$, $p= 0,102$), а також зниження рівня сатурації кисню у крові ($rs= -0,268$, $p=0,019$), які свідчать про розвиток респіраторної недостатності та відображають тяжкість хвороби.

Таблиця 4.6

Асоціації ІЛ-10 з кількісними рівнями окремих показників гемодинаміки, теплового обміну, пульсоксиметрії та клініко-біохімічного дослідження крові

Показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена (rs)	Значимість коефіцієнта кореляції, p
Температура тіла	0,168	0,146
АТ (систоличний)	0,245	0,033 *
Частота дихальних рухів (ЧДР)	0,189	0,102
Сатурація (без інгаляції O ₂)	-0,268	0,019 *
Еритроцити	-0,093	0,422
Гемоглобін	-0,043	0,711
Лейкоцити	0,211	0,067
Тромбоцити	-0,167	0,149
ШОЕ	0,145	0,212
Паличкоядерні нейтрофіли	0,175	0,130
Сечовина	0,201	0,081
Азот сечовини	0,197	0,088
Залишковий азот	0,179	0,122
Креатинін	-0,027	0,815
Фібриноген	0,268	0,019 *
С-РБ	0,192	0,097
ІЛ-6	0,308	0,008 *

Примітка. * – $p < 0,05$

Визначено прямий кореляційний зв'язок з кількісним показником артеріального тиску ($r_s=0,245$, $p=0,033$) (таб. 4.6), причому переважно у осіб, які не мали гіпертонічної хвороби в анамнезі.

Виявлено прямий зв'язок між рівнями ІЛ-10 та фібриногену ($r_s=0,268$, $p=0,019$) в сироватці крові госпіталізованих з COVID-19 пацієнтів, що може мати маркерну цінність для раннього визначення ризику розвитку тромботичних ускладнень в гострий та віддалений періоди хвороби. Зворотний зв'язок виявлено з показниками сатурації крові ($r_s= - 0,268$, $p=0,019$).

Як видно з таблиці 4.6, вміст сироваткового ІЛ-10 мав тенденцію до підвищення при зростанні ЧДР ($r_s=0,189$, $p=0,102$), збільшенні кількості С-РБ ($r_s=0,192$, $p=0,097$), лейкоцитів ($r_s=0,211$, $p=0,067$), показників ниркового комплексу, а саме – сечовини ($r_s=0,201$, $p=0,081$), азоту сечовини ($r_s=0,197$, $p=0,088$), що відповідає результатам вже існуючих досліджень про роль ІЛ-10 у патології азотовидільної функції нирок.

Визначений зв'язок рівнів ІЛ-6 та ІЛ-10 ($r_s=0,308$, $p=0,008$), що може свідчити про однакове спрямування дії означених цитокінів в гостру фазу коронавірусної хвороби-19.

Резюме. У пацієнтів рівень ІЛ-10 на початку коронавірусної хвороби-19 підвищується відповідно збільшенню рівня ІЛ-6, що свідчить про його можливу прозапальну дію в патогенезі гострої фази захворювання. Збільшення рівня ІЛ-10 відображає тяжкість хвороби, ризик летального наслідку і може бути також пов'язаним з цілим рядом супутньої патології, клінічних станів та змін загальних лабораторних показників, що потребує подальшого вивчення цього цитокіну у якості одного з маркерів прогнозування перебігу коронавірусної хвороби-19.

Не виявлено відмінностей рівня ІЛ-10 у вікових групах, які ми спостерігали відносно показника ІЛ-6. Ожиріння, ішемічна хвороба серця в анамнезі не вплинули на рівень ІЛ-10, на відміну від аналогічного показника

ІЛ-6. Також, не було виявлено зв'язку між збільшенням вмісту ІЛ-10 та гарячкою вище 38.0°C, показником ШОЕ, лімфоцитозом, що спостерігалось відносно ІЛ-6. Проте, зростання показника вмісту ІЛ-10 в більшій мірі було пов'язане з вірогідністю летального наслідку, ніж зміни ІЛ-6. Рівень ІЛ-10 підвищувався при зростанні рівня фібрिनотену, чого не спостерігалось при дослідженні ІЛ-6. Попри ці відмінності визначено прямий зв'язок рівнів сироваткового вмісту ІЛ-6 та ІЛ-10 в гострий період коронавірусної хвороби-19.

Матеріали даного розділу дослідження відображені в наступних публікаціях:

1. Литвин, К. Ю., & Білоконь, О. О. (2023). Чинники, які асоційовані з варіабельністю рівня інтерлейкіну-6 у пацієнтів із COVID-19. *Інфекційні хвороби*, (2), 9–14. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2023.2.14097> [144].
2. Білоконь О.О, Литвин К.Ю. Оцінка рівня сироваткового інтерлейкіну-10 залежно від демографічних та загальних клініко-лабораторних характеристик коро-навірусної хвороби -19 у госпіталізованих пацієнтів. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція*. 2024;1:21- 27. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-21> [231].

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19) У ЛІТНІХ ПАЦІЄНТІВ ЗА ОТРИМАНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНІВ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ

В розділі 4 було обговорено результати дослідження вмісту сироваткових цитокінів прозапальної (ІЛ-6) та протизапальної (ІЛ-10) дії у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 та їх зв'язок з основними демографічними та клініко-лабораторними показниками хворих. Встановлено суттєве підвищення рівнів обох означених цитокінів у гостру фазу коронавірусної хвороби, наявність прямого кореляційного зв'язку між ними ($r_s=0,308$, $p=0,008$) та з тяжкістю захворювання, що може пояснювати негативні наслідки хвороби.

Враховуючи різноманітний характер змін рівнів досліджуваних цитокінів у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, завданням даного етапу дослідження було стратифікація хворих на групи за характером імунної (цитокінової) відповіді в період розпаду захворювання шляхом вивчення співвідношення концентрацій ІЛ-10 та ІЛ-6.

Методологічною основою для стратифікації обрано метод кластерного аналізу, який базується на пошуку закономірностей групування об'єктів у окремі однорідні групи (кластери) на основі вибраних показників так, щоб кожен кластер складався зі схожих об'єктів, а об'єкти різних кластерів суттєво відрізнялися. Визначення кількості і структури кластерів проводилось методом ієрархічної агломеративної кластеризації Варда (Ward's method) з побудовою дендрограми (графічного зображення, що у вигляді деревоподібної структури відбиває порядок об'єднання об'єктів у кластери) за значеннями рівнів ІЛ-6, ІЛ-10 та коефіцієнту співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 (рис. 5.1). Враховуючи різну розмірність обраних показників, попередньо була виконана їх стандартизація.

Як міру схожості між досліджуваними об'єктами обрано евклідову відстань (Euclidean distances). На основі візуального аналізу графіків процесу покрокового об'єднання пацієнтів у кластери було визначено 3 кластери, що описують всю вибірку пацієнтів (n=77) (рис. 5.1 А, Б).

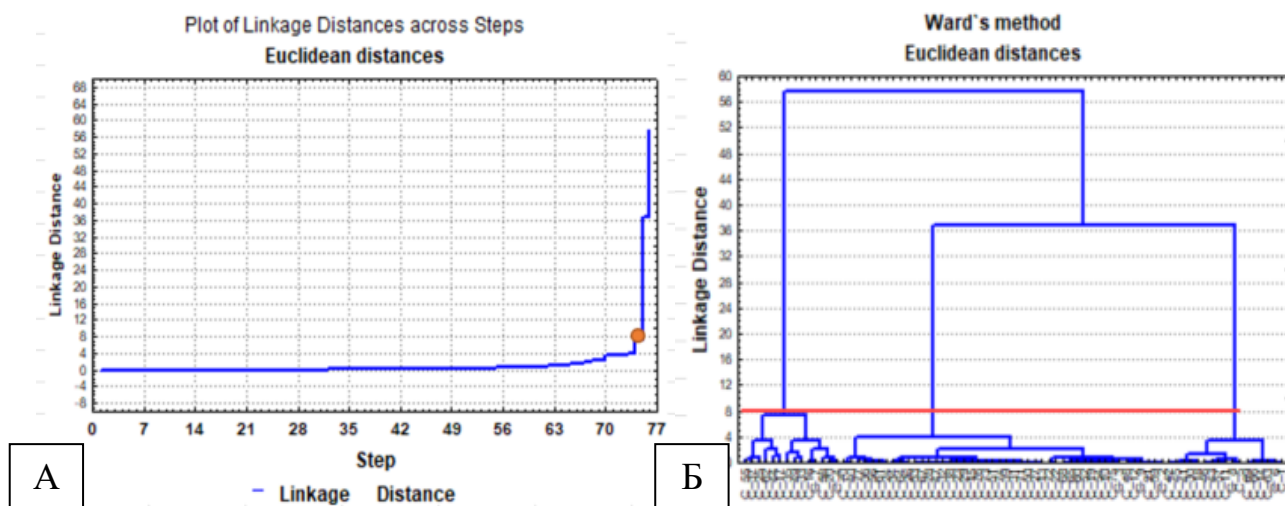


Рис. 5.1. Графіки ієрархічної кластеризації вибірки госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 (n=77) за стандартизованими показниками рівнів ІЛ-6, ІЛ-10 і коефіцієнту співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6

Примітка. Червоним на рис. А відзначена точка, яка вказує на початок значного збільшення відстані між об'єктами; на рис. Б червона лінія відповідає цій пороговій відстані.

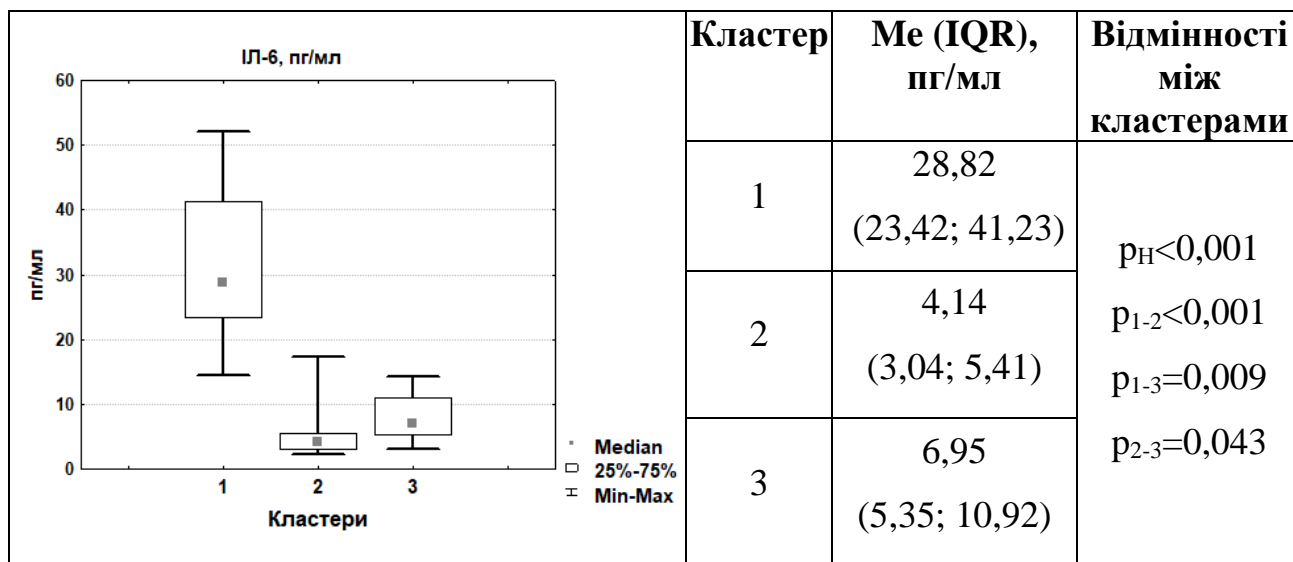
До кластеру 1 увійшли 12 пацієнтів (15,6 %), які мали суттєве підвищення рівня ІЛ-6 (Me (IQR) – 28,82 (23,42; 41,23) пг/мл) та рівня ІЛ-10 (10,68 (6,64; 17,34) пг/мл) у порівнянні з контрольною групою здорових осіб – 2,68 (2,22; 2,97) пг/мл ($p_{1-k} < 0,001$) і 4,31 (3,55; 4,68) пг/мл ($p_{1-k} = 0,003$). Причому середній рівень ІЛ-6 у хворих на COVID-19 в 2,7 рази перевищував рівень ІЛ-10, в той час як у осіб контрольної групи, навпаки, відмічено переважання концентрації ІЛ-10. Співвідношення рівнів ІЛ-10/ ІЛ-6 складало 0,41 (0,24; 0,52) у пацієнтів 1 кластеру проти 1,75 (1,32; 2,17) в осіб контрольної групи ($p_{2-k} = 0,006$). Таким чином, в імунній відповіді на інфекцію SARS-CoV-2 в гостру фазу

захворювання у пацієнтів 1-го кластера домінуюча роль належить прозапальному інтерлейкіну - 6.

До 2-го кластеру було віднесено 50 пацієнтів (64,9 %), в яких медіанний рівень ІЛ-6 становив 4,14 (3,04; 5,41) пг/мл, а рівень ІЛ-10 – 8,18 (4,92; 18,0) пг/мл, що також достовірно перевищувало показники контрольної групи ($p_{1-к}=0,003$). Водночас, співвідношення рівня ІЛ-10/ ІЛ-6 у пацієнтів кластеру 2 складало 1,82 (1,09; 3,05), що не відрізнялось від показників здорових осіб ($p_{2-к}=1,0$).

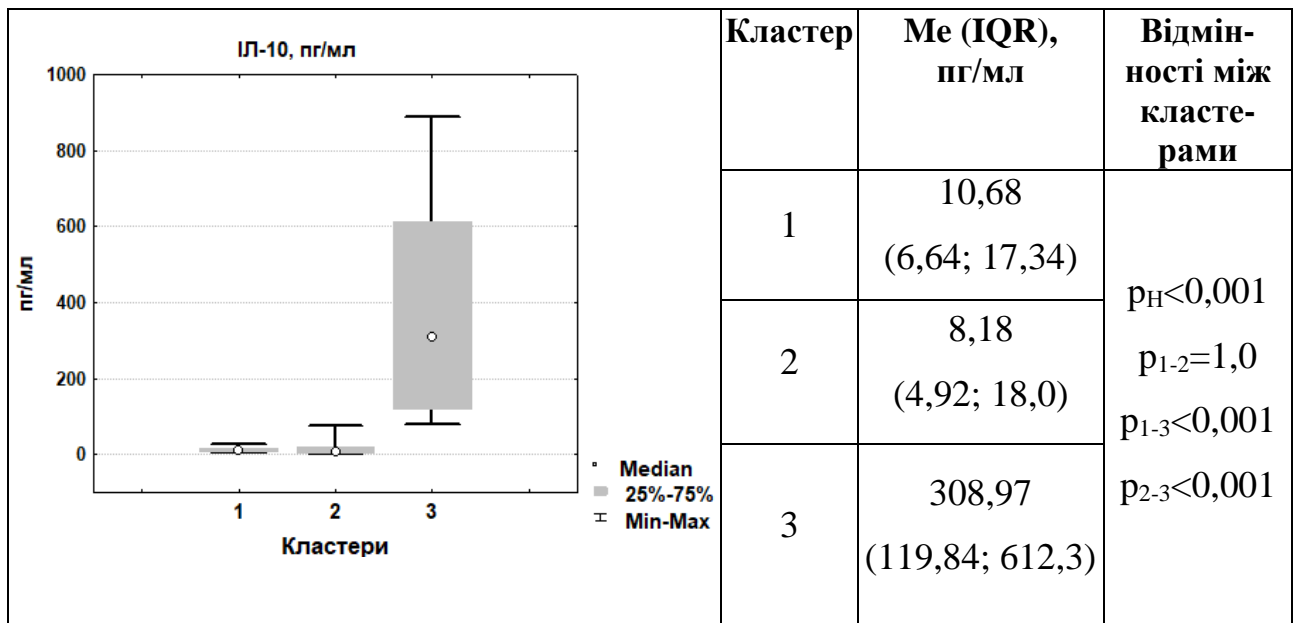
Третій кластер склали 15 пацієнтів (19,5 %) з підвищеними в 2,6 рази порівняно з групою здорових осіб рівнями ІЛ-6 – 6,95 (5,35; 10,92) пг/мл ($p_{3-к}<0,001$), та надвисокими показниками рівня ІЛ-10 – 308,97 (119,84; 612,3) пг/мл ($p_{3-к}<0,001$). В даному кластері пацієнтів співвідношення рівнів сироваткових ІЛ-10/ ІЛ-6 складало 41,88 (21,95; 94,65) при $p_{3-к}<0,001$.

Кластеризація хворих на COVID-19 у гостру фазу захворювання за методом Варда дозволила забезпечити різницю між кластерами за змінами окремих цитокінів ІЛ-6 і ІЛ-10 (рис. 5.2, 5.3), але максимальні розбіжності між ними досягнуто саме за показниками співвідношення ІЛ-10 до ІЛ-6 (рис. 5.4).



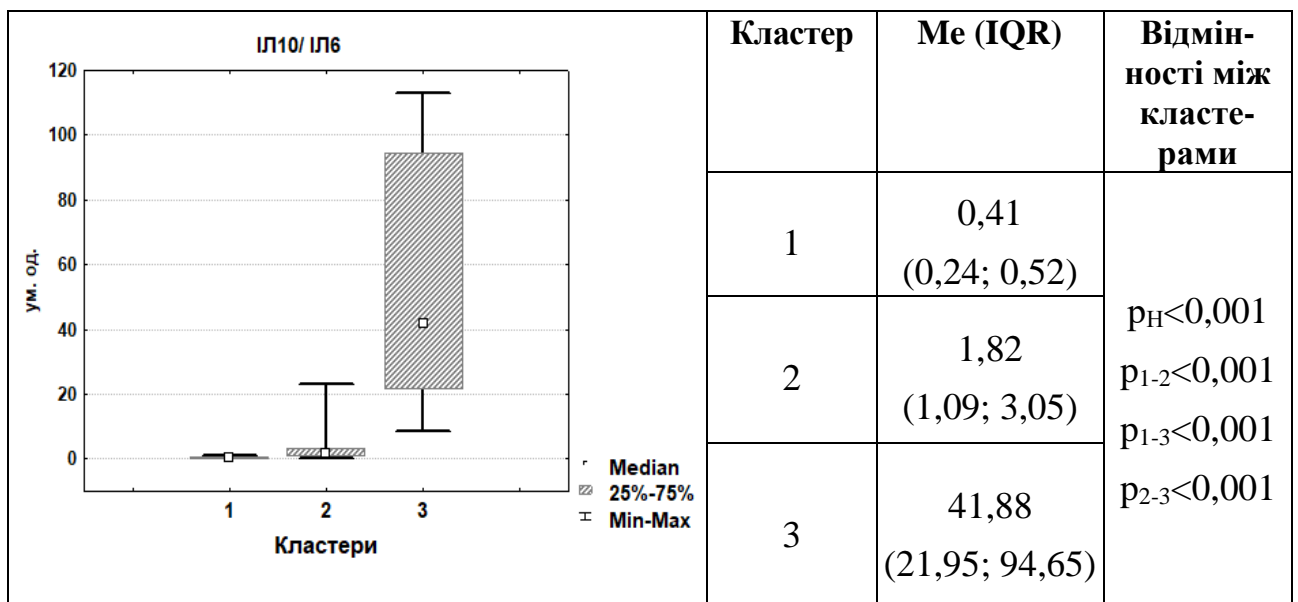
Примітки: Вказано рівні статистичної значущості відмінностей між кластерами в цілому (p_H) за дисперсійним аналізом Краскела-Уоліса та між парами кластерів (p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3}) за критерієм Данна

Рис. 5.2. Порівняння медіанних значень сироваткового ІЛ-6 (пг/мл) у різних кластерах хворих на COVID-19



Примітки: Вказано рівні статистичної значущості відмінностей між кластерами в цілому (p_H) за дисперсійним аналізом Краскела-Уоліса та між парами кластерів (p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3}) за критерієм Данна

Рис. 5.3. Порівняння медіанних значень сироваткового ІЛ-10 (пг/мл) у різних кластерах хворих на COVID-19



Примітки: Вказано рівні статистичної значущості відмінностей між кластерами в цілому (p_H) за дисперсійним аналізом Краскела-Уоліса та між парами кластерів (p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3}) за критерієм Данна

Рис. 5.4. Порівняння медіанних значень співвідношення сироваткових ІЛ-10/ ІЛ-6 у різних кластерах хворих на COVID-19

Порівняльна характеристика демографічних та клініко-анамнестичних показників у хворих на COVID-19 у кластерах, виділених за показниками імунної відповіді у гострій фазі захворювання, представлена в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Характеристика демографічних та клініко-анамнестичних показників у хворих на COVID-19 у кластерах, виділених за рівнями сироваткових ІЛ-6, ІЛ-10 та їх співвідношення (n/ %)

Ознака		Кластер 1 (n = 12)	Кластер 2 (n = 50)	Кластер 3 (n = 15)	Відмінності між кластерами*	
					p χ^2	p _{1-2, 1-3, 2-3}
1		2	3	4	5	6
Стать	чоловіча	8 (66,7)	26 (52,0)	9 (60,0)	0,614	-
	жіноча	4 (33,3)	24 (48,0)	6 (40,0)		
Вік пацієнтів, роки	старше 60, з них	8 (66,7)	22 (44,0)	11 (73,3)	0,081	p ₂₋₃ =0,046
	- 60-69	2 (16,7)	16 (32,0)	7 (46,7)	0,253	p ₁₋₃ <0,10
	- 70-79	5 (41,7)	5 (10,0)	2 (13,3)	0,024	p ₁₋₂ =0,007 p ₁₋₃ =0,095
	- старше 80	1 (8,3)	1 (2,0)	2 (13,3)	0,193	p ₂₋₃ =0,067
Тяжкість перебігу	легкий	1 (8,3)	16 (32,0)	1 (6,7)	0,051	p ₁₋₂ =0,099 p ₂₋₃ =0,050
	середньо-тяжкий	6 (50,0)	23 (46,0)	5 (33,3)	0,623	-
	тяжкий	5 (41,7)	11 (22,0)	9 (60,0)	0,017	p ₂₋₃ =0,005
Супутні захворювання (всього):		9 (75,0)	36 (72,0)	13 (86,7)	0,513	-
- гіпертонічна хвороба		5 (41,7)	25 (50,0)	8 (53,3)	0,824	-
- цукровий діабет		3 (25,0)	9 (18,0)	4 (26,7)	0,712	-
- ожиріння:		6 (50,0)	9 (18,0)	4 (26,7)	0,068	p ₁₋₂ =0,020
ступінь ожиріння	I	4 (33,3)	6 (12,0)	1 (6,7)	0,106	p ₁₋₂ =0,071 p ₁₋₃ =0,076
	II-III	2 (16,7)	3 (6,0)	3 (20,0)	0,220	p ₂₋₃ <0,10
- ішемічна хвороба серця		5 (41,7)	12 (24,0)	3 (20,0)	0,384	-
- інші серцеві хвороби (ЛГ, аритмії)		2 (16,7)	2 (4,0)	1 (6,7)	0,278	-

1	2	3	4	5	6	
- патологія нирок (ХХН, вкл. подагру, ХП, нефролітаз)	1 (8,3)	2 (4,0)	1 (6,7)	0,798	-	
- хронічна респіраторна патологія (ХОЗЛ, БА, пневмоконіози)	0 (0)	1 (2,0)	0 (0)	0,761	-	
- онкологічні захворювання (вкл. гемобластози)	0 (0)	3 (6,0)	2 (13,3)	0,366	-	
- автоімунні хвороби (РА, СЧВ, склеродермія)	1 (8,3)	3 (6,0)	1 (6,7)	0,957	-	
- хронічні вірусні гепатити (В, С)	0 (0)	1 (2,0)	1 (6,7)	0,504	-	
Клінічні ознаки:						
Кашель	12 (100,0)	48 (96,0)	15 (100,0)	0,574	-	
Аносмія	0 (0)	8 (16,0)	1 (6,7)	0,240	-	
Температура	нормальна	2 (16,7)	12 (24,0)	3 (20,0)	0,840	-
	субфебрильна	5 (41,7)	27 (54,0)	11 (73,3)	0,234	$p_{1-3}=0,096$
	фебрильна	5 (41,7)	11 (22,0)	1 (6,7)	0,093	$p_{1-3}=0,030$
Зниження рівня SpO_2 ($\leq 92\%$)	5 (41,7)	11 (22,0)	10 (66,7)	0,005	$p_{2-3}=0,001$	
Тахіпное (ЧДР >20 /хв.)	5 (41,7)	18 (36,0)	10 (66,7)	0,109	$p_{2-3}=0,035$	
Летальний наслідок	2 (16,7)	0 (0)	3 (20,0)	0,007	$p_{1-2}=0,034$ $p_{2-3}=0,01$	

Примітки: *Вказано рівні статистичної значущості відмінностей між кластерами в цілому (p_{χ^2}) та між парами кластерів (p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3}) при $p < 0,05$ та $p < 0,10$ за критерієм χ^2 або FET

Аналіз даних таблиці 5.1 показав, що в 1-му кластері переважали чоловіки – 66,7 % проти 33,3 % жінок ($p=0,102$) та пацієнти старше 60 років – 66,7 %, переважно у віковому інтервалі 70-79 років (41,7 %). Середній вік пацієнтів склав $64,0 \pm 13,3$ роки. Коморбідна патологія мала місце у 9 пацієнтів (75,0 %) і переважно була представлена ішемічною хворобою серця (41,7 %), гіпертонічною хворобою (41,7 %, в тому числі II-III стадії – 33,3 %) та ожирінням (50,0 %). Цукровий діабет та інша патологія реєструвались у 3 (25,0

%) і 2 (16,7 %) пацієнтів відповідно. По одному випадку діагностовано автоімунну патологію (РА) і хронічну хворобу нирок. У пацієнтів даного кластеру не виявлено онкологічних захворювань, так само як і випадків хронічної патології бронхо-легеневої системи. Серед клінічних ознак в 100 % випадків спостерігався сухий кашель, підвищення температури тіла (83,3 %), ускладнене дихання (41,7 %), зниження сатурації (41,7 %). Середні рівні зазначених показників становили: $t - 37,9 \pm 0,9$ °С; ЧДР – $20,8 \pm 3,4$ /хв.; $SpO_2 - 93,0$ (91,0; 94,0) %. Аносмія, як один з «типових» симптомів легкого перебігу коронавірусної хвороби-19, не була зареєстрована жодного разу. За ступенем тяжкості в даному кластері домінували середньотяжкий (50,0 %) і тяжкий (41,7 %) перебіг захворювання, тоді як легкий перебіг зафіксований лише в одного пацієнта, віком 66 років з наявністю супутніх захворювань (ГХ II стадії, ЦД, ожиріння I ст.), але без патологічних змін у легенях за даними рентгенографії. Спостерігалось два летальних випадки хвороби (16,7 %): пацієнтка віком 73 роки, з наявністю ГХ III ст., ЦД, ожиріння I ст., ХХН, двосторонньої пневмонії, тяжким перебігом захворювання, $t - 38,2$ °С, $SpO_2 - 85$ %, ЧДР – 28 /хв., ІЛ-6 – 14,416 пг/мл, ІЛ-10 – 6,158 пг/мл, ІЛ-10/ ІЛ-6 – 0,43; другий випадок – пацієнтка віком 72 роки, з наявністю ІХС, порушення ритму серця, ЦД, ожиріння II ст., двосторонньої пневмонії, тяжким перебігом захворювання, $t - 38,6$ °С, $SpO_2 - 85$ %, ЧДР – 26 /хв., ІЛ-6 – 22,324 пг/мл, ІЛ-10 – 26,778 пг/мл, ІЛ-10/ ІЛ-6 – 1,2.

До 2-го кластеру було віднесено 50 пацієнтів, серед яких 26 (52,0 %) чоловіків та 24 (48,0 %) жінки (табл. 5.1). У віковому аспекті більше половини пацієнтів були молодше 60 років (56,0 %), середній вік склав $56,8 \pm 12,0$ років. У 36 (72,0 %) пацієнтів діагностовано коморбідну патологію, серед якої гіпертонічна хвороба спостерігалась у половині (50,0 %) випадків, ішемічна хвороба серця – у 24,0 %, а також метаболічні порушення у вигляді цукрового діабету та ожиріння – по 9 випадків (18,0 %), переважно ожиріння I ступеня (12,0 %). З однаковою частотою – по 3 випадки (6,0 %) реєструвались автоімунні захворювання та онкологічна патологія (включаючи злоякісні

захворювання крові). Легенева гіпертензія та порушення ритму серця (включаючи фібриляцію передсердь) спостерігались у 2 пацієнтів (4,0 %), а патологія нирок (ХХН, обумовлена подагричною нефропатією, нефролітіазом та хронічним пієлонефритом) – у 2 хворих (4,0 %). Також в даному кластері зафіксовані по одному випадку (2,0 %) супутньої хронічної бронхо-легеневої патології (ХОЗЛ) та хронічного вірусного гепатиту. Серед клінічних симптомів домінував кашель (96,0 %) та субфебрильна температура (54,0 %), тоді як фебрильна температура реєструвалась значно рідше (22,0 % випадків); майже з такою ж частотою (24,0 %) визначалась нормальна температура, що відповідає значній кількості випадків захворювання з легким перебігом в цьому кластері (32,0 %). На відміну від кластера 1, у 8 (16,0 %) пацієнтів 2-го кластеру спостерігалась аносмія, яка, за даними літератури, є більш характерною для легкого перебігу хвороби та вважається одним з факторів сприятливого прогнозу. Зниження сатурації, яке відповідає тяжкості хвороби, зареєстровано лише в 11 випадках (22,0 %), задишка – в 18 (36,0 %). Середні рівні зазначених показників становили: ЧДР – $20,3 \pm 1,8$ /хв.; SpO_2 – 95,0 (94,0; 97,0) %. Отже, в 2-му кластері домінували пацієнти з середньотяжким (46,0 %) і легким (32,0 %) перебігом захворювання, тоді як тяжкий перебіг спостерігався в 11 (22,0 %) хворих. Летальних наслідків хвороби в даному кластері хворих на COVID-19 не зафіксовано.

До 3-го кластеру (зі значним превалюванням сироваткового ІЛ-10 над ІЛ-6) увійшли 15 пацієнтів, серед яких дещо переважали чоловіки – 60,0 % проти 40,0 %, жінок ($p=0,273$). Більшість пацієнтів мали вік старше 60 років (73,3 %), здебільшого у віковому діапазоні 60-69 років (46,7 %) (табл. 1). Середній вік пацієнтів склав $63,6 \pm 11,5$ років. У більшості пацієнтів цього кластеру ($n=13$ – 86,7%) мала місце коморбідна патологія: серцево-судинні захворювання, такі як гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця спостерігались відповідно у 8 (53,3 %) та 3 (20,0 %) пацієнтів, метаболічні порушення у вигляді цукрового діабету та ожиріння – по 4 випадки (26,7 %). Причому серед пацієнтів з

ожирінням домінувало саме морбідне ожиріння (II і III ступінь), яке спостерігалось в 3 випадках із 4 (20,0 %). Інша супутня патологія, така як автоімунні захворювання, кардити, хронічні обструктивні захворювання легень, хвороби нирок та хронічні вірусні гепатити реєструвались в поодиноких випадках. У 2 (13,3 %) пацієнтів зареєстровано онкологічні захворювання. Серед клінічних симптомів домінував кашель (100,0 %) та субфебрильна температура (73,3 %), тоді як фебрильна температура реєструвалась тільки в одному випадку (6,7 %). Аносмія також спостерігалась лише в одному випадку (6,7 %) при середньотяжкому перебігу захворювання. Ускладнене дихання та зниження сатурації, як одного з головних показників тяжкості хвороби, було зареєстровано в 10 випадках, тобто більше ніж у половини хворих – 66,7 %. Середні рівні зазначених показників становили: ЧДР – $21,7 \pm 3,2$ /хв.; SpO_2 – 92,0 (90,0; 95,0) %. В даному кластері (на відміну від кластерів 1 та 2) домінував тяжкий перебіг захворювання, який спостерігався у 9 пацієнтів (60,0 %), середньотяжкий перебіг мав місце в 5 (33,3 %) випадках. Легкий перебіг COVID-19 зафіксований лише в одного пацієнта, віком 41 рік, з хронічним гепатитом С та гострим бронхітом за даними рентгенографії. Летальний наслідок хвороби зафіксований у 3 пацієнтів (20,0 %) 3-го кластеру: 1) пацієнтка віком 60 років з наявністю ІХС, ГХ III ст., ЦД, ожиріння I ст., двобічної пневмонії, тяжким перебігом захворювання, $t - 38,9$ °С, $SpO_2 - 84$ %, ЧДР – 26 /хв., ІЛ-6 – 8,218 пг/мл, ІЛ-10 – 119,836 пг/мл, ІЛ-10/ ІЛ-6 – 14,58; 2) пацієнтка віком 64 роки з наявністю ЦД, ожиріння III ст., онкологічного захворювання, двобічної пневмонії, тяжким перебігом захворювання, $t - 38$ °С, $SpO_2 - 82$ %, ІЛ-6 – 5,576 пг/мл, ІЛ-10 – 122,412 пг/мл, ІЛ-10/ ІЛ-6 – 21,95; 3) пацієнт віком 83 роки з наявністю ІХС, ГХ II ст., двобічної пневмонії, тяжким перебігом захворювання, $t - 37,2$ °С, $SpO_2 - 80$ %, ІЛ-6 – 11,317 пг/мл, ІЛ-10 – 308,966 пг/мл, ІЛ-10/ ІЛ-6 – 27,3.

Показники радіографічних змін в легенях та основні показники загальних клініко-лабораторних досліджень у виділених кластерах серед госпіталізованих пацієнтів з коронавірусною хворобою-19 представлені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Характеристика показників загально-клінічних та радіографічних досліджень у хворих на COVID-19 у кластерах, виділених за рівнями сироваткових ІЛ-6, ІЛ-10 та їх співвідношення (n /% або Me (IQR))

Ознака	Кластер 1 (n = 12)	Кластер 2 (n = 50)	Кластер 3 (n = 15)	Відмінності між кластерами*	
				p _{χ²} або p _н	p _{1-2, 1-3, 2-3}
1	2	3	4	5	6
Інструментальні (радіографічні) зміни в легенях :					
- відсутність патологічних змін	1 (8,3)	5 (10,0)	0 (0)	0,444	-
- ознаки бронхіту	0 (0)	2 (4,0)	1 (6,7)	0,672	-
- двобічна пневмонія	11 (91,7)	43 (86,0)	14 (93,3)	0,685	-
Зміни показників гемоцитограми, біохімічного дослідження крові та коагулограми:					
Лейкоцити, Г/л	6,7 (4,8; 11,2)	5,2 (4,0; 9,0)	5,6 (4,8; 9,5)	0,386	-
Лейкопенія	1 (8,3)	13 (26,0)	2 (13,3)	0,292	-
Лейкоцитоз	4 (33,3)	4 (8,0)	2 (13,3)	0,064	p ₁₋₂ =0,019
Зсув лейкоцитарної формули ліворуч	3 (25,0)	6 (12,0)	1 (6,7)	0,349	-
Лімфоцитоз	0 (0)	4 (8,0)	2 (13,3)	0,436	-
Лімфопенія	7 (58,3)	22 (44,0)	6 (40,0)	0,599	-
Моноцити, %	4,0 (2,0; 9,5)	3,0 (1,0; 5,0)	3,0 (2,0; 6,0)	0,237	-
Моноцитоз	2 (16,7)	1 (2,0)	0 (0)	0,043	p ₁₋₂ =0,033
Еозинофілія	1 (8,3)	2 (4,0)	0 (0)	0,538	-
Еозинопенія	8 (66,7)	33 (66,0)	12 (80,0)	0,581	-
Тромбоцити, Г/л	271,5 (246,5; 371,5)	357,0 (282,0; 460,0)	312,0 (275,0; 382,5)	0,083	-
Тромбоцитоз	4 (33,3)	31 (62,0)	6 (40,0)	0,105	p ₁₋₂ =0,072
Тромбоцитопенія	1 (8,3)	1 (2,0)	1 (6,7)	0,492	-
Анемія (Hb ≤ 110 г/л)	1 (8,3)	3 (6,0)	0 (0)	0,569	-

1	2	3	4	5	6	
Підвищення АЛАТ	0 (0)	3 (6,0)	1 (6,7)	0,674	-	
Азот сечовини, ммоль/л	2,25 (1,85; 3,70)	1,80 (1,20; 2,30)	2,0 (1,30; 3,10)	0,058	$p_{1-2}=0,048$	
Залишковий азот, ммоль/л	17,5 (14,9; 23,5)	13,9 (8,2; 17,1)	16,1 (11,1; 21,8)	0,046	$p_{1-2}=0,05$	
Креатинін, ммоль/л	96,5 (89,4; 116,8)	87,9 (76,6; 98,2)	87,9 (73,4; 96,6)	0,014	$p_{1-2}=0,022$ $p_{1-3}=0,025$	
Підвищення креатиніну	3 (25,0)	6 (12,0)	1 (6,7)	0,349	-	
Гіперглікемія	3 (25,0)	16 (32,0)	6 (40,0)	0,705	-	
С-РБ	норма (до 6 мг/л)	8 (66,7)	31 (62,0)	9 (60,0)	0,936	-
	7-50 мг/л	4 (33,3)	18 (36,0)	6 (40,0)	0,934	-
	51-100 мг/л	0 (0)	1 (2,0)	0 (0)	0,761	-
Підвищення фібриногену	9 (75,0)	36 (72,0)	13 (86,7)	0,513	-	
Підвищення МНВ	8 (66,7)	38 (76,0)	13 (86,7)	0,468	-	
Зниження ПТІ ($<80\%$)	3 (25,0)	7 (14,0)	6 (40,0)	0,087	$p_{2-3}=0,027$	

Примітки: *Вказано рівні статистичної значущості відмінностей між кластерами в цілому (p_{χ^2} – за критерієм χ^2 ; p_H – за критерієм Краскела-Уоліса) та між парами кластерів (p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3}) при $p < 0,05$ та $p < 0,10$ за критерієм χ^2 або Данна

Аналіз даних таблиці 5.2 показав, що в абсолютній більшості хворих усіх кластерів (86,0 - 93,3 %) реєструвалась двобічна пневмонія ($p > 0,05$). Серед лабораторних показників крові суттєві відмінності відмічені для 1-го кластеру (зі значним превалюванням сироваткового ІЛ-6 над ІЛ-10), особливо відносно 2-го кластеру. Зокрема, у хворих 1-го кластеру достовірно частіше спостерігався лейкоцитоз (33,3 % проти 8,0 %; $p = 0,019$), моноцитоз (16,7 % проти 2,0 %; $p = 0,033$), підвищені рівні азоту сечовини (Ме – 2,25 ммоль/л проти 1,80 ммоль/л; $p = 0,048$), залишкового азоту (Ме – 17,5 ммоль/л проти 13,9 ммоль/л; $p = 0,05$) та креатиніну (Ме – 96,5 ммоль/л проти 87,9 ммоль/л; $p = 0,022$).

Таким чином, узагальнюючи порівняння основних характеристик госпіталізованих хворих та перебігу COVID-19, віднесених до різних кластерів за рівнями сироваткових ІЛ-6, ІЛ-10 та їх співвідношення, слід, по-перше, відзначити найбільшу інформативність коефіцієнта співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 для розуміння особливостей цитокинового шторму при COVID-19 у гостру фазу захворювання порівняно з окремим аналізом рівнів ІЛ-6 та ІЛ-10. Саме від величини цього коефіцієнту, з урахуванням об'єктивних демографічних і клініко-анамнестичних характеристик пацієнта (вік, наявність і тяжкість коморбідної патології, ступінь ураження легень на момент госпіталізації), залежить тяжкість перебігу і наслідки захворювання. Зокрема, найбільш сприятливий перебіг COVID-19 спостерігався у пацієнтів 2-го кластеру з медіанним коефіцієнтом співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 – 1,82 (1,09; 3,05), який не відрізнявся від показників здорових осіб ($p_{2-k}=1,0$), і був переважно представлений пацієнтами молодше 60 років (56,0 %) з легким (32,0 %) і середньотяжким (46,0 %) перебігом захворювання, без летальних наслідків.

На відміну від 2-го кластеру, низькі значення коефіцієнту ІЛ-10/ ІЛ-6 за рахунок значного переважання продукції ІЛ-6 над ІЛ-10 (1-ий кластер), прямо асоціювалися з групою хворих у віці 70-79 років ($r_s=0,340$, $p=0,007$), наявністю у них ожиріння ($r_s=0,295$, $p=0,020$), зі середньотяжким і тяжким перебігом захворювання ($r_s=0,21$, $p=0,099$) на тлі зниженої сатурації ($r_s=-0,365$, $p=0,004$), лейкоцитозу ($r_s=0,299$, $p=0,018$), моноцитозу ($r_s=0,27$, $p=0,034$), підвищених рівнів азоту сечовини ($r_s=0,295$, $p=0,020$), залишкового азоту ($r_s=0,299$, $p=0,018$) та креатиніну ($r_s=0,345$, $p=0,006$), а також з несприятливим прогнозом ($r_s=0,373$, $p=0,003$). Високі значення коефіцієнту ІЛ-10/ ІЛ-6 за рахунок значного переважання продукції ІЛ-10 над ІЛ-6 (3-ий кластер) прямо асоціювалися з групою хворих старше 60 років ($r_s=0,247$, $p=0,047$), наявністю у них ожиріння II-III ст. ($r_s=0,204$, $p=0,10$), з тяжким перебігом захворювання ($r_s=0,347$, $p=0,005$) на тлі зниженої сатурації ($r_s=-0,347$, $p=0,005$) та

ускладненого дихання ($r_s=0,228$, $p=0,068$), а також з несприятливим прогнозом ($r_s=0,402$, $p=0,001$).

Отже, враховуючи вищеописані закономірності, коефіцієнт співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 можна вважати маркером гострої фази коронавірусної хвороби. З метою визначення критичних рівнів цього коефіцієнту для віднесення хворих на COVID-19 до кластерів 1 і 3 виконували ROC-аналіз. При цьому потрібно також враховувати абсолютні значення ІЛ-6 для віднесення пацієнта до кластеру 1 і значення ІЛ-10 – до кластеру 3. Встановлено, що критерієм зарахування пацієнта до кластеру 1 може бути значення коефіцієнту співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 менше 0,9 – площа під ROC-кривою $AUC=0,964$ (95% ДІ 0,895 - 0,993), $p<0,001$, з показниками чутливості критерію 91,7 %, специфічності – 92,3 % (рис. 5.5).

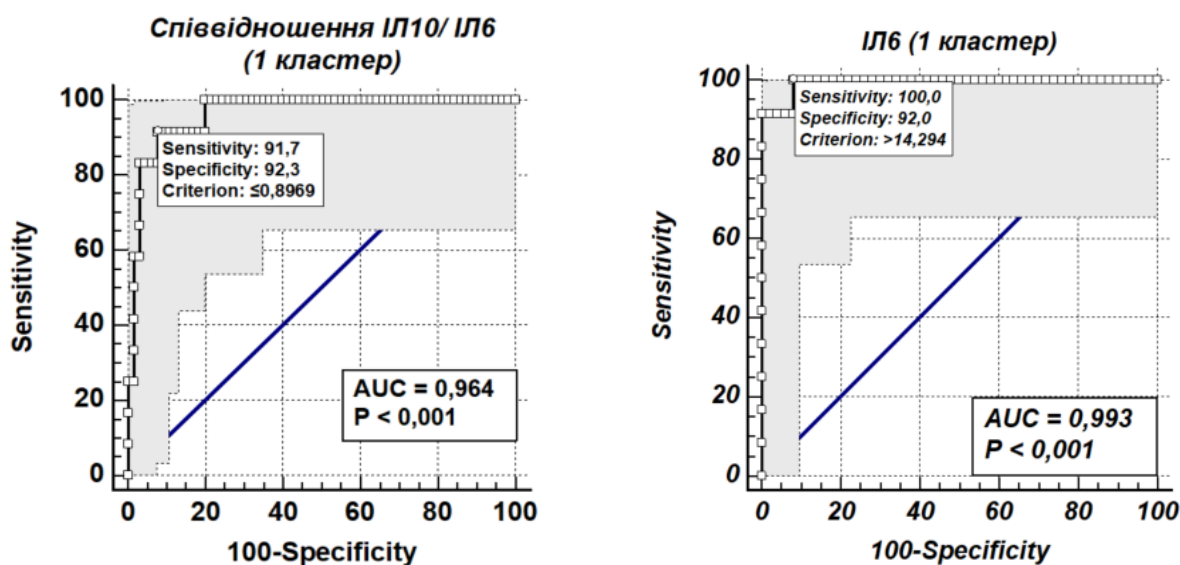


Рис. 5.5. ROC-криві для визначення оптимальної величини коефіцієнту співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 і вмісту ІЛ-6 у сироватці крові для віднесення пацієнта з COVID-19 до 1-го кластеру

Дискримінаційним критерієм для вмісту ІЛ-6 у сироватці крові, характерним для 1 кластеру, визначено рівень ІЛ-6 вище 14,3 пг/мл – площа під

ROC-кривою $AUC=0,993$ (95% ДІ 0,930 – 1,0), $p<0,001$, з показниками чутливості критерію 100,0 %, специфічності – 92,0 % (рис. 5.5).

Критерієм зарахування пацієнта до кластеру 3 може бути значення коефіцієнту співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 більше 6,5 – площа під ROC-кривою $AUC=0,987$ (95% ДІ 0,930 - 1,0), $p<0,001$, з показниками чутливості критерію 100,0 %, специфічності – 90,3 % (рис. 5.6). При цьому критичною точкою для рівня ІЛ-10 визначено значення більше 73,8 пг/мл – $AUC=1,0$ (95% ДІ 0,945 - 1,0), $p<0,001$, з показниками чутливості критерію 100,0 %, специфічності – 100,0 %.

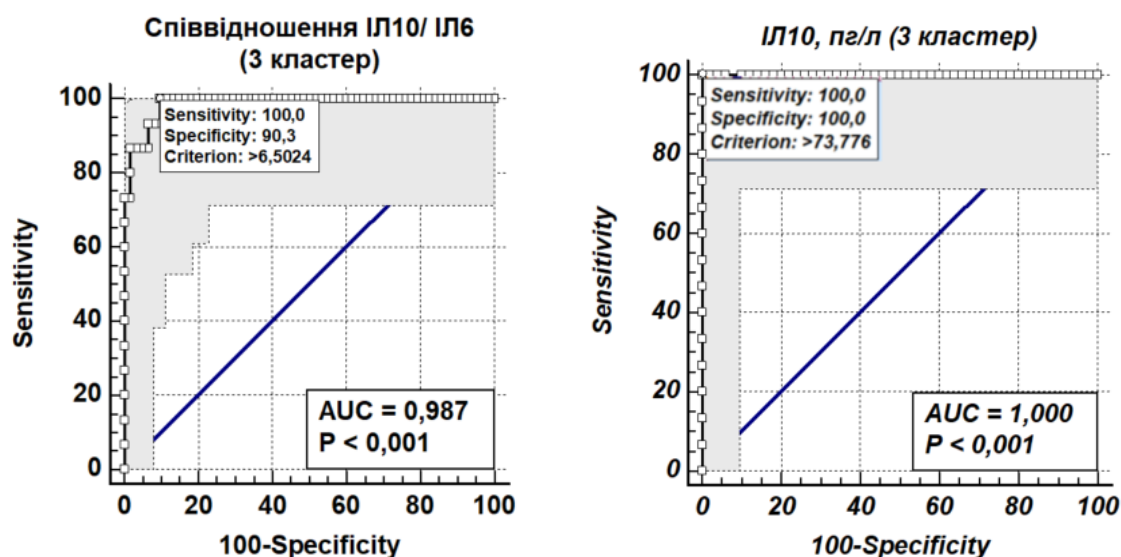


Рис. 5.6. ROC-криві для визначення оптимальної величини коефіцієнту співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 і вмісту ІЛ-10 у сироватці крові для віднесення пацієнта з COVID-19 до 3-го кластеру

Таким чином, за результатами кластерного аналізу встановлено, що найбільшу інформативність для розуміння особливостей цитокінового шторму при COVID-19 у гостру фазу захворювання порівняно з окремим аналізом рівнів ІЛ-6 та ІЛ-10 має їх співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6. Саме від величини цього коефіцієнту, з урахуванням об'єктивних демографічних і клініко-

анамнестичних характеристик пацієнта залежить напрямок імунної реакції та, відповідно, підходи до імуномодулюючої терапії.

Матеріали даного розділу дослідження відображені в наступних публікаціях:

3. Литвин, К. Ю., & Білоконь, О. О. (2023). Чинники, які асоційовані з варіабельністю рівня інтерлейкіну-6 у пацієнтів із COVID-19. *Інфекційні хвороби*, (2), 9–14. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2023.2.14097> [144].
4. . Білоконь О.О, Литвин К.Ю. Оцінка рівня сироваткового інтерлейкіну-10 залежно від демографічних та загальних клініко-лабораторних характеристик коронавірусної хвороби -19 у госпіталізованих пацієнтів. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція*. 2024;1:21- 27. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-21> [231].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Незважаючи на масову вакцинацію населення, коронавірусна хвороба-19 залишається вагомим глобальною соціальною та медичною проблемою [177]. У зв'язку зі швидкою мутаційною мінливістю вірусу з'являються нові штами SARS-CoV-2, що відіграє значну роль у зміні його вірулентності, поширенні та, певною мірою, в зміні клінічної картини перебігу захворювання [178]. В той же час, ефективність вакцин значно зменшується відносно нових штамів COVID-19 [179].

Вже з самого початку пандемії коронавірусної хвороби-19 стало зрозуміло, що серед госпіталізованих пацієнтів ключовими групами тяжкого перебігу та високим ризиком летального наслідку є пацієнти похилого і старечого віку, не тільки з огляду наявності в них коморбідної патології, але у зв'язку з фізіологічним старінням імунної системи, що супроводжується дисбалансом в регуляції основних захисних ланок гуморального та клітинного захисту організму [180].

Метою нашого дослідження було удосконалити прогнозування перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів похилого та старечого віку на підставі комплексного аналізу та співставлення клініко - анамнестичних особливостей, загальних лабораторних показників та вмісту в сироватці крові інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10.

Проводились: збір скарг пацієнтів, з'ясування анамнезу хвороби, анамнезу життя; безпосереднє фізикальне обстеження; рентгенографія ОГП або КТ ОГП (рентгенологічне обстеження проводили на момент госпіталізації, а також у процесі лікування за необхідності); електрокардіографія (ЕКГ) в 12-ти стандартних відведеннях; рутинні лабораторні дослідження (загально-клінічний аналіз крові, показники нирково-печінкового комплексу, визначення рівня глюкози крові, С-РБ); коагулограма; бактеріологічний аналіз мокротиння з

наступним визначення резистентності отриманих культур стандартним диско-дифузійним методом. Окрім загальноприйнятим лабораторним дослідженням проводилось визначення сироваткових рівнів ІЛ-6 та ІЛ-10 методом ІФА кількісним способом.

Дані нашого дослідження демонструють, що більшість померлих пацієнтів з коронавірусною хворобою – 19 була віком старше за 60 років – 36 (72,0 %) ($p < 0,001$), що співпадає з даними інших спостережень. Максимальна кількість летальних наслідків спостерігалась у віковому діапазоні 60 – 69 років. В групі пацієнтів, де випадок захворювання закінчився летальним наслідком, значно частіше спостерігались хвороби серцево-судинної системи, а саме ішемічна хвороба серця та гіпертонічна хвороба – відповідно 54,0 % проти 20,7 % ($p < 0,001$) та 70,0 % проти 50,0 % ($p = 0,009$). Хоча, серед існуючих досліджень, більший ризик тяжкого перебігу та летального наслідку у пацієнтів з коронавірусною хворобою-19 відводять саме супутній гіпертонічній хворобі [181]. Так, за даними Deng, G . et al. (2020) [182] ймовірність летального наслідку у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 за наявності гіпертонічної хвороби зростає майже у 4,5 разів.

Результати, схожі до наших, отримали дослідники Zhong L. та ін. (2021): смертність з приводу COVID-19 серед пацієнтів з гіпертонічною хворобою становила 11 % [183]. Пацієнти, які потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії, страждають на гіпертонічну хворобу вдвічі частіше, ніж госпіталізовані пацієнти, які не потребують лікування у ВІТ [184].

Також наше дослідження демонструє, що в групі пацієнтів, де випадок захворювання на COVID-19 закінчився летальним наслідком спостерігались і інші, крім ІХС та ГХ, хвороби серця (кардити та порушення ритму серця) – ($OR = 7,23$; $rv = 0,202$; $p < 0,001$), а також захворювання, спричинені порушенням обміну речовин, серед яких найбільше значення мали морбідне ожиріння ($OR = 2,97$; $rv = 0,186$; $p < 0,001$) та цукровий діабет ($OR = 2,38$; $rv = 0,146$; $p = 0,009$).

Отримані нами дані узгоджуються з дослідженнями, про роль морбідного ожиріння та цукрового діабету, як предикторів тяжкого перебігу коронавірусної хвороби-19, та підвищеним ризиком летального наслідку недуги. Так, цукровий діабет при COVID-19 асоціюється з підвищеним ризиком ускладнень, збільшенням тривалості перебування у стаціонарі, в незалежності від типу (першого або другого) він доведеним фактором несприятливих клінічних наслідків COVID-19 [185]. Так, за даними Tian W. та ін. (2020) ймовірність летального наслідку при COVID-19 за наявності цукрового діабету зростає вдвічі [186], що співпадає з результатами нашого дослідження. Відповідно до даних дослідження Ortega E. та ін. (2021) цукровий діабет є незалежним фактором ризику летального наслідку в госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 [187].

Отримані нами дані, про значний ризик летального наслідку у пацієнтів з коронавірусною хворобою-19 та супутнім ожирінням, співпадає з дослідженням інших авторів. Так, згідно з дослідженням Sawadogo W. та ін. (2022) ожиріння асоціюється з зростанням ймовірності летальності у 1,25 рази [188]. Відповідно до даних дослідження Singh R. та ін. (2022) ожиріння асоціюється зі зростанням ймовірності тяжкого перебігу COVID-19 у 1,52 рази та летального наслідку в 1,09 рази [189].

Проведене нами дослідження показує, що ризик летальності пацієнтів підвищувався при наявності таких клінічних та лабораторних показників як, наявність кашлю (OR=11,87; $p=0,012$), лихоманки (OR=3,44; $p<0,001$); гіперглікемії (OR=4,69; $p<0,001$); підвищення рівня С-РБ (OR=5,96; $p<0,001$), особливо вище 100 мг/л (OR від 39,86 до 52,35 при $p<0,01$ та $p<0,001$). Ризик летальності був високий серед пацієнтів при наявності лімфопенії (OR=3,82; $p<0,001$), що співпадає з даними попередніх досліджень про, зв'язок лімфопенії з тяжким перебігом COVID-19 [190]. Проте, тромбоцитоз та лімфомоноцитоз частіше спостерігались при доброякісному перебігу захворювання (відповідно:

$p=0,016$; $p<0,001$; $p=0,051$), що доповнює існуючі дані-про можливу маркерну роль цих показників щодо перебігу хвороби [191].

Також, наше дослідження дозволило виявити прямий зв'язок між вірогідністю летального наслідку з віком пацієнтів ($rs=0,143$, $p=0,011$), частотою дихання ($rs=0,332$, $p<0,001$) та пульсу ($rs=0,159$, $p=0,004$); гарячкою ($rs=0,152$, $p=0,006$), кількісними показниками гемограми та біохімічного дослідження крові: сегментоядерних нейтрофілів ($rs=0,275$, $p<0,001$), сечовини ($rs=0,309$, $p<0,001$), азоту сечовини ($rs=0,300$, $p<0,001$), залишкового азоту ($rs=0,288$, $p<0,001$), креатиніну ($rs=0,111$, $p=0,047$), глюкози ($rs=0,273$, $p<0,001$), С-РБ ($rs=0,348$, $p<0,001$), а також з показниками гемостазу, таких як, ПТІ ($rs=0,149$, $p=0,008$) та МНВ ($rs=0,193$, $p=0,001$). Зворотний зв'язок визначений із сатурацією крові ($rs= -0,431$, $p<0,001$); рівнями лімфоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, тромбоцитів та ПТІ (відповідно: $rs= -0,278$, $p<0,001$; $rs= -0,118$, $p=0,034$; $rs= -0,223$, $p<0,001$; $rs= -0,170$, $p=0,002$).

Наше дослідження демонструє, що середній рівень сироваткового ІЛ-6 серед госпіталізованих пацієнтів в гостру фазу перебігу COVID-19, значно перевищував аналогічний показник у відносно здорових осіб: Ме - 5,30 (3,57; 11,32) пг/мл проти 2,68 (2,22; 2,97) ($p<0,001$), що збігається з даними досліджень про роль означеного цитокіну в патогенезі запалення при коронавірусній хворобі [192].

За результатами нашого дослідження виявлено, що серед клінічних характеристик зберігається кореляція рівня ІЛ-6 з тяжким перебігом захворювання ($rs=0,381$, $p=0,001$), що відповідає ролі означеного цитокіну як можливого маркеру прогресування тяжкості та несприятливого перебігу захворювання [193]. Отримані нами дані підтверджують і результати дослідження інших науковців, як, наприклад, Coomes E.A. та ін. (2020), які заявили, що рівень ІЛ-6 є значно підвищений при COVID-19 та асоціюється з розвитком так званого «цитокінового шторму», розвитком якого в більшості випадків пояснюються несприятливі клінічні наслідки [194], а відповідно до

дослідження Valle D.M.D. та ін. (2020) повідомляється, що ІЛ-6 є незалежним предиктором тяжкого перебігу COVID-19 та смертності серед госпіталізованих пацієнтів [195]. Так і в нашому дослідженні виявлена тенденція до зв'язку летального наслідку захворювання зі збільшенням рівню ІЛ-6 ($r_s=0,210$, $p=0,071$), що при більшій кількості спостережень може мати достовірний результат.

Отримані нами результати демонструють залежність вмісту ІЛ-6 від демографічних, клінічних та загальних лабораторних характеристик, а його підвищення у сироватці крові корелює з віком ($r_s=0,251$, $p=0,030$), що доповнює вже існуючі дані про взаємозв'язок цих показників [196.]. У той же час, наше дослідження уточнює дані, демонструючи контраверсійні показники, так як найвищий середній рівень означеного цитокіну ми спостерігали у віковій групі 70-79 років ($r_s= 0,381$, $p=0,001$), у той час, як L.Ferrucci та ін. (2005) повідомляють про максимальну концентрацію ІЛ-6 в осіб віком 85 років і старше [197]. Серед клінічних характеристик визначено кореляцію рівня ІЛ-6 з тяжким перебігом захворювання ($r_s=0,381$, $p=0,001$), що відповідає ролі означеного цитокіну як можливого маркера прогресування тяжкого перебігу захворювання. Відповідно, нами визначено тенденцію до зв'язку летального наслідку захворювання зі зростанням рівня ІЛ-6 ($r_s=0,210$, $p=0,071$), що при більшій кількості спостережень може мати достовірний результат.

В нашому дослідженні показано, що підвищення рівня ІЛ-6 асоціюється з наявністю ішемічної хвороби серця ($r_s=0,229$, $p=0,048$) і, в більшій мірі, з ожирінням ($r_s=0,309$, $p=0,007$), що збігається з даними про зміни продукції цитокінів, зокрема більшу активність ІЛ-6 при означеній патології [198]. Також встановлено, що високі рівні ІЛ-6 відповідають гарячці ($r_s=0,265$, $p=0,022$) (що закономірно з погляду на механізм гострої фази запалення), зниженню сатурації ($r_s=-0,477$, $p<0,001$), що відповідає тяжкості захворювання, артеріальній гіпертензії ($r_s=0,246$, $p=0,034$) (дані літератури також демонструють зв'язок між артеріальним тиском і рівнем циркулюючого ІЛ-6

також у здорових людей) [199]. Sabaka P. та ін. (2021) довели, що ІЛ-6 має дуже добрі предиктивні властивості щодо розвитку гіпоксемії: при пороговому значенні ІЛ-6 24 пг/мл чутливість становить 100,0 %, а специфічність – 88,9 % [200].

Нами не виявлено зв'язку між рівнем ІЛ-6 та цукровим діабетом у пацієнтів з COVID-19, хоча деякі дослідження [201], свідчать про роль цього цитокіну при порушеннях метаболізму глюкози та автоімунному діабеті, оскільки він бере участь у розвитку резистентності до інсуліну та дисфункції β -клітин. Також не було визначено зв'язку між сироватковим вмістом ІЛ-6 та хронічною венозною недостатністю, хронічними вірусними гепатитами та іншою коморбідністю.

Серед загальних лабораторних показників прямий кореляційний зв'язок ми спостерігали між рівнем ІЛ-6 та показником ШОЕ ($rs=0,271$, $p=0,019$), кількістю паличкоядерних нейтрофілів ($rs=0,301$, $p=0,009$), залишковим азотом ($rs=0,231$, $p=0,047$), вмістом С-РБ ($rs=0,241$, $p=0,037$), який подібно ІЛ-6 є важливим маркером гострої фази запалення і, як свідчать також дані інших досліджень, високі рівні цього протеїну на ранній стадії коронавірусної хвороби позитивно корелюють зі ступенем ураження легень і тяжкістю перебігу захворювання [202].

Також визначено достовірну кореляцію показників ІЛ-6 та ІЛ-10 ($rs=0,308$, $p=0,008$), хоча останній вважається протизапальним цитокіном, дослідження довели, що різке підвищення рівня ІЛ-10 у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19 є унікальною особливістю цитокінового шторму при COVID-19 [203]. Зворотній зв'язок виявлено з рівнем лімфоцитів ($rs=-0,234$, $p=0,043$). З іншими показниками, включаючи, фібриноген, більшість показників ниркового комплексу та рівнем АлАТ взаємозв'язку підвищення ІЛ-6 в гостру фазу захворювання не виявлено.

За результатами проведеного нами дослідження вмісту сироваткового ІЛ-10, як представника протизапальних цитокінів, визначено, що стать та вік не

вплинули на рівень ІЛ-10 серед госпіталізованих пацієнтів з COVID-19. Визначено значне підвищення вмісту означеного цитокіну у пацієнтів з тяжким перебігом ($r_s = 0,242$, $p = 0,035$) та летальним наслідком хвороби ($r_s = 0,270$, $p = 0,018$), що свідчить про прозапальну активність означеного цитокіну. Отримані нами дані доповнюють вже існуючі дослідження, в яких демонструється, що протизапальна складова ІЛ-10, під час вірусної інфекції бере участь у контролі запалення, а також підвищується в сироватці крові пацієнтів з COVID-19, а її рівень пов'язаний із тяжкістю та несприятливими наслідками захворювання [204]. Rojas, J. M., та ін. (2017) повідомляють, що раннє та різке підвищення ІЛ-10 при зараженні SARS-CoV-2 відіграє негативну роль у тяжкості перебігу COVID-19 [205]. Разом з тим, на даний момент існує твердження, що підвищений рівень ІЛ-10 на ранній фазі інфекції може або не пригнічувати запалення, або ж діяти як прозапальний та імуностимулюючий цитокін, що повідомлялося раніше в інших проведених дослідженнях [147]. Визначене у нашому дослідженні підвищення рівня ІЛ-10 серед пацієнтів в гострому періоді хвороби у порівнянні з групою відносно здорових осіб (Ме - 10,68 (6,16; 50,45) пг/мл проти 4,28 (3,84; 4,68) ($p < 0,001$ за критерієм Манна-Уїтні), підтверджують думку авторів, про його прозапальну роль та здійснення імунної активації у патогенезі COVID-19 [206]. Крім того, ІЛ-10 також може посилювати гіперзапалення, пов'язане з вірусемією, що спостерігається у деяких тяжкохворих пацієнтів з COVID-19, що значно впливає на відсоток виживаності [207].

Наше дослідження продемонструвало, що показник ІЛ-10 в гостру фазу коронавірусної хвороби зростає при наявності супутніх захворювань в анамнезі ($r_s = 0,271$, $p = 0,018$), серед яких найбільш вагомими є кардити ($r_s = 0,226$, $p = 0,049$), та певних станів, зокрема коагулопатії, що супроводжується підвищенням фібриногену ($r_s = 0,249$, $p = 0,030$). Визначено тенденцію до збільшення рівня ІЛ-10 саме при коморбідності коронавірусної хвороби та цукрового діабету ($r_s = 0,154$, $p = 0,183$), підвищенні рівня АЛАТ ($r_s = 0,193$,

$p=0,094$), що уточнює наукові дані щодо підвищення рівня інтерлейкіну-10 у пацієнтів цукровим діабетом. Так в нашому дослідженні ми отримали контраверсійні дані з певними літературними джерелами, у яких повідомляється, що саме низький рівень даного цитокіну є характерною ознакою цукрового діабету, в першу чергу другого типу, де він виконує роль пригнічення вироблення прозапальних цитокінів, які порушують належну функцію інсуліну [208]. Також повідомляється, що ендогенний ІЛ-10 відіграє роль ключового медіатора захисту судин при діабеті та атеросклерозі [209]. Однак, в означених дослідженнях не йдеться мова про коронавірусну хворобу, тому, не виключено, що саме ця недуга має більш вагоме значення у формуванні цитокінової відповіді.

Серед даних клінічних характеристик, отриманих в нашому дослідженні, спостерігається тенденція до підвищення рівня ІЛ-10 у хворих з наявністю таких респіраторних ознак, як кашель ($r_s=0,186$, $p=0,105$), задишка ($r_s=0,195$, $p=0,091$), збільшення частоти дихальних рухів ($r_s=0,189$, $p=0,102$), а також зниження сатурації ($r_s=-0,268$, $p=0,019$), які свідчать про розвиток респіраторної недостатності та відображають тяжкість хвороби. Виявлено прямий зв'язок між рівнями ІЛ-10 та фібриногену ($r_s=0,268$, $p=0,019$), що може мати маркерну цінність для раннього визначення ризику розвитку тромботичних ускладнень. Зворотний зв'язок виявлено з показниками сатурації крові ($r_s=-0,268$, $p=0,019$). Отримані дані, доводять результати інших дослідження про те що, підвищені рівні ІЛ-10 спостерігаються у пацієнтів з ГРДС, дихальною недостатністю, та певними поза легневими дисфункціями, зокрема, коагулопатіями [210], а також впливає на виживаність пацієнтів [211].

Також, наше дослідження продемонструвало, прямий кореляційний зв'язок рівня ІЛ-10 з кількісним показником артеріального тиску ($r_s=0,245$, $p=0,033$), причому переважно у осіб, які не мали гіпертонічної хвороби в анамнезі. Отримані нами дані можуть підтверджувати гіпотезу про те, що фізіологічні значення сироваткового інтерлейкіну-10 володіють

антигіпертензивним ефектом, а підвищення рівня артеріального тиску, обумовлене в першу чергу саме дизрегуляцією тону судин з переважанням їх вазоконстрикції, за рахунок впливу високих концентрацій інтерлейкіну-10 [212].

В проведеному нами дослідженні був визначений зв'язок рівнів ІЛ-6 та ІЛ-10 ($rs=0,308$, $p=0,008$), що свідчить про однакове спрямування дії означених цитокінів в гостру фазу коронавірусної хвороби-19 та підтверджує дані літератури про те, що ІЛ-6 та ІЛ-10 є коваріатами, які разом передбачають тяжкість перебігу захворювання [150]. Вважається, що різні системи цитокіни передбачають тяжкість захворювання при інфекції COVID-19. У деяких дослідженнях було показано, що рівні ІЛ-6, ІЛ-10 постійно зростають у пацієнтів, які не вижили з інфекцією COVID-19 [213]. Однак, не дивлячись на масу проведених досліджень, точна функція ІЛ-10 при COVID-19 ще не була повністю визначена, через багатогранну дію на запалення, ІЛ-10 все частіше вважається критичним учасником кінетики цитокінового шторму, який вважається головним за розвиток та прогресування ГРДС у пацієнтів з COVID-19 і ключовим фактором впливу на захворюваність та смертність [214].

В нашому дослідженні, показано, що у пацієнтів з коронавірусною хворобою-19 перебіг якої ускладнився розвитком вторинної пневмонії, кількість позитивних результатів культурального дослідження мікробної флори склала 87 (93,5 %) з 93 зразків мокротиння. Виявлена наявність бактеріальної мікрофлори у 28 (30,1 %) пацієнтів, а мікотичної – в 47 (50,5 %), разом з тим, асоціація бактеріальної та мікотичної інфекції було виявлено в 12 (12,9 %) випадків [172]. Проте, наша робота доводить, що у пацієнтів старше 60 років домінуючою мікрофлорою респіраторного тракту є мікотична інфекція, причому виділення грибів роду *Aspergillus spp.* спостерігалось виключно в даній віковій групі. Також проведене нами дослідження демонструє, що серед бактеріальних культур мокротиння, виключно у пацієнтів старше за 60-ти річний вік визначались такі збудники як *P. aeruginosa*, *E.coli* та *E.faecium*.

Якщо порівнювати наші результати з даними інших робіт [214, 215], то всі вони різняться залежно від вибірки груп, серед яких проводилось дослідження (досліджували всіх госпіталізованих пацієнтів або тільки тих, хто мав ознаки вторинної інфекції, пацієнти з різною тяжкістю захворювання, локалізацію вогнища вторинної інфекції, регіону та тривалості спостереження), у зв'язку з чим, важливо проведення саме локальних досліджень, враховуючі пейзаж бактеріальної флори та визначення чутливості отриманих культур до антимікробних препаратів. Різні автори наводять дані, в яких частота вторинних бактеріальних ускладнень, асоційованих з COVID-19, коливається від 0,6 до 45,0 %, а серед пацієнтів, які померли внаслідок захворювання, ця кількість перебільшує понад 50 % [216].

В нашому дослідженні визначено, що гриби роду *Candida spp.*, які превалювали серед мікотичних інфекцій, виявились резистентними до всіх антимікотичних препаратів (від 18,9 % до 71,0 %). Причому ті антимікотичні засоби, які вважались «резервними» для лікування кандидозу, зокрема, амфотерицин В та ітраконазол, в значній кількості випадків (відповідно 37,5 % та 61,6 %) можуть бути неефективними для лікування означеної патології. В 3 з 47 випадків (6,4 %) випадках визначена мультирезистентність до всіх означених антимікотиків.

Отримані дані співпадають з результатами, які наводить ВООЗ про поширеність стійких до ліків грибкових інфекцій, яка часом зростає, посилюючи складну ситуацію з їх лікуванням. Дані існуючих досліджень також свідчать про широке поширення лікарськостійких форм відносно грибкових інфекцій роду *Candida spp.*[217]. Також, дані отримані нами, повністю співпадають з результатами, які наводить ВООЗ [218] про поширеність медикаментозної стійкості грибкових інфекцій, зокрема інфекцій роду *Candida spp.*, що значно ускладнює ситуацію з лікуванням, особливо інвазивних форм кандидозу в епоху пандемії коронавірусної хвороби-19.

Враховуючи отриману у дослідженні варіабельність вмісту цитокінів у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 залежно від вікових характеристик, перебігу захворювання, коморбідності, загальних лабораторних змін ми провели стратифікацію хворих на групи за характером цитокінової відповіді на хворобу, аналізуючи співвідношення концентрацій ІЛ-10 та ІЛ-6 в період розпаду хвороби. Для дослідження нами був обраний метод кластерного аналізу, який базується на закономірностях формування окремих однорідних груп (кластерів) на основі певних показників так, що кожен кластер складався зі схожих об'єктів, але при цьому об'єкти різних кластерів суттєво відрізнялися [219].

Для визначення кількості і структури кластерів у нашій роботі ми використовували метод ієрархічної кластеризації Варда (Ward's method) з побудовою дендрограми (графічного зображення, що у вигляді деревоподібної структури відбиває порядок об'єднання об'єктів у кластери) за значеннями рівнів ІЛ-6, ІЛ-10 та коефіцієнту співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6. Як міру схожості між досліджуваними об'єктами було обрано евклідову відстань (Euclidean distances). На основі візуального аналізу дендрограми було визначено 3 кластери, які описали всю вибірку з 77 пацієнтів.

Кластеризація хворих у гостру фазу COVID-19 за методом Варда дозволила диференціювати відмінності між кластерами за змінами показників вмісту цитокінів ІЛ-6 і ІЛ-10, але максимальні розбіжності між ними було досягнуто саме за показниками співвідношення ІЛ-10 до ІЛ-6. Так, за результатами проведеного нами аналізу до кластеру 1 увійшли 12 пацієнтів (15,6 %), які мали значне підвищення рівня ІЛ-6 (Me (IQR) – 28,82 (23,42; 41,23) пг/мл) та рівня ІЛ-10 (10,68 (6,64; 17,34) пг/мл) у порівнянні з групою відносно здорових осіб – 2,68 (2,22; 2,97) пг/мл ($p_{1-k} < 0,001$) і 4,31 (3,55; 4,68) пг/мл ($p_{1-k} = 0,003$). Проте середній показник вмісту ІЛ-6 в сироватці крові хворих на COVID-19 в 2,7 рази перевищував рівень ІЛ-10, в той час як у осіб контрольної групи, навпаки, відмічено переважання концентрації ІЛ-10. Співвідношення

рівнів ІЛ-10/ ІЛ-6 у пацієнтів 1 кластеру складало 0,41 (0,24; 0,52), що значно нижче аналогічного співвідношення в осіб контрольної групи –1,75 (1,32; 2,17) ($p_{2-k}=0,006$). Таким чином, нами продемонстровано, що імунна відповідь на інфекцію SARS-CoV-2 у пацієнтів 1-го кластера в гострому періоді хвороби відбувається за переважанням ролі запального цитокіну ІЛ-6. Серед пацієнтів, які увійшли до кластеру з такою імунною відповіддю, переважали чоловіки – 66,7 % проти 33,3 % жінок ($p=0,102$) та пацієнти старше 60 років – 66,7 %, переважно у віковому інтервалі 70-79 років (41,7 %), що відповідає отриманим даним про наявність кореляції між цим віковим інтервалом та рівнем ІЛ-6. В існуючих дослідженнях це пов'язують з такими характерними для осіб похилого віку змінами як: зниження м'язової маси, остеопенія, зниження сироваткового альбуміну та збільшення рівня запальних білків, таких як С-реактивний білок і сироватковий амیلлід А [145, 220]. Переважна кількість пацієнтів (75,0 %), які увійшли у нашому дослідженні до цього кластеру, мали супутні соматичні захворювання, що здебільшого були представлені ішемічною хворобою серця (41,7 %), гіпертонічною хворобою (41,7 %, в тому числі II-III стадії – 33,3 %) та ожирінням (50,0 %), що підтвердило існуючі дані [114, 146, 221] про потенційний вплив означеної патології на динаміку рівня ІЛ-6.

Серед клінічних ознак у всіх пацієнтів даного кластеру спостерігався сухий кашель, у значній кількості хворих температура підвищувалась вище 38,0° С (41,7 %), що відповідає патогенетичним механізмам запалення за участю ІЛ-6 [222], ускладнене дихання, зниження сатурації також мали по 41,7 % пацієнтів цього кластеру, що віддзеркалювало тяжкий перебіг захворювання саме у такої кількості пацієнтів. Спостерігалось два летальних випадки хвороби: у пацієнтки віком 73 роки, з множинною коморбідністю: ГХ III ст., ЦД, ожирінням I ст., ХХН, двосторонньою пневмонією та, відповідно, тяжким перебігом захворювання; другий випадок – пацієнтка віком 72 роки, з наявністю ІХС, та серйозним порушенням ритму серця. Враховуючи високі рівні ІЛ-6 в обох випадках (14, 416 та 22, 324 пг/мл відповідно), слід розглядати

загибель хворих, як наслідок можливого «цитокінового шторму» [223, 224]. Серед лабораторних ознак у 33 % пацієнтів 1 кластеру нами спостерігався лейкоцитоз, що також відповідає патогенезу гострої фази запалення та, відповідно, підвищенню рівня ІЛ-6 [225], 25 % мали підвищений рівень креатиніну, що могло свідчити про наявність мультисистемної запальної відповіді у хворих з тяжким перебігом хвороби [226].

Враховуючи як кластерутворюючий фактор високий рівень інтерлейкіну-6, пацієнтам цього кластеру з тяжким перебігом захворювання, патогенетично обґрунтованим буде призначення препарату імуносупресуючої дії, що селективно зв'язується та пригнічує як розчинні, так і мембранні рецептори ІЛ-6 [227].

Аносмія, яку вважають предиктором більш легкого перебігу коронавірусної хвороби-19 [228], не була зареєстрована у пацієнтів 1 кластеру жодного разу.

До 2-го кластеру за результатами аналізу увійшла найбільша кількість пацієнтів – 50 (64,9 %) з медіанним рівнем ІЛ-6 – 4,14 (3,04; 5,41) пг/мл і рівнем ІЛ-10 – 8,18 (4,92; 18,0) пг/мл. Хоча ці показники і були достовірно вищими за показники контрольної групи ($p_{2-к}=0,003$), однак, за коефіцієнтом співвідношення рівнів цих показників відмінностей від групи здорових осіб виявлено не було ($p_{2-к}=1,0$). Більше половини пацієнтів 2 кластеру були молодше 60 років (56,0 %), серед них не було зафіксовано летальних наслідків і домінували пацієнти (78 %) з середньотяжким і легким перебігом захворювання, які не мали тяжких респіраторних порушень. Отримані дані відповідають результатам епідеміологічних спостережень, що свідчать про значне переважання легких та середньотяжких форм коронавірусної хвороби-19 в структурі загальної захворюваності [229]. Водночас, серед 72 % пацієнтів даного кластеру було діагностовано коморбідну патологію, серед якої домінували: гіпертонічна хвороба – в 50,0 % випадків та ішемічна хвороба серця – у 24,0 %, а також метаболічні порушення у вигляді цукрового діабету та

ожиріння – по 9 випадків (18,0 %). Серед клінічних симптомів домінував кашель (96,0 %) та субфебрильна температура (54,0 %), тоді як фебрильна температура реєструвалась значно рідше (22,0 % випадків); майже з такою ж частотою (24,0 %) визначалась нормальна температура, що відповідає значній кількості випадків захворювання з легким перебігом в цьому кластері (32,0 %) та відображує характер цитокінової реакції з незначним підвищенням ІЛ-6 та ІЛ-10. На відміну від кластера 1, у 16,0 % пацієнтів 2-го кластеру ми спостерігали аносмію, що закономірно з погляду на більшу кількість нетяжких випадків хвороби серед пацієнтів кластеру, що демонструють також дані інших [228] робіт. Враховуючи зв'язок між незмінним, у порівнянні з показником здорових осіб, рівнем співвідношення ІЛ-10 до ІЛ-6 та суттєвим переважанням нетяжких форм хвороби, у більшості пацієнтів даного кластеру може бути недоцільним призначення імуносупресивних препаратів будь-яких груп.

Третій кластер у нашому дослідженні склали 15 пацієнтів (19,5 %) з помірно підвищеним у порівнянні з групою здорових осіб рівнем ІЛ-6 – 6,95 (5,35; 10,92) пг/мл ($p_{z-k} < 0,001$), але надвисоким середнім показником рівня ІЛ-10 – 308,97 (119,84; 612,3) пг/мл ($p_{z-k} < 0,001$). Співвідношення рівнів сироваткових ІЛ-10/ ІЛ-6 в даному кластері було максимальним і складало 41,88 (21,95; 94,65) при $p_{z-k} < 0,001$. 73,3 % пацієнтів були старше 60 років, пацієнтів цієї вікової групи було більше у порівнянні з 2 кластером ($p=0,046$), чому відповідала і більша кількість пацієнтів з тяжким перебігом хвороби (60 % проти 22 % у 2 кластері; $p=0,005$). Також в цьому кластері було зареєстровано 3 летальних наслідки хвороби: 1) у пацієнтки віком 60 років з множинною коморбідністю, представленою: ІХС, ГХ ІІІ ст., ЦД, ожирінням І ст., двобічною пневмонією та, відповідно, тяжким перебігом захворювання (ІЛ-6 – 8,218 пг/мл, ІЛ-10 – 119,836 пг/мл, ІЛ-10/ ІЛ-6 – 14,58; 2) у пацієнтки віком 64 роки з наявністю ЦД, ожиріння ІІІ ст., онкологічного захворювання, двобічної пневмонії, тяжким перебігом захворювання (ІЛ-6 – 5,576 пг/мл, ІЛ-10 – 122,412 пг/мл, ІЛ-10/ ІЛ-6 – 21,95); 3) пацієнта віком 83 роки з наявністю ІХС, ГХ ІІ ст.,

двобічної пневмонії, тяжким перебігом захворювання (ІЛ-6 – 11,317 пг/мл, ІЛ-10 – 308,966 пг/мл, ІЛ-10/ ІЛ-6 – 27,3). Високі показники рівня ІЛ-10 в цих випадках підтверджують запальну роль цього інтерлейкіну у розвитку цитокінового шторма [229, 230] та надають змогу розглядати високий рівень ІЛ-10, в якості предиктора тяжкого перебігу хвороби та летального наслідку [231, 232].

Коморбідна соматична патологія у пацієнтів цього кластеру мала місце в 86,7 % випадків з превалюванням гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця (відповідно у 53,3 % та 20,0 % пацієнтів), які вважаються найбільш типовими для старшої вікової групи [233, 234], представників якої в цьому кластері було найбільше. У понад половини пацієнтів цього кластеру прогресування COVID-19 відбувалось на тлі цукрового діабету та ожиріння – по 4 випадки (26,7 %). У 2 хворих цієї групи зареєстровано онкологічні захворювання. Серед клінічних симптомів, як і в 1 кластері, у всіх хворих спостерігався кашель, але, на відміну від пацієнтів 1 кластеру, хворі 3 кластеру частіше мали субфебрильну температуру (73,3 %) ($p_{1-3}=0,096$), можливо, за рахунок особливості цитокінової реакції з домінуванням підвищення ІЛ-10. Суттєвих відмінностей в лабораторних показниках у пацієнтів 3 кластеру у порівнянні з кластерами не спостерігалось, але слід відзначити виявлений у 40 % пацієнтів цього кластеру високий рівень глюкози, що значно більше ніж кількість хворих на указаний в анамнезі цукровий діабет (26,7 %). Це вимагає ретельного спостереження за цими пацієнтами, тому як відомо, що вірус SARS-CoV-2 може бути тригерним фактором розвитку цукрового діабету II типу [235].

Значне підвищення рівня ІЛ-10 та превалювання цього цитокіну в імунній відповіді у пацієнтів 3 кластеру передбачає призначення препаратів, які мають по відношенню до нього інгібуючу дію.

Аналізуючи кластерутворюючі ознаки з позицій варіабільності вмісту цитокінів та їх взаємодії в імунопатогенезі коронавірусної хвороби, нами

запропоновано коефіцієнт співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 вважати маркером гострої фази коронавірусної хвороби та прогностичним маркером тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. Критичними значеннями віднесення пацієнта з COVID-19 до 1 кластеру визначено рівень ІЛ-6 вище 14,3 пг/мл (з показниками чутливості критерію 100,0 %, специфічності – 92,0 %; $p < 0,001$) і значення коефіцієнту співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 менше 0,9 (чутливість – 91,7 %, специфічність – 92,3 %; $p < 0,001$). Критеріями зарахування пацієнта до кластеру 3 може бути рівень ІЛ-10 більше 73,8 пг/мл (чутливість критерію – 100,0 %, специфічність – 100,0 %; $p < 0,001$) і значення коефіцієнту співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 більше 6,5 (чутливість – 100,0 %, специфічність – 90,3 %; $p < 0,001$).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено важливі наукові завдання: проаналізовані та співставлені демографічні, клінічні та загально-лабораторні характеристики коронавірусної хвороби (COVID-19) та вміст інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10 на етапі госпіталізації у пацієнтів похилого та старечого віку; визначені предиктори тяжкого перебігу захворювання та високого ризику летального наслідку.

1. Госпіталізовані пацієнти з COVID-19 похилого та старечого віку мали в анамнезі значно більше таких супутніх захворювань, як: ІХС, ГХ, цукровий діабет, ожиріння ($p < 0,001$), ХОЗЛ ($p = 0,029$), ХВН нижніх кінцівок ($p = 0,037$); на етапі госпіталізації у них частіше спостерігались: двобічна пневмонія ($p = 0,049$), гарячка ($p = 0,009$), тромбоцитопенія ($p = 0,057$), гіперглікемія ($p = 0,009$), високі показники систолічного ($p = 0,002$) і діастолічного ($p = 0,047$) АТ, підвищення рівнів сечовини ($p < 0,001$), азоту сечовини ($p = 0,005$), ніж у осіб середнього віку, в яких, проте, частіше мали місце автоімунні захворювання в анамнезі, тромбоцитоз та лімфоцитоз (відповідно, $p = 0,039$, $p < 0,001$ і $p = 0,051$). Виключно у пацієнтів похилого та старечого віку в мокротинні виявлено ізоляти *P. aeruginosa*, *E.coli*, *E.faecium* та плісняві гриби (*Aspergillus spp.*), що відповідає тяжкому перебігу хвороби. Летальний результат захворювання вдвічі частіше реєструвався у пацієнтів похилого та старечого віку ($p = 0,015$) з максимальною кількістю летальних випадків у віковому діапазоні 60 – 69 років.

2. З госпітальною летальністю достовірно асоціюються (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$): вік старше 60 років (OR=2,25), супутні соматичні захворювання, зокрема – ІХС (OR=4,49), III стадія гіпертонічної хвороби (OR=4,10), цукровий діабет (OR=2,38), III ступінь ожиріння (OR=16,95); наявність гарячки (OR=3,44), задишки (ЧДР > 23 /хв. – OR=9,47), кашлю (OR=11,87); лімфопенія (OR=3,82), вміст С-РБ в сироватці крові більше норми (OR=5,96), особливо більше 100 мг/л (OR=115,3), гіперглікемія (OR=4,69), зниження сатурації (SpO_2)

до 92 % і менше (OR=11,52), підвищення маркерів ниркового ушкодження, в тому числі креатиніну (OR=2,59), сечовини крові вище 5,58 ммоль/л (OR=5,40) і азоту сечовини понад 3,4 ммоль/л (OR=5,28) та гіперкоагуляції, зокрема МНВ (OR=2,55).

3. На підставі отриманих результатів створено модель, до якої увійшли: вік старше 60 років, наявність і вираженість проявів 5 супутніх соматичних захворювань (ІХС, ГХ, інші хвороби серця, цукровий діабет та ожиріння); зміни 9 клініко-лабораторних показників (гарячка $\geq 38^{\circ}\text{C}$, сатурація киснем крові $\leq 92\%$, ЧДР $\geq 23/\text{хв}$, гіперглікемія, лімфопенія, підвищення рівня креатиніну, азот сечовини $\geq 3,4$ ммоль/л, сечовина $\geq 5,25$ ммоль/л, рівень С-РБ ≥ 100 мг/мл), та яка забезпечує прогнозування ризику несприятливого перебігу COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів похилого та старечого віку з точністю 94,7 %, чутливістю – 82,0 %, специфічністю – 97,0 %.

4. У госпіталізованих пацієнтів в гостру фазу захворювання на COVID-19 середній рівень ІЛ-6 вдвічі перевищує аналогічний показник у відносно здорових осіб: Ме - 5,30 (3,57; 11,32) пг/мл проти 2,68 (2,22; 2,97) ($p < 0,001$) з максимальним підвищенням у групі пацієнтів 70 – 79 років ($r_s = 0,381$, $p = 0,001$). Підвищення рівня ІЛ-6 асоціюється з тяжким перебігом захворювання ($r_s = 0,393$, $p < 0,001$), ІХС ($r_s = 0,229$, $p = 0,048$), ожирінням ($r_s = 0,309$, $p = 0,007$), гарячкою ($r_s = 0,265$, $p = 0,022$), зниженням сатурації крові ($r_s = -0,477$, $p < 0,001$), показниками артеріального тиску ($r_s = 0,246$, $p = 0,034$), ШОЕ ($r_s = 0,271$, $p = 0,019$), кількістю паличкоядерних нейтрофілів ($r_s = 0,301$, $p = 0,009$), вмістом залишкового азоту ($r_s = 0,231$, $p = 0,047$) і С-РБ ($r_s = 0,241$, $p = 0,037$)).

5. Рівень ІЛ-10 серед госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 в середньому в 2,5 рази перевищує аналогічний показник у відносно здорових осіб: Ме - 10,68 (6,16; 50,45) пг/мл проти 4,28 (3,84; 4,68) ($p < 0,001$). Значне підвищення вмісту ІЛ-10 спостерігається у пацієнтів з тяжким перебігом ($r_s = 0,242$, $p = 0,035$) та летальним наслідком хвороби ($r_s = 0,270$, $p = 0,018$). Визначена пряма кореляція рівня ІЛ-10 з рівнем ІЛ-6 ($r_s = 0,308$, $p = 0,008$), кількісним показником

артеріального тиску ($rs=0,245$, $p=0,033$), наявністю супутніх захворювань в анамнезі ($rs=0,271$, $p=0,018$), серед яких найбільш вагомими є кардити ($rs=0,226$, $p=0,049$), коагулопатією з підвищенням фібриногену ($rs=0,249$, $p=0,030$), і зворотня – з рівнем сатурації кисню у крові ($rs=-0,268$, $p=0,019$).

6. За результатами кластерного аналізу встановлено, що з коефіцієнтом співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 (при урахуванні демографічних і клініко-анамнестичних характеристик пацієнта) пов'язані тяжкість перебігу і наслідки захворювання. Визначено, що критерієм зарахування пацієнта до кластеру 1 може бути значення коефіцієнту співвідношення ІЛ-10/ІЛ-6 менше 0,9, а рівень ІЛ-6 вище 14,3 пг/мл. Критерієм зарахування пацієнта до кластеру 3 може бути значення коефіцієнту співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 більше 6,5 з рівнем ІЛ-10 більше 73,8 пг/мл. В інших випадках передбачається урівноважена відповідь цитокінів 6 та 10 на інфекцію (ІЛ-6 <14,3 пг/мл, ІЛ-10 < 73,8 пг/мл) та співвідношення рівня ІЛ-10/ ІЛ-6 в діапазоні 1,0 – 6,4, що відповідає критеріям віднесення пацієнта до кластеру 2.

7. Визначено, що найбільш сприятливий перебіг COVID-19 (легкий – у 32,0 % і середньотяжкий – у 46,0 % пацієнтів) спостерігався у 2-му кластері, представленому переважно хворими середнього віку (56 %), без летальних наслідків, у яких співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 (1,82 (1,09; 3,05)) не відрізнялось від аналогічного показника здорових осіб ($p=1,0$); 1-й кластер характеризувався низькими значеннями коефіцієнту ІЛ-10/ ІЛ-6 за рахунок значного переважання продукції ІЛ-6 над ІЛ-10 (0,41 (0,24; 0,52)) та асоціювався з групою хворих у віці 70–79 років ($rs=0,340$, $p=0,007$) із середньотяжким та тяжким перебігом захворювання ($rs=0,21$, $p=0,099$) і з несприятливим прогнозом ($rs=0,373$, $p=0,003$); 3-й кластер навпаки відрізнявся високими значеннями коефіцієнту ІЛ-10/ ІЛ-6 за рахунок значного переважання продукції ІЛ-10 над ІЛ-6 (41,88 (21,95; 94,65)) та асоціювався з групою хворих старше 60 років ($rs=0,247$, $p=0,047$) з тяжким перебігом захворювання ($rs=0,347$, $p=0,005$) і, відповідно, несприятливим прогнозом ($rs=0,402$, $p=0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для своєчасного прогнозування ризику несприятливого перебігу коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів старшого віку враховувати дані про вікову категорію пацієнтів, наявність і вираженість проявів 5 супутніх соматичних захворювань (ІХС, ГХ, ЦД, ожиріння, та інші хвороби серця – порушення ритму та провідності, легенева гіпертензія, міокардіодистрофія), зміни 9 клініко-лабораторних показників (гарячка $\geq 38^{\circ}\text{C}$, сатурація киснем крові $\leq 92\%$, ЧДР $\geq 23/\text{хв}$, гіперглікемія, лімфопенія, підвищення рівня креатиніну, азот сечовини $\geq 3,4$ ммоль/л, сечовина $\geq 5,25$ ммоль/л, рівень С-РБ ≥ 100 мг/л). Використовувати наведені розраховані оціночні критерії та вважати, що низький ризик несприятливого прогнозу мають пацієнти при ІПК < 15 балів (ймовірність $P < 0,05$); низький ризик – при ІПК у діапазоні від 15 до 20 балів ($P < 0,10$), підвищений ризик – при ІПК від 21 до 28 балів ($P < 0,40$), високий ризик – при ІПК від 29 до 41 балів ($P \leq 0,89$), дуже високий ризик ($P \geq 0,90$) якщо ІПК – від 42 до 85 балів.

2. Стратифікувати групи госпіталізованих пацієнтів для визначення тяжкості перебігу хвороби та рішення щодо призначення імуносупресантів, зокрема, блокаторів рецептору ІЛ-6. Для цього враховувати кластерутворюючі ознаки з позицій варіабельності вмісту цитокінів та їх взаємодії в імунопатогенезі коронавірусної хвороби: вважати високі показники ІЛ-6 та ІЛ-10 та коефіцієнту співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 прогностичними маркерами тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. Критичними значеннями віднесення пацієнта з COVID-19 до 1 кластеру слід вважати рівень ІЛ-6 вище 14,3 пг/мл і значення коефіцієнту співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 менше 0,9. Критеріями зарахування пацієнта до кластеру 3 можна вважати рівень ІЛ-10 більше 73,8 пг/мл і значення

коефіцієнту співвідношення ІЛ-10/ ІЛ-6 більше 6,5. Враховувати кластер при призначенні препаратів імуномодулюючої дії, зокрема можливу неефективність інгібіторів рецептору ІЛ-6 у лікуванні пацієнтів 3 кластеру.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Sun, P., Lu, X., Xu, C., Sun, W., & Pan, B. (2020). Understanding of COVID-19 based on current evidence. *Journal of medical virology*, 92(6), 548–551. <https://doi.org/10.1002/jmv.25722>
2. Verity, R., Okell, L. C., Dorigatti, I., Winskill, P., Whittaker, C., Imai, N., Cuomo-Dannenburg, G., Thompson, H., Walker, P. G. T., Fu, H., Dighe, A., Griffin, J. T., Baguelin, M., Bhatia, S., Boonyasiri, A., Cori, A., Cucunubá, Z., FitzJohn, R., Gaythorpe, K., Green, W., ... Ferguson, N. M. (2020). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(6), 669–677. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
3. Triyono, E. A., Seipalla, F., Djaja, N., Akbas, A. M. I., Ar-Rahmah, K. A., Budiono, P. S., Pamungkas, A. P., Fernanda, Y., Jam'Annuri, A., & Maheswari, C. A. (2022). Clinical characteristics of patients with COVID-19 admitted to the COVID-19 Emergency Field Hospital of Bangkalan, Indonesia. *F1000Research*, 11,414. <https://doi.org/10.12688/f1000research.110716.1>
4. Barnett, K., Mercer, S. W., Norbury, M., Watt, G., Wyke, S., & Guthrie, B. (2012). Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet (London, England)*, 380(9836), 37–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2)
5. Atkins, J. L., Masoli, J. A. H., Delgado, J., Pilling, L. C., Kuo, C. L., Kuchel, G. A., & Melzer, D. (2020). Preexisting Comorbidities Predicting COVID-19 and Mortality in the UK Biobank Community Cohort. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 75(11), 2224–2230. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa183>
6. Fang, X., Li, S., Yu, H., Wang, P., Zhang, Y., Chen, Z., Li, Y., Cheng, L., Li, W., Jia, H., & Ma, X. (2020). Epidemiological, comorbidity factors with

- severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging*, 12(13),12493–12503.<https://doi.org/10.18632/aging.103579>
7. Stokes, E. K., Zambrano, L. D., Anderson, K. N., Marder, E. P., Raz, K. M., El Burai Felix, S., Tie, Y., & Fullerton, K. E. (2020). Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(24), 759–765. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>
 8. Péterfi, A., Mészáros, Á., Szarvas, Z., Péntes, M., Fekete, M., Fehér, Á., Lehoczki, A., Csípő, T., & Fazekas-Pongor, V. (2022). Comorbidities and increased mortality of COVID-19 among the elderly: A systematic review. *Physiology international*, 10.1556/2060.2022.00206. Advance online publication. <https://doi.org/10.1556/2060.2022.00206>
 9. Tucker, N. R., Chaffin, M., Bedi, K. C., Jr, Papangeli, I., Akkad, A. D., Arduini, A., Hayat, S., Eraslan, G., Muus, C., Bhattacharyya, R. P., Stegmann, C. M., Human Cell Atlas Lung Biological Network, Margulies, K. B., Ellinor, P. T., & Human Cell Atlas Lung Biological Network Consortium Members (2020). Myocyte-Specific Upregulation of *ACE2* in Cardiovascular Disease: Implications for SARS-CoV-2-Mediated Myocarditis. *Circulation*, 142(7),708710.<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047911>
 10. Pinti, M., Appay, V., Campisi, J., Frasca, D., Fülöp, T., Sauce, D., Larbi, A., Weinberger, B., & Cossarizza, A. (2016). Aging of the immune system: Focus on inflammation and vaccination. *European journal of immunology*, 46(10), 2286–2301. <https://doi.org/10.1002/eji.201546178>
 11. Wilson, N., Kvalsvig, A., Barnard, L. T., & Baker, M. G. (2020). Case-Fatality Risk Estimates for COVID-19 Calculated by Using a Lag Time for Fatality. *Emerging infectious diseases*, 26(6), 1339–1441. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200320>

12. Danics, K., Pesti, A., Törő, K., Kiss-Dala, N., Szlávik, J., Lakatos, B., Radnai, A., Balázs, T., Bacskai, M., Dobi, D., Várkonyi, T., Glasz, T., Lotz, G., Kiss, A., Schaff, Z., & Vályi-Nagy, I. (2021). A COVID-19-association-dependent categorization of death causes in 100 autopsy cases. *GeroScience*, *43*(5), 2265–2287. <https://doi.org/10.1007/s11357-021-00451-w>
13. Zhou, C., Zhang, T., Ren, H., Sun, S., Yu, X., Sheng, J., Shi, Y., & Zhao, H. (2020). Impact of age on duration of viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Aging*, *12*(22), 22399–22404. <https://doi.org/10.18632/aging.104114>
14. Connors, J., Bell, M. R., Marcy, J., Kutzler, M., & Haddad, E. K. (2021). The impact of immuno-aging on SARS-CoV-2 vaccine development. *GeroScience*, *43*(1), 31–51. <https://doi.org/10.1007/s11357-021-00323-3>
15. Salimi, S., & Hamlyn, J. M. (2020). COVID-19 and Crosstalk With the Hallmarks of Aging. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, *75*(9), e34–e41. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa149>
16. Maamari, K. A., Busaidi, I. A., Kindi, M. A., Zadjali, F., BaAlawi, F., Anesta, W., Amri, K. A., Albalushi, W., Balushi, H. A., Amri, A. A., Aljufaili, M., Al-Busaidi, M., Muharrmi, Z. A., Balkhair, A., Riyami, N. A., Ghanim, Z., & Alshekaili, J. (2022). Short and long-term immune changes in different severity groups of COVID-19 disease. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, *122*, 776–784. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.07.026>
17. Aliberti, S., Morlacchi, L. C., Faverio, P., Fernandez-Botran, R., Cosentini, R., Mantero, M., Peyrani, P., Ramirez, J., Bordon, J., & Blasi, F. (2016). Serum and exhaled breath condensate inflammatory cytokines in community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Pneumonia (Nathan Qld.)*, *8*, 8. <https://doi.org/10.1186/s41479-016-0009-7>

18. Majeed, A. Y., Zulkafli, N. E. S., & Ad'hiah, A. H. (2023). Serum profiles of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in non-hospitalized patients with mild/moderate COVID-19 infection. *Immunology letters*, 260, 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2023.06.008>
19. Perrotta, F., Corbi, G., Mazzeo, G., Boccia, M., Aronne, L., D'Agnano, V., Komici, K., Mazzarella, G., Parrella, R., & Bianco, A. (2020). COVID-19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making. *Aging clinical and experimental research*, 32(8), 1599–1608. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01631-y>
20. Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews. Microbiology*, 17(3), 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
21. Wu, J. T., Leung, K., & Leung, G. M. (2020). Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet (London, England)*, 395(10225), 689–697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30260-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30260-9)
22. 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>
23. Deng, S. Q., & Peng, H. J. (2020). Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *Journal of clinical medicine*, 9(2), 575. <https://doi.org/10.3390/jcm9020575>
24. Han, Q., Lin, Q., Jin, S., & You, L. (2020). Coronavirus 2019-nCoV: A brief perspective from the front line. *The Journal of infection*, 80(4), 373–377. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.010>

25. Alrasheedi A. A. (2022). COVID-19 Statistics in the Arab World by the End of October 2022: A Cross-Sectional Study. *Cureus*, *14*(12), e32670. <https://doi.org/10.7759/cureus.32670>
26. Atsawarungrangkit, A., Yuan, J., Kodama, T., Cheng, M. T., Mansouri, M., Han, B., Kongkamnerd, J., Riegg, F., Menon, A., & Moss, S. F. (2020). Evolving global and national criteria for identifying a suspected case of COVID-19. *The Journal of international medical research*, *48*(8), 300060520938943. <https://doi.org/10.1177/0300060520938943>
27. Rudan I. (2020). A cascade of causes that led to the COVID-19 tragedy in Italy and in other European Union countries. *Journal of global health*, *10*(1), 010335. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.010335>
28. Das, J. K., Chee, H. Y., Lakhani, S., Khan, M. H., Islam, M., Muhammad, S., & Bhutta, Z. A. (2022). COVID-19 Vaccines: How Efficient and Equitable Was the Initial Vaccination Process?. *Vaccines*, *11*(1), 11. <https://doi.org/10.3390/vaccines11010011>
29. Otto, S. P., Day, T., Arino, J., Colijn, C., Dushoff, J., Li, M., Mechai, S., Van Domselaar, G., Wu, J., Earn, D. J. D., & Ogden, N. H. (2021). The origins and potential future of SARS-CoV-2 variants of concern in the evolving COVID-19 pandemic. *Current biology: CB*, *31*(14), R918–R929. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.06.049>
30. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention (2020). *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*, *41*(2), 145–151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
31. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational

- study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(5), 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
32. Magfira, N., & Helda, H. (2020). Correlation Between Adult Tobacco Smoking Prevalence and Mortality of Coronavirus Disease-19 Across the World. *Acta medica Indonesiana*, 52(4), 318–325.
33. Kiss, S., Gede, N., Hegyi, P., Németh, D., Földi, M., Dembrovsky, F., Nagy, B., Juhász, M. F., Ocskay, K., Zádori, N., Molnár, Z., Párniczky, A., Hegyi, P. J., Szakács, Z., Pár, G., Eróss, B., & Alizadeh, H. (2021). Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Medical microbiology and immunology*, 210(1), 33–47. <https://doi.org/10.1007/s00430-020-00696-w>
34. CDC COVID-19 Response Team (2020). Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(12), 343–346. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>
35. Docherty, A. B., Harrison, E. M., Green, C. A., Hardwick, H. E., Pius, R., Norman, L., Holden, K. A., Read, J. M., Dondelinger, F., Carson, G., Merson, L., Lee, J., Plotkin, D., Sigfrid, L., Halpin, S., Jackson, C., Gamble, C., Horby, P. W., Nguyen-Van-Tam, J. S., Ho, A., ... ISARIC4C investigators (2020). Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m1985. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>
36. Pawelec G. (2018). Age and immunity: What is "immunosenescence"?. *Experimental gerontology*, 105, 4–9. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.10.024>
37. Sandberg, K., & Ji, H. (2012). Sex differences in primary hypertension. *Biology of sex differences*, 3(1), 7. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-3-7>

38. Tharakan, T., Khoo, C. C., Giwerzman, A., Jayasena, C. N., Sofikitis, N., Salonia, A., & Minhas, S. (2022). Are sex disparities in COVID-19 a predictable outcome of failing men's health provision?. *Nature reviews. Urology*, *19*(1), 47–63. <https://doi.org/10.1038/s41585-021-00535-4>
39. Liu, C., Mu, C., Zhang, Q., Yang, X., Yan, H., & Jiao, H. (2021). Effects of Infection with SARS-CoV-2 on the Male and Female Reproductive Systems: A Review. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, *27*, e930168. <https://doi.org/10.12659/MSM.930168>
40. Zeng, F., Dai, C., Cai, P., Wang, J., Xu, L., Li, J., Hu, G., Wang, Z., Zheng, F., & Wang, L. (2020). A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: A possible reason underlying different outcome between sex. *Journal of medical virology*, *92*(10), 2050–2054. <https://doi.org/10.1002/jmv.25989>
41. Salje, H., Tran Kiem, C., Lefrancq, N., Courtejoie, N., Bosetti, P., Paireau, J., Andronico, A., Hozé, N., Richet, J., Dubost, C. L., Le Strat, Y., Lessler, J., Levy-Bruhl, D., Fontanet, A., Opatowski, L., Boelle, P. Y., & Cauchemez, S. (2020). Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science (New York, N.Y.)*, *369*(6500), 208–211. <https://doi.org/10.1126/science.abc3517>
42. Nguyen, L. T., Ramanathan, M., Weinstock-Guttman, B., Baier, M., Brownschidle, C., & Jacobs, L. D. (2003). Sex differences in in vitro pro-inflammatory cytokine production from peripheral blood of multiple sclerosis patients. *Journal of the neurological sciences*, *209*(1-2), 93–99. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(03\)00004-2](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(03)00004-2)
43. Gebhard, C., Regitz-Zagrosek, V., Neuhauser, H. K., Morgan, R., & Klein, S. L. (2020). Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biology of sex differences*, *11*(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-9>

44. 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)
45. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team (2020). The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC weekly*, 2(8), 113–122.
46. Clark, C. E., McDonagh, S. T. J., McManus, R. J., & Martin, U. (2021). COVID-19 and hypertension: risks and management. A scientific statement on behalf of the British and Irish Hypertension Society. *Journal of human hypertension*, 35(4), 304–307. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00451-x>
47. Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H. I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I. J., Rentsch, C. T., Mathur, R., Wong, A. Y. S., Grieve, R., Harrison, D., ... Goldacre, B. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 584(7821), 430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
48. Guzik, T. J., Mohiddin, S. A., Dimarco, A., Patel, V., Savvatis, K., Marelli-Berg, F. M., Madhur, M. S., Tomaszewski, M., Maffia, P., D'Acquisto, F., Nicklin, S. A., Marian, A. J., Nosalski, R., Murray, E. C., Guzik, B., Berry, C., Touyz, R. M., Kreutz, R., Wang, D. W., Bhella, D., ... McInnes, I. B. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular research*, 116(10), 1666–1687. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>

49. Bourgonje, A. R., Abdulle, A. E., Timens, W., Hillebrands, J. L., Navis, G. J., Gordijn, S. J., Bolling, M. C., Dijkstra, G., Voors, A. A., Osterhaus, A. D., van der Voort, P. H., Mulder, D. J., & van Goor, H. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Journal of pathology*, *251*(3), 228–248. <https://doi.org/10.1002/path.5471>
50. Crowley, S. D., & Coffman, T. M. (2012). Recent advances involving the renin-angiotensin system. *Experimental cell research*, *318*(9), 1049–1056. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2012.02.023>
51. Monteil, V., Kwon, H., Prado, P., Hagelkrüys, A., Wimmer, R. A., Stahl, M., Leopoldi, A., Garreta, E., Hurtado Del Pozo, C., Prosper, F., Romero, J. P., Wirnsberger, G., Zhang, H., Slutsky, A. S., Conder, R., Montserrat, N., Mirazimi, A., & Penninger, J. M. (2020). Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell*, *181*(4), 905–913.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.004>
52. Kosinski, C., Zanchi, A., & Wojtuszczyzn, A. (2020). Diabète et infection à COVID-19 [Diabetes and COVID-19 infection]. *Revue medicale suisse*, *16*(692), 939–943.
53. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., Xu, L., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, *180*(7), 934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
54. CDC COVID-19 Response Team (2020). Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, *69*(13), 382–386. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>

55. Hill, M. A., Mantzoros, C., & Sowers, J. R. (2020). Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism: clinical and experimental*, *107*, 154217. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154217>
56. Philips, B. J., Meguer, J. X., Redman, J., & Baker, E. H. (2003). Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. *Intensive care medicine*, *29*(12), 2204–2210. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1961-2>
57. Maddaloni, E., & Buzzetti, R. (2020). Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes/metabolism research and reviews*, *36*(7), e33213321. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3321>
58. Yang, J. K., Lin, S. S., Ji, X. J., & Guo, L. M. (2010). Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta diabetologica*, *47*(3), 193–199. <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
59. Klonoff, D. C., & Umpierrez, G. E. (2020). Letter to the Editor: COVID-19 in patients with diabetes: Risk factors that increase morbidity. *Metabolism: clinical and experimental*, *108*, 154224. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154224>
60. 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. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
61. Apicella, M., Campopiano, M. C., Mantuano, M., Mazoni, L., Coppelli, A., & Del Prato, S. (2020). COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, *8*(9), 782–792. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2)
62. Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *The Journal of infection*, *80*(6), 607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>

63. Robinson, L. E., & van Soeren, M. H. (2004). Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. *AACN clinical issues*, *15*(1), 45–62. <https://doi.org/10.1097/00044067-200401000-00004>
64. Lytvyn K., Mavrutenkov, V., Yakunina O., Chykarenko, Z., Bilokon, O., & Turchyn, M. (2022). Guillain-Barré syndrome as an early complication of a new coronavirus infection SARS-CoV-2 (clinical case). *Medicni Perspektivi*, *27*(3), 181–185. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.266004>
65. Khan, F., Sharma, P., Pandey, S., Sharma, D., V, V., Kumar, N., Shukla, S., Dandu, H., Jain, A., Garg, R. K., & Malhotra, H. S. (2021). COVID-19-associated Guillain-Barre syndrome: Postinfectious alone or neuroinvasive too?. *Journal of medical virology*, *93*(10), 6045–6049. <https://doi.org/10.1002/jmv.27159>
66. Pi-Sunyer X. (2009). The medical risks of obesity. *Postgraduate medicine*, *121*(6), 21–33. <https://doi.org/10.3810/pgm.2009.11.2074>
67. Lighter, J., Phillips, M., Hochman, S., Sterling, S., Johnson, D., Francois, F., & Stachel, A. (2020). Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *71*(15), 896–897. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa415>
68. Simonnet, A., Chetboun, M., Poissy, J., Raverdy, V., Noulette, J., Duhamel, A., Labreuche, J., Mathieu, D., Pattou, F., Jourdain, M., & LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group (2020). High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *28*(7), 1195–1199. <https://doi.org/10.1002/oby.22831>
69. Sattar, N., McInnes, I. B., & McMurray, J. J. V. (2020). Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659>

70. Kass, D. A., Duggal, P., & Cingolani, O. (2020). Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet (London, England)*, 395(10236), 1544–1545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31024-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31024-2)
71. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. (2020). *BMJ (Clinical research ed.)*, 368, m1295. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1295>
72. Vogelmeier, C. F., Criner, G. J., Martinez, F. J., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., Celli, B. R., Chen, R., Decramer, M., Fabbri, L. M., Frith, P., Halpin, D. M., López Varela, M. V., Nishimura, M., Roche, N., Rodriguez-Roisin, R., Sin, D. D., Singh, D., Stockley, R., Vestbo, J., ... Agustí, A. (2017). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(5), 557–582. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>
73. Sajjan U. S. (2013). Susceptibility to viral infections in chronic obstructive pulmonary disease: role of epithelial cells. *Current opinion in pulmonary medicine*, 19(2), 125–132. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32835cef10>
74. Singh, D., Mathioudakis, A. G., & Higham, A. (2022). Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships. *Current opinion in pulmonary medicine*, 28(2), 76–83. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000834>
75. Kim, D., Bresette, C., Liu, Z., & Ku, D. N. (2019). Occlusive thrombosis in arteries. *APL bioengineering*, 3(4), 041502. <https://doi.org/10.1063/1.5115554>
76. Sakao, S., Voelkel, N. F., & Tatsumi, K. (2014). The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 23(133), 350–355. <https://doi.org/10.1183/09059180.00007913>

77. Bogaard H. J. (2017). Hypoxic pulmonary vasoconstriction in COPD-associated pulmonary hypertension: been there, done that?. *The European respiratory journal*, 50(1), 1701191. <https://doi.org/10.1183/13993003.01191-2017>
78. Jalde, F. C., Beckman, M. O., Svensson, A. M., Bell, M., Sköld, M., Strand, F., Nyren, S., & Kistner, A. (2021). Widespread Parenchymal Abnormalities and Pulmonary Embolism on Contrast-Enhanced CT Predict Disease Severity and Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients. *Frontiers in medicine*, 8, 666723. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.666723>
79. Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., Li, W. W., Li, V. W., Mentzer, S. J., & Jonigk, D. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England journal of medicine*, 383(2), 120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
80. Spiezia, L., Boscolo, A., Poletto, F., Cerruti, L., Tiberio, I., Campello, E., Navalesi, P., & Simioni, P. (2020). COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thrombosis and haemostasis*, 120(6), 998–1000. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>
81. Ashitani, J., Mukae, H., Arimura, Y., & Matsukura, S. (2002). Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 41(3), 181–185. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.41.181>
82. Cella, G., Sbarai, A., Mazzaro, G., Vanzo, B., Romano, S., Hoppensteadt, T., & Fareed, J. (2001). Plasma markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied*

<https://doi.org/10.1177/107602960100700304>

83. Wang, C. S., Gao, Y., Kang, K., Fei, D. S., Meng, X. L., Liu, H. T., Luo, Y. P., Yang, W., Dai, Q. Q., Gao, Y., Zhao, M. Y., & Yu, K. J. (2021). Standardization of critical care management of non-critically ill patients with COVID-19. *World journal of clinical cases*, 9(12), 2696–2702. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i12.2696>
84. 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>
85. Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., Ma, K., Xu, D., Yu, H., Wang, H., Wang, T., Guo, W., Chen, J., Ding, C., Zhang, X., Huang, J., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., ... Ning, Q. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 368, m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
86. Kumar, P., Sharma, M., Kulkarni, A., & Rao, P. N. (2020). Pathogenesis of Liver Injury in Coronavirus Disease 2019. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 10(6), 641–642. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.05.006>
87. Lei, F., Liu, Y. M., Zhou, F., Qin, J. J., Zhang, P., Zhu, L., Zhang, X. J., Cai, J., Lin, L., Ouyang, S., Wang, X., Yang, C., Cheng, X., Liu, W., Li, H., Xie, J., Wu, B., Luo, H., Xiao, F., Chen, J., ... Yuan, Y. (2020). Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 72(2), 389–398. <https://doi.org/10.1002/hep.31301>
88. Sidhwani, S. K., Mirza, T., Khatoon, A., Shaikh, F., Khan, R., Shaikh, O. A., & Nashwan, A. J. (2023). Inflammatory markers and COVID-19 disease progression. *Journal of infection and public health*, 16(9), 1386–1391. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.06.018>

89. Pink, I., Raupach, D., Fuge, J., Vonberg, R. P., Hoepfer, M. M., Welte, T., & Rademacher, J. (2021). C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. *Infection*, *49*(5), 935–943. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01615-8>
90. Ghosh, S., & Klein, R. S. (2017). Sex Drives Dimorphic Immune Responses to Viral Infections. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *198*(5), 1782–1790. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601166>
91. Nicoli, F., Solis-Soto, M. T., Paudel, D., Marconi, P., Gavioli, R., Appay, V., & Caputo, A. (2020). Age-related decline of de novo T cell responsiveness as a cause of COVID-19 severity. *GeroScience*, *42*(4), 1015–1019. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00217-w>
92. 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>
93. Witkowski, J. M., Fulop, T., & Bryl, E. (2022). Immunosenescence and COVID-19. *Mechanisms of ageing and development*, *204*, 111672. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111672>
94. Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, *323*(18), 1775–1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
95. Santoro, A., Bientinesi, E., & Monti, D. (2021). Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity?. *Ageing research reviews*, *71*, 101422. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101422>
96. Wenham, C., Smith, J., Morgan, R., & Gender and COVID-19 Working Group (2020). COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. *Lancet (London, England)*, *395*(10227), 846–848. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30526-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30526-2)
97. Kadambari, S., Klenerman, P., & Pollard, A. J. (2020). Why the elderly appear to be more severely affected by COVID-19: The potential role of

- immunosenescence and CMV. *Reviews in medical virology*, 30(5), e2144.
<https://doi.org/10.1002/rmv.2144>
98. Van den Eynde, J., De Vos, K., Van Daalen, K. R., & Oosterlinck, W. (2020). Women and COVID-19: A One-Man Show?. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 596583. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.596583>
99. Zimmerman, M. A., & Sullivan, J. C. (2013). Hypertension: what's sex got to do with it?. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 28(4), 234–244.
<https://doi.org/10.1152/physiol.00013.2013>
100. Furman, D., Hejblum, B. P., Simon, N., Jojic, V., Dekker, C. L., Thiébaud, R., Tibshirani, R. J., & Davis, M. M. (2014). Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(2), 869–874.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1321060111>
101. Rowland, S. P., & O'Brien Bergin, E. (2020). Screening for low testosterone is needed for early identification and treatment of men at high risk of mortality from Covid-19. *Critical care (London, England)*, 24(1), 367.
<https://doi.org/10.1186/s13054-020-03086-z>
102. Taneja V. (2018). Sex Hormones Determine Immune Response. *Frontiers in immunology*, 9, 1931.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01931>
103. Lopez-Ruiz, A., Sartori-Valinotti, J., Yanes, L. L., Iliescu, R., & Reckelhoff, J. F. (2008). Sex differences in control of blood pressure: role of oxidative stress in hypertension in females. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 295(2), H466–H474.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.01232.2007>
104. Mauvais-Jarvis, F., Klein, S. L., & Levin, E. R. (2020). Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19

Outcomes. *Endocrinology*, 161(9), bqaal27.

<https://doi.org/10.1210/endo/bqaa127>

105. Cohen, S., Bigazzi, P. E., & Yoshida, T. (1974). Commentary. Similarities of T cell function in cell-mediated immunity and antibody production. *Cellular immunology*, 12(1), 150–159.
[https://doi.org/10.1016/0008-8749\(74\)90066-5](https://doi.org/10.1016/0008-8749(74)90066-5)
106. Corwin E. J. (2000). Understanding cytokines. Part I: Physiology and mechanism of action. *Biological research for nursing*, 2(1), 30–40.
<https://doi.org/10.1177/109980040000200104>
107. Tsioumpekou, M., Krijgsman, D., Leusen, J. H. W., & Olofsen, P. A. (2023). The Role of Cytokines in Neutrophil Development, Tissue Homing, Function and Plasticity in Health and Disease. *Cells*, 12(15), 1981.
<https://doi.org/10.3390/cells12151981>
108. Dinarello C. A. (2007). Historical insights into cytokines. *European journal of immunology*, 37 Suppl 1(Suppl 1), S34–S45.
<https://doi.org/10.1002/eji.200737772>
109. Wickenhauser, C., & Thiele, J. (1995). Zytokine und Hämatopoese [Cytokines and hematopoiesis]. *Der Pathologe*, 16(3), 181–191.
<https://doi.org/10.1007/s002920050089>
110. Rose-John S. (2020). Interleukin-6 signalling in health and disease. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-1013.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.26058.1>
111. Kishimoto T. (2005). Interleukin-6: from basic science to medicine--40 years in immunology. *Annual review of immunology*, 23, 1–21.
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115806>
112. Kishimoto, T., & Ishizaka, K. (1971). Regulation of antibody response in vitro. Suppression of secondary response by anti-immunoglobulin heavy chains. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 107(6), 1567–1575.

113. Kumari, N., Dwarakanath, B. S., Das, A., & Bhatt, A. N. (2016). Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 37(9), 11553–11572. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5098-7>
114. Vatansever, H. S., & Becer, E. (2020). Relationship between IL-6 and COVID-19: to be considered during treatment. *Future Virology*, 10.2217/fvl-2020-0168. <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0168>
115. Fattori, E., Cappelletti, M., Costa, P., Sellitto, C., Cantoni, L., Carelli, M., Faggioni, R., Fantuzzi, G., Ghezzi, P., & Poli, V. (1994). Defective inflammatory response in interleukin 6-deficient mice. *The Journal of experimental medicine*, 180(4), 1243–1250. <https://doi.org/10.1084/jem.180.4.1243>
116. Stüber, F., Wrigge, H., Schroeder, S., Wetegrove, S., Zinserling, J., Hoeft, A., & Putensen, C. (2002). Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive care medicine*, 28(7), 834–841. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1321-7>
117. Parsons, P. E., Eisner, M. D., Thompson, B. T., Matthay, M. A., Ancukiewicz, M., Bernard, G. R., Wheeler, A. P., & NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network (2005). Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Critical care medicine*, 33(1), 1–232. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000149854.61192.dc>
118. McElvaney, O. J., Curley, G. F., Rose-John, S., & McElvaney, N. G. (2021). Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness. *The Lancet. Respiratory medicine*, 9(6), 643–654. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00103-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00103-X)
119. Dienz, O., Rud, J. G., Eaton, S. M., Lanthier, P. A., Burg, E., Drew, A., Bunn, J., Suratt, B. T., Haynes, L., & Rincon, M. (2012). Essential role of IL-6

- in protection against H1N1 influenza virus by promoting neutrophil survival in the lung. *Mucosal immunology*, 5(3), 258–266. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.2>
120. Cush, S. S., Reynoso, G. V., Kamenyeva, O., Bennink, J. R., Yewdell, J. W., & Hickman, H. D. (2016). Locally Produced IL-10 Limits Cutaneous Vaccinia Virus Spread. *PLoS pathogens*, 12(3), e1005493. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005493>
121. Jiang, L., Yao, S., Huang, S., Wright, J., Braciale, T. J., & Sun, J. (2016). Type I IFN signaling facilitates the development of IL-10-producing effector CD8⁺ T cells during murine influenza virus infection. *European journal of immunology*, 46(12), 2778–2788. <https://doi.org/10.1002/eji.201646548>
122. Couper, K. N., Blount, D. G., & Riley, E. M. (2008). IL-10: the master regulator of immunity to infection. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 180(9), 5771–5777. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.9.5771>
123. Wei, W., Zhao, Y., Zhang, Y., Jin, H., & Shou, S. (2022). The role of IL-10 in kidney disease. *International immunopharmacology*, 108, 108917. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108917>
124. Wan, X., Huang, W. J., Chen, W., Xie, H. G., Wei, P., Chen, X., & Cao, C. C. (2014). IL-10 deficiency increases renal ischemia-reperfusion injury. *Nephron. Experimental nephrology*, 128(1-2), 37–45. <https://doi.org/10.1159/000366130>
125. Pérez Fernández, R., & Kaski, J. C. (2002). Interleucina-10 y enfermedad coronaria [Interleukin-10 and coronary disease]. *Revista española de cardiología*, 55(7), 738–750. [https://doi.org/10.1016/s0300-8932\(02\)76693-1](https://doi.org/10.1016/s0300-8932(02)76693-1)
126. de Freitas, R. A., Lima, V. V., Bomfim, G. F., & Giachini, F. R. C. (2022). Interleukin-10 in the Vasculature: Pathophysiological Implications. *Current vascular pharmacology*, 20(3), 230–243. <https://doi.org/10.2174/1570161120666211227143459>

127. Fayad, L., Keating, M. J., Reuben, J. M., O'Brien, S., Lee, B. N., Lerner, S., & Kurzrock, R. (2001). Interleukin-6 and interleukin-10 levels in chronic lymphocytic leukemia: correlation with phenotypic characteristics and outcome. *Blood*, 97(1), 256–263. <https://doi.org/10.1182/blood.v97.1.256>
128. Berry, P. A., Antoniades, C. G., Hussain, M. J., McPhail, M. J., Bernal, W., Vergani, D., & Wendon, J. A. (2010). Admission levels and early changes in serum interleukin-10 are predictive of poor outcome in acute liver failure and decompensated cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 30(5), 733–740. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02219.x>
129. Nylén, S., & Sacks, D. (2007). Interleukin-10 and the pathogenesis of human visceral leishmaniasis. *Trends in immunology*, 28(9), 378–384. <https://doi.org/10.1016/j.it.2007.07.004>
130. Blackburn, S. D., & Wherry, E. J. (2007). IL-10, T cell exhaustion and viral persistence. *Trends in microbiology*, 15(4), 143–146. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2007.02.006>
131. Naghashpour, M., Ghiassian, H., Mobarak, S., Adelipour, M., Piri, M., Seyedtabib, M., & Golabi, S. (2022). Profiling serum levels of glutathione reductase and interleukin-10 in positive and negative-PCR COVID-19 outpatients: A comparative study from southwestern Iran. *Journal of medical virology*, 94(4), 1457–1464. <https://doi.org/10.1002/jmv.27464>
132. Lauw, F. N., Pajkrt, D., Hack, C. E., Kurimoto, M., van Deventer, S. J., & van der Poll, T. (2000). Proinflammatory effects of IL-10 during human endotoxemia. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 165(5), 2783–2789. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.5.2783>
133. Naing, A., Papadopoulos, K. P., Autio, K. A., Ott, P. A., Patel, M. R., Wong, D. J., Falchook, G. S., Pant, S., Whiteside, M., Rasco, D. R., Mumm, J. B., Chan, I. H., Bendell, J. C., Bauer, T. M., Colen, R. R., Hong, D. S., Van Vlasselaer, P., Tannir, N. M., Oft, M., & Infante, J. R. (2016). Safety,

- Antitumor Activity, and Immune Activation of Pegylated Recombinant Human Interleukin-10 (AM0010) in Patients With Advanced Solid Tumors. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(29), 3562–3569. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.1106>
134. Tsuchiya, K., Ikeda, T., Batmunkh, B., Chojookhuu, N., Ishizaki, H., Hotokezaka, M., Hishikawa, Y., & Nanashima, A. (2017). Frequency of CD4+CD161+ T Cell and Interleukin-10 Expression in Inflammatory Bowel Diseases. *Acta histochemica et cytochemica*, 50(1), 21–28. <https://doi.org/10.1267/ahc.16035>
135. McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., & Bridgewood, C. (2020). The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity reviews*, 19(6), 102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
136. Wang, Y., & Perlman, S. (2022). COVID-19: Inflammatory Profile. *Annual review of medicine*, 73, 65–80. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042220-012417>
137. Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., & Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(4), 420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
138. Otsuka, R., & Seino, K. I. (2020). Macrophage activation syndrome and COVID-19. *Inflammation and regeneration*, 40, 19. <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00131-w>
139. Halim, C., Mirza, A. F., & Sari, M. I. (2022). The Association between TNF- α , IL-6, and Vitamin D Levels and COVID-19 Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 11(2), 195. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020195>

140. Tian, W., Jiang, W., Yao, J., Nicholson, C. J., Li, R. H., Sigursslid, H. H., Wooster, L., Rotter, J. I., Guo, X., & Malhotra, R. (2020). Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*, 92(10), 1875–1883. <https://doi.org/10.1002/jmv.26050>
141. Sanyaolu, A., Okorie, C., Marinkovic, A., Patidar, R., Younis, K., Desai, P., Hosein, Z., Padda, I., Mangat, J., & Altaf, M. (2020). Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN comprehensive clinical medicine*, 2(8), 1069–1076. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00363-4>
142. 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>
143. Talwar, D., Kumar, S., Acharya, S., Raisinghani, N., Madaan, S., Hulkoti, V., Akhilesh, A., Khanna, S., Shah, D., & Nimkar, S. (2022). Interleukin 6 and Its Correlation with COVID-19 in Terms of Outcomes in an Intensive Care Unit of a Rural Hospital: A Cross-sectional Study. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 26(1), 39–42. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24075>
144. Литвин, К. Ю., & Білоконь, О. О. (2023). Чинники, які асоційовані з варіабельністю рівня інтерлейкіну-6 у пацієнтів із COVID-19. *Інфекційні хвороби*, (2), 9–14. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2023.2.14097>
145. Story M. J. (2021). Essential sufficiency of zinc, ω-3 polyunsaturated fatty acids, vitamin D and magnesium for prevention and treatment of COVID-19, diabetes, cardiovascular diseases, lung diseases and cancer. *Biochimie*, 187,94–109. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.05.013>
146. Gubernatorova, E. O., Gorshkova, E. A., Polinova, A. I., & Drutskaya, M. S. (2020). IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-

2. *Cytokine & growth factor reviews*, 53, 13–24.
<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.009>

147. Islam, H., Chamberlain, T. C., Mui, A. L., & Little, J. P. (2021). Elevated Interleukin-10 Levels in COVID-19: Potentiation of Pro-Inflammatory Responses or Impaired Anti-Inflammatory Action?. *Frontiers in immunology*, 12, 677008. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.677008>
148. Jing, X., Xu, M., Song, D., Yue, T., Wang, Y., Zhang, P., Zhong, Y., Zhang, M., Lam, T. T., Faria, N. R., De Clercq, E., & Li, G. (2022). Association between inflammatory cytokines and anti-SARS-CoV-2 antibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Immunity & ageing : I & A*, 19(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12979-022-00271-2>
149. Pieczyńska, J., Płaczkowska, S., Pawlik-Sobecka, L., Kokot, I., Sozański, R., & Grajeta, H. (2020). Association of Dietary Inflammatory Index with Serum IL-6, IL-10, and CRP Concentration during Pregnancy. *Nutrients*, 12(9), 2789. <https://doi.org/10.3390/nu12092789>
150. Chen, L., Liu, H. G., Liu, W., Liu, J., Liu, K., Shang, J., Deng, Y., & Wei, S. (2020). *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*, 43(0), E005. Advance online publication. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005>
151. Alfadda, A. A., Siddiqui, K., Rafiullah, M., AlKhowaiter, M., Alotaibi, N., Alzahrani, M., Binkhamis, K., Youssef, A. M., Altalhi, H., Almaghlouth, I., Alarifi, M., Albanyan, S., Alosaimi, M. F., Isnani, A., Nawaz, S. S., & Alayed, K. (2023). Early Cytokine Signatures of Hospitalized Mild and Severe COVID-19 Patients: A Prospective Observational Study. *Journal of inflammation research*, 16, 2631–2643. <https://doi.org/10.2147/JIR.S408663>
152. Yudhawati, R., Sakina, S., & Fitriah, M. (2022). Interleukin-1 β and Interleukin-10 Profiles and Ratio in Serum of COVID-19 Patients and Correlation with COVID-19 Severity: A Time Series Study. *International*

- journal of general medicine*, 15, 8043–8054.
<https://doi.org/10.2147/IJGM.S381404>
153. Zu, Z. Y., Jiang, M. D., Xu, P. P., Chen, W., Ni, Q. Q., Lu, G. M., & Zhang, L. J. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*, 296(2), E15–E25.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020200490>
154. Möhlenkamp, S., & Thiele, H. (2020). Ventilation of COVID-19 patients in intensive care units. Beatmung von COVID-19-Patienten auf Intensivstationen. *Herz*, 45(4), 329–331. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04923-1>
155. Velavan, T. P., & Meyer, C. G. (2020). The COVID-19 epidemic. *Tropical medicine & international health : TM & IH*, 25(3), 278–280. <https://doi.org/10.1111/tmi.13383>
156. Falsey, A. R., Becker, K. L., Swinburne, A. J., Nysten, E. S., Formica, M. A., Hennessey, P. A., Criddle, M. M., Peterson, D. R., Baran, A., & Walsh, E. E. (2013). Bacterial complications of respiratory tract viral illness: a comprehensive evaluation. *The Journal of infectious diseases*, 208(3), 432–441. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit190>
157. Šimundić AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC*. 2009;19(4):203-11.
158. Wilson, R., Dowling, R. B., & Jackson, A. D. (1996). The biology of bacterial colonization and invasion of the respiratory mucosa. *The European respiratory journal*, 9(7), 1523–1530.
<https://doi.org/10.1183/09031936.96.09071523>
159. Nakamura, S., Davis, K. M., & Weiser, J. N. (2011). Synergistic stimulation of type I interferons during influenza virus coinfection promotes *Streptococcus pneumoniae* colonization in mice. *The Journal of clinical investigation*, 121(9), 3657–3665. <https://doi.org/10.1172/JCI57762>

160. Bakaletz L. O. (2017). Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Current opinion in microbiology*, 35, 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.11.003>
161. Zahariadis, G., Gooley, T. A., Ryall, P., Hutchinson, C., Latchford, M. I., Fearon, M. A., Jamieson, F. B., Richardson, S., Kuschak, T., & Mederski, B. (2006). Risk of ruling out severe acute respiratory syndrome by ruling in another diagnosis: variable incidence of atypical bacteria coinfection based on diagnostic assays. *Canadian respiratory journal*, 13(1), 17–22. <https://doi.org/10.1155/2006/862797>
162. Rynda-Apple, A., Robinson, K. M., & Alcorn, J. F. (2015). Influenza and Bacterial Superinfection: Illuminating the Immunologic Mechanisms of Disease. *Infection and immunity*, 83(10), 3764–3770. <https://doi.org/10.1128/IAI.00298-15>
163. Morris, D. E., Cleary, D. W., & Clarke, S. C. (2017). Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. *Frontiers in microbiology*, 8, 1041. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01041>
164. Wilder-Smith, A., Telesman, M. D., Heng, B. H., Earnest, A., Ling, A. E., & Leo, Y. S. (2005). Asymptomatic SARS coronavirus infection among healthcare workers, Singapore. *Emerging infectious diseases*, 11(7), 1142–1145. <https://doi.org/10.3201/eid1107.041165>
165. Memish, Z. A., Perlman, S., Van Kerkhove, M. D., & Zumla, A. (2020). Middle East respiratory syndrome. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1063–1077. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33221-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33221-0)
166. Fu, Y., Yang, Q., Xu, M., Kong, H., Chen, H., Fu, Y., Yao, Y., Zhou, H., & Zhou, J. (2020). Secondary Bacterial Infections in Critical Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open forum infectious diseases*, 7(6), ofaa220. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa220>
167. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020).

- Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
168. Bengoechea, J. A., & Bamford, C. G. (2020). SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19?. *EMBO molecular medicine*, 12(7), e12560. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012560>
169. Abu-Rub, L. I., Abdelrahman, H. A., Johar, A. A., Alhussain, H. A., Hadi, H. A., & Eltai, N. O. (2021). Antibiotics Prescribing in Intensive Care Settings during the COVID-19 Era: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(8), 935. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080935>
170. Shafran, N., Shafran, I., Ben-Zvi, H., Sofer, S., Sheena, L., Krause, I., Shlomai, A., Goldberg, E., & Sklan, E. H. (2021). Secondary bacterial infection in COVID-19 patients is a stronger predictor for death compared to influenza patients. *Scientific reports*, 11(1), 12703. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92220-0>
171. Agaba, P., Tumukunde, J., Tindimwebwa, J. V. B., & Kwizera, A. (2017). Nosocomial bacterial infections and their antimicrobial susceptibility patterns among patients in Ugandan intensive care units: a cross sectional study. *BMC research notes*, 10(1), 349. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2695-5>
172. Литвин, К. Ю., Білоконь, О. О., & Чемерис, О. Л. (2024). Особливості мікробного складу мокротиння у госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною хворобою-19 і пневмонією у віковому аспекті. *Інфекційні хвороби*, (1), 14–20. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.1.14410>
173. Lim, S., Bae, J. H., Kwon, H. S., & Nauck, M. A. (2021). COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature*

- reviews. *Endocrinology*, 17(1), 11–30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
174. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації “Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об’єкта дослідження.” Офіційний веб-портал парламенту України 2008. https://zakon.rada.gov.ua/go/990_005 (accessed September 8, 2021)
175. Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19) [Інтернет]. Офіційний вебпортал парламенту України. 2022 [оновлено 16 листопада 2022, цитовано 12 червня 2023]. Доступно за: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0722282-20#Text>
176. Наказ Міністерства охорони здоров’я України 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров’я України від 22 лютого 2022 року № 358). Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». 2022 [оновлено 7 лютого 2022; цитовано 12 червня 2023. Доступно за: https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2022/02/2020_762_protokol_covid_19.pdf.
177. Zhang, S., Yang, Z., Chen, Z. L., Yue, S. J., Zhang, S., & Tang, Y. P. (2022). Why does COVID-19 continue to spread despite mass vaccination?. *Frontiers in public health*, 10, 938108. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.938108>
178. Chen, H. F., Wang, W. J., Chen, C. Y., Chang, W. C., Hsueh, P. R., Peng, S. L., Wu, C. S., Chen, Y., Huang, H. Y., Shen, W. J., Wang, S. C., & Hung, M. C. (2023). The natural tannins oligomeric proanthocyanidins and punicalagin are potent inhibitors of infection by SARS-CoV-2. *eLife*, 12, e84899. <https://doi.org/10.7554/eLife.84899>
179. Bergqvist, R., Ahlqvist, V. H., Lundberg, M., Hergens, M. P., Sundström, J., Bell, M., & Magnusson, C. (2021). HMG-CoA reductase inhibitors and COVID-19 mortality in Stockholm, Sweden: A registry-based

- cohort study. *PLoS medicine*, 18(10), e1003820.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003820>
180. Grifoni, A., Alonzi, T., Alter, G., Noonan, D. M., Landay, A. L., Albini, A., & Goletti, D. (2023). Impact of aging on immunity in the context of COVID-19, HIV, and tuberculosis. *Frontiers in immunology*, 14, 1146704.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1146704>
181. Guan, W. J., Liang, W. H., Zhao, Y., Liang, H. R., Chen, Z. S., Li, Y. M., Liu, X. Q., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Ou, C. Q., Li, L., Chen, P. Y., Sang, L., Wang, W., Li, J. F., Li, C. C., Ou, L. M., Cheng, B., Xiong, S., ... China Medical Treatment Expert Group for COVID-19 (2020). Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *The European respiratory journal*, 55(5), 2000547.
<https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
182. Deng, G., Yin, M., Chen, X., & Zeng, F. (2020). Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Critical care (London, England)*, 24(1), 179. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02902-w>
183. Zhong, L., Wu, Y., Gao, J., Zhang, J., Xie, Q., He, H., Ji, J., Liu, Z., Wang, C., & Liu, Z. (2021). Effects of hypertension on the outcomes of COVID-19: a multicentre retrospective cohort study. *Annals of medicine*, 53(1), 770–776. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1931957>
184. Kulkarni, S., Jenner, B. L., & Wilkinson, I. (2020). COVID-19 and hypertension. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS*, 21(2), 1470320320927851. <https://doi.org/10.1177/1470320320927851>
185. Gregory, J. M., Slaughter, J. C., Duffus, S. H., Smith, T. J., LeStourgeon, L. M., Jaser, S. S., McCoy, A. B., Luther, J. M., Giovannetti, E. R., Boeder, S., Pettus, J. H., & Moore, D. J. (2021). COVID-19 Severity Is Tripled in the Diabetes Community: A Prospective Analysis of the Pandemic's Impact in

- Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes care*, 44(2), 526–532. <https://doi.org/10.2337/dc20-2260>
186. Tian, W., Jiang, W., Yao, J., Nicholson, C. J., Li, R. H., Sigursslid, H. H., Wooster, L., Rotter, J. I., Guo, X., & Malhotra, R. (2020). Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*, 92(10), 1875–1883. <https://doi.org/10.1002/jmv.26050>
187. Ortega, E., Corcoy, R., Gratacòs, M., Cos Claramunt, F. X., Mata-Cases, M., Puig-Treserra, R., Real, J., Vlachos, B., Castelblanco, E., Domingo, P., Khunti, K., Franch-Nadal, J., & Mauricio, D. (2021). Risk factors for severe outcomes in people with diabetes hospitalised for COVID-19: a cross-sectional database study. *BMJ open*, 11(7), e051237. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051237>
188. Sawadogo, W., Tsegaye, M., Gizaw, A., & Adera, T. (2022). Overweight and obesity as risk factors for COVID-19-associated hospitalisations and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ nutrition, prevention & health*, 5(1), 10–18. <https://doi.org/10.1136/bmjnph-2021-000375>
189. Singh, R., Rathore, S. S., Khan, H., Karale, S., Chawla, Y., Iqbal, K., Bhurwal, A., Tekin, A., Jain, N., Mehra, I., Anand, S., Reddy, S., Sharma, N., Sidhu, G. S., Panagopoulos, A., Pattan, V., Kashyap, R., & Bansal, V. (2022). Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Frontiers in endocrinology*, 13, 780872. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.780872>
190. Khalid, A. M. A. M., Suliman, A. M., Abdallah, E. I., Abakar, M. A. A., Elbasheir, M. M., Muddathir, A. M., Aldakheel, F. M., Bin Shaya, A. S., Alfahed, A., Alharthi, N. S., Aloraini, G. S., Alenazi, M. M., & Waggiallah, H. A. (2022). Influence of COVID-19 on lymphocyte and platelet parameters among patients admitted to intensive care unit and emergency. *European*

- review for medical and pharmacological sciences*, 26(7), 2579–2585.
https://doi.org/10.26355/eurrev_202204_28495
191. Lüke, F., Orsó, E., Kirsten, J., Poeck, H., Grube, M., Wolff, D., Burkhardt, R., Lunz, D., Lubnow, M., Schmidt, B., Hitzenbichler, F., Hanses, F., Salzberger, B., Evert, M., Herr, W., Brochhausen, C., Pukrop, T., Reichle, A., & Heudobler, D. (2020). Coronavirus disease 2019 induces multi-lineage, morphologic changes in peripheral blood cells. *EJHaem*, 1(1), 376–383.
<https://doi.org/10.1002/jha2.44>
192. Aziz, M., Fatima, R., & Assaly, R. (2020). Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *Journal of medical virology*, 92(11), 2283–2285. <https://doi.org/10.1002/jmv.25948>
193. Gubernatorova, E. O., Gorshkova, E. A., Polinova, A. I., & Drutskaya, M. S. (2020). IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine & growth factor reviews*, 53, 13–24.
<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.009>
194. Coomes, E. A., & Haghbayan, H. (2020). Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in medical virology*, 30(6), 1–9.
<https://doi.org/10.1002/rmv.2141>
195. 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., ... Gnjatic, 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>
196. Wei, J., Xu, H., Davies, J. L., & Hemmings, G. P. (1992). Increase of plasma IL-6 concentration with age in healthy subjects. *Life sciences*, 51(25), 1953–1956. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(92\)90112-3](https://doi.org/10.1016/0024-3205(92)90112-3)

197. Ferrucci, L., Corsi, A., Lauretani, F., Bandinelli, S., Bartali, B., Taub, D. D., Guralnik, J. M., & Longo, D. L. (2005). The origins of age-related proinflammatory state. *Blood*, *105*(6), 2294–2299. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2599>
198. Hotamisligil G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, *444*(7121), 860–867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>
199. Chae, C. U., Lee, R. T., Rifai, N., & Ridker, P. M. (2001). Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, *38*(3), 399–403. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.38.3.399>
200. Sabaka, P., Koščálová, A., Straka, I., Hodosy, J., Lipták, R., Kmotorková, B., Kachlíková, M., & Kušnírová, A. (2021). Role of interleukin 6 as a predictive factor for a severe course of Covid-19: retrospective data analysis of patients from a long-term care facility during Covid-19 outbreak. *BMC infectious diseases*, *21*(1), 308. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05945-8>
201. Akbari, M., & Hassan-Zadeh, V. (2018). IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology*, *26*(3), 685–698. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0458-0>
202. Wang L. (2020). C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Medicine et maladies infectieuses*, *50*(4), 332–334. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.007>
203. Lu, L., Zhang, H., Dauphars, D. J., & He, Y. W. (2021). A Potential Role of Interleukin 10 in COVID-19 Pathogenesis. *Trends in immunology*, *42*(1), 3–5. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.012>
204. Elshazli, R. M., Toraih, E. A., Elgaml, A., El-Mowafy, M., El-Mesery, M., Amin, M. N., Hussein, M. H., Killackey, M. T., Fawzy, M. S., & Kandil, E. (2020). Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238160>

205. 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>
206. Lu, L., Zhang, H., Zhan, M., Jiang, J., Yin, H., Dauphars, D. J., Li, S. Y., Li, Y., & He, Y. W. (2020). Preventing Mortality in COVID-19 Patients: Which Cytokine to Target in a Raging Storm?. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 677. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00677>
207. Li, H., Liu, L., Zhang, D., Xu, J., Dai, H., Tang, N., Su, X., & Cao, B. (2020). SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet (London, England)*, 395(10235), 1517–1520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
208. Naz, S., Shafique, N., Sharif, S., Manzoor, F., Saifi, S. Z., Firasat, S., & Kaul, H. (2020). Association of Interleukin 10 (IL-10) Gene with Type 2 Diabetes Mellitus by Single Nucleotide Polymorphism of Its Promotor Region G/A 1082. *Critical reviews in eukaryotic gene expression*, 30(4), 285–289. <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020030714>
209. Gunnnett, C. A., Heistad, D. D., & Faraci, F. M. (2002). Interleukin-10 protects nitric oxide-dependent relaxation during diabetes: role of superoxide. *Diabetes*, 51(6), 1931–1937. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.6.1931>
210. Albini, A., Di Guardo, G., Noonan, D. M., & Lombardo, M. (2020). The SARS-CoV-2 receptor, ACE-2, is expressed on many different cell types: implications for ACE-inhibitor- and angiotensin II receptor blocker-based cardiovascular therapies. *Internal and emergency medicine*, 15(5), 759–766. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02364-6>
211. 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>
212. Singh, P., Castillo, A., Islam, M. T., & Majid, D. S. A. (2017). Evidence for Prohypertensive, Proinflammatory Effect of Interleukin-10 During Chronic High Salt Intake in the Condition of Elevated Angiotensin II Level. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 70(4), 839–845. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09401>
213. Li, Q., Xu, W., Li, W. X., Huang, C. L., & Chen, L. (2020). Dynamics of cytokines and lymphocyte subsets associated with the poor prognosis of severe COVID-19. *European review for medical and pharmacological sciences*, 24(23), 1253612544. https://doi.org/10.26355/eurev_202012_24051
214. 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>
215. Moreno-Torres, V., de Mendoza, C., de la Fuente, S., Sánchez, E., Martínez-Urbistondo, M., Herráiz, J., Gutiérrez, A., Gutiérrez, Á., Hernández, C., Callejas, A., Maínez, C., Royuela, A., Cuervas-Mons, V., & Puerta de Hierro COVID-19 working group (2022). Bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19. *Internal and emergency medicine*, 17(2), 431–438. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02824-7>
216. Rawson, T. M., Moore, L. S. P., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., Satta, G., Cooke, G., & Holmes, A. (2020). Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(9), 2459–2468. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
217. Chong, W. H., Saha, B. K., Ananthkrishnan Ramani, & Chopra, A. (2021). State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients

- with COVID-19 pneumonia. *Infection*, 49(4), 591–605.
<https://doi.org/10.1007/s15010-021-01602-z>
218. Loh, J. T., & Lam, K. P. (2023). Fungal infections: Immune defense, immunotherapies and vaccines. *Advanced drug delivery reviews*, 196, 114775.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114775>
219. Parums D. V. (2022). Editorial: The World Health Organization (WHO) Fungal Priority Pathogens List in Response to Emerging Fungal Pathogens During the COVID-19 Pandemic. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 28, e939088.
<https://doi.org/10.12659/MSM.939088>
220. Petrie, A., & Sabin, C. (2020). *Medical statistics at a glance* (4th ed.). Wiley-Blackwell.
221. Van Ancum, J. M., Tuttle, C. S. L., Koopman, R., Pijnappels, M., Meskers, C. G. M., Paul, S. K., Lim, W. K., Reijniere, E. M., Lynch, G. S., & Maier, A. B. (2022). Albumin and C-reactive protein relate to functional and body composition parameters in patients admitted to geriatric rehabilitation after acute hospitalization: findings from the RESORT cohort. *European geriatric medicine*, 13(3), 623–632. <https://doi.org/10.1007/s41999-022-00625-5>
222. Sudhakar, M., Winfred, S. B., Meiyazhagan, G., & Venkatachalam, D. P. (2022). Mechanisms contributing to adverse outcomes of COVID-19 in obesity. *Molecular and cellular biochemistry*, 477(4), 1155–1193.
<https://doi.org/10.1007/s11010-022-04356-w>
223. Barnes, T. C., Anderson, M. E., & Moots, R. J. (2011). The many faces of interleukin-6: the role of IL-6 in inflammation, vasculopathy, and fibrosis in systemic sclerosis. *International journal of rheumatology*, 2011, 721608.
<https://doi.org/10.1155/2011/721608>
224. Zanza, C., Romenskaya, T., Manetti, A. C., Franceschi, F., La Russa, R., Bertozzi, G., Maiese, A., Savioli, G., Volonnino, G., & Longhitano, Y. (2022).

- Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(2), 144. <https://doi.org/10.3390/medicina58020144>
225. Білоконь О.О, Литвин К.Ю. Чинники ризику госпітальної летальності пацієнтів з COVID-19. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2023;1:44- 50. <https://doi.org/10.30978/TB2023-1-44>
226. Nikkhoo, B., Mohammadi, M., Hasani, S., Sigari, N., Borhani, A., Ramezani, C., Charajoo, A., Badri, S., Rostami, F., Etemadi, M., & Rahmani, K. (2023). Elevated interleukin (IL)-6 as a predictor of disease severity among Covid-19 patients: a prospective cohort study. *BMC infectious diseases*, 23(1), 311. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08294-w>
227. Zahornacky, O., Porubčín, Š., Rovnakova, A., & Jarcuska, P. (2023). Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with Recent Infection with COVID-19. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(5), 983. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050983>
228. Zhang, C., Wu, Z., Li, J. W., Zhao, H., & Wang, G. Q. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International journal of antimicrobial agents*, 55(5), 105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>
229. Hariyanto, T. I., Rizki, N. A., & Kurniawan, A. (2021). Anosmia/Hyposmia is a Good Predictor of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection: A Meta-Analysis. *International archives of otorhinolaryngology*, 25(1), e170–e174. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1719120>
230. Kaye, A. D., Cornett, E. M., Brondeel, K. C., Lerner, Z. I., Knight, H. E., Erwin, A., Charipova, K., Gress, K. L., Urits, I., Urman, R. D., Fox, C. J., & Kevil, C. G. (2021). Biology of COVID-19 and related viruses: Epidemiology, signs, symptoms, diagnosis, and treatment. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 35(3), 269–292. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.12.003>

231. Hasanvand A. (2022). COVID-19 and the role of cytokines in this disease. *Inflammopharmacology*, 30(3), 789798. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-00992-2>
232. Білоконь О.О, Литвин К.Ю. Оцінка рівня сироваткового інтерлейкіну-10 залежно від демографічних та загальних клініко-лабораторних характеристик коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція*. 2024;1:21- 27. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-21>
233. Alshammary, A. F., Alsughayyir, J. M., Alharbi, K. K., Al-Sulaiman, A. M., Alshammary, H. F., & Alshammary, H. F. (2022). T-Cell Subsets and Interleukin-10 Levels Are Predictors of Severity and Mortality in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*, 9, 852749. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.852749>
234. Dayaramani, C., De Leon, J., & Reiss, A. B. (2021). Cardiovascular Disease Complicating COVID-19 in the Elderly. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(8), 833. <https://doi.org/10.3390/medicina57080833>
235. Aslanbeigi, F., Rahimi, H., Malekipour, A., Pahlevani, H., Najafizadeh, M., Ehteram, H., Izadpanah, F., & Haddad Kashani, H. (2023). Association between hypertension and clinical outcomes in COVID-19 patients: a case-controlled study. *Annals of medicine and surgery (2012)*, 85(7), 3258–3263. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000391>
236. Wilson C. (2022). Is covid-19 causing diabetes?. *New scientist (1971)*, 254(3383), 14. [https://doi.org/10.1016/S0262-4079\(22\)00688-1](https://doi.org/10.1016/S0262-4079(22)00688-1)

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні наукові розділи дисертації:

1. 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>
2. Білоконь О.О, Литвин К.Ю. Чинники ризику госпітальної летальності пацієнтів з COVID-19. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2023;1:44- 50. <https://doi.org/10.30978/TB2023-1-44>
1. Lytvyn, . K., Mavrutenkov, V. ., Yakunina O. ., Chykarenko, Z., Bilokon, O., & Turchyn, M. . (2022). Guillain-Barré syndrome as an early complication of a new coronavirus infection SARS-CoV-2 (clinical case). *Medicni Perspektivi*, 27(3), 181–185. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.266004>
2. Литвин, К. Ю., & Білоконь, О. О. (2023). Чинники, які асоційовані з варіабельністю рівня інтерлейкіну-6 у пацієнтів із COVID-19. *Інфекційні хвороби*, (2), 9–14. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2023.2.14097>
3. Литвин, К. Ю., Білоконь, О. О., & Чемерис, О. Л. (2024). Особливості мікробного складу мокротиння у госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною хворобою-19 і пневмонією у віковому аспекті. *Інфекційні хвороби*, (1), 14–20. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.1.14410>
4. Білоконь ОО, Литвин КЮ. Оцінка рівня сироваткового інтерлейкіну-10 залежно від демографічних та загальних клініко-лабораторних характеристик коронавірусної хвороби -19 у госпіталізованих пацієнтів. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція*. 2024;1:21- 27. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-21>

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Білоконь О.О., Литвин К.Ю., Чемерис О.Л. Стендова доповідь: «Особливості мікробіоти мокротиння літніх пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19 та пневмонією». П'ята науково-практична конференція з міжнародною участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні», 16 – 17.03.2022 р., м. Одеса. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).*
2. Литвин К.Ю., Самойленко В.О., Якуніна О.М., Білоконь О.О. Тези: «Аналіз резистентності до антибіотиків та антимікотиків мікрофлори респіраторного тракту у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19), ускладнену пневмонією». Журнал *Медицина невідкладних станів.* – 2022. - Т.18, № 4 - С. 79-80. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів).*
3. Білоконь О.О., Литвин К.Ю. Стендова доповідь: "Предиктори госпітальної летальності у пацієнтів з коронавірусною хворобою - 19". Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція "Респіраторні читання 2023", 16.03.2023 р., м. Дніпро. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).*
4. К.Ю. Литвин, О.О. Білоконь, М.О. Турчин, Серьоженко Ю.А. Стендова доповідь: "COVID-19 у людей, які живуть з ВІЛ: аналіз клінічних випадків". Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція «Респіраторні читання 2022», «Школа COVID- 2022», 02 – 03.02.2022 р., м. Дніпро. *(Особистий внесок – аналіз літературних*

джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).

5. О.О. Білоконь, К.Ю. Литвин. Усна доповідь: «Бактеріальна та мікотична ко-інфекція респіраторного тракту у госпіталізованих хворих на COVID-19 та пневмонію: проблема формування резистентності до антимікробного лікування». Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасний світ та інфекційні хвороби. Медицина подорожей», м. Київ, 22 – 23. 06. 2022 р. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів).*
6. О.О. Білоконь, К.Ю. Литвин. Усна доповідь: «Асоціації сироваткового вмісту інтерлейкінів 6 та 10 з певними демографічними та клініко-лабораторними характеристиками у пацієнтів в гостру фазу COVID-19». Медичний форум з міжнародною участю «Сучасні інфекційні захворювання. Виклики сьогодення», м. Київ, 07 – 08. 09. 2023 р. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів).*
7. О.О. Білоконь, К.Ю. Литвин, М.О. Турчин. Стендова доповідь: «Чинники, з якими асоціюється варіабельність вмісту ІЛ-6 у пацієнтів з коронавірусною хворобою». Науково-практична конференція «Інфекційні та паразитарні хвороби: загрози, актуальні питання діагностики та терапії, невідкладні стани», м. Ужгород, 04 – 05. 05. 2023 р. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів).*
8. О.О. Білоконь. Стендова доповідь: «Плейотропність інтерлейкіну-10 при коронавірусній хворобі-19». Медичний форум «Актуальні інфекційні

захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики», м. Київ, 29 – 30. 11. 2024 р. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).*

9. О.О. Білоконь, К.Ю. Литвин. Тези: «Кластерний аналіз як метод оцінки ступеню тяжкості перебігу коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів залежно від рівнів інтерлейкінів 6 та 10». Міжнародна науково-практична конференція "Наука, освіта і технології: актуальні проблеми теорії та практики», м. Тампере (Фінляндія), 23.02.2024 р. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КП «Полтавська обласна інфекційна клінічна лікарня

Полтавської обласної ради»

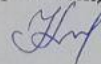
Наталія СВИРИДЕНКО

«16» 01 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Визначення рівня сироваткового інтерлейкіну-6 для оцінки тяжкості перебігу та наслідків коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів».
 2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Дніпровський державний медичний університет, кафедра інфекційних хвороб (вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044), О. О. Білоконь, К. Ю. Литвин.
 3. **Джерело інформації:** Литвин, К. Ю., & Білоконь, О. О. (2023). Чинники, які асоційовані з варіабельністю рівня інтерлейкіну-6 у пацієнтів із COVID-19. Інфекційні хвороби, (2), 9–14. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2023.2.14097>
 4. **Де впроваджено:** КП «Полтавська обласна інфекційна клінічна лікарня Полтавської обласної ради»
 5. **Загальна кількість спостережень:** 32
 6. **Строки впровадження:** 01.10. 2023 – 30.10. 23 р.
 7. **Ефективність впровадження:**
 Результати застосування методу за період впровадження:
 - позитивні (кількість спостережень: 30
 - не визначені: 2
 - негативні: немає
 Ефективність впровадження: 93,8 %
 8. **Зауваження та пропозиції:** немає.
- « 16 » 01 2024 р.

Особа, відповідальна за впровадження:
 завідувачка кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією
 д. мед. наук, професор



Тетяна КОВАЛЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор ЗВО
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного
медичного університету
д. мед. н., проф. **Василюк Л. ВОРНИК**
«
» 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Позиція для впровадження:** прогнозування тяжкого перебігу коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів.
2. **Установа розробник, автор:** кафедра інфекційних хвороб, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Дніпропетровська область, вул. В. Вернадського, 9, 49044, асистент Білоконь О. О., д. мед. н., професор, завідувачка кафедри інфекційних хвороб Литвин К. Ю.
3. **Джерело інформації:** Білоконь О. О., Литвин К. Ю. 2023. ЧИННИКИ РИЗИКУ ГОСПІТАЛЬНОЇ ЛЕТАЛЬНОСТІ ПАЦІЄНТІВ З COVID-19. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2023;1:44-50. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2023-1-44>.
4. **Базова установа, яка проводить дослідження:** кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією Полтавський державний медичний університет, м. Полтава
5. **Термін впровадження:** з 21 листопада 2023 року по 21 грудня 2023 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 щодо поглибленого виявлення провідних чинників провідних чинників тяжкого перебігу у пацієнтів з коронавірусною хворобою – 19.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Пропозиція для впровадження обговорена і затверджена на засіданні кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією № 9 від 21.12.2023

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

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



Вадим БОДНАР

Тетяна КОВАЛЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Дніпровського державного
медичного університету

д. мед. наук, професор

Заслужений лікар України

Олександр ГУДАР'ЯН



«26» 01 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Визначення діагностичної та лікувальної тактики у пацієнтів з коронавірусну хворобу-19 в залежності від вікового аспекту».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Дніпровський державний медичний університет, кафедра інфекційних хвороб (вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044).
О.О. Білоконь, К. Ю. Литвин
3. Джерело інформації: 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>
4. Де впроваджено: кафедра інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету
5. Строки впровадження: 01. 09. 2023 – 01. 10. 2023,
6. Форма впровадження: в навчально-педагогічний процес.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять з курсу інфекційних хвороб для студентів 5 та 6 курсів за спеціальністю 222 «Медицина», що дозволило поглибити знання щодо визначення діагностичної та лікувальної тактики у пацієнтів з коронавірусною хворобою-19 в залежності від віку.
8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

«26» 01 2024 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

д. мед. наук, професор кафедри

інфекційних хвороб ДДМУ

Віктор МАВРУТЕНКОВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор філії за напрямком «Інфекційні хвороби»

КНП «МКЛ № 4» Дніпровської міської ради



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Визначення рівня сироваткового інтерлейкіну-6 для оцінки тяжкості перебігу та наслідків коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Дніпровський державний медичний університет, кафедра інфекційних хвороб (вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044), О. О. Білоконь, К. Ю. Литвин.
3. **Джерело інформації:** Литвин, К. Ю., & Білоконь, О. О. (2023). Чинники, які асоційовані з варіабельністю рівня інтерлейкіну-6 у пацієнтів із COVID-19. Інфекційні хвороби, (2), 9–14. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2023.2.14097>
4. **Де впроваджено:** КНП «МКЛ № 4, філія за напрямком «Інфекційні хвороби» ДМР, м. Дніпро.
5. **Загальна кількість спостережень:** 32
6. **Строки впровадження:** 01.10. 2023 – 30.10. 23 р.
7. **Ефективність впровадження:**
Результати застосування методу за період впровадження:
 - позитивні (кількість спостережень: 30
 - не визначені: 2
 - негативні: немає

Ефективність впровадження: 93,8 %

8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

«08» 01 2024 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

д. мед. наук, професор кафедри

інфекційних хвороб ДДМУ

Віктор МАВРУТЕНКОВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор філії за напрямком «Інфекційні хвороби»

КНП «МКЛ № 4» Дніпровської міської ради

Заслужений лікар України

Микола ТУРЧИН



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** «Визначення рівня сироваткового інтерлейкіну-10 для оцінки тяжкості перебігу та наслідків коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів».
- 2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Дніпровський державний медичний університет, кафедра інфекційних хвороб (вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044), О. О. Білоконь, К. Ю. Литвин.
- 3. Джерело інформації:** Білоконь ОО, Литвин КЮ. Оцінка рівня сироваткового інтерлейкіну-10 залежно від демографічних та загальних клініко-лабораторних характеристик коронавірусної хвороби -19 у госпіталізованих пацієнтів. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція.* 2024;1:21- 27. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-21>
- 4. Де впроваджено:** філія за напрямком «Інфекційні хвороби», КНП МКЛ № 4 ДМР, місто Дніпро.
- 5. Загальна кількість спостережень:** 32
- 6. Строки впровадження:** 01.10. 2023 – 30.10. 23 р.
- 7. Ефективність впровадження:**
Результати застосування методу за період впровадження:
 - позитивні (кількість спостережень: 30
 - не визначені: 2
 - негативні: немає
Ефективність впровадження: 93,8 %
- 8. Зауваження та пропозиції:** немає.

«02» 04 2024 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

д. мед. наук, професор кафедри

інфекційних хвороб ДДМУ

Віктор МАВРУТЕНКОВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор філії за напрямком «Інфекційні хвороби»

КНП «МКЛ № 4» Дніпровської міської ради

Заслужений лікар України



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** «Визначення мікробного спектру мокротиння у госпіталізованих пацієнтів з коронавірусною хворобою-19 з вторинною пневмонією та раціональний вибір антибактеріальної терапії».
- Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Дніпровський державний медичний університет, кафедра інфекційних хвороб (вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044), О. О. Білоконь, К. Ю. Литвин.
- Джерело інформації:** Литвин К.Ю., Білоконь О.О., Чемерис О.Л. (2024). Особливості мікробного складу мокротиння у госпіталізованих пацієнтів з коронавірусною хворобою-19 та пневмонією у віковому аспекті. Інфекційні хвороби, 1 (115), 14-20. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.1.14410>
- Де впроваджено:** філія за напрямком «Інфекційні хвороби» КНП «МКЛ № 4», Дніпровської міської ради, м. Дніпро.
- Загальна кількість спостережень:** 93
- Строки впровадження:** 01.10. 2023 – 30.12. 23 р.
- Ефективність впровадження:**
Результати застосування методу за період впровадження:
 - позитивні (кількість спостережень: 91
 - не визначені: 2
 - негативні: немає

Ефективність впровадження: 93,8 %

- Зауваження та пропозиції:** немає.

«15» 02 2024 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

д. мед. наук, професор кафедри

інфекційних хвороб ДДМУ

Віктор МАВРУТЕНКОВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи

Запорізького державного

медико-фармацевтичного університету

д.мед. наук, професор

Вадим ВІЗІР



« 27 » 12 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Визначення тяжкості перебігу коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів в залежності від віку»
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Дніпровський державний медичний університет, кафедра інфекційних хвороб (вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044).
О.О. Білоконь, К. Ю. Литвин
3. Джерело інформації: Білоконь О.О., Литвин К.Ю. Чинники ризику госпітальної летальності пацієнтів з COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;1:44- 50. <https://doi.org/10.30978/TB2023-1-44>
4. Де впроваджено: кафедра інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
5. Строки впровадження: 25.11.2023 - 25.12.2023 р.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних та семінарських занять зі студентами 5-го та 6-го курсів на циклі «Інфекційні хвороби», що дозволяє поглибити виявлення провідних чинників тяжкого перебігу у пацієнтів з коронавірусною хворобою-19.
8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

« 27 » 12 2023 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Завідувач кафедри інфекційних хвороб

д. мед. наук, професор

Олена РЯБОКОНЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня»



Запорізької обласної ради

Олександр ПЕДЧЕНКО

» 11 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Визначення рівня сироваткового інтерлейкіну-6 для оцінки тяжкості перебігу та наслідків коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Дніпровський державний медичний університет, кафедра інфекційних хвороб (вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044), О. О. Білоконь, К. Ю. Литвин.
3. **Джерело інформації:** Литвин, К. Ю., & Білоконь, О. О. (2023). Чинники, які асоційовані з варіабельністю рівня інтерлейкіну-6 у пацієнтів із COVID-19. Інфекційні хвороби, (2), 9–14. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2023.2.14097>
4. **Де впроваджено:** КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради
5. **Загальна кількість спостережень:** 32
6. **Строки впровадження:** 01.10. 2023 – 30.10. 23 р.
7. **Ефективність впровадження:**
Результати застосування методу за період впровадження:
 - позитивні (кількість спостережень: 30
 - не визначені: 2
 - негативні: немає

Ефективність впровадження: 93,8 %

8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

« 06 » 11 2023 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

завідувачка кафедри інфекційних хвороб ЗДМФУ

д. мед. наук, професор

Олена РЯБОКОНЬ