

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

АНДРУСОВИЧ ІННА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.98:578.834COVID-19J-005.1-08-037(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ
ЗГОРТАННЯ КРОВІ ТА ТРОМБОЕЛАСТОГРАФІЇ У ХВОРИХ НА
КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ 2019**

за спеціальністю 222 «Медицина»
спеціалізація «Інфекційні хвороби»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ І. В. Андрусович

Науковий керівник: Юрко Катерина Володимирівна, доктор медичних
наук, професор

м. Харків — 2024

АНОТАЦІЯ

Андрусович І. В. Діагностичне та прогностичне значення показників згортання крові та тромбоеластографії у хворих на коронавірусну хворобу 2019. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Інфекційні хвороби». — Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України. — Харків, 2024.

Дисертація захищається в Харківському національному медичному університеті, МОЗ України, Харків, 2024.

Коронавірусна хвороба (COVID-19) набула всесвітніх масштабів зі значними рівнями захворюваності та смертності. Незважаючи на те, що COVID-19 є переважно захворюванням дихальних шляхів, у значної частки хворих виникають порушення показників системи гемостазу з подальшим розвитком COVID-2019-асоційованої коагулопатії. Таким чином, вивчення особливостей проявів COVID-19 клініко-лабораторними та клініко-інструментальними методами та їх динаміки на фоні антикоагулянтної та антиагрегантної терапії, з'ясування їх кореляційних взаємозалежностей із визначенням діагностичного та прогностичного значення показників згортання крові та тромбоеластографії (ТЕГ) постає вагомим питанням сучасної інфектології та є актуальним напрямком проведення наукових досліджень.

З метою підвищення ефективності прогнозування ризиків розвитку летального наслідку шляхом ранньої діагностики тромботичних ускладнень та корекції лікування шляхом комплексного підходу до оцінки клініко-лабораторних даних, стану про- та антикоагулянтної системи гемостазу та результатів тромбоеластографії було проведено комплексне обстеження 179 хворих на COVID-19, які проходили лікування на базі КНП «Обласна дитяча клінічна інфекційна лікарня» ХОР у період 2020–2021 рр.

У більшості досліджених хворих (51,96 %) спостерігався тяжкий

перебіг COVID-19 з летальністю, що склала 19,56 %, зумовлений ознаками гострої дихальної недостатності (сатурація $76,0 \pm 0,87$ %) та асоційований із виникненням двобічної пневмонії (91,1 %), а також супутньою патологією в вигляді хронічних захворювань з боку серцево-судинної (40,22 %), дихальної (20,67 %) систем, цукрового діабету 2-го типу (22,35 %), віком понад 49 років (75,42 %).

У хворих на COVID-19 виявлено підвищення вмісту інтерлейкіну (IL)-6 ($24,56 \pm 1,71$ пг/мл; $p < 0,001$), Д-Дімеру ($873,3 \pm 132,77$ нг/мл; $p < 0,001$), С-реактивного білку (СРБ) ($54,6 \pm 5,41$; $p < 0,001$) та значну тенденцію до підвищення вмісту прокальцитоніну (ПКТ) ($0,53 \pm 0,18$; $p > 0,05$) в сироватці крові.

Аналіз показників коагулограми дав змогу встановити підвищення в плазмі крові пацієнтів із COVID-19 вмісту фібриногену ($5,76 \pm 0,12$ г/л; $p < 0,001$), збільшення активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) ($32,2 \pm 0,63$ сек; $p < 0,05$) при референтному значенні 20,1–27,3 сек, зниження протромбінового індексу (ПТІ) ($79,8 \pm 1,23$ %, $p < 0,01$) порівняно зі значеннями у групі порівняння (ГП), що свідчить про наявність у них розладів з боку системи згортання крові. Крім того, в хворих відзначено виражену тенденцію до підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) ($1,71 \pm 0,02$ мкг FEO/мл; $p > 0,05$) при референтному значенні 0,84–1,26 мкг FEO/мл, зниження протромбіну за Квіком ($83,6 \pm 0,86$ %; $p > 0,05$) порівняно з ГП, підвищення тромбінового часу (ТЧ) ($19,9 \pm 1,44$ сек; $p > 0,05$).

За результатами ТЕГ у хворих на COVID-19 виявлено зниження максимальної швидкості утворення ($8,46 \pm 0,26$ мм/хв; $p < 0,02$) і загальної генерації ($591,9 \pm 10,87$ мм/хв; $p < 0,05$) тромбу, зниження максимальної швидкості ($2,93 \pm 0,2$ мм/хв; $p < 0,001$) та підвищення часу досягнення максимальної швидкості ($26,29 \pm 0,85$ хв; $p < 0,02$) лізису, зниження максимальної еластичності згустку ($6,34 \pm 0,32$ d/sc; $p < 0,02$), що свідчить про збільшення тромботичної та зменшення лізисної активності, та,

відповідно про наявність гіперкоагуляції.

Визначено численні кореляційні зв'язки між значеннями тромбоеластографії та показниками запалення й коагулограми, зокрема між TMRTG та вмістом у сироватці крові СРБ ($\rho = -0,343$; $p < 0,001$), ТЧ ($\rho = 0,265$; $p < 0,05$), АЧТЧ ($\rho = -0,241$; $p < 0,01$), між TMRL та вмістом СРБ ($\rho = -0,307$; $p < 0,001$), Д-Дімеру ($\rho = -0,242$; $p < 0,001$), АЧТТ ($\rho = -0,249$; $p < 0,001$), ТЧ ($\rho = 0,224$; $p < 0,01$), між R та вмістом СРБ ($\rho = -0,258$; $p < 0,01$), ТЧ ($\rho = 0,280$; $p < 0,001$), між A та вмістом у сироватці крові IL-6 ($\rho = 0,308$; $p < 0,001$), МНВ ($\rho = -0,216$; $p < 0,01$), між CL60 та вмістом Д-Дімеру ($\rho = -0,219$; $p < 0,01$), АЧТЧ ($\rho = -0,357$; $p < 0,001$), ПТІ ($\rho = 0,312$; $p < 0,001$), МНВ ($\rho = -0,298$; $p < 0,001$), між CLT та вмістом Д-Дімеру ($\rho = -0,284$; $p < 0,001$), ТЧ ($\rho = 0,306$; $p < 0,001$), що підтверджує вплив різних патогенетичних ланок інфекційного процесу при інфекції, спричиненій SARS-CoV-2, одна на одну.

Визначено прогностичне значення щодо летального наслідку хвороби віку пацієнта, коморбідності з захворюваннями серцево-судинної системи, загальної кількості лейкоцитів у периферичній крові на момент госпіталізації, вмісту Д-Дімеру в плазмі крові, загальної кількості лейкоцитів та відносної кількості палочкоядерних (п/я) нейтрофілів, АЧТЧ на 5–7-у добу від початку лікування, на підставі чого було розроблено модель прогнозування ризику розвитку летального наслідку при COVID-19 (без урахування показників ТЕГ). Вищий рівень сатурації (на 2,8 %), гемоглобіну (на 3,5 %) і ПТІ (на 6,2 %) під час госпіталізації та підвищення відносної кількості моноцитів у периферичній крові на 5–7-у добу від початку лікування (на 13,4 %) збільшують шанси на виживання пацієнтів із COVID-19.

Встановлено прогностичну цінність щодо виникнення летального наслідку при COVID-19 віку пацієнта, кількості лейкоцитів у периферичній крові, вмісту Д-Дімеру та значень A-Angle, G, LY60 на момент надходження до стаціонару та відносної кількості п/я нейтрофілів на 5–7-у добу від початку лікування, на підставі чого було розроблено фінальну прогностичну

модель ризиків розвитку летального наслідку при COVID-19 (з урахуванням ТЕГ), яка має 97,1 % чутливості та 82,6 % специфічності. Більш високі значення вмісту гемоглобіну та ТРІ на момент госпіталізації та відносної кількості моноцитів на 5–7-у добу від початку лікування збільшують шанси на виживання при COVID-19.

Наукова новизна одержаних результатів:

- отримано нові наукові дані щодо прогностичного значення клініко-анамнестичних, лабораторних даних, показників системи гемостазу та тромбоеластографії у прогнозуванні летального наслідку у хворих на COVID-19. Визначено прогностичне значення щодо летального наслідку хвороби віку пацієнта, коморбідності з захворюваннями серцево-судинної системи, загальної кількості лейкоцитів у периферичній крові на момент госпіталізації, вмісту Д-Дімеру в плазмі крові, загальної кількості лейкоцитів та відносної кількості палочкоядерних нейтрофілів, активованого часткового тромбoplastинового часу на 5–7-у добу від початку лікування, на підставі чого було розроблено модель прогнозування ризику розвитку летального наслідку при COVID-19 та значень A-Angle, G, LY60 на момент надходження до стаціонару та відносної кількості палочкоядерних нейтрофілів на 5–7-у добу від початку лікування, на підставі чого було розроблено фінальну прогностичну модель ризиків розвитку летального наслідку при COVID-19. Визначено та доведено високі кваліфікаційні якості розроблених моделей прогнозування ризиків розвитку летального наслідку у хворих на COVID-19 (перша модель – 91,4 % чутливості та 81,9 % специфічності; друга – 97,1 % чутливості та 82,6 % специфічності);

- доповнено наукові дані щодо характеру порушень з боку системи згортання та ризику розвитку коагулопатій, що підтверджено показниками коагулограми (підвищення в плазмі крові пацієнтів із COVID-19 вмісту фібриногену ($5,76 \pm 0,12$ г/л; $p < 0,001$), збільшення активованого часткового тромбoplastинового часу ($32,2 \pm 0,63$ сек; $p < 0,05$), зниження протромбінового індексу ($79,8 \pm 1,23$ %, $p < 0,01$) порівняно зі значеннями у

групі порівняння) та даними тромбоеластографії (зниження максимальної швидкості утворення ($8,46 \pm 0,26$ мм/хв; $p < 0,02$) і загальної генерації ($591,9 \pm 10,87$ мм/хв; $p < 0,05$) тромбу, зниження максимальної швидкості ($2,93 \pm 0,2$ мм/хв; $p < 0,001$) та підвищення часу досягнення максимальної швидкості ($26,29 \pm 0,85$ хв; $p < 0,02$) лізису, зниження максимальної еластичності згустку ($6,34 \pm 0,32$ d/sc; $p < 0,02$));

- уточнено наукові дані щодо патогенетичних механізмів інфекційного процесу у хворих на COVID-19, що підтверджено численними кореляційними зв'язками між значеннями тромбоеластографії та показниками запалення й коагулограми, зокрема між TMRTG та вмістом у сироватці крові С-реактивного білку ($\rho = -0,343$; $p < 0,001$), тромбінового часу ($\rho = 0,265$; $p < 0,05$), активованого часткового тромбінового часу ($\rho = -0,241$; $p < 0,01$), між TMRL та вмістом С-реактивного білку ($\rho = -0,307$; $p < 0,001$), Д-Дімеру ($\rho = -0,242$; $p < 0,001$), активованого часткового тромбінового часу ($\rho = -0,249$; $p < 0,001$), тромбінового часу ($\rho = 0,224$; $p < 0,01$), між R та вмістом С-реактивного білку ($\rho = -0,258$; $p < 0,01$), тромбінового часу ($\rho = 0,280$; $p < 0,001$), між A та вмістом у сироватці крові інтерлейкіну-6 ($\rho = 0,308$; $p < 0,001$), міжнародного нормалізованого відношення ($\rho = -0,216$; $p < 0,01$), між CL60 та вмістом Д-Дімеру ($\rho = -0,219$; $p < 0,01$), активованого часткового тромбінового часу ($\rho = -0,357$; $p < 0,001$), протромбінового індексу ($\rho = 0,312$; $p < 0,001$), міжнародного нормалізованого відношення ($\rho = -0,298$; $p < 0,001$), між CLT та вмістом Д-Дімеру ($\rho = -0,284$; $p < 0,001$), тромбінового часу ($\rho = 0,306$; $p < 0,001$);

- доповнено дані щодо стану гостро фазових показників у хворих на COVID-19, а саме підвищення вмісту інтерлейкіну-6 ($24,56 \pm 1,71$ пг/мл; $p < 0,001$), Д-Дімеру ($873,3 \pm 132,77$ нг/мл; $p < 0,001$), С-реактивного білку ($54,6 \pm 5,41$; $p < 0,001$) та значну тенденцію до підвищення вмісту прокальцитоніну ($0,53 \pm 0,18$; $p > 0,05$) в сироватці крові.

Практичне значення отриманих результатів:

- рекомендовано до застосування в клінічній практиці якісно нові

моделі прогнозування ризиків розвитку летального наслідку COVID-19 тяжкого ступеня на основі визначення поряд із загальним аналізом крові (загальна кількість лейкоцитів у периферичній крові, відносної кількості палочкоядерних нейтрофілів, відносна кількість моноцитів, вміст гемоглобіну), біохімічними показниками (вміст Д-Дімеру) та коагулограмою під час надходження та на 5–7-у добу від початку терапії показників тромбоеластографії та оцінювання значень A-Angle, G, LY60, TPI;

- рекомендовано з метою прогнозування летального наслідку у хворих із COVID-19 проводити визначення у хворих із COVID-19 середнього та тяжкого ступеня тяжкості загальної кількості лейкоцитів, вмісту гемоглобіну в периферичній крові, протромбінового індексу на момент госпіталізації, вмісту Д-Дімеру в плазмі крові, загальної кількості лейкоцитів, відносної кількості палочкоядерних нейтрофілів, відносної кількості моноцитів в периферичній крові, активованого часткового тромбoplastинового часу на 5–7-у добу від початку лікування з урахуванням віку та наявності в них супутніх захворювань серцево-судинної системи як предикторів виникнення несприятливого наслідку хвороби;

- запропоновано ранні прогностичні ознаки несприятливого наслідку COVID-19, а саме підвищення загальної кількості лейкоцитів, відносної кількості палочкоядерних нейтрофілів, умісту Д-Дімеру в плазмі крові, активованого часткового тромбoplastинового часу та, навпаки, зниження протромбінового індексу, відносної кількості моноцитів в периферичній крові.

Ключові слова: вірусна інфекція, коронавірусна хвороба COVID-19, прогнозування летального наслідку, тромбоеластографія, діагностичне та прогностичне значення, модель прогнозування.

RESUME

Andrusovych I. V. Diagnostic and prognostic value of blood coagulation and thromboelastography in patients with coronavirus disease 2019. — Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 "Medicine", specialization "Infectious Diseases". — Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. — Kharkiv, 2024.

Dissertation defended at Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2024.

The coronavirus disease (COVID-19) has become a global phenomenon with significant levels of morbidity and mortality. Despite the fact that COVID-19 is predominantly a respiratory disease, a significant proportion of patients develop hemostatic disorders with subsequent development of COVID-2019-associated coagulopathy. Thus, the study of the peculiarities of COVID-19 manifestations by clinical laboratory and clinical instrumental methods and their dynamics against the background of anticoagulant and antiplatelet therapy, the elucidation of their correlations with the determination of the diagnostic and prognostic value of blood coagulation and thromboelastography (TEG) is an important issue of modern infectious diseases and is an important area of research.

In order to increase the effectiveness of predicting the risk of developing a lethal outcome through early diagnosis of thrombotic complications and treatment correction by an integrated approach to the assessment of clinical and laboratory data, the state of the pro- and anticoagulant hemostasis system and the results of thromboelastography, a comprehensive examination of 179 patients with COVID-19 who were treated at the Regional Children's Clinical Infectious Diseases Hospital in 2020-2021 was conducted.

The majority of the studied patients (51.96%) had a severe course of COVID-19 with a mortality rate of 19.56%, caused by signs of acute respiratory failure (saturation $76.0 \pm 0.87\%$) and associated with the occurrence of bilateral pneumonia (91.1%), as well as concomitant pathology in the form of chronic

diseases of the cardiovascular (40.22%), respiratory (20.67%) systems, type 2 diabetes mellitus (22.35%), and age over 49 years (75.42%).

In patients with COVID-19, an increase in the content of interleukin (IL)-6 (24.56 ± 1.71 pg/ml; $p < 0.001$), D-Dimer (873.3 ± 132.77 ng/ml; $p < 0.001$), C-reactive protein (CRP) (54.6 ± 5.41 ; $p < 0.001$) and a significant tendency to increase the content of procalcitonin (PCT) (0.53 ± 0.18 ; $p > 0.05$) in the blood serum.

Analysis of coagulation parameters revealed an increase in fibrinogen content in the blood plasma of patients with COVID-19 (5.76 ± 0.12 g/l; $p < 0.001$), an increase in activated partial thromboplastin time (APTT) (32.2 ± 0.63 sec; $p < 0.05$) with a reference value of 20.1-27.3 seconds, a decrease in the prothrombin index (PTI) ($79.8 \pm 1.23\%$, $p < 0.01$) compared with the values in the comparison group (CG), indicating the presence of disorders of the blood coagulation system. In addition, patients showed a pronounced tendency to increase the international normalized ratio (INR) (1.71 ± 0.02 μ g FEO/ml; $p > 0.05$) with a reference value of 0.84–1.26 μ g FEO/ml, a decrease in prothrombin by Quick ($83.6 \pm 0.86\%$; $p > 0.05$) compared with the GP, and an increase in thrombin time (TT) (19.9 ± 1.44 seconds; $p > 0.05$).

The results of TEG in patients with COVID-19 revealed a decrease in the maximum rate of thrombus formation (8.46 ± 0.26 mm/min; $p < 0.02$) and total generation (591.9 ± 10.87 mm/min; $p < 0.05$), a decrease in the maximum velocity (2.93 ± 0.2 mm/min; $p < 0.001$) and increased time to reach the maximum speed (26.29 ± 0.85 min; $p < 0.02$) of lysis, decreased maximum clot elasticity (6.34 ± 0.32 d/sc; $p < 0.02$), indicating an increase in thrombotic and decrease in lysis activity, and, accordingly, the presence of hypercoagulability.

Numerous correlations between thromboelastography values and inflammatory and coagulation parameters have been identified, in particular between TMRTG and serum CRP ($\rho = -0.343$; $p < 0.001$), PT ($\rho = 0.265$; $p < 0.05$), APTT ($\rho = -0.241$; $p < 0.01$), between TMRL and CRP ($\rho = -0.307$; $p < 0.001$), D-Dimer ($\rho = -0.242$; $p < 0.001$), APTT ($\rho = -0.249$; $p < 0.001$), TI ($\rho = 0.224$; $p < 0.01$), between R and CRP ($\rho = -0.258$; $p < 0.01$), TI ($\rho = 0.280$; $p < 0.001$), between A and

serum IL-6 ($\rho=0.308$; $p<0.001$), INR ($\rho=-0.216$; $p<0.01$), between CL60 and D-Dimer ($\rho=-0.219$; $p<0.01$), APTT ($\rho=-0.357$; $p<0.001$), PTI ($\rho=0.312$; $p<0.001$), INR ($\rho=-0.298$; $p<0.001$), between CLT and D-Dimer content ($\rho=-0.284$; $p<0.001$), TT ($\rho=0.306$; $p<0.001$), which confirms the influence of different pathogenetic links of the infectious process in SARS-CoV-2 infection on each other.

The prognostic value of the patient's age, comorbidity with cardiovascular disease, total leukocyte count in peripheral blood at the time of hospitalization, D-Dimer content in blood plasma, total leukocyte count and relative number of neutrophils, and APTT on day 5-7 after the start of treatment was determined, on the basis of which a model for predicting the risk of developing a lethal outcome in COVID-19 was developed (excluding TEG indicators). A higher level of saturation (by 2.8%), hemoglobin (by 3.5%) and PTI (by 6.2%) during hospitalization and an increase in the relative number of monocytes in the peripheral blood on day 5-7 after the start of treatment (by 13.4%) increase the chances of survival of patients with COVID-19.

The prognostic value of the patient's age, peripheral blood leukocyte count, D-Dimer content, A-Angle, G, LY60 values at the time of admission to the hospital, and the relative number of neutrophils on day 5-7 after treatment initiation was established, on the basis of which the final prognostic model of the risk of developing a lethal outcome in COVID-19 (taking into account TEG) was developed, which has 97.1% sensitivity and 82.6% specificity. Higher values of hemoglobin and TPI at the time of hospitalization and relative monocyte count on days 5-7 after the start of treatment increase the chances of survival in COVID-19.

Scientific novelty of the results:

- new scientific data were obtained on the prognostic value of clinical and anamnestic, laboratory data, hemostatic system parameters and thromboelastography in predicting mortality in patients with COVID-19. The prognostic value of the patient's age, comorbidity with cardiovascular diseases, total leukocyte count in peripheral blood at the time of hospitalization, D-Dimer

content in blood plasma, total leukocyte count and relative number of rods neutrophils, activated partial thromboplastin time on day 5-7 from the start of treatment was determined, This was used to develop a model for predicting the risk of developing a lethal outcome in COVID-19 and the values of A-Angle, G, LY60 at the time of admission to the hospital and the relative number of rods neutrophils on day 5-7 from the start of treatment, which was used to develop the final prognostic model of the risk of developing a lethal outcome in COVID-19. The high qualification qualities of the developed models for predicting the risks of developing a lethal outcome in patients with COVID-19 were determined and proved (the first model - 91.4% sensitivity and 81.9% specificity; the second - 97.1% sensitivity and 82.6% specificity);

- scientific data on the nature of disorders of the coagulation system and the risk of developing coagulopathies were supplemented, which was confirmed by coagulation parameters (increased fibrinogen content in the blood plasma of patients with COVID-19 (5.76 ± 0.12 g/l; $p < 0.001$), increased activated partial thromboplastin time (32.2 ± 0.63 sec; $p < 0.05$), decrease in prothrombin index ($79.8 \pm 1.23\%$, $p < 0.01$) compared to the values in the comparison group) and thromboelastography data (decrease in maximum formation rate (8.46 ± 0.26 mm/min; $p < 0.02$) and total generation (591.9 ± 10.87 mm/min; $p < 0.05$) of the thrombus, a decrease in the maximum velocity (2.93 ± 0.2 mm/min; $p < 0.001$) and an increase in the time to reach the maximum velocity (26.29 ± 0.85 min; $p < 0.02$) of lysis, a decrease in the maximum elasticity of the clot (6.34 ± 0.32 d/sc; $p < 0.02$));

- scientific data on the pathogenetic mechanisms of the infectious process in patients with COVID-19 have been clarified, which is confirmed by numerous correlations between thromboelastography values and inflammation and coagulation parameters, in particular between TMRTG and serum C-reactive protein ($\rho = -0.343$; $p < 0.001$), thrombin time ($\rho = 0.265$; $p < 0.05$), activated partial thrombin time ($\rho = -0.241$; $p < 0.01$), between TMRL and C-reactive protein ($\rho = -0.307$; $p < 0.001$), D-dimer ($\rho = -0.242$; $p < 0.001$), activated partial thrombin time ($\rho = -0.249$; $p < 0.001$), thrombin time ($\rho = 0.224$; $p < 0.01$), between R and C-reactive

protein ($\rho=-0.258$; $p<0.01$), thrombin time ($\rho=0.280$; $p<0.001$), between A and serum interleukin-6 ($\rho=0.308$; $p<0.001$), international normalized ratio ($\rho=-0.216$; $p<0.01$), between CL60 and D-Dimer content ($\rho=-0.219$; $p<0.01$), activated partial thrombin time ($\rho=-0.357$; $p<0.001$), prothrombin index ($\rho=0.312$; $p<0.001$), international normalized ratio ($\rho=-0.298$; $p<0.001$), between CLT and D-Dimer content ($\rho=-0.284$; $p<0.001$), thrombin time ($\rho=0.306$; $p<0.001$);

- the data on the state of acute phase indices in patients with COVID-19 were supplemented, namely, an increase in the content of interleukin-6 (24.56 ± 1.71 pg/ml; $p<0.001$), D-dimer (873.3 ± 132.77 ng/ml; $p<0.001$), C-reactive protein (54.6 ± 5.41 ; $p<0.001$) and a significant tendency to increase the content of procalcitonin (0.53 ± 0.18 ; $p>0.05$) in the blood serum.

Practical significance of the results:

- it is recommended to use in clinical practice qualitatively new models for predicting the risks of severe COVID-19 lethality based on the determination, along with a complete blood count (total leukocyte count in peripheral blood, relative number of rods neutrophils, relative number of monocytes, hemoglobin content), biochemical parameters (D-Dimer content) and coagulogram on admission and on day 5-7 after the start of therapy, thromboelastography parameters and assessment of A-Angle, G, LY60, TRI values;

- it is recommended to determine the total number of leukocytes, hemoglobin content in peripheral blood, prothrombin index at the time of hospitalization, D-Dimer content in blood plasma, total leukocytes in patients with moderate and severe COVID-19 to predict mortality in patients with COVID-19, relative number of rods neutrophils, relative number of monocytes in peripheral blood, activated partial thromboplastin time on day 5-7 from the start of treatment, taking into account age and concomitant cardiovascular diseases as predictors of adverse outcomes;

- early prognostic signs of adverse outcomes of COVID-19, namely an increase in the total number of leukocytes, the relative number of rods neutrophils, the content of D-Dimer in blood plasma, activated partial thromboplastin time and,

conversely, a decrease in the prothrombin index, the relative number of monocytes in peripheral blood, are proposed.

Key words: viral infection, coronavirus disease COVID-19, prediction of lethal outcome, thromboelastography, diagnostic and prognostic value, prediction model.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Малий В. П., Андрусович І. В. Клініка та ускладнення коронавірусної хвороби COVID-19 з елементами патогенезу. *Міжнародний медичний журн.* 2020. 26 (3). С. 72-79. doi: 10.37436/2308-5274-2020-3-13 (Здобувачем проведено аналіз і обробку літературних даних, підготовлено статтю до друку).

2. Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19 / В. П. Малий, І. М. Асоян, І. В. Сай, І. В. Андрусович. *Інфекційні хвороби.* 2020. № 3 (101). С. 73-83. doi: 10.11603/1681-2727.2020.3.11555 (Здобувачем проведено аналіз і обробку літературних даних, підготовлено статтю до друку)

3. Andrusovych I. V. Correlations between clinical, laboratory and instrumental characteristics of patients with COVID-19 infection. *Inter Collegas.* 2024. № 11 (1). 7 p. doi: 10.35339/ic.11.1.aiv, 10.5281/zenodo.12582880.

4. Yurko K. V., Andrusovych I. V. Clinical and laboratory characteristics of patients with coronavirus infection COVID-19 and its comorbidity. *Клінічна та профілактична медицина.* 2024. № 4 (34). С. 78-87. doi: 10.31612/2616-4868.4.2024.11 (база даних **Scopus**) (Здобувачем сформовано групи, проведено обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

5. Andrusovych I. V. Predicting the risk of death in patients with COVID-19 infection. *Experimental and Clinical Medicine.* 2024. № 93 (2). 8 p. doi: 10.35339/ekm.2024.93.2.aiv, 10.5281/zenodo.12569086.

6. Andrusovych I. Dynamics of clinical and laboratory parameters of patients with COVID-19 on the background of treatment. *Medicine Today and Tomorrow.* № 93 (2). 11 p. doi: 10.35339/msz.2024.93.2.aiv, 10.5281/zenodo.12570945.

Опубліковані наукові праці апробаційного характеру:

7. Андрусович І. В. Коагулопатичні прояви інфекції COVID-19. *Modern research in science and education: Proceedings of IX International Scientific and Practical Conference (Chicago, USA, 2-4 May 2024)*, Chicago, 2024. P. 70–71.

8. Andrusovych I. V. Lesions in the functional state of the cardiovascular system of patients with COVID-19 infection. *Current challenges of science and education: Proceedings of IX International Scientific and Practical Conference (Berlin, Germany, 6-8 May 2024)*, Berlin, 2024. P. 62–63.

9. Andrusovych I. V. Damage to the respiratory system of patients SARS-CoV-2 associated with COVID-19 infection. *Стратегічні напрямки розвитку науки: фактори впливу та взаємодії: збірник наукових праць з матеріалами IV міжнародної наукової конференції (Харків, 10 травня 2024 р.)*, Харків, 2024. С. 180.

10. Андрусович І. В. Патофізіологічні механізми розвитку коагулопатій, пов'язаних із інфекцією COVID-19. *Technologies and strategies for the implementation of scientific achievements: V International Scientific and Theoretical Conference (Stockholm, Kingdom of Sweden, 10 May 2024)*, Stockholm, 2024. P. 143.

11. Andrusovych I. V. Concomitant pathology of patients with COVID-19 infection. *Innovative development of science, technology and education: Proceedings of VIII International Scientific and Practical Conference (Vancouver, Canada, 9-11 May 2024)*, Vancouver, 2024. P. 70–71.

12. Andrusovych I. V. Determination of the degree of inflammatory response in patients with COVID-19 infection by interleukin-6 levels. *Science and society: modern trends in a changing world: Proceedings of VI International Scientific and Practical Conference (Vienna, Austria, 13-15 May 2024)*, Vienna, 2024. P. 31–33.

13. Andrusovych I. V. *Value of clinical blood analysis indicators of patients with COVID-19 infection. Perspectives of contemporary science: theory and practice: Proceedings of III International Scientific and Practical Conference*

(Львів, 28-30 травня 2024 р.), Львів, 2024. С. 91–92.

14. Andrusovych I., Korolevska A., Komarchuk I. Features of blood coagulation indicators in surgical patients with a confirmed diagnosis of COVID-19. *65th Annual Meeting of the Austrian Society of Surgery: Proceedings of IX International Scientific and Practical Conference (Salzburg, June 5–7, 2024)*, Eur Surg (2024) 56 (Suppl 1). P. S99–S100.

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертаційної роботи:

15. Прозапальні імунні фактори розвитку ендотеліїту у пацієнтів з серцево-судинною патологією, інфікованих SARS-CoV-2 / О. М. Клімова ... І. В. Андрусович та інш. *Technologies and strategies for the implementation of scientific achievements. Collection of scientific papers «SCIENTIA»*. 2023. № 10. P. 77–81. (Здобувачем сформовано групи, проведено обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

16. Assessment of innate and adaptive immunity disruptions in urgent pathology and acute SARS-CoV-2 infection of expressed symptoms' and symptomless course / O. Klimova ... I. Andrusovych et al. *The current state of development of world science: characteristics and features. Collection of scientific papers «SCIENTIA»*. 2023. Vol. 15. P. 82–85. (Здобувачем сформовано групи, проведено обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	20
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМАТИКИ ВИВЧЕННЯ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ І ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ.....	33
1.1 Медико-анамнестичні особливості COVID-19.....	33
1.2 Клініко-імунологічні характеристики коронавірусної хвороби.....	36
1.3 Патогенетичні механізми розвитку порушень при інфікуванні COVID-19.....	45
1.4 Тромботичні ускладнення COVID-19: патогенетичні механізми ендотеліопатії та діагностичні особливості порушень про- та антикоагулянтної ланки гемостазу.....	53
1.5 Особливості антикоагулянтної та антиагрегантної терапії при COVID-19.....	60
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	65
2.1 Програмний апарат дослідження.....	66
2.2 Характеристика обстежених пацієнтів.....	70
2.3 Методологічний апарат дослідження.....	74
2.3.1 Медико-анамнестичні та лабораторно-інструментальні методи дослідження.....	75
2.3.2 Медико-статистичні методи статистичної обробки результатів дослідження.....	81
2.4 Висновки до розділу 2.....	84
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХВОРИХ ІЗ COVID-19.....	86

3.1 Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів із коронавірусною інфекцією.....	87
3.2 Лабораторні та інструментальні прояви COVID-19.....	90
3.3 Висновки до розділу 3.....	100
РОЗДІЛ 4 ДИНАМІКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ХВОРИХ ІЗ COVID-19 НА ФОНІ ПРОВЕДЕНОГО ЛІКУВАННЯ.....	104
4.1 Динаміка клініко-лабораторних характеристик хворих із коронавірусною інфекцією.....	104
4.2 Динаміка інструментальних особливостей (тромбоеластографії) хворих із COVID-19.....	123
4.3 Висновки до розділу 4.....	127
РОЗДІЛ 5 КОРЕЛЯЦІЙНІ РІВНІ ВЗАЄМОЗАЛЕЖНОСТЕЙ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ТА ПОКАЗНИКІВ ТРОМБОЕЛАСТОГРАФІЇ ХВОРИХ ІЗ COVID-19.....	130
5.1 Кореляційні взаємозалежності значень тромбоеластографії та клініко-лабораторних показників.....	130
5.2 Висновки до розділу 5.....	149
РОЗДІЛ 6 ПРОГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ТРОМБОЕЛАСТОГРАФІЇ ТА ЗНАЧЕНЬ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ХВОРИХ ІЗ COVID-19 ЩОДО ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКІВ ЛЕТАЛЬНОГО НАСЛІДКУ.....	154
6.1 Асоціації медико-анамнестичних, клініко-лабораторних та клініко-інструментальних характеристик хворих із COVID-19 і ризиків летального наслідку.....	155
6.2 Маркерні прогностичні властивості медико-анамнестичних, клініко-лабораторних та клініко-інструментальних характеристик хворих із COVID-19 щодо ризиків летального наслідку.....	176

6.3 Висновки до розділу 6.....	183
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	188
ВИСНОВКИ.....	206
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	209
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	210
ДОДАТКИ.....	244

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

АЛТ	–	аланінамінотрансфераза
АПФ 2	–	ангіотензин 2-перетворюючий фермент
АСТ	–	аспартатамінотрансфераза
АТ	–	артеріальний тиск
АЧТЧ	–	активований частковий тромбoplastиновий час
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВР	–	відношення ризиків
ВТЕ	–	венозні тромбоемболії
ВШ	–	відношення шансів
ГП	–	група порівняння
ГРДС	–	гострий респіраторний дистрес-синдром
ГХ	–	гіпертонічна хвороба
ДАТ	–	діастолічний артеріальний тиск
ДВЗ	–	дисеміноване внутрішньосудинне згортання
ДІ	–	довірчі інтервали
ДНК	–	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ	–	електрокардіографія
ІФА	–	імуноферментний аналіз
КНП	–	комунальне некомерційне підприємство
КТ	–	комп'ютерна томографія
ЛФ	–	лужна фосфатаза
МНВ	–	міжнародне нормалізоване відношення
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я
ОГ	–	основна група
п/я	–	палочкоядерні нейтрофіли
ПКТ	–	прокальцитонін

ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПТІ	– протромбіновий індекс
ПТЧ	– протромбіновий час
РАС	– ренін-ангіотензинова система
РНК	– рибонуклеїнова кислота
с/я	– сегментоядерні нейтрофіли
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СІК	– сепсис-індукована коагулопатія
СРБ	– С-реактивний білок
ССС	– серцево-судинна система
США	– Сполучені Штати Америки
ТГРС	– тяжкий гострий респіраторний синдром
ТЕГ	– тромбоеластографія
ТЧ	– тромбіновий час
ФНП- α	– фактор некрозу пухлин- α
ХНМУ	– Харківський національний медичний університет
ХОР	– Харківська обласна рада
ЦД2Т	– цукровий діабет 2-го типу
ЧД	– частота дихання
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШЗЕ	– швидкість зсідання еритроцитів
А	– амплітуда (щільність згустку)
А30	– амплітуда (щільність згустку) через 30 хв
А60	– амплітуда (щільність згустку) через 60 хв
CDC	– Китайський центр з контролю та профілактики захворювань (Chinese Center for Disease Control and Prevention)
СІ	– коагуляційний індекс
CL30	– ступінь зменшення площі під кривою через 30 хв після досягнення МА

CL60	– ступінь зменшення площі під кривою через 60 хв після досягнення МА
CLT	– час, за який досягається зниження амплітуди на 2 мм після досягнення МА
COVID-19	– коронавірусна хвороба
E	– максимальна еластичність
EPL	– розрахункове значення LY30 через 30 сек після досягнення МА
G	– максимальна еластичність згустку
IFN	– інтерферон
IgG	– імуноглобуліни G
IgM	– імуноглобуліни M
IL-6	– інтерлейкін-6
K	– час формування згустку
L36	– загальний лізис
LTE	– розрахунковий показник CLT через 30 сек після досягнення МА
LY30	– ступінь зменшення амплітуди через 30 хв після досягнення МА
LY60	– ступінь зменшення амплітуди через 60 хв після досягнення МА
МА	– максимальна амплітуда
MERS-CoV	– Середньо-східний респіраторний синдром
MRL	– максимальна швидкість лізису
MRTG	– максимальна швидкість утворення тромбу
NK	– клітини-кілери
PMA	– розрахунковий час максимальної амплітуди
R	– час реакції
SARS-CoV-2	– коронавірус 2-го типу

SP	– час утворення перших фібринових ниток
TG	– загальна генерація тромбу
TMA	– фактор, необхідний для досягнення максимальної амплітуди
TMRL	– час досягнення максимальної швидкості лізису
TMRTG	– час досягнення максимальної швидкості генерації тромбу
TPI	– індекс тромбодинамічного потенціалу, швидкість формування згустку
A-Angle	– кут α

ВСТУП

Актуальність дослідження. У грудні 2019 р. було зафіксовано захворювання пневмонії невідомого походження в провінції Хубей, Китай. Дані випадки швидко поширилося із Уханя на інші райони. Невдовзі з'ясувалося, що причиною став новий коронавірус який віднесли до SARS-CoV-2 (2019-nCoV) через його високу гомологію (~80%) з SARS-CoV, що провокував тяжкий гострий респіраторний синдром (ТГРС) і високу смертність у 2002–2003 рр. [1].

Було визначено, що спалах SARS-CoV-2 спочатку почався в результаті зоонозної передачі, пов'язаної з ринком морепродуктів в Ухані, Китай. Пізніше було визнано, що передача вірусу від людини до людини зіграла значну роль у подальшому поширенні інфекції [2].

Глобальне поширення SARS-CoV-2 та тисячі смертей, спричинених COVID-19, спонукали Всесвітню організацію охорони здоров'я (ВООЗ) 12 березня 2020 р. оголосити пандемію, так, як він інфікував значну кількість світового населення (приблизно в 200 світових країнах) [3]. За даними Центру системних наук та інженерії Університету Джона Хопкінса, станом на 7 квітня 2020 р. у всьому світі було зареєстровано близько 1,4 млн випадків захворювання [4]. На сьогоднішній день світ зазнав великих медико-соціальних втрат через пандемію COVID-19 з огляду значних рівнів поширеності та смертності, економічних та соціальних втрат [5].

У частини пацієнтів із COVID-19 розвивається вірусна пневмонія [6, 7] з важкими симптомами ТГРС і поліорганна недостатність [8, 9].

Вірус SARS-CoV-2 насамперед вражає дихальну систему, хоча залучаються й інші органи та системи. Так, симптоми, пов'язані з інфекцією нижніх дихальних шляхів, включаючи лихоманку, сухий кашель та задишку, були зареєстровані у першій серії випадків в Ухані [7]. Крім того, часто спостерігалися головний біль, запаморочення, загальна слабкість, блювання та діарея [10]. В даний час широко визнано, що респіраторні симптоми

COVID-19 є надзвичайно неоднорідними: від мінімальних симптомів до значної гіпоксії при ТГРС. Згідно з визначенням вчених з Уханю, час між появою симптомів та розвитком ТГРС становив незначний проміжок часу (10 днів), що визначає швидке прогресування респіраторних симптомів [7].

Визначається, що серед пацієнтів з тяжким перебігом захворювання відзначаються високі рівні смертності. Епідеміологічні дослідження показали, що смертність вища серед людей похилого віку [11], а захворюваність серед дітей значно нижча [12, 13].

Окрім основних респіраторних симптомів та поліорганної недостатності у хворих визначаються порушення згортальної системи крові та імунні розлади. Саме поєднання дифузного внутрішньосудинного згортання із формуванням тромбозів судин великого калібру й провокують розвиток поліорганної недостатності. Щонайменше в 25,0 % хворих із COVID-19 визначаються порушення коагуляції, які клінічно маніфестують у вигляді венозних або артеріальних тромбозів [3].

Імунна відповідь господаря на SARS-CoV-2 відіграє вирішальну роль у патогенезі захворювання та його клінічних проявах. SARS-CoV-2 не тільки активує противірусні імунні реакції, але також може викликати неконтрольовані запальні реакції, що характеризуються вираженим викидом прозапальних цитокінів у пацієнтів з тяжкою формою COVID-19, що призводить до лімфопенії, дисфункції лімфоцитів та аномалій гранулоцитів та моноцитів. Ці імунні порушення, спричинені SARS-CoV-2, можуть призвести до септичного шоку та тяжкої поліорганної дисфункції. [14].

З розкриттям зв'язку між імунними реакціями та COVID-19 імунні характеристики тепер визнаються потенційними біомаркерами прогресування захворювання, а також потенційними терапевтичними мішенями для COVID-19. Вагомим є також визначення факторів ризику важкості перебігу COVID-19 [15]. На думку Coomes et al. [16] вкрай перспективним є дослідження аспекту дисрегуляції імунної системи пацієнтів із COVID-19, що проявляється у вигляді синдрому цитокінової

відповіді із превалюванням продукції та активності ІІ-6 та інших гострофазових показників, з огляду на оптимізацію імуностабілізуючої лікувальної тактики, особливо у пацієнтів із важким та вкрай важким перебігом інфекції.

Наголошується, що визначення клінічних та лабораторних критеріїв стратифікації тромботичного ризику має бути першочерговою метою досліджень для оптимізації лікувальної тактики [17].

З метою визначення збільшених ризиків розвитку порушень згортальної системи крові останніми роками досить успішно використовується ТЕГ, яка вивчає в'язко-еластичні властивості тромбу [18].

Таким чином, вивчення можливостей підвищення ефективності прогнозування ризиків розвитку летального наслідку шляхом ранньої діагностики тромботичних ускладнень та корекції лікування шляхом комплексного підходу до оцінки клініко-лабораторних даних, стану про- та антикоагулянтної системи гемостазу та результатів тромбоеластографії є актуальним напрямком проведення наукових досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана відповідно до планів наукових досліджень кафедри інфекційних і дитячих інфекційних хвороб, паразитології, фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету (ХНМУ) МОЗ України «Етіопатогенетичні, клініко-імунологічні особливості перебігу актуальних вірусних і бактеріальних інфекційних хвороб та удосконалення лікувально-діагностичної тактики» (№ держреєстрації 0120U002111, термін виконання 2020–2024 роки).

Мета дослідження: підвищити ефективність прогнозування ризиків розвитку летального наслідку шляхом ранньої діагностики тромботичних ускладнень та корекції лікування шляхом комплексного підходу до оцінки клініко-лабораторних даних, стану про- та антикоагулянтної системи гемостазу та результатів тромбоеластографії.

Для досягнення визначеної мети було сформульовано наступні завдання дослідження:

1. Проаналізувати клінічний перебіг COVID-19 залежно від тяжкості перебігу захворювання та супутньої патології.
2. Дослідити вміст гострофазових показників у сироватці крові хворих на COVID-19.
3. Оцінити показники коагулограми у хворих на COVID-19 порівняно з групою порівняння.
4. Проаналізувати показники згортальної системи хворих на COVID-19 за результатами тромбоеластографії порівняно з групою порівняння.
5. Вивчити кореляційні зв'язки між значеннями тромбоеластографії та показниками запалення й коагулограми.
6. Розробити моделі прогнозування ризиків розвитку летального наслідку у хворих на COVID-19 та визначити їх кваліфікаційні характеристики.

Об'єкт дослідження: коронавірусна хвороба COVID-19.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні характеристики хворих із коронавірусною хворобою COVID-19, динаміка даних клініко-анамнестичного та лабораторно-інструментального дослідження, кореляційні взаємозалежності та маркерні можливості й предикторні властивості клініко-анамнестичних і лабораторно-інструментальних характеристик.

Методи дослідження: було застосовано загальноприйняті методи: бібліосемантичний, історичний, системного підходу та аналізу, про- та ретроспективний, медико-анамнестичні, лабораторні, інструментальні, математичного моделювання та медико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у тому, що автором:
- отримано нові наукові дані щодо прогностичного значення клініко-анамнестичних, лабораторних даних, показників системи гемостазу та тромбоеластографії у прогнозуванні летального наслідку у хворих на

COVID-19. Визначено прогностичне значення щодо летального наслідку хвороби віку пацієнта, коморбідності з захворюваннями серцево-судинної системи, загальної кількості лейкоцитів у периферичній крові на момент госпіталізації, вмісту Д-Дімеру в плазмі крові, загальної кількості лейкоцитів та відносної кількості палочкоядерних нейтрофілів, активованого часткового тромбoplastинового часу на 5–7-у добу від початку лікування, на підставі чого було розроблено модель прогнозування ризику розвитку летального наслідку при COVID-19 та значень A-Angle, G, LY60 на момент надходження до стаціонару та відносної кількості палочкоядерних нейтрофілів на 5–7-у добу від початку лікування, на підставі чого було розроблено фінальну прогностичну модель ризиків розвитку летального наслідку при COVID-19. Визначено та доведено високі кваліфікаційні якості розроблених моделей прогнозування ризиків розвитку летального наслідку у хворих на COVID-19 (перша модель – 91,4 % чутливості та 81,9 % специфічності; друга – 97,1 % чутливості та 82,6 % специфічності);

- доповнено наукові дані щодо характеру порушень з боку системи згортання та ризику розвитку коагулопатій, що підтверджено показниками коагулограми (підвищення в плазмі крові пацієнтів із COVID-19 вмісту фібриногену ($5,76 \pm 0,12$ г/л; $p < 0,001$), збільшення активованого часткового тромбoplastинового часу ($32,2 \pm 0,63$ сек; $p < 0,05$), зниження ПТІ ($79,8 \pm 1,23$ %, $p < 0,01$) порівняно зі значеннями у групі порівняння) та даними тромбоеластографії (зниження максимальної швидкості утворення ($8,46 \pm 0,26$ мм/хв; $p < 0,02$) і загальної генерації ($591,9 \pm 10,87$ мм/хв; $p < 0,05$) тромбу, зниження максимальної швидкості ($2,93 \pm 0,2$ мм/хв; $p < 0,001$) та підвищення часу досягнення максимальної швидкості ($26,29 \pm 0,85$ хв; $p < 0,02$) лізису, зниження максимальної еластичності згустку ($6,34 \pm 0,32$ d/sc; $p < 0,02$));

- уточнено наукові дані щодо патогенетичних механізмів інфекційного процесу у хворих на COVID-19, що підтверджено численними кореляційними зв'язками між значеннями тромбоеластографії та

показниками запалення й коагулограми, зокрема між TMRTG та вмістом у сироватці крові СРБ ($\rho = -0,343$; $p < 0,001$), ТЧ ($\rho = 0,265$; $p < 0,05$), АЧТЧ ($\rho = -0,241$; $p < 0,01$), між TMRL та вмістом СРБ ($\rho = -0,307$; $p < 0,001$), Д-Дімеру ($\rho = -0,242$; $p < 0,001$), АЧТІ ($\rho = -0,249$; $p < 0,001$), ТЧ ($\rho = 0,224$; $p < 0,01$), між R та вмістом СРБ ($\rho = -0,258$; $p < 0,01$), ТЧ ($\rho = 0,280$; $p < 0,001$), між A та вмістом у сироватці крові ІЛ-6 ($\rho = 0,308$; $p < 0,001$), МНВ ($\rho = -0,216$; $p < 0,01$), між CL60 та вмістом Д-Дімеру ($\rho = -0,219$; $p < 0,01$), АЧТЧ ($\rho = -0,357$; $p < 0,001$), ПТІ ($\rho = 0,312$; $p < 0,001$), МНВ ($\rho = -0,298$; $p < 0,001$), між CLT та вмістом Д-Дімеру ($\rho = -0,284$; $p < 0,001$), ТЧ ($\rho = 0,306$; $p < 0,001$);

- доповнено дані щодо стану гостро фазових показників у хворих на COVID-19, а саме підвищення вмісту інтерлейкіну-6 ($24,56 \pm 1,71$ пг/мл; $p < 0,001$), Д-Дімеру ($873,3 \pm 132,77$ нг/мл; $p < 0,001$), С-реактивного білку ($54,6 \pm 5,41$; $p < 0,001$) та значну тенденцію до підвищення вмісту прокальцитоніну ($0,53 \pm 0,18$; $p > 0,05$) в сироватці крові.

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому, що:

- рекомендовано до застосування в клінічній практиці якісно нові моделі прогнозування ризиків розвитку летального наслідку COVID-19 тяжкого ступеня на основі визначення поряд із загальним аналізом крові (загальна кількість лейкоцитів у периферичній крові, відносної кількості палочкоядерних нейтрофілів, відносна кількість моноцитів, вміст гемоглобіну), біохімічними показниками (вміст Д-Дімеру) та коагулограмою під час надходження та на 5–7-у добу від початку терапії показників тромбоеластографії та оцінювання значень A-Angle, G, LY60, TPI;

- рекомендовано з метою прогнозування летального наслідку у хворих із COVID-19 проводити визначення у хворих із COVID-19 середнього та тяжкого ступеня тяжкості загальної кількості лейкоцитів, вмісту гемоглобіну в периферичній крові, протромбінового індексу на момент госпіталізації, вмісту Д-Дімеру в плазмі крові, загальної кількості лейкоцитів, відносної кількості палочкоядерних нейтрофілів, відносної кількості моноцитів в

периферичній крові, активованого часткового тромбoplastинового часу на 5–7-у добу від початку лікування з урахуванням віку та наявності в них супутніх захворювань серцево-судинної системи як предикторів виникнення несприятливого наслідку хвороби;

- запропоновано ранні прогностичні ознаки несприятливого наслідку COVID-19, а саме підвищення загальної кількості лейкоцитів, відносної кількості палочкоядерних нейтрофілів, умісту Д-Дімеру в плазмі крові, активованого часткового тромбoplastинового часу та, навпаки, зниження протромбінового індексу, відносної кількості моноцитів в периферичній крові;

- результати дослідження впроваджено в роботу терапевтичних і інфекційних відділень комунального некомерційного підприємства (КНП) «Обласна дитяча клінічна інфекційна лікарня» Харківської обласної ради (ХОР), КНП «Новоукраїнська міська лікарня» Новоукраїнської міської ради та приватної клініки «Home Clinic».

Результати дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки слухачів післядипломної освіти за фахом «внутрішня медицина» на кафедрі внутрішніх хвороб і сімейної медицини Харківського Навчально-наукового медичного інституту Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» Міністерства освіти і науки України, та підготовки студентів і лікарів-інтернів за фахом «внутрішні хвороби» на кафедрі інфекційних і дитячих інфекційних хвороб, паразитології, фтизіатрії та пульмонології ХНМУ МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто визначено тему дисертації, обгрунтовано вибір її напрямку, розроблено дизайн, сформульовано мету та завдання, розроблено план та методологічний апарат дослідження, програму та етапи, обгрунтовано вибір об'єкту та предметів дослідження, проведено інформаційний пошук відповідно до визначеної теми та завдань, виконано аналіз наукової літератури, сформовано групи дослідження, обгрунтовано методичні підходи і основні

методи дослідження, що повністю відповідають меті і завданням дослідження та є валідними й надійними.

Пошукувачем особисто проведено клінічний етап роботи, що визначав добір хворих основної групи (ОГ) і осіб ГП згідно з критеріями залучення та вилучення; комплексне медико-анамнестичне та лабораторно-інструментальне обстеження. Дисертантом власноруч оформлено необхідні карти обстеження, сформовано відповідну електронну базу даних, особисто реалізовано медико-статистичну обробку отриманих результатів, їх науковий аналіз та узагальнення. Пошукувачем власноруч написано всі розділи роботи, на підставі отриманих результатів сформовано та обґрунтовано висновки й розроблено практичні рекомендації, підготовлено та оформлено матеріали до друку. В процесі виконання роботи дисертантом не були використані результати інших досліджень та ідеї співавторів публікацій.

Пошукувачем особисто висвітлено основні положення дисертаційної роботи на різних рівнях, забезпечено її впровадження в практичну роботу закладів охорони здоров'я і навчальний процес.

Апробація роботи. Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднені та апробовані на симпозиумах, конгресах і науково-практичних конференціях як з міжнародною участю, так і всеукраїнських: IX International Scientific and Practical Conference (Chicago, USA, 2-4 May 2024), IX International Scientific and Practical Conference (Berlin, Germany, 6-8 May 2024), IV міжнародна наукова конференція (Харків, 10 травня 2024 р.), V International Scientific and Theoretical Conference (Stockholm, Kingdom of Sweden, 10 May 2024), VIII International Scientific and Practical Conference (Vancouver, Canada, 9-11 May 2024), VI International Scientific and Practical Conference (Vienna, Austria, 13-15 May 2024), III International Scientific and Practical Conference (Львів, 28-30 травня 2024 р.), IX International Scientific and Practical Conference (Salzburg, June 5–7, 2024).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових

праць, з яких 7 статей у фахових виданнях України (3 – одноосібні), 1 стаття у виданнях баз даних Scopus (одноосібна), 8 тез у матеріалах конгресів, симпозіумів і конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 246 сторінках машинописного тексту й складається із анотації, вступу, аналітичного огляду наукової літератури, програми та методичного апарату дослідження, чотирьох розділів власних досліджень із аналізом та узагальненням отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Роботу проілюстровано 10 рисунками та 59 таблицями. Перелік використаної літератури викладений на 33 сторінках, містить 313 джерел, із яких 42 – кирилицею та 271 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМАТИКИ ВИВЧЕННЯ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ І ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ

1.1 Медико-анамнестичні особливості COVID-19

Пандемія COVID-19 є значним викликом світовій охороні здоров'я та надзвичайною світовою ситуацією з огляду на швидке поширення та високий рівень смертності. COVID-19, який виник в кінці 2019 року, за короткий час набув всесвітніх масштабів з надзвичайними рівнями захворюваності та смертності [16, 19–27]. Усіма медичними та немедичними (що займаються медичною проблематикою) організаціями наголошується на стрімке зростання кількості людей, інфікованих ТГРС, SARS-CoV-2, збудником COVID-19. Як доводять результати багатьох досліджень, у хворих на COVID-19 можуть розвинутися пневмонія [6, 7], ТГРС та поліорганна недостатність [8, 9], наслідком чого є високі рівні смертності. За деякими даними рівні смертності при COVID-19 сягають щонайменше 10,0 % [22].

Після спалаху в Китаї SARS-CoV-2 досить швидко поширився серед усіх країн світового співтовариства [28] та вказав на надзвичайно високі рівні захворюваності та смертності. Так, за офіційними даними, на квітень 2020 р. офіційно зареєстрована кількість інфікованих COVID-19 є найвищою у Сполучених Штатах Америки (США), Іспанії, Італії, Німеччині, Франції та Китаї.

Вчені визначають, що Італія досить серйозно постраждала після епідемії. Рівень смертності (як і в Китаї) був вищим серед інфікованих похилого віку. Офіційні звіти з Італії вказали на рівні смертності в 7,2 % [28, 29], що більш ніж в три рази перевищували рівні Китаю. Хоча, рівень смертності серед хворих старше 70 років був вищим в Італії, проте, в інших вікових групах вони були схожими. Високий рівень смертності в Італії пояснюється значним відсотком осіб старше 65 років (23,0 % італійців).

Схожі дані було отримано зі США та інших країн [1].

Що стосується молодшого покоління, то, з самого початку пандемії COVID-19 відсоток дітей серед загальної кількості хворих був досить незначним. Так, згідно з офіційними даними Китайського Centers for Disease Control and Prevention (CDC) на лютий 2020 р., інфікування дітей до 10 років та 11–19 років визначалося на рівні 1,0 % від загальної кількості випадків [30]. У звіті CDC було вказано, що у 2134 хворих дітей із COVID-19 у 4,4 %, 50,9 %, 38,8 % та 5,9 % пацієнтів діагностувалися безсимптомні, легкі, помірні або тяжкі випадки захворювання відповідно [31]. А серед дорослого контингенту з COVID-19 у 18,5 % відзначали тяжкі форми захворювання [31]. При цьому, немовлята були найбільш уразливими до важкого типу інфекції, а частка тяжких та критичних випадків захворювання становила 10,6 %, 7,3 %, 4,2 %, 4,1 % та 3,0 % відповідно для вікової групи <1 року, 1–5 років, 6–10 років, 11–15 років та старше за 16 років.

В Італії хворі з COVID-19 віком 8–18 років займали лише 1,2 % [28, 29]. Рівень летальності у вікових групах 0–9 та 10–19 років становив відповідно 0,0 % та 0,2 %, що аналогічно до офіційних звітів з Китаю.

Окрім цього, за даними CDC на кінець березня 2020 року, 6,3 % всіх випадків позитивного результату тестування на COVID-19 припадало на осіб до 19 років [32].

В свою чергу, на квітень 2020 року згідно з результатами дослідження Центру з контролю та профілактики захворювань США опублікував дослідження 2572 випадків захворювання на COVID-19 серед осіб до 18 років [1]. З усіх зареєстрованих випадків у США це склало лише 1,7 % від загальної кількості захворювань. В цілому ж, офіційні дані свідчать, що у дитячого контингенту було менше симптомів, ніж у дорослих, як і в китайських звітах. Серед дітей лише у 73,0 % розвинулася лихоманка, кашель чи задишка. Це в порівнянні з 93,0 % дорослого населення, у яких було діагностовано захворювання за той же період. За офіційними даними, рівень госпіталізації осіб до 17 років становив близько 14,0 % [1]. При цьому,

на немовлят припадав найвищий відсоток госпіталізацій (15,0–62,0 %), що відповідало даним китайського CDC. Серед дитячого контингенту США та інших країн було зареєстровано декілька летальних випадків.

Що стосується статевих характеристик інфікованих COVID-19, то, CDC було визначено практично однакову кількість захворювань серед чоловіків та жінок, але, інші дані свідчать про більшу кількість інфікування та летального наслідку серед чоловічої когорти [33, 34]. Дані інших країн продемонстрували аналогічні результати. Несприятливі результати COVID-19 пов'язують з супутніми захворюваннями, включаючи гіпертонію, захворювань серцево-судинної системи (ССС) та легенів. Ця коморбідність більш поширена серед чоловіків та пов'язана з тютюнопалінням та зловживанням алкоголем та алкогольвмісними напоями [35]. Ще одним поясненням більшої поширеності та летальності серед чоловіків є імунологічні відмінності [8]. Крім того, проведені дослідження з вивчення ризикових факторів, які впливають на підтримку захисної поведінки (особливо в контексті пандемій), вказало на частішу на 50,0 % серед жінок прихильність нефармацевтичній гігієнічній поведінці (миття рук, використання масок, уникнення скупчення людей та інш.).

У глобальному масштабі згідно з офіційними даними на січень 2021 року світова захворюваність на COVID-19 склала більш ніж 102 млн осіб, 2,2 млн з яких померли [36]. Коронавірусна хвороба, яка почалася з Китаю, відко поширилася на 221 країну світу. Багато досліджень підтверджує той факт, що світова спільнота у період пандемії і пов'язаних з нею обмежень пережила глибоку економічну кризу, яка тим чи іншим чином стикнулася з усім світовим населенням [37]. Пандемія COVID-19 порушила сформовані за багато років життєві стереотипи [38], особливо вплинувши на світову охорону здоров'я.

Цікавим виявився й факт прогнозування розвитку пандемії. Так, Syranoski D. [39] вказав, що пік епідемії COVID-19 визначиться наприкінці лютого 2020 року, але, інші вчені вказали, що епідемія досягне свого піку із

середини березня до кінця травня 2020 року. Не дивлячись на їх прогнози, станом на березень 2020 року COVID-19 був зареєстрований у 144 країнах п'яти континентів світу. Серед мешканців Азії найбільш постраждалими були Корейська Республіка – 8162 випадків, Японія – 780 захворювань та Малайзія – 238 випадки. У Європі було зареєстровано 45061 випадок, включаючи Італію (21157 захворювань), Іспанію (5753 випадків) та Францію (4469 випадків). В Американському регіоні найбільш випадків зареєстровано у США (1678 інфікувань), Канаді (244 випадки) та Бразилії (121 випадок). Окрім цього в Австралії фіксувалися найбільша захворюваність серед мешканців Океанії – 249 випадків та в Єгипті (Африка – 93 випадки) [40].

В Україні перший випадок захворювання на COVID-19 було діагностовано 3 березня 2020 року, а на лютий 2021 року вже серед 1,2 млн мешканців було діагностовано коронавірусну хворобу, з яких 22351 особа померла [36].

1.2 Клініко-імунологічні характеристики коронавірусної хвороби

Хоча більшість пацієнтів із COVID-19 має переважне ураження респіраторного тракту, у певної когорти спостерігається більш важкий перебіг захворювання із розвитком системного ураження, яке характеризується резистентною лихоманкою, гострим ураженням легень та ТГРС, шоком та подальшою поліорганною недостатністю [16, 20, 22, 41–44].

Поєднання дифузного внутрішньосудинного згортання [45–54] із формуванням тромбозів судин великого калібру також пов'язують із розвитком поліорганної недостатності [21, 55]. Визначити дійні рівні поширеності тромбозів у пацієнтів з COVID-19 важко [56–67]. Проте щонайменше в чверті пацієнтів із COVID-19 визначаються порушення коагуляції [68–80], які клінічно маніфестують у вигляді венозних тромбоемболій (ВТЕ) [17, 22, 24, 25, 81–84]. Значну частку з них складають тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) [17, 24, 85–91]. Особливо варто

зазначити, що тромбози виникають за умови проведення тромбопрофілактики [17, 24, 27, 92–100]. Наголошується, що визначення клінічних та лабораторних критеріїв стратифікації тромботичного ризику має бути першочерговою метою досліджень задля оптимізації своєчасного та доцільного лікування [17, 101–117].

Вагомим є також визначення факторів ризику важкості перебігу COVID-19 [43]. На думку Coomes et al. [16] вкрай перспективним є дослідження аспекту дисрегуляції гуморальної імунної відповіді у пацієнтів із COVID-19, що проявляється у вигляді синдрому цитокінової відповіді із превалюванням продукції та активності інтерлейкіну (IL)-6, з огляду на оптимізацію імуностабілізуючої лікувальної тактики, особливо у пацієнтів із важким та вкрай важким перебігом інфекції.

Клінічно, інфекція COVID-19 асоційована з низкою клінічних станів (переважно дихальної системи), які включають як легкі ураження верхніх дихальних шляхів, так й важку вірусну пневмонію [21, 118–126]. Прояви інтерстиціальної пневмонії визначаються щонайменше серед 14,0 % інфікованих пацієнтів, яка має значний шанс перерости до ТГРС із подальшою потребою в інтенсивній терапії [23, 127–133]. Крім цього, ураження периферичних легеневих судин й судин, які задіяні в процесах газообміну, суттєво впливає на баланс вентиляції та перфузії, що обумовлює розвиток гіпоксемії та потребує зміни оксигенації [21].

Деякими дослідниками [25] комплексні процеси запалення, імунної відповіді та прокоагуляції у пацієнтів із COVID-19 розглядаються як класична тріада Вірхова, яка включає ураження судин (ендотеліт тощо), порушення кровотоку (надмірна густина крові, імунна активація тощо) та гіперкоагуляція (інгібування системи плазміногену, дисфункція тромбоцитів, активація комплементу тощо) [25]. Цінність даного комплексу полягає в тому, що він беззаперечно пояснює та поєднує усі процеси, які передують тромбоутворенню [25]. З іншого боку, патогенетично, порушення регуляції системи компліменту є ще одним механізмом розвитку посиленої коагуляції,

яка посилює прозапальні ефекти та протромботичну дію, зокрема активацію тромбоцитів, ендотеліоцитів, тканинних факторів та експресію фактору фон Вілебранта [27, 134–144].

Різноманіття клінічної симптоматики та важкості перебігу COVID-19 у популяції обумовлює спірні дані щодо клініко-лабораторної картини даного захворювання [145]. Серед усіх аспектів клінічної маніфестації, дослідження, беззаперечно, наголошують на вкрай широкому розповсюдженні імунної комплімент-медійованої тромботичної мікроангіопатії [27, 145]. Останній є першопричиною поліорганної недостатності внаслідок численних мікротромбів в капілярах та дрібних судинах [145, 146].

Так, в дослідженні із залученням 416 пацієнтів в Китаї, частота ішемічного ураження міокарду визначалася щонайменше в 20,0 % обстежених пацієнтів та була підтверджена лабораторно [145]. В той же час, отримані дані мають дещо спірний характер, оскільки до переважної більшості досліджень включаються пацієнти (зокрема, старшого віку), які вже мають низку коморбідних станів, які й без COVID-19 асоційовані із розвитком тромбозів [145]. За даними Franchini et al. [27], частота венозних та артеріальних тромбозів майже однакова: відповідно 57,0 % та 43,0 %.

McBane et al. [82] в своїй роботі наводять наступні дані, що кумулятивна частота виникнення тромбозів у пацієнтів із COVID-19 коливалася в межах 2,0–69,0 %, що обумовлено різними діагностичними підходами.

Клінічні особливості коагулопатичних змін у пацієнтів із COVID-19 характеризуються розвитком як венозних, так і артеріальних тромбозів [27, 30]. Так, незважаючи на проведення антикоагуляції, протягом перших 24 годин госпіталізації розвиток тромбозу виникає щонайменше в 21,0 % випадків [27]. Мета-аналіз McBane et al. [82] наводить таку кумулятивну частоту коагуляційних змін у пацієнтів із COVID-19: підвищення рівнів Д-Дімеру в 42,0 %, пролонгація протромбінового часу (ПТЧ) чи активованого тромбoplastинового часу в 28,0 % та тромбоцитопенія в 20,0 % випадків.

Сукупна частота ВТЕ у пацієнтів із важким перебігом COVID-19 становить 25,0–49,0 % із суттєвим переважанням ТЕЛА [17, 24]. В датському дослідженні із залученням 184 пацієнтів із критичним перебігом COVID-19 венозні тромбози були визначені в 27,0 % пацієнтів, вагому частку яких склали ТЕЛА [17]: 87,0 %, проте, їх локалізація свідчить про розвиток локального імунотромбозу [145]. Високий ризик тромбозу залишається таким навіть за проведення тромбопрофілактики [17, 24, 27, 82, 145]. Так, ризик розвитку ТЕЛА у пацієнтів із COVID-19, порівняно із пацієнтами із ТГРС відповідно складає 11,7 % та 2,1 % ($p = 0,008$) [24]. При цьому, тромботичні ускладнення обумовлюють щонайменше 5-кратне збільшення показника смертності від загальних причин [24].

Окрім цього, було визначено, що більш важкий перебіг COVID-19 асоційований із наявністю коморбідних захворювань [147–159]. Так, ризики госпіталізації у пацієнтів із бронхіальною астмою вищі в 1,5 рази, із хронічною хворобою нирок та цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2Т) – відповідно в 4 та 3 рази [41]. Серед факторів ризику, які суттєво впливають на погіршення перебігу COVID-19, дослідники [22, 42] розглядають наступні: старший вік, чоловіча стать та супутня патологія. Так, наприклад, за наявності супутньої гіпертензії ризик смертності збільшується щонайменше в 1,7–3,5 разів [22], за наявності ожиріння I-II ступеню – в 3 рази [41].

За даними Pranata et al. [44], серцево-судинна та цереброваскулярна патологія займає лідуєчі позиції у структурі коморбідності у пацієнтів із COVID-19. Так, в іншому мета-аналізі Pranata et al. [43] показано вплив супутньої гіпертонії на перебіг COVID-19: гіпертонія достовірно асоціюється із сумарними негативними наслідками COVID-19: відношення ризиків (BP) = 2,11 [95,0 % ДІ 1,85–2,40], $p < 0,001$. Аналіз за групами наслідків COVID-19 показав, що гіпертензія достовірно ($p < 0,001$) асоційована із збільшеною смертністю: BP = 2,21 [95,0 % довірчі інтервали (ДІ) 1,74–2,81]; важким перебігом COVID-19: BP = 2,04 [95,0 % ДІ 1,67–2,47], $p < 0,001$; розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС):

$VP = 1,64$ [95,0 % ДІ 1,11–2,43], $p < 0,001$; потребою в переведенні до відділення інтенсивної терапії: $VP = 2,11$ [95,0 % ДІ 1,34–3,33], $p < 0,001$ та прогресуванням інфекції: $VP = 3,01$ [95,0 % ДІ 1,51–5,99], $p < 0,001$ [43]. Аналіз за коваріатами визначив достовірний вплив статі ($p = 0,013$), проте був відсутнім достовірний вплив віку досліджених пацієнтів ($p = 0,233$) [43].

Проблема коморбідної патології та її роль в перебігу COVID-19 беззаперечно підтверджується й іншими науковими та клінічними даними. Так, Zhou et al. [42] показали, що у пацієнтів із середнім та середньо-важким перебігом COVID-19 найбільш часта супутня патологія включала в себе ожиріння (42,0 % [95,0 % ДІ 34–49]), гіпертензію (40,0 % [95,0 % ДІ]) та ЦД2Т (17,0 % [95,0 % ДІ 15–20]). Проте, аналіз впливу коморбідної патології показав, що незважаючи на високу частоту ожиріння серед пацієнтів із COVID-19, воно є фактором підвищеного ризику потреби в механічній вентиляції (ВШ = 2,29 [95,0 % ДІ 1,22–4,29]), проте, не пов'язане із підвищеною смертністю (ВШ = 1,15 [95,0 % 0,98–1,34]). Порівняно з нормотензивними пацієнтами, пацієнти з гіпертензією мали вищі шанси важкого перебігу, госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та смерті: відповідно ВШ = 2,75 [95,0 % 2,08–3,64], ВШ = 5,34 [95,0 % 1,52–18,71] та ВШ = 3,45 [95,0 % 2,23–5,34]. Відповідні показники у пацієнтів із ЦД2Т, порівняно з контролем, становили ВШ = 2,73 [95,0 % ДІ 1,95–3,82], ВШ = 2,98 [95,0 % ДІ 1,49–5,98] та ВШ = 2,08 [95,0 % ДІ 1,38–3,15] [42].

Стосовно супутньої патології, то мета-аналіз Pranata et al. [44] показав достовірну асоціацію захворювань ССС із негативними наслідками COVID-19: $VP = 2,23$ [95,0 % ДІ 1,71–2,91], $p < 0,001$. При цьому, достовірна асоціація була виявлена як і з смертністю, так і з важким перебігом захворювання: відповідно $VP = 2,25$ [95,0 % ДІ 1,53–3,29], $p < 0,001$ та $VP = 2,25$ [95,0 % ДІ 1,51–3,36], $p < 0,001$ [44]. Поряд із цим, незалежний вплив цереброваскулярної та серцево-судинної патології не залежав від віку, статі пацієнтів та наявності респіраторної патології [44].

Мета-аналіз Huang et al. [160], який було направлено на вивчення

впливу ЦД2Т на перебіг та наслідки COVID-19 вказав, що ЦД2Т був достовірно асоційований із негативними наслідками коронавірусної хвороби: $VP = 2,38$ [95,0 % ДІ 1,88–3,03], $p < 0,001$. Аналіз за підгрупами виявив достовірний вплив ЦД2Т на смертність, важкий перебіг COVID-19, розвиток ГРДС та загальне прогресування захворювання: відповідно $VP = 2,12$ [95,0 % ДІ 1,44–3,11], $p < 0,001$; $VP = 2,45$ [95,0 % ДІ 1,79–3,35], $p < 0,001$; $VP = 4,64$ [95,0 % ДІ 1,86–11,58], $p < 0,001$ та $VP = 3,31$ [95,0 % ДІ 1,08–10,14], $p < 0,001$ [160]. Автори [160] додають, що наявність ЦД2Т не була асоційована у більшій потребі в лікуванні пацієнтів із COVID-19 у відділенні інтенсивної терапії: $VP = 1,47$ [95,0 % ДІ 0,38–5,67], $p = 0,07$. При цьому, серед незалежних предикторів ЦД2Т та негативного прогнозу COVID-19 було визначено вік пацієнтів ($p = 0,003$) та супутню гіпертонічну хворобу (ГХ), $p < 0,001$ [160]. Цікавим є факт, що негативний вплив ЦД2Т на наслідки COVID-19 переважав серед пацієнтів віком до 55 років, ніж серед пацієнтів старших за 55 років: відповідно $VP = 3,48$ [95,0 % ДІ 2,55–4,77], $p < 0,001$ та $VP = 1,92$ [95,0 % ДІ 1,56–2,37], $p < 0,001$ [160]. Автори наголошують, що отримані результати свідчать щодо ефект ЦД2Т на перебіг та наслідки COVID-19 був менший у більш старших пацієнтів із гіпертензією. При цьому ЦД2Т у більш молодих пацієнтів без гіпертонії мав значно більший вплив на перебіг та наслідки COVID-19 [160].

Відомо, що ЦД2Т чинить значний вплив на ризик розвитку респіраторної патології [161–165]. Так, гіперглікемія може суттєво впливати на розвиток імунної відповіді на інфекцію [160]. У пацієнтів із ЦД2Т визначається надмірна продукція цитокінів прозапальної ланки, зокрема IL-1, IL-6 та фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) й інших маркерів, зокрема СРБ, фібриногену та Д-Дімеру, що додатково посилює прояви та можливість розвитку цитокінового шторму при COVID-19 інфекції [160].

Слід вказати, що останнім часом, все більше досліджень вказує на тісний взаємозв'язок імунних закономірностей та прогресуванням захворювання у хворих, інфікованих вірусами. Тому, з урахуванням зв'язку

між імунними реакціями та COVID-19 імунні характеристики на сьогодні визнаються потенційними біомаркерами прогресування захворювання, а також потенційними терапевтичними мішенями при COVID-19 [166–169].

Визначається, що зменшення субпопуляцій периферичних Т-клітин є унікальною характеристикою у хворих із ТГРС. У пацієнтів після видужання виявляється швидке відновлення субпопуляцій периферичних Т-клітин, що вказує на ефективність у якості діагностичного інструментарію ТГРС [14], як наслідку COVID-19 кількісного складу периферичних Т-клітин. Подібна картина спостерігалася й в іншому дослідженні, де було виявлено порушення імунної системи під час атипової пневмонії [14] та в дослідженні, де констатовалося зниження кількісного складу природних клітин-кілерів (NK) у хворих із вірусом Еболи порівняно зі здоровими донорами [170].

Було показано, що SARS-CoV-2 порушує нормальний перебіг імунних реакцій, що провокує порушення імунної системи та розвиток неконтрольованих запальних реакцій у тяжких та критичних пацієнтів із COVID-19. Даний стан супроводжується лімфопенією [8, 171, 172], активацією та дисфункцією лімфоцитів, порушеннями функціонування гранулоцитів та моноцитів, високими рівнями цитокінів, а також збільшенням імуноглобуліну G (IgG) та загальної кількості антитіл [172, 173].

Так, лімфопенія є патогномонічною ознакою при COVID-19 (особливо при тяжкому перебігу захворювання), що є предиктором при тяжких випадках захворювання [174, 175]. Окрім цього, хворі відзначають помітне зниження CD4⁺, CD8⁺, NK та В-клітин [7, 176, 177]. Зниження лімфоцитів у важких випадках захворювання відзначається до 20,0 % від норми [178]. Також, у хворих при тяжкому перебігу захворювання відзначається значне зниження кількості CD3⁺, CD4⁺, CD45RO⁺ [179]. Тим не менш, лімфопенія відзначається й в деяких випадках легкого перебігу COVID-19 і при вагітності [12, 180–184], проте їх кількість значно нижча порівняно з тяжким перебігом захворювання [185].

Активацію Т-клітин при COVID-19 визначали декілька проведених

досліджень [3, 186–188]. Так, в одному дослідженні спостерігалася частіша активація CD8⁺ клітин порівняно з CD4⁺ [189]. Крім того, відзначається, що збільшена активація Т-клітин при тяжкому перебізі захворювання супроводжується високими рівнями інтерферону (IFN)- γ , ФНП- α та IL-2 [189] та експресією CD69, CD38 та CD44 на CD4⁺ та CD8⁺ клітинах пацієнтів із COVID-19 [190, 191].

В свою чергу, змінюється й кількісний склад гранулоцитів та моноцитів при COVID-19. При цьому, рівні нейтрофілів та співвідношення їх з лімфоцитами значно перевищують нормативні та є важливими індикаторами тяжких випадків захворювання й негативного клінічного прогнозу [192]. Так, в Ухані спостерігалися значно вищі їх рівні у хворих з тяжким перебігом захворювання (у 38,0 %) зі зниженням відсотків еозинофілів, базофілів та моноцитів [192].

Слід вказати, що значно збільшена продукція цитокінів є однією з ключових характеристик тяжкості перебігу COVID-19. Так, в найбільш тяжких випадках перебігу COVID-19 відзначається різке збільшення запальних цитокінів, включаючи IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору, колонієстимулюючого фактору гранулоцитів-макрофагів, IFN-індукованого білку-10, моноцитарного хемотаксичного білку 1, білку запалення макрофагів-1 α , IFN- γ і TNF- α [7], що визначають розвиток такого явища, як «цитокіновий шторм» [193–197]. Зокрема, IL-1 β , IL-6 та IL-10 є трьома цитокінами, кількісні рівні яких визначають найвище збільшення в тяжких випадках захворювання [198]. Окрім них, значно збільшуються й рівні IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α та IFN- γ у важких та критичних випадках захворювання на COVID-19 [199].

Слід вказати, що рівні вищевказаних цитокінів при легкому перебігу COVID-19 також відзначають тенденцію до збільшення, але не до таких значних рівнів.

Наслідками продукування значних рівнів цитокінів при COVID-19 є

розвиток тяжких синдромів шоку та поліорганної недостатності [200, 201]. Так, було показано [8], що у 43,0 % хворих констатується порушення нормального функціонування печінки та збільшення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) та/або аспартатамінотрансферази (АСТ) вище референсного діапазону, у більшості відзначаються аномальні зміни кардіограми міокарда (у відповідь на підвищені рівні креатинкінази та лактатдегідрогенази), у деяких відзначається порушення видільної функції нирок із підвищеним рівнем азоту сечовини або креатиніну. Інші дослідження також довели, що у деяких пацієнтів при COVID-19 відзначається множинна органна дисфункція, яка може бути результатом імунних реакцій, опосередкованих SARS-CoV-2 [202–206]. Цитокіневий шторм може ініціювати розвиток вірусного сепсису та запального ураження легень, що призводить до ГРДС, дихальної недостатності, поліорганного шоку, органної недостатності та потенційної смерті [207]. Більше того, у тяжких випадках COVID-19 високі рівні прозапальних цитокінів можуть призвести до шоку, пошкодження тканин або поліорганної недостатності [208]. Постійно високі рівні цитокінів (CXCL10, CCL7 та IL-1RA) пов'язані з дисфункцією та пошкодженням легенів, а також зі смертельними наслідками [209]. Підвищені рівні прозапальних цитокінів у сироватці крові також відзначається при інфекціях SARS-CoV та Середньо-східного респіраторного синдрому (MERS-CoV), що вказує на потенційно схожу тяжкість захворювання, опосередкованого цитокіневим штормом [210, 211]. У дослідженні було виявлено, що рівні IL-6 тісно пов'язані з біомаркерами дисфункції печінки, нирок і серця [199], а зі збільшенням рівня IL-10 відбувається активація біомаркерів рівня γ -глутамінтрансферази. У сукупності все це дозволяє припустити, що важкі синдроми поліорганної дисфункції тісно корелюють з підвищеними рівнями цитокінів, що може бути використане як перспективна терапевтична або профілактична мішень при COVID-19 [212–214].

В свою чергу, при COVID-19 констатується й зміни продукції антитіл.

Так, виявлення специфічних до SARS-CoV-2 антитіл імуноглобулінів М (IgM) та IgG одночасно з аналізом рівнів нуклеїнових кислот становить основу діагностування COVID-19. Дослідження [192] довели, що підвищена відповідь IgG тісно пов'язана з тяжкістю перебігу захворювання та визначає ще один маркер ідентифікування тяжких випадків захворювання. Інше дослідження визначило, що до 40,0 % усіх хворих в перші 7 днів захворювання констатують продукування цих Ig, рівень яких потім швидко збільшуються до 100,0 % до 15 дня захворювання. Вищий титр загальних антитіл був незалежно пов'язаний з негативним клінічним наслідком COVID-19 [215]. В іншому дослідженні було доведено появу та підвищення рівнів IgG протягом 19 днів після появи симптомів у всіх хворих [216], при цьому, чутливість виявлення IgG через 14 днів після появи симптомів становила 100,0 %, а специфічність значно різнилася між IgA (78,9 %) та IgM (95,8 %) [217]. Дані особливості вказують на те, що активація та проліферація В-клітин при COVID-19 (особливо у тяжких випадках) корелює з негативним клінічним прогнозом [198].

Імунні відповіді при SARS-CoV ініціюються вродженою імунною системою, яка розпізнає патогени та індукує прозапальні цитокіни, що запускають імунну відповідь, а потім слідує відповіді адаптивної імунної системи, яка представлена Т-клітинами, що безпосередньо впливають на вірус. Цитокіни, що продукуються під час імунної відповіді, додатково залучають прозапальні клітини (макрофаги та нейтрофіли) до місць інфікування, викликаючи запальну реакцію. Хоча ці реакції мають вирішальне значення для видалення вірусу, вони можуть пошкодити тканини господаря [218].

1.3 Патогенетичні механізми розвитку порушень при інфікуванні COVID-19

ВООЗ визначає COVID-19 як ТГРС, викликаний SARS-CoV-2 [24–26,

219]. Це третій зоонозний коронавірус, який викликає епідемію за останні роки [16]. Первинним резервуаром інфекції можна вважати кажанів, оскільки виділений від них вірус має високу спорідненість із SARS-CoV-2 [19, 24, 220]. Даний тип коронавірусу першочергово вражає епітелій дихальних шляхів [24, 25], потрапляючи до клітин шляхом взаємодії із рецепторами ангіотензин 2-перетворюючого ферменту (АПФ 2) [19, 22, 24, 27, 41, 221].

Сімейство коронавірусів відоме ще з 20 сторіччя, проте, до спалаху ТГРС COVID-19 та MERS-CoV їм не було надано відповідного клінічного та епідеміологічного значення [22, 222–224]. Так, найбільш важкі респіраторні захворювання були викликані 3 бета коронавірусами, зокрема SARS-CoV, SARS-CoV-2 та MERS-CoV [24, 25, 87, 146, 220].

Коронавіруси являють собою оболонкові одноланцюгові рибонуклеїнової кислоти (РНК)-віруси розміром ~ 30 т.п.н. Вони специфічні для широкого спектру хазяїв [1] та розподіляються на чотири види: α , β , γ та δ залежно від їх геномної структури. Коронавіруси α і β вражають тільки ссавців [225]. Людські коронавіруси, такі як 229E та NL63, викликають застуду та круп і відносяться до α -коронавірусу. Навпаки, SARS-CoV, коронавірус MERS-CoV та SARS-CoV-2 класифікуються як β -коронавіруси.

Життєвий цикл вірусу при інфікуванні господаря складається з 5 етапів: прикріплення, проникнення, біосинтез, дозрівання та вивільнення. Як тільки віруси зв'язуються з рецепторами господаря (прикріплення), вони проникають у клітини господаря за допомогою ендоцитозу або злиття мембран (проникнення). Як тільки вірусний вміст вивільняється всередині клітин-господарів, вірусна РНК надходить у ядро для реплікації. Вірусна мРНК використовується для вірусних білків (біосинтез). Потім створюються (дозрівають) та вивільняються нові вірусні частки.

Коронавіруси мають чотири структурних білки: Шип (S), мембрана (M), оболонка (E) та нуклеокапсид (N) [1]. Спайк складається з трансмембранного триметричного глікопротеїну, що виступає з поверхні вірусу й визначає різноманітність коронавірусів та тропізм господаря. Спайк

складається з двох функціональних субодиниць; субодиниця S1 відповідає за зв'язування з рецептором клітини-господаря, а субодиниця S2 відповідає за злиття вірусної та клітинної мембран.

АПФ 2 був ідентифікований як функціональний рецептор SARS-CoV [1]. Структурний та функціональний аналіз показав, що пік інфікування SARS-CoV-2 також пов'язаний з АПФ 2 [226, 227], експресія якого є високою в легенях, серці, нирках та сечовому міхурі [228]. У легенях АПФ 2 високо експресується на епітеліальних клітинах легень. Після зв'язування SARS-CoV-2 з білком-господарем спайковий білок піддається протеазному розщепленню [229]. Після розщеплення в сайті розщеплення S1/S2 субодиниці S1 та S2 залишаються нековалентно пов'язаними, а дистальна субодиниця S1 сприяє стабілізації мембрано-закріпленої субодиниці S2 до злиття [230]. Наступне розщеплення сайтом S2 імовірно активує спайк для злиття мембран за допомогою незворотних конформаційних змін. Унікальною характеристикою SARS-CoV-2 серед усіх коронавірусів є наявність сайту розщеплення фурину на сайті S1/S2 [230]. Хоча сайт S1/S2 також розщеплюється й іншими протеазами (трансмембранна протеаза серин 2 і катепсин L) [231], значна експресія фурину, ймовірно, робить цей вірус дуже патогенним.

В свою чергу, автори [42] зазначають на активацію ренін-ангіотензинової системи (РАС) при COVID-19, що призводить до розвитку гіпертензії, яка потребує прийому інгібіторів АПФ 2 та блокаторів рецепторів ангіотензину, які, в свою чергу, підвищують експресію АПФ 2 та збільшують вірогідність потрапляння коронавірусу до пневмоцитів, що результує в підвищенні важкості перебігу та розвитку фатальних наслідків [43, 232]. Так, Pranata et al. [43] вказують, що більша експресія та активація рецепторів ангіотензину 2 1-го типу у чоловіків є тригером до більшої вазоконстрикції, прозапальної активації імунітету та більш інтенсивного оксидативного стресу, що є безпосередньою причиною розвитку ГРДС та пояснює вищу важкість перебігу та частоту COVID-19 інфекції у чоловіків [43].

Протективними механізмами серед жінок вважають захисну дію естрогену та переважання активності рецепторів ангіотензину 2 2-го типу [43].

Як було зазначено, вірус попадає в клітини ендотелію шляхом прикріплення до рецепторів АПФ 2 [24, 27, 41, 220], після чого АПФ 2 активують РАС, що призводить до зниження регуляції експресії АПФ 2 із подальшим збільшенням концентрації ангіотензину 2 та зменшенням власне ангіотензину [22, 27]. Інфікування клітин вірусом призводить до зниженої продукції АПФ 2, що активує прозапальний [160] та протромботичний каскад й змінює регуляцію РАС, шляхом перетворення ангіотензину 2 на ангіотензин 1–7 [24, 41], що пригнічує органопротективні ефекти АПФ 2 [27, 44].

АПФ 2 є трансмембранним металоферментом та карбоксипептидазою 1-го типу, який у значній мірі присутній в епітеліоцитах серця, нирок, дихального тракту [44], центральній нервовій системі та кишківнику [160]. Він проявляє антиоксидантну та протизапальну дію [27, 44]. Взаємодія АПФ 2 із ангіотензином 2 призводить до зниження концентрації прозапального ІЛ-6 та стимулює антиоксидантну дію ангіотензину 1–7, який, в свою чергу, є промоутером продукції сурфактантного протеїну D та вазодилатації [41, 160].

Визначається, що пацієнти з COVID-19 часто потребують механічну вентиляційну підтримку з огляду на ускладнення дихання та прогресуючу гіпоксемію [21]. Гістологічно у пацієнтів із початковою стадією ТГРС визначається дифузне ураження альвеол із розвитком набряку, геморагії та внутрішньоальвеолярні відкладення фібрину [21]. При цьому останнє не є специфічною ознакою, оскільки зустрічається, зокрема, й при інших вірусних інфекціях [21].

Дослідження легень, проведене Askermann et al. [21], показало певні особливості впливу COVID-19 інфекції та H1N1 вірусу грипу А на легені. Так, легені пацієнтів із грипом А мали найвищу вагу ($2404,0 \pm 560,0$ г), що достовірно ($p = 0,04$) переважало над середньою вагою легень пацієнтів із

COVID-19 ($1681,0 \pm 49,0$ г). Вага легень контрольної групи ($1045,0 \pm 91,0$ г) була достовірно меншою ($p < 0,003$) за відповідні показники в групах порівняння. Було відмічено, що в легенях пацієнтів із COVID-19 визначалися численні вогнища альвеолярного некрозу та лінійних внутрішньо альвеолярних відкладень фібрину та майже не містили набряку. В той же час, легені пацієнтів із грипом А мали значне дифузне ураження альвеол із масивним набряком та відкладенням фібрину, що й обумовило значне переважання у вазі даних легень [21].

Важливо додати, що мікротромбози капілярів легень пацієнтів із COVID-19 були визначені майже в 10 разів більше, ніж у відповідних зразках від пацієнтів із грипом А: відповідно $159,0 \pm 73,0$ та $16,0 \pm 16,0$ окремих тромбів в полі зору ($p = 0,002$). Загалом, легені пацієнтів із COVID-19 мали викривлену васкулатуру із структурно зміненими капілярами; подовжені капіляри мали різкі зміни їх калібру та сформовані стовпчики між їх стінками [21]. Було виявлено наявність вірусу в ендотеліоцитах та позаклітинному просторі [21]. Було також визначено наявність інвагінуючого ангиогенезу в легенях пацієнтів із COVID-19, що може пояснюватися більш значною гіпоксією, тромбозами та ендотеліолізом [21].

Широкого підтвердження отримала й гіперкоагуляція у пацієнтів із COVID-19, яка визначається щонайменше в 20,0 % пацієнтів [17], а за іншими даними показник сягає 55,0 % [27]. Активація запальних реакцій організму значно підвищує продукції прозапальних цитокінів, які стимулюють коагулопатичні зміни [19, 27, 233]. Суттєва частина пацієнтів із COVID-19 має порушення коагуляції, які можуть розвинути в дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ) чи тромботичні мікроангіопатії [20]. Ahmed et al. [25] наголошують на високій частоті розвитку тромбозів, як артеріальних (інфаркт міокарду, інсульт тощо), так й венозних (ТЕЛА, тромбоз глибоких вен тощо). За середньо-важкого перебігу COVID-19 коагулопатії визначаються майже у всіх пацієнтів, що є вагомим фактором значної смертності [17]. Поряд із цим, різкий вплив на

коагуляційний гомеостаз організму є тригером до розвитку коагулопатії виснаження [19].

Крім цього, у пацієнтів із COVID-19 визначено розвиток сепсис-індукованої коагулопатії (СІК) та ДВЗ-синдрому [19, 82, 234]. Зазначені патологічні стани є результатом комплексної взаємодії цитокінового шторму та коагулопатії [25]. Зміни системи коагуляції у пацієнтів із COVID-19 описують як COVID-19-асоційовану коагулопатію [82, 146], яка має значні показники смертності [20], хоча вірус SARS-CoV-2 самостійно не проявляє прокоагулянтної дії [19]. Вважають, що зміни системи згортання обумовлені інтенсивною запальною відповіддю у таких пацієнтів [19].

Безумовне місце в патогенезі порушень за COVID-19 займає запальна реакція й подальше важке ураження органів [22]. Клінічно це проявляється ТГРС, для якого характерно дифузне ураження альвеол на рівні гіалінових мембран [22, 206]. Імунна відповідь в даному випадку може проявлятися у вигляді цитокінового шторму, який характеризується суттєвим збільшення рівнів ІЛ-6, ІЛ-17А та ФНП- α [22]. В свою чергу, стимуляція тромбоутворення значно посилюється за наявності запалення, індукованого ендотеліальною дисфункцією. У відповідь на інфікування вірусом ендотелій і продукує ІЛ-6, який посилює власну імунну відповідь, включно до стану гіперстимуляції – цитокінового шторму [25].

Окрім зазначених цитокінів визначаються збільшені рівні ІЛ-1 β , ІFN- γ та макрофагального протеїну запалення. При цьому, суттєвий вплив формується на ланку гемостазу [22] шляхом дисрегуляції ендотеліальної цілісності та функції й подальшою інтенсифікацією продукції фактору фон Вілебранта [27] та молекул адгезії, зокрема Е-селектину, інтегринів та молекули міжклітинної адгезії 1-го типу [24]. Прозапальні цитокіни є невід'ємним ланцюгом надмірного формування тромбів та гіперактивації тромбоцитів [22, 235–238]. В результаті описаного процесу ендотелій починає провадити прозапальну та прокоагулянтну дію, яка реалізується у посиленому залученні в процес тромбоцитів та лейкоцитів [24].

Незважаючи на те, що COVID-19 першочергово вражає дихальну систему [239], беззаперечно визначено наявність протромботичного стану із маніфестацією у вигляді мікросудинних, венозних чи артеріальних тромбозів [24, 240]. Порушення коагуляції були помічені та описані ще у перших пацієнтів з міста Ухань [19]. Так, з 99 госпіталізованих у 6,0 % було підвищення АЧТЧ, 5,0 % мали підвищення протромбіну, у 36,0 % виявили підвищення Д-Дімеру [19]. Відмічалися також значні підвищення маркерів запалення, таких як СРБ, ІЛ-6, збільшення швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ) [19], ФНП- α та ІЛ-1 тощо [20].

В той же час подальші дослідження з Уханю показали інші дані [19]. Так, у 138 обстежених пацієнтів було визначено нормальні рівні АЧТЧ та незначно підвищені рівні протромбіну [19]. Певні особливості були відмічені серед померлих пацієнтів, які мали високі рівні Д-Дімеру, прогресуючу лімфопенію та ниркову недостатність, при чому рівні Д-Дімеру починали підвищуватися переважно на 5 день захворювання [19].

Серед факторів, асоційованих із смертністю, було визначено підвищення рівнів Д-Дімеру на етапі госпіталізації вище 1,0 нг/мл, збільшення протромбіну, ІЛ-6 та тропоніну, й наявність супутніх факторів як-от старший вік, гіпертензія, ЦД2П, ішемічна хвороба серця тощо [19, 241]. Вказане підвищення Д-Дімеру (більше 1,0 мг/л) було достовірно асоційовано зі збільшенням шансу смертності: відношення шансів (ВШ) = 18,42 [95,0 % ДІ 2,64–128,55], $p = 0,003$ [19, 20].

Показано, що у померлих пацієнтів середні концентрації Д-Дімеру становили 2,12 (0,77–5,27) мг/л, порівняно із 0,61 (0,35–1,29) мг/л у тих, що вижили [20, 27]. В іншому дослідженні було визначено, що пацієнти із рівнями Д-Дімеру вище 0,5 мг/л мали вищий показник смертності, ніж пацієнти із рівнями менше за 0,5 мг/л [19]. Інше дослідження показало, що серед 21 померлого пацієнта у 15 було діагностовано явне ДВЗ із медіаною розвитку в 4 [1–12] доби [19].

В дослідженні із залученням 1099 пацієнтів із COVID-19 підвищення

рівнів Д-Дімеру вище 0,5 мг/л було визначено в 46,0 % випадків [27]. Мета-аналіз, проведений McBane et al. [82] показав, що коагулопатія у пацієнтів із COVID-19 суттєво відрізняється від ДВЗ за низкою параметрів, серед яких підвищення рівнів фібрину, помірної тромбоцитопенії та незначно подовженого ПТЧ.

Слід вказати, що з'ясування патогенетичних механізмів, що лежать в основі імунних змін при COVID-19, є важливим для розробки терапевтичних стратегій.

Першочергово у відповідь на інфікування відбувається виснаження функціональної активності лімфоцитів. Існує декілька механізмів, відповідальних за виснаження та дисфункцію лімфоцитів. SARS-CoV-2 інфікує респіраторні епітеліальні клітини людини за допомогою взаємодії між S-білками вірусу та рецепторами АПФ 2 [241, 242]. Також, SARS-CoV-2 може інфікувати Т-клітини і макрофаги, що є ключовою особливістю патогенезу, опосередкованого SARS-CoV [218]. Тобто, експресія АПФ 2 рецептора на лімфоцитах (особливо на Т-клітинах) сприяє проникненню SARS-CoV-2 в лімфоцити. Окрім цього було доведено, що зниження кількості Т-клітин корелює з рівнями ФНП- α , IL-6 та IL-10, вказуючи на те, що збільшення кількості запальних цитокінів сприяє виснаженню популяцій Т-клітин, що супроводжується прогресуванням захворювання [208]. Також, вірус SARS-CoV-2 безпосередньо руйнує лімфатичні органи, включаючи селезінку та лімфатичні вузли, що ще більше спричиняє лімфопенію [243]. Нарешті, збільшені рівні молочної сприяють інгібуванню проліферації лімфоцитів [178].

Окрім цього, досить часто при COVID-19 відзначається різке підвищення рівня цитокінів протягом короткого періоду, яке провокує розвиток цитокінового шторму [177] та характеризує тяжкий перебіг захворювання. Даний процес розвивається наступним чином: зараження SARS-CoV-2 CD4⁺ клітин провокує їх швидку активацію в патогенні Т-хелпери, що секретують колонієстимулюючий фактор гранулоцитів-

макрофагів, що надалі індукує моноцити CD14⁺ та CD16⁺ з високим продукуванням IL-6 [190, 244]. Окрім цього, взаємодія імунних клітин характеризується збільшенням субпопуляції моноцитів CD14⁺ та IL-1β⁺, що сприяє збільшенню продукції IL-1β [245]. Також, Th17, які продукують IL-17, додатково залучають моноцити/макрофаги та нейтрофіли до місця інфекції та стимулюють інші цитокінові каскади (IL-1β та IL-6) серед інших [246, 247]. Це було підтверджено в дослідженнях на мишах, які показали, що моноцити/макрофаги можуть продукувати запальні цитокіни під час зараження мишей вірусом гепатиту штаму-3 [248, 249]. Однак питання про те, чи SARS-CoV-2 викликає цитокіновий шторм через моноцити/макрофаги, потребує більш детальних досліджень [198]. Окрім цього, еозинофіли відіграють безпосередню роль у боротьбі з РНК-вірусами та можуть виділяти велику кількість цитокінів. Серед цих цитокінів IL-6 є ключовим медіатором розвитку цитокінового шторму при COVID-19 [250].

Окрім цього, у хворих на COVID-19 спостерігається антитіло-залежне посилення вірусної інфекції, при якому субнейтралізуючі антитіла посилюють проникнення та реплікацію вірусу [251, 252]. Було показано, що моноклональне нейтралізуюче антитіло, націлене на рецептор-зв'язуючий домен білка S вірусу MERS-CoV, посилює проникнення вірусу в клітини через Fc-частину антитіла, пов'язану з клітинним Fc-рецептором [253], що підтверджує взаємозв'язок між активацією антитіл та негативним клінічним прогнозом COVID-19.

1.4 Тромботичні ускладнення COVID-19: патогенетичні механізми ендотеліопатії та діагностичні особливості порушень про- та антикоагулянтної ланки гемостазу

Активація системного запалення при інфекційних процесах будь-якої етіології є невід'ємним механізмом дії вродженого імунітету [19, 22]. Поряд із активацією запальних процесів визначається інтенсифікація коагуляції, як

необхідної ланки зв'язку між клітинним та гуморальним імунітетом [19]. Як результат, було описано так званий механізм тромбозапалення чи імунотромбозу [19]. В активації коагуляції беруть участь поліфосфати, які виділяються із мікроорганізмів та активують тромбоцити, тучні клітини та фактор XII контактної й внутрішнього шляху коагуляції [19]. Активацію коагуляції також спричиняє вплив системи комплементу [19, 27]. Серед зовнішніх факторів-тригерів COVID-19 коагулопатії розглядають тривалу іммобілізацію пацієнтів, численні коморбідні стани, клініко-фізикальні дані пацієнтів [27, 41].

Безпосередня та первинна функція ендотелію полягає у підтриманні ламінарного кровотоку та гомеостатичних механізмів з метою попередження запалення та тромбоутворення [25]. Локальна будова ендотелію різниться залежно від функції органу; за необхідності ендотелій може характеризуватися значною проліферацією та пластичним змінам. Низка захворювань, зокрема вірусні інфекції, впливають на ендотелій, формуючи ендотеліальну дисфункцію [25].

На початку пандемії COVID-19 дисфункції ендотелію не надавали уваги, незважаючи на їх безпосередню роль в контролі низки фізіологічних процесів, зокрема тону судин, осмотичної рівноваги та реологічних властивостей крові тощо [219]. Крім цього, ендотелій має шар глікокаліксу та секретує тканинний активатор плазміногену, що перешкоджає активації коагуляції та прикріпленню тромбоцитів [25]. У пацієнтів із COVID-19 було визначено наявність включень вірусу в ендотеліоцитах [25] та ознаки подальшого формування запалення ендотелію й активації мононуклеарних клітин і нейтрофілів. Автопсії пацієнтів із вкрай важким перебігом COVID-19 показали вірусні включення в ендотеліоцитах трансплантованої нирки; лімфоцитозний ендотеліт було мікроскопічно визначено у пацієнта із COVID-19, який помер від поліорганної недостатності, у відповідних органах [219].

Безпосередню роль в активації гіперкоагуляції у пацієнтів із COVID-19

відіграють таргетні рецептори вірусу: рецептори АПФ 2 [22, 24, 25, 27, 41, 219]. Дисрегуляція їх експресії після приєднання до них вірусу призводить до підвищеної експресії ангіотензину 2-го типу [22, 27].

АПФ 2 продукується переважно ендотелієм легень, проте, було визначено й позалегеневі джерела його продукції, зокрема в нирках, серці, судинах тощо [24, 219], що може пояснити подальший розвиток поліорганної недостатності [24]. Варто додати, що наявність рецепторів АПФ 2 в різних органах не означає, що COVID-19 буде вражати їх усі [219]. Було досліджено, що ін'єкція людського рекомбінантного розчинного АПФ 2 призводила до суттєвого інгібування вірусного процесу, що підтверджує беззаперечну роль АПФ 2 в патогенезі COVID-19 [24]. Поряд із цим, інтеграція вірусу COVID-19 в клітини суттєво знижує експресію АПФ 2 [24]. Так, Huang et al. [160] зазначають, що у більш старших пацієнтів із гіпертонією менша кількість АПФ 2 та більш інтенсивний сигналінг РАС проявляється у посиленні сигналінгу РАС та ще більш критичному зниженню АПФ 2 за наявності COVID-19, що, можливо, пояснює меншу схильність до інфікування, проте більш важкий перебіг. В той же час, у більш молодих людей без гіпертензії вищі рівні АПФ 2 та нижчий сигналінг РАС під час захворювання на COVID-19 обумовлює посереднє зниження кількості АПФ 2 та помірне збільшення сигналінгу РАС, що є причиною меншої важкості перебігу, проте вищої схильності до захворювання [160].

Механізм включення коронавірусу в ендотеліоцити залежить від з'єднання вірусних S-протеїнів (спайк-протеїнів) із клітинними рецепторами та S-протеїнами протеаз [24]. Подальша реплікація вірусу в ендотеліоцитах призводить до розвитку піроптозу – запальної форми апоптозу. Як наслідок, виникає залучення толл-подібних рецепторів 7 та 8 типів, які розпізнають елементи вірусної РНК та обумовлюють гіперактивацію вродженого імунітету та подальший розвиток цитокінового шторму у пацієнтів із COVID-19 [24].

Поряд із цим, проникнення вірусу залежить й від ступеню експресії

рецепторів АПФ 2 та наявності трансмембранної серинової протеази-2, яка експресується ендотеліоцитами по-різному в різних органах та на мікро- й макроваскулярному рівнях [44, 160, 219]. При цьому, ендотеліальна дисфункція суттєво інтенсифікує тромбо-запальні процеси, що призводить до вазопатій та вентиляційно-перфузійній дисфункції у пацієнтів із COVID-19 [219]. З іншого ж боку, потужна вазоконстрикторна дія ангіотензину II стимулює гіперкоагуляцію, інтенсифікуючи експресію тканинних факторів та інгібітору активатору плазміногену 1-го типу [22].

Регуляція та взаємодія ендотеліоцитів із системою компліменту та хемокінами обумовлює їх участь в регуляції системних та локальних імунно-запальних реакцій [219]. Зокрема, прикріплення АПФ 2 до ендотеліоцитів призводить до активації локальної запальної реакції із ушкодженням тканини та продукцією цитокінів (IL-1, IL-2 та IL-6), які розглядаються як тригери коагуляції у пацієнтів із COVID-19 [27]. Застосування у пацієнтів із вкрай важким перебігом інгібіторів описаних процесів може покращити їх стан. Проте, необхідним є визначення часу та особливості перебігу інфекційного процесу. Так, відмічається зниження циркулюючих інгібіторів серинових протеаз, зокрема антитромбіну, С1 естерази та протеїну С [19]. У пацієнтів із сепсисом виключення системи фібринолізу призводить до підвищення активності інгібітору активації плазміногену 1-го типу та зниження Д-Дімерів [19].

Синдром вивільнення цитокінів розглядають як системну запальну реакцію, яка викликається, зокрема, інфекційним процесом, та полягає у значному збільшенні рівня низки прозапальних цитокінів, та, на даний час, розглядається як першочергова причина захворюваності пацієнтів із COVID-19 [219]. Вагому роль відіграють наступні прозапальні цитокіни: ФНП- α , IL-6 та розчинний рецептор IL-2 [22, 160, 219].

Пацієнти із COVID-19 проявляють ознаки дуже важкого запального процесу, який супроводжується значним збільшенням концентрацій СР<, IL-6, фібриногену тощо. Враховуючи, що вірус проявляє природній тропізм до

рецепторів АПФ 2, можна припустити подальший розвиток активації ендотеліоцитів та їх ушкодження із дезінтеграцією природнього протитромботичного захисту [19, 27]. Було досліджено, що більш високі рівні Д-Дімеру були у пацієнтів, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії [19]. Так, хворі, які знаходилися на лікуванні мали медіанні рівні Д-Дімеру 2,4 (0,6–14,4) мг/л, порівняно із 0,5 (0,3–0,8) мг/л у пацієнтів в соматичних відділеннях [20, 27].

Проведений Coomes et al. [16] мета-аналіз визначив достовірні позитивні кореляційні зв'язки між рівнями ІЛ-6 та двостороннім ураженням легень й максимальними значеннями температури тіла: відповідно $r = 0,45$ ($p = 0,001$) та $r = 0,52$ ($p = 0,001$). Посилення дисрегуляції імунної відповіді на антиген є провідним елементом розвитку ураження цільових органів та подальшої смертності [16]. Наростання цитокінової відповіді у пацієнтів із COVID-19 та ГРДС, що супроводжується суттєвим переважанням кількості ІЛ-6, є невід'ємною ланкою патогенезу та дисрегуляції імунної відповіді [16].

Поряд із дифузним ураженням альвеол у пацієнтів із COVID-19 діагностують виникнення фібринових тромбів [21]. Дослідження виявили 9-кратне переважання частоти альвеоло-капілярних мікротромбозів у пацієнтів із COVID-19 у порівнянні із пацієнтами з грипом [24]. Поряд із цим майже в 80,0–100,0 % випадків визначаються багаті на фібрин мікротромбози дрібної легеневої васкулатури [24, 146]. Окрім підвищених рівнів Д-Дімеру [254, 255], в них можуть бути шкірні прояви на кінцівках, як клінічна ознака мікросудинних тромбозів [21]. Плазмові рівні Д-Дімеру розглядаються як прямий прогностичний маркер перебігу COVID-19 [30, 48, 256–258]: рівні даного продукту деградації фібрину значно підвищуються у пацієнтів із важким перебігом COVID-19 [24, 27].

Порушення мікроциркуляції у пацієнтів із COVID-19 може бути наслідком ендотеліопатії, яка проявляється у пацієнтів із СІК [19]. Важливо зазначити, що тромбоцитопенія, подовження протромбінового часу та підвищення рівнів Д-Дімеру свідчать про розвиток ДВЗ, хоча патогенез та

прояви суттєво відрізняються від ДВЗ у пацієнтів із сепсисом [20]. Варто додати, що хоча Д-Дімер, як маркер коагулопатичних змін, може беззаперечно використовуватися для діагностики тромботичних станів [27], відносно тромбозів у пацієнтів із COVID-19 наразі наявні певні протиріччя [22, 23]. Стосовно тромбоцитопенії як прогностичного фактору важкого перебігу COVID-19, Franchini et al. [27] наводять такі дані. Так, тромбоцитопенія була більш характерна для пацієнтів із важким перебігом COVID-19 та асоціювалася із щонайменше 5 кратним шансом погіршення клінічного перебігу (ВШ = 5,13 [95,0 % ДІ 1,81–14,58]).

Згідно даних Miesbach et al. [22], дослідження із включенням 1099 пацієнтів із COVID-19 визначило збільшення рівнів Д-Дімеру в 46,4 % випадків [27], проте не було проведено подальшого вивчення ризику тромбозу. Межовим значенням Д-Дімеру було прийнято 0,5 мг/л, та перевищення даного рівня спостерігалось у пацієнтів із важким перебігом COVID-19, ніж з іншими ступенями тяжкості: 60,0 % та 43,0 % відповідно ($p = 0,002$) [23]. Серед інших даних, у пацієнтів із важким перебігом COVID-19 рівні даного маркеру переважають щонайменше в 3,5 рази ($p < 0,001$). Було визначено, що серед пацієнтів, які госпіталізовані в палату інтенсивної терапії рівні Д-Дімеру достовірно ($p < 0,001$) вищі, ніж у пацієнтів, які лікувалися в звичайному стаціонарі. Прогнозування критичного перебігу із потребою в інтенсивній терапії пацієнтів із COVID-19, проведене серед 2300 пацієнтів в Китаї, не виділило Д-Дімер як незалежний предиктор. Автори наголошують, що середні рівні даного маркеру були навіть нижчі у пацієнтів із вкрай важким перебігом інфекції [23].

Взаємодія вірусу із клітиною хазяїна шляхом приєднання до рецептору АПФ 2 проходить із запальною інфільтрацією, зокрема, локальним запаленням [27] апоптозом ендотеліоцитів та мікросудинними тромбозами [19, 22, 219]. Так, було визначено наявність вірусних включень в ендотеліоцити, поліморфонуклеарну та секвестровану мононуклеарну клітинну інфільтрацію із ознаками апоптозу ендотеліоцитів у померлих

пацієнтів із COVID-19 [19]. Показано, що тканинна експресія мононуклеарних клітин стимулюється під дією IL-6 [20].

Включення даного коронавірусу до ендотеліоцитів обумовлює важку ендотеліопатію, асоційовану із розривом клітинної стінки [25]. Ендотеліальна дисфункція призводить до втрати фібринолітичних ефектів, що є тригером тромбоутворення [25]. Макроскопічно, поряд із системною гіперкоагуляцією, мікроциркуляторне порушення ендотелію із подальшим формуванням тромбів призводять до мікроангіопатій у пацієнтів із COVID-19 [19, 219]. Також, описаний механізм ендотеліопатії є можливим поясненням розвитку цереброваскулярних уражень та інфаркту міокарду у більш молодих пацієнтів, а також розвитку численних мікро- та макроциркуляторних тромбоемболічних станів [19]. Levi et al. [20] додають, що запальне ураження ендотеліоцитів може призводити до інтенсивної продукції активаторів плазміногену, що може пояснити високу концентрацію Д-Дімеру та продуктів деградації фібрину у пацієнтів із COVID-19. Серед інших лабораторних ознак COVID-19 визначають лімфопенію, нейтрофілію та тромбоцитопенію із підвищеним рівнем фібриногену [82].

Згідно даних Connors et al. [19], дослідження коагуляції має проводитися у всіх пацієнтів із COVID-19 на етапі госпіталізації та включи в себе дослідження рівнів Д-Дімеру, протромбіну, АЧТЧ, фібриногену та тромбоцитів.

Автори [19] також вважають, що ці дані можуть мати важливе прогностичне значення, оскільки збільшення рівнів Д-Дімеру асоційовано із підвищенням смертності, а швидке зниження фібриногену – з розвитком ДВЗ. Описані особливості переважно виникають на 7–11 добу після розвитку перших симптомів та на 4–10 добу після госпіталізації [19]. Згідно даних Franchini et al. [27] підвищення концентрації Д-Дімеру більше 1 мг/л асоційовано із збільшенням ризику смерті в 18 [95,0 % ДІ 2,6–128,6] разів. Зміни вказаних факторів системи згортання крові пов'язані також із тривалістю госпіталізації, потребою в механічній вентиляції, наявністю

суперінфекції, іммобілізацією [20] тощо [19].

Miesbach et al. [23] в своєму огляді наголошують на прогностичних можливостях ПТЧ. Наразі дані також мають низку протирічч. Так, показники ПТЧ серед пацієнтів із COVID-19 пневмонією важкого та менш важкого перебігу: становили відповідно 12,2 сек [11,2–13,4] та 10,7 с [9,8–12,1] ($p = 0,012$). Було визначено, що медіанний ПТЧ був вищий у пацієнтів із COVID-19, які померли, ніж у тих, що вижили – відповідно 15,5 с [14,4–16,3] та 13,6 сек [13,0–14,3] [27].

Серед інших корисних лабораторно-діагностичних показників можуть бути підвищення лактатдегідрогенази та надзвичайно високі рівні феритину [20, 259–261]. Посмертні дослідження показали наявність відкладень, багатих на тромбоцити, в дрібних судинах легень та інших органів [20]. Levi et al. [20] наголошують, що COVID-19 асоційована коагулопатія є комбінацією незначного ДВЗ та локалізованої легеневої тромботичної мікроангіопатії. Даний тип коагулопатії характеризується підвищенням рівнів фібрину із помірною тромбоцитопенією та значним збільшенням концентрації Д-Дімеру [47, 54].

Levi et al. [20] підкреслюють, що коронавірусні інфекції асоційовані із значною активацією фібринолітичної системи. У пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-1, визначалися в 6 разів вищі концентрації тканинного активатора плазміногену.

1.5 Особливості антикоагулянтної та антиагрегантної терапії при COVID-19

Літературні дані [19, 146] свідчать, що пацієнти із COVID-19 потребують проведення рутинної профілактики венозних тромбоемболій із застосуванням нефракційованого чи низькомолекулярного гепарину за відсутності значних протипоказань [20]. Так, було визначено зниження рівнів смертності у пацієнтів із COVID-19, які мали оцінку за шкалою СІК більше

4 балів та рівні Д-Дімеру вищі щонайменше в 6 разів від верхньої межі норми, та яких лікували еноксапарином чи низькомолекулярним гепарином [19, 20]. Достовірно нижчий показник смертності був отриманий у пацієнтів із COVID-19, які отримували профілактику гепарином, ніж пацієнти без профілактики: відповідно 40,0 % та 64,0 %, $p = 0,029$ [20].

Важливим є підбір дозування препаратів для пацієнтів із надмірною вагою чи ожирінням [19]. Було показано, що стандартне дозування еноксапарину в 40 мг/доба не дозволяє досягти достатніх плазмових концентрацій [19]. Було визначено, що вищі дозування, скориговані на вагу, переносилися добре, зокрема 40 мг еноксапарину двічі на добу чи 7500 Од низькомолекулярного гепарину тричі на добу [19]. Можливе застосування й більш високих дозувань гепарину для профілактики прокоагуляції, спричиненою збільшенням концентрацій фібриногену, VIII фактору чи фактору фон Вілебранта [19].

Connors et al. [19] наголошують на необхідності індивідуальної оцінки факторів ризику тромбоемболій та кровотеч у кожного пацієнта, враховуючи його клінічні особливості. Потрібно також враховувати такий аспект, як місце госпіталізації, оскільки відмічено, що пацієнти у палаті інтенсивної терапії потребують інших режимів чи дозування антикоагулянтної терапії, ніж пацієнти у стаціонарі [19]. Згідно дослідження Patell et al. [262], частота виникнення кровотеч за проведення тромбoproфілактики становила відповідно 6,3 % та 1,7 % для терапевтичних і стандартних дозувань препаратів.

Рекомендації Американської спільноти гематології щодо тромбoproфілактики пацієнтам із COVID-19 наголошують на необхідності призначення антикоагулянтної терапії усім пацієнтам, окрім випадків, коли ризик кровотеч перевищує ризик тромбозу; з препаратів рекомендують низькомолекулярні гепарини; за анамнезу гепарин-індукованої тромбоцитопенії – застосовують фондапаринукс; дозування корегують залежно від ваги; терапевтичні дозування застосовують в критичних

випадках (високі рівні Д-Дімеру, явища надмірного запального синдрому чи поліорганної недостатності); у випадках застосування екстракорпоральної мембранної оксигенації чи тромбозу катетеру рекомендовано крокове збільшення дозування: профілактичні, проміжні та терапевтичні дозування [17].

В той же час Міжнародна спільнота тромбозу та гемостазу рекомендує антикоагулянтну профілактику у випадку наявності ГРДС чи явних протромботичних факторів, тривалого постільного режиму чи інтенсивної терапії, окрім випадків високого ризику кровотеч; низькомолекулярні гепарини рекомендовані як препарати вибору; підбір дозування відповідно вазі пацієнтів; застосування терапевтичних дозувань рекомендовано призначати в кожному випадку індивідуально [17].

Згідно рекомендацій Алжирської спільноти трансфузії та гемобіології, усі госпіталізовані пацієнти із COVID-19 потребують антикоагуляції, окрім випадків, коли ризик кровотечі значно перевищує ризик тромбозу: тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів нижча за 50×10^9), анамнез кровотеч, дефіцит факторів згортання чи інсульт протягом попередніх 3-х місяців [17]. Препаратами вибору рекомендують низькомолекулярні гепарини у наступних варіантах дозувань. Так, профілактична доза низькомолекулярного гепарину може включати еноксапарин 4000 МО/доба та 2000 МО/доба (якщо кліренс креатиніну становить 15–30 мл/хв). Корекцію проводять у пацієнтів із індексом маси тіла більше 30 кг/м^2 . Оскільки надмірна маса тіла та ожиріння є додатковим фактором ризику тромбозу, дозування еноксапарину тоді становлять 4000 МО/12 год чи 6000 МО/12 год. Можливе застосування нефракційованого гепарину у дозі 200 МО/кг/доба, якщо кліренс креатиніну менший за 30 мл/хв [17].

У пацієнтів із надвисоким ризиком тромбозу (рівні Д-Дімеру перевищують 3,0 нг/мл) потребується проведення більш інтенсивної тромбпрофілактики еноксапарином. Зокрема, рекомендують застосування еноксапарину 30 мг двічі на добу у пацієнті віз масою менше 120 кг (чи ІМТ

≤ 40 кг/м²) та 40 мг — для пацієнтів із вищою масою тіла [82]. Застосування нефракційованого гепарину в дозуванні 5000 Од 3 рази на добу підшкірно є варіантом лікувальної тактики у пацієнтів із важкою нирковою недостатністю та кліренсом креатиніну < 30 мл/хв [82].

В мета-аналізі, проведеному Patell et al. [262], досліджено аспекти різниці стратегій тромбoproфілактики у пацієнтів із COVID-19. Так, частота виникнення ВТЕ залежно від лікування визначалася наступним чином: не проводили – 41,9 % [95,0 % ДІ 28,1–57,2]; тромбoproфілактика стандартними та посередніми дозами: відповідно 19,8 % [95,0 % ДІ 13,2–28,6] та 11,9 % [95,0 % ДІ 4,3–28,6] [262]. Частота виникнення ВТЕ за тромбoproфілактики терапевтичними дозуваннями складала 10,9 % [95,0 % ДІ 4,2–23,8]. Суттєво знижувалася частота артеріальних тромбозів за різних дозувань антитромботичної терапії [263–266]. Так, у випадку відсутності профілактики частота артеріальних тромбів визначалася в 11,3 % [95,0 % ДІ 5,2–23,0] випадках. За стандартних та посередніх доз відповідні значення становили: 2,5 % [95,0 % ДІ 1,4–4,3] та 2,1 % [95,0 % ДІ 0,5–7,7]. За терапевтичних дозувань частота артеріальних тромбозів становила 1,3 % [95,0 % ДІ 0,2–8,8] [262].

Найбільш поширеною окрім вищевказаної терапією є лікування на основі НК-клітин [267], імуномодулятори [268] або терапію плазмою реконвалісцентів [269, 270]. Для пригнічення запалення використовують такі стратегії як: терапія на основі мезенхімальних стовбурових клітин [268], терапія на основі регуляторних Т-клітин [244], очищення крові, блокада передачі сигналів ІЛ-6 [271–272] та інгібітори Янус-кінази [273] тощо [274–277].

За матеріалами розділу опубліковано:

[278] Малий В. П., Андрусович І. В. Клініка та ускладнення коронавірусної хвороби COVID-19 з елементами патогенезу. *Міжнародний*

медичний журн. 2020. 26 (3). С. 72-79. doi: 10.37436/2308-5274-2020-3-13.

[279] Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19 / В. П. Малий, І. М. Асоян, І. В. Сай, І. В. Андрусович. *Інфекційні хвороби*. 2020. № 3 (101). С. 73-83. doi: 10.11603/1681-2727.2020.3.11555.

[280] Андрусович І. В. Коагулопатичні прояви інфекції COVID-19. *Modern research in science and education: Proceedings of IX International Scientific and Practical Conference (Chicago, USA, 2-4 May 2024)*, Chicago, 2024. P. 70–71.

[281] Андрусович І. В. Патофізіологічні механізми розвитку коагулопатій, пов'язаних із інфекцією COVID-19. *Technologies and strategies for the implementation of scientific achievements: V International Scientific and Theoretical Conference (Stockholm, Kingdom of Sweden, 10 May 2024)*, Stockholm, 2024. P. 143.

[282] Andrusovych I., Korolevska A., Komarchuk I. Features of blood coagulation indicators in surgical patients with a confirmed diagnosis of COVID-19. *65th Annual Meeting of the Austrian Society of Surgery: Proceedings of IX International Scientific and Practical Conference (Salzburg, June 5–7, 2024)*, Eur Surg (2024) 56 (Suppl 1). P. S99–S100.

[283] Прозапальні імунні фактори розвитку ендотеліїту у пацієнтів з серцево-судинною патологією, інфікованих SARS-CoV-2 / О. М. Клімова ... І. В. Андрусович та інш. *Technologies and strategies for the implementation of scientific achievements. Collection of scientific papers «SCIENTIA»*. 2023. № 10. P. 77–81.

[284] Assessment of innate and adaptive immunity disruptions in urgent pathology and acute SARS-CoV-2 infection of expressed symptoms' and symptomless course / O. Klimova ... I. Andrusovych et al. *The current state of development of world science: characteristics and features. Collection of scientific papers «SCIENTIA»*. 2023. Vol. 15. P. 82–85.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження щодо визначення діагностичного та прогностичного значення показників згортання крові та ТЕГ у хворих на коронавірусну хворобу проводилося на кафедрі інфекційних і дитячих інфекційних хвороб, паразитології, фтизіатрії та пульмонології ХНМУ й на базі КНП «Обласна дитяча клінічна інфекційна лікарня» ХОР у період 2020–2024 рр. Виконання необхідного переліку лабораторних та інструментальних методів проводилося на базі КНП «Обласна дитяча клінічна інфекційна лікарня» ХОР та на базі лабораторного комплексу Харківського обласного центру служби крові й медичної лабораторії «Аналітика».

Основною метою нашого дослідження є: підвищити ефективність прогнозування ризиків розвитку летального наслідку шляхом ранньої діагностики тромботичних ускладнень та корекції лікування шляхом комплексного підходу до оцінки клініко-лабораторних даних, стану про- та антикоагулянтної системи гемостазу та результатів тромбоеластографії.

Проведене дослідження було виконано згідно з існуючими міжнародними та вітчизняними біоетичними нормами та правилами, серед яких основними є: Нюрнберзький кодекс етичних принципів проведення експериментів на людях, Гельсінська декларація (прийнята Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації), міжнародне керівництво по етиці біомедичних досліджень, Конвенція Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), Бельмонтський звіт, положення ВООЗ та Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародний кодекс медичної етики (1983 р.), наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та інш., які стосуються проведення клінічних досліджень за участю людини [284]. Усі обстежені нами пацієнти з коронавірусною інфекцією в повній мірі перед початком нашого дослідження були проінформовані щодо їх добровільної участі в ньому й конфіденційності отриманої від них інформації та мали повну

письмову інформацію щодо основної мети та завдань проведеного дослідження, його тривалості та суті. Обстежені хворі брали участь у дослідженні цілковито за власним бажанням (підтверджується особистим підписанням відповідної інформованої згоди). Кожен пацієнт, якого було включено до нашого дослідження особисто був поінформований щодо його обов'язків та прав і можливостей завершити участь у дослідженні в будь-який момент його проведення без будь-яких юридичних й інших наслідків та пояснення причин.

2.1 Програмний апарат дослідження

Згідно з визначеною основною метою дослідження та його завдань воно виконувалося в 5 послідовних та взаємодоповнюючих один одного етапів:

Перший – обробка та аналіз сучасних світових і вітчизняних літературних джерел щодо проблематики дослідження. Даний етап дозволив проаналізувати світові та вітчизняні результати проведених наукових досліджень і напрацьовані механізми та документи світових медичних і інших товариств з вивчення основних проблемних питань та перспектив у напрямку визначення діагностичного та прогностичного значення показників згортання крові та ТЕГ у хворих на COVID-19 на основі даних клініко-лабораторного та клініко-інструментального дослідження, які включали питання щодо основних факторів ризику розвитку даної інфекції, її клініко-анамнестичних і патогенетичних особливостей, визначенню сучасних трендів світової та вітчизняної поширеності COVID-19, встановленню ризиків розвитку тромботичних ускладнень COVID-19 із характеристикою клініко-анамнестичних і патогенетичних їх особливостей, визначенню особливостей клініко-лабораторних та клініко-інструментальних проявів хворих при COVID-19 (першочергово ТЕГ), з'ясуванню сучасних світових особливостей антикоагулянтної та антиагрегантної терапії при COVID-19 та

інших характеристик.

Задля визначення цих проблемних питань було проаналізовано 313 наукових джерел, які включали 42 україномовних і 271 англійськомовних. Пошук наукових літературних джерел проводився за допомогою інтернет-ресурсів мережі PubMed, Google Scholar, Medscape, баз даних Web of Science та Scopus та інших. Окрім цього, до наукового пошуку залучалися веб-сторінки міжнародних медичних та немедичних організацій за певними ключовими словами (особливості COVID-19, клінічні прояви коронавірусної хвороби, ускладнення при COVID-19 (залежно від стану важкості, наявності супутньої патології, тривалості лікування та інших особливостей), маркерна активність про- та антикоагулянтної системи згортання крові пацієнтів із коронавірусною інфекцією, лікувальна тактика при COVID-19, режими та протоколи антикоагулянтної терапії та інш.), а також існуючий масив літературних джерел вітчизняних національних та регіональних бібліотек.

Другий етап – формування основних елементів дизайну дослідження. На даному етапі було визначено програмно-методологічний апарат проведеного дослідження з формуванням мети та основних завдань, предмету та об'єкту дослідження, його обсягів і програми, наукової бази та інших елементів дизайну дослідження, що дало змогу провести якісний набір статистичного матеріалу, його обрахунок та аналіз і на основі отриманих даних реалізувати основну мету та завдання дослідження.

Третій етап – формування досліджуваних груп. Даний етап дозволив з урахуванням критеріїв залучення та вилучення сформувати дві групи пацієнтів для нашого дослідження серед осіб, що проходили лікування на базі КНП «Обласна дитяча клінічна інфекційна лікарня» ХОР у період 2020–2021 рр. та на базі лабораторного комплексу Харківського обласного центру служби крові. В результаті цього була сформована ОГ хворих із коронавірусною інфекцією, яка налічувала 179 пацієнтів. Контингент осіб для ГП було сформовано з практично здорових осіб, які були донорами крові

на базі лабораторного комплексу Харківського обласного центру служби крові. До даної групи було залучено 42 особи.

Четвертий етап – проведення медико-анамнестичного та лабораторно-інструментального дослідження з виконанням медико-статистичного аналізу отриманих даних. На даному етапі серед основної та групи порівняння було проведено комплекс клініко-лабораторного та клініко-інструментального дослідження й медико-анамнестичного обстеження з медико-статистичним аналізом отриманих результатів. Серед обстежених осіб було визначено та порівняно між собою медико-анамнестичні дані (віко-статеві особливості, розподіл за ступенями тяжкості COVID-19, наявністю супутньої патології, анамнез життя та захворювання та інш.), клініко-лабораторні характеристики (клінічний аналіз крові (визначення кількісного складу гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, значень кольорового показнику, гематокриту, ШЗЕ тощо), *клінічний аналіз сечі* (щільність та кислотність, реакція, біохімічний склад, кількісний склад білку, глюкози, білірубінів, уробіліногену, кетонових тіл, нітритів, мікроскопія осаду, наявність епітелію та слизу, еритроцитів, лейкоцитів, циліндрів (гіалінові, зернисті, воскоподібні), солей, бактерій, паразитів, грибків та інш.), *біохімічне дослідження крові* (визначення показників глюкози крові, значень ІІ-6, рівня активації системи згортання крові та наявності внутрішньосудинного згортання (значення Д-Дімеру, ПКТ, СРБ), параметрів функціональної активності печінки (рівні АЛТ, АСТ, лужної фосфатази (ЛФ), загального білірубіну та його фракцій, а-амілази, креатиніну, мочевины тощо), коагулограма (значення МНВ, протромбіну по Квіку, АЧТЧ, ПТІ, ТЧ, фібриногену), *імуноферментний аналіз (ІФА)* та *полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)* (діагностування наявності коронавірусної хвороби) та клініко-інструментальні показники (визначення стану дихальної системи (частота дихання (ЧД), сатурація) та *функціонального стану ССС* (сistolічний

артеріальний тиск (САТ), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), частота серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск (АТ), пульсові характеристики та інш.), визначення *антропометричних характеристик* (зріст, маса тіла тощо) та *температури тіла*, проведення *електрокардіографії (ЕКГ)* (встановлення характеристик ритму, наявності порушень провідності й реполяризації та проявів гіпертрофії й кардіосклерозу та інш.), *комп'ютерної томографії (КТ)* і *рентгенографія органів грудної порожнини* (підтвердження наявності та локалізації пневмонії), *ТЕГ* (визначення рівнів максимальної швидкості утворення тромбу (MRTG), часу досягнення максимальної швидкості генерації тромбу (TMRTG), загальної генерації тромбу (TG), максимальної швидкості лізису (MRL), часу досягнення максимальної швидкості лізису (TMRL), загального лізису (L36), часу реакції (R), часу формування згустку (K), кута α (α -Angle), максимальної амплітуди (MA), розрахункового часу максимальної амплітуди (PMA), максимальної еластичності згустку (G), розрахункового значення LY30 через 30 сек після досягнення MA (EPL), амплітуди (щільності згустку, A), коагуляційного індексу (CI), ступеня зменшення амплітуди через 30 хв після досягнення MA (LY30), амплітуди (щільності згустку) через 30 хв (A30), ступеня зменшення площі під кривою через 30 хв після досягнення MA (CL30), амплітуди (щільності згустку) через 60 хв (A60), ступеня зменшення площі під кривою через 60 хв після досягнення MA (CL60), ступеня зменшення амплітуди через 60 хв після досягнення MA (LY60), часу, за який досягається зниження амплітуди на 2 мм після досягнення MA (CLT), індексу тромбодинамічного потенціалу (швидкість формування згустку, TPI), фактору, необхідного для досягнення максимальної амплітуди (TMA), максимальної еластичності (E), часу утворення перших фібринових ниток (SP), розрахункового показника CLT через 30 сек після досягнення MA (LTE)) на базі лабораторного комплексу Харківського обласного центру служби крові. Окрім цього було проаналізовано лікувальну тактику ведення пацієнтів із COVID-19 та вплив

застосовуваного лікування на аналізуємі клінічні, медико-анамнестичні та лабораторно-інструментальні характеристики таких хворих. Задля цього було проведено декілька лабораторно-інструментальних досліджень для визначення динаміки вивчаємих характеристик на фоні проведеного лікування.

П'ятий етап – визначення кореляційних взаємозалежностей і діагностичного та прогностичного значення показників згортання крові та ТЕГ у хворих на коронавірусну хворобу на основі даних клініко-лабораторного та клініко-інструментального дослідження, стану прота антикоагулянтної системи гемостазу хворих. Даний етап визначив існуючі кореляційні взаємозалежності між визначеними клініко-анамнестичними та лабораторно-інструментальними характеристиками хворих при коронавірусній інфекції та їх прогностичні можливості. В кінцевому результаті було розроблено прогностичні моделі визначення ризиків розвитку летальних наслідків при інфікуванні COVID-19 на основі отриманих медико-анамнестичних і лабораторно-інструментальних даних для напрацювання відповідних прогностичних алгоритмів визначення діагностичного та прогностичного значення показників згортання крові та ТЕГ у таких хворих.

2.2 Характеристика обстежених пацієнтів

Було обстежено 179 пацієнтів із коронавірусною інфекцією (за МКХ XI перегляду – код RA01.0 «COVID-19 ідентифікований» [286]) 20–88 років, які проходили лікування на базі КНП «Обласна дитяча клінічна інфекційна лікарня» ХОР у період 2020–2021 рр. (ОГ) та 42 осіб ГП (практично здорові особи, які є донорами крові), рандомізованих за віком та статтю – табл. 2.1. Слід вказати, що в цілому, серед усіх обстежених ($n = 221$) відзначався середній вік на рівні $56,20 \pm 15,06$ років. Серед усіх осіб чоловіків та жінок

було практично порівну (відповідно 50,23 % і 49,77 %), але відзначалася деяка перевага похилого та старечого віку (50–59 років – 23,08 %; 60–69 років – 22,62 % і старше 70 років – 22,17 %) порівняно з обстеженими до 40 (16,29 %) і 40–49 (15,84 %) років – табл. 2.1.

Таблиця 2.1

**Розподіл обстежених ОГ і ГП за віко-статевими характеристиками
(абс., %; $M \pm SD$)**

№ з/п	Віко-статеві характеристики	Групи порівняння	
		абс.	%
ОГ, $n = 179$			
1	середній вік	$58,75 \pm 13,82 (M \pm SD)$	
2	чоловіки	83	46,37
3	жінки	96	53,63
4	до 40 років	20	11,17
5	40–49 років	24	13,41
6	50–59 років	46	25,70
7	60–69 років	44	24,58
8	70 і старше	45	25,14
9	у цілому	179	100,00
ГП, $n = 42$			
1	середній вік	$45,36 \pm 15,31 (M \pm SD)$	
2	чоловіки	28	66,67
3	жінки	14	33,33
4	до 40 років	16	38,10
5	40–49 років	11	26,19
6	50–59 років	5	11,90
7	60–69 років	6	14,29
8	70 і старше	4	9,52
9	у цілому	42	100,00

Продовж. табл. 2.1

Разом, $n = 221$			
1	середній вік	56,20 ± 15,06 ($M \pm SD$)	
2	чоловіки	111	50,23
3	жінки	110	49,77
4	до 40 років	36	16,29
5	40–49 років	35	15,84
6	50–59 років	51	23,08
7	60–69 років	50	22,62
8	70 і старше	49	22,17
9	у цілому	221	100,00

В ОГ ($n = 179$) середній вік хворих становив $58,75 \pm 13,82$ років. Більшість з них (53,63 %) мала жіночу стать порівняно з чоловіками (46,37 %) та також належала до осіб похилого та старечого віку (50–59 років – 25,70 %; 60–69 років – 24,58 % і старше 70 років – 25,14 %) порівняно з особами до 40 (11,17 %) і 40–49 (13,41 %) років – табл. 2.1.

Серед осіб ГП ($n = 42$) середній вік склав $45,36 \pm 15,31$ років. Була відзначена гендерна перевага чоловіків (66,67 %) проти жінок (33,33 %) і осіб до 40 років (38,10 %) та 40–49 років (26,19 %) на відміну від 50–59 (11,90 %), 60–69 (14,29 %) і 70 і старше (9,52 %) років – табл. 2.1.

Істотної статистичної різниці за віко-статевими характеристикам серед респондентів встановлено не було ($p > 0,05$).

Діагностування та лікування COVID-19 проводилося з урахуванням відповідних вітчизняних рекомендацій [287–290].

За умови особистого підписання інформованої згоди групи дослідження формувалися відповідно з визначеними критеріями (залучення та вилучення).

Критерії залучення в ОГ:

1. Повноліття (досягнення 18 років).
2. Наявність коронавірусної хвороби.
3. Згода на участь у дослідженні, особистий підпис в інформованій згоді, дотримання всіх приписів і настанов.

Критерії вилучення з ОГ:

1. Неповноліття (не досягнення 18 років).
2. Відсутність COVID-19.
3. Наявність тяжкої та декомпенсованої соматичної та онкологічної патології, ВІЛ-інфекція, психічні розлади, порушення прокоагулянтної та проагрегантної активності та розлади системи згортання крові, період вагітності, грудного вигодовування, хронічний алкоголізм та/або зловживання психоактивними речовинами.
4. Незгода на участь у дослідженні та відмова від власноручного підпису в інформованій згоді й незгода на дотримання всіх приписів і настанов.

Критерії залучення в ГП:

1. Повноліття (досягнення 18 років).
2. Нормальний фізичний, психоемоційний та фізіологічний стан.
3. Згода на участь у дослідженні, власноручний підпис в інформованій згоді й дотримання всіх приписів і настанов.

Критерії вилучення з ГП:

1. Неповноліття (не досягнення 18 років).
2. Наявність тяжкої та декомпенсованої соматичної та онкологічної патології, ВІЛ-інфекція, психічні розлади, порушення прокоагулянтної та проагрегантної активності й розладів системи згортання крові, період вагітності, грудного вигодовування, хронічний алкоголізм та/або

зловживання психоактивними речовинами.

4. Незгода на участь у дослідженні та відмова від власноручного підпису в інформованій згоді й незгода на дотримання всіх приписів і настанов.

2.3 Методологічний апарат дослідження

Для проведення дослідження були наявними всі необхідні умови (клінічна база, юридично оформлені договори про співробітництво з іншими підрозділами ХНМУ та іншими закладами й установами та інш.).

Відповідно до визначеної мети та завдань дослідження і розробленого дизайну при його проведенні було застосовано комплекс загальноприйнятних методів: *бібліосемантичний, історичний, системного підходу та аналізу, про- та ретроспективний, медико-анамнестичні, лабораторні, інструментальні, математичного моделювання та медико-статистичні.*

Використання методів *історичного та бібліосемантичного, системного підходу та аналізу* дозволило провести ретельний аналіз сучасних світових результатів наукових досліджень і напрацьованих механізмів та документів щодо визначення основних проблемних питань та перспектив у напрямку визначення діагностичного та прогностичного значення показників згортання крові та ТЕГ у хворих на коронавірусну хворобу на основі даних клініко-лабораторного та клініко-інструментального дослідження з метою прогнозування летальних наслідків шляхом аналізу стану про- та антикоагулянтної системи гемостазу хворих. Виокремлено основні фактори ризику розвитку інфекції COVID-19, її клініко-анамнестичні та патогенетичні прояви, світові та вітчизняні рівні поширеності, ризики розвитку тромботичних ускладнень та їх клініко-анамнестичні й патогенетичні особливості, клінічні та лабораторно-інструментальні характеристики при COVID-19, сучасні погляди на ведення таких хворих з урахуванням необхідності та можливостей антикоагулянтної та

антиагрегантної терапії та інші питання.

За допомогою *про- та ретроспективного, медико-анамнестичного та лабораторних і інструментальних* методів визначалися основні медико-анамнестичні, клінічні та лабораторно-інструментальні прояви інфекції COVID-19. Було ідентифіковано основні фактори ризику, які мають предикційні можливості щодо визначення особливостей перебігу COVID-19, вивчено характеристики клінічного перебігу коронавірусної хвороби, визначено прояви порушень вуглеводного та ліпідного обмінів і розладів активації системи згортання крові у таких хворих із з'ясуванням характеристик функціональної активності печінки та зрушень показників коагулограми. Використання цих методів дозволило також вивчити розлади дихальної системи та функціонального стану ССС у таких хворих і визначити динаміку даних особливостей на фоні проведеної терапії.

Методи *експертних оцінок, математичного моделювання та медико-статистичні* надали можливість проаналізувати кореляційні рівні взаємозалежностей медико-анамнестичних та лабораторно-інструментальних особливостей при коронавірусній інфекції та їх прогностичні можливості й терапевтичну ефективність застосованого лікування. Було розроблено прогностичні моделі визначення діагностичного та прогностичного значення показників згортання крові та ТЕГ у хворих на COVID-19 на основі даних клініко-лабораторного та клініко-інструментального дослідження з метою прогнозування летальних наслідків шляхом аналізу стану про- та антикоагулянтної системи гемостазу хворих й оцінено критерії достовірності отриманих результатів дослідження та відповідності їх існуючим сучасним вимогам щодо клініко-експериментальних досліджень.

2.3.1 Медико-анамнестичні та лабораторно-інструментальні методи дослідження

Першочергово всім обстеженим пацієнтам було визначено їх медико-

анамнестичні характеристики за допомогою ретельного опитування та викопіювання анамнестичної інформації із відповідної медичної документації (віко-статеві характеристики, розподіл пацієнтів за ступенями тяжкості COVID-19, наявність супутньої патології, основні скарги, анамнез життя та захворювання та інш.) та проведено відповідно *об'єктивне* (фізикальне – огляд, пальпація, перкусія, аускультация) й *лабораторне* (*клінічний аналіз крові* (визначення кількісного складу гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, значень кольорового показнику, гематокриту, ШЗЕ та інш.), *клінічний аналіз сечі* (щільність та кислотність, реакція, біохімічний склад, кількісний склад білку, глюкози, білірубінів, уробіліногену, кетонових тіл, нітритів, мікроскопія осаду, наявність епітелію та слизу, еритроцитів, лейкоцитів, циліндрів (гіалінові, зернисті, воскоподібні), солей, бактерій, паразитів, грибків та інш.), *біохімічне дослідження крові* (визначення показників глюкози крові, значень ІЛ-6, рівня активації системи згортання крові та наявності внутрішньосудинного згортання (значення Д-Дімеру, ПКТ, СРБ), параметрів функціональної активності печінки (рівні АЛТ, АСТ, ЛФ, загального білірубину та його фракцій, а-амілази, креатиніну, мочевици тощо), коагулограма (значення МНВ, протромбіну по Квіку, АЧТЧ, ПТІ, ТЧ, фібриногену), проведення *ІФА* та *ПЛР* (діагностування наявності коронавірусної хвороби)) та *інструментальне* (визначення *стану дихальної системи* (ЧД, сатурація) та *функціонального стану ССС* (САТ, ДАТ, ЧСС, АТ, пульсові характеристики та інш.), визначення *антропометричних характеристик* (зріст, маса тіла тощо) та *температури тіла*, проведення *ЕКГ* (встановлення характеристик ритму, наявності порушень провідності й реполяризації та проявів гіпертрофії й кардіосклерозу та інш.), виконання *КТ* і *рентгенографії органів грудної порожнини* (підтвердження наявності та локалізації пневмонії) та *ТЕГ* (визначення рівнів MRTG, TMRTG, TG, MRL, TMRL, L36, R, K, a-Angle, MA, PMA, G, EPL, A, CI, LY30, A30, CL30, A60, CL60, LY60, CLT, TPI, TMA, E, SP, LTE) обстеження. Отримані за

допомогою медико-анамнестичних і лабораторно-інструментальних методів дослідження дані вносилися до відповідної спеціально розробленої тематичної карти хворого з формуванням необхідної для дослідження комп'ютерної бази даних.

Лабораторне обстеження включало проведення наступних аналізів:

-загальноклінічні (загальноприйнятими методиками) – клінічний аналіз крові (визначення кількісного складу гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, значень кольорового показнику, гематокриту, ШЗЕ тощо) та сечі (щільність та кислотність, реакція, біохімічний склад, кількісний склад білку, глюкози, білірубінів, уробіліногену, кетонів, нітритів, мікроскопія осаду, наявність епітелію та слизу, еритроцитів, лейкоцитів, циліндрів (гіалінові, зернисті, воскоподібні), солей, бактерій, паразитів, грибків та інш.);

-біохімічне дослідження крові (визначення загальноприйнятими методиками показників глюкози крові, значень ІЛ-6, рівня активації системи згортання крові та наявності внутрішньосудинного згортання (значення Д-Дімеру, ПКТ, СРБ), параметрів функціональної активності печінки (рівні АЛТ, АСТ, ЛФ, загального білірубіну та його фракцій, α -амілази, креатиніну, мочевины тощо), коагулограма (значення МНВ, протромбіну по Квіку, АЧТЧ, ПТІ, ТЧ, фібриногену));

-ІФА та ПЛР (діагностування наявності коронавірусної хвороби);

Для виконання лабораторного дослідження:

-забір крові проводили вранці натщесерце із ліктьової вени в поліетиленові пробірки (епіндорфи). Для отримання сироватки пробірки інкубували 30 хв. при $t +37^{\circ}\text{C}$, після чого проводили відшарування від стінки пастерівською піпеткою, а згусток (що утворювався) інкубували при $t +4^{\circ}\text{C}$ 60 хв для ретракції. Сироватку центрифугували 15 хв при 1500 тис. об/хв і відокремлювали супернатант в епіндорфи та зберігали при $t -20^{\circ}\text{C}$ [291, 292];

-визначення глюкози крові проводилося після 8–14 год голодування.

Напередодні не можна було вживати алкоголь, жирну і смажену їжу. В день

аналізу рекомендувалася відмова від тютюнопаління, уникнення стресів і фізичних перенавантажень. Досліджувалася кров з ліктьової вени;

-коагулограма та визначення рівня активації системи згортання крові й наявності внутрішньосудинного згортання. Аналіз проводився натщесерце. Останній прийом їжі дозволявся не пізніше ніж за 8 годин. Перед забором крові заборонялося пити чай, каву, газовану воду, сік, уникалися фізичні навантаження та сильні емоції. Забір крові проводився з ліктьової вени у пробірку зі спеціальною речовиною (антикоагулянтами), що не дає змогу початку згортання крові. Для визначення показників коагулограми застосовувався імунотурбідиметричний метод і хемілюмінесцентний імуноаналіз;

-визначення параметрів функціональної активності печінки проводилося за допомогою біохімічного дослідження крові з ліктьової вени загальноприйнятними методами;

-за допомогою ІФА та ПЛР проводилося діагностування наявності COVID-19.

Метод діагностування ПЛР дозволяє проводити виділення геному вірусу за допомогою багаторазового повторення циклів синтезу специфічної для вірусу послідовності дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Для проведення ПЛР тестування на коронавірус SARS CoV-2 COVID-19 бралися мазки як із нижніх, так і з верхніх відділів дихальних шляхів (з ротоглотки (зіву) і носоглотки). Точність діагностики при дотриманні всіх умов становила 99,00 %.

Метод ПЛР тестування визначається значним збільшенням найменших концентрацій окремих фрагментів ДНК вірусу в матеріалі (багаторазове вибірне копіювання ДНК вірусу за допомогою окремих ферментів в штучному середовищі), що дає змогу ідентифікувати присутність вірусу в організмі носія навіть при його мінімальній концентрації. Метод ПЛР дозволяв виявити у матеріалі хворого навіть декілька копій ДНК вірусу. Для тестування використовувалася відповідна тест-система (комплект реагентів,

необхідний для діагностування коронавірусу).

На основі ПЛР тестування підтверджували діагноз COVID-19, якщо в досліджуваних зразках виявлено РНК SARS-CoV-2. При підготовці до ПЛР тестування забороняли вживати алкоголь за 24 год до забору матеріалу; використовувати ліки для ротоглотки, назальні краплі, спреї та інші препарати за 12 год до тестування; чистити зуби і використовувати зубний ополіскувач до забору матеріалу; за 2 год вживати їжу й пити рідину (окрім чистої води за 30 хв); палити за 4 год; використовувати жувальну гумку або засоби для свіжого дихання.

За допомогою ІФА аналізу (аналізували сироватку крові) проводили вивчення імунної реакції на вірус (наявність і рівень продукованих в крові антитіл IgM та IgG). Відмінністю ІФА від ПЛР є те, що ПЛР належить до прямих способів виявлення збудника інфекції (дозволяє визначити РНК вірусу SARS-CoV-2), а ІФА аналіз визначає наявність в крові антитіл, спродукованих імунною системою у відповідь на вірус. Для дослідження антитіл IgM і IgA бралася венозна кров натщесерце або через 4 год після прийому їжі.

Інструментальні дослідження включали:

- визначення стану дихальної системи (сатурації);
- аналіз функціонального стану ССС (САТ, ДАТ, ЧСС, АТ, пульсові характеристики);
- вимірювання антропометричних значень (зріст, маса тіла тощо) і температури тіла;
- проведення ЕКГ (встановлення характеристик ритму, наявності порушень провідності й реполяризації та проявів гіпертрофії й кардіосклерозу та інш.) в стандартних відведеннях;
- виконання *КТ і рентгенографії органів грудної порожнини* (проводили задля підтвердження наявності та локалізації пневмонії);
- проведення *ТЕГ* (визначення рівнів MRTG, TMRTG, TG, MRL, TMRL, L36, R, K, a-Angle, MA, PMA, G, EPL, A, CI, LY30, A30, CL30, A60, CL60,

LY60, CLT, TPI, TMA, E, SP, LTE) обстеження.

Проведення інструментального дослідження реалізовувалося:

-вимірювання АТ виконували згідно з існуючими рекомендаціями методом Короткова тонометром Microlife BP AG1-20 (Швейцарія) тричі на кожній руці з 2-хв інтервалом;

-антропометричні значення визначали згідно з існуючими практичними рекомендаціями загальноприйнятними методами;

-реєстрацію ЕКГ виконували загальноприйнятним способом відповідно до стандартних вимог 12-канальним реєстратором зі швидкістю 50 мм/с на комп'ютерному електрокардіографі «Cardiolab 2000» ХАІ-МЕДИКА (Україна);

-аналіз стану дихальної системи проводили загальноприйнятними методами згідно з рекомендаціями Європейського респіраторного товариства (European Respiratory Society, ERS) і Американського торакального товариства (American Thoracic Society, ATS) і [293];

-КТ виконували на 64-зрізовому КТ томографі компанії Siemens-Somatom Definition AS 64 стандартним методом, як і рентгенографію органів грудної порожнини за допомогою 3D рентген-апарату PROMAX 3D Mid-Planmeca OY (Фінляндія);

-ТЕГ. Метод ТЕГ базується на вивченні в'язко-еластичних властивостей тромбу. Для проведення аналізу застосовувався Тромбоеластограф TEG® 5000. Метод ТЕГ дозволяє оцінити ступінь фібринолізу, тромбоцитарної і плазмової складових системи згортання крові. Важливість і необхідність ТЕГ очевидна при геморагічних станах, ДВЗ-синдромі та при дефіциті факторів згортання крові (характерно для хворих з важкими ускладненнями при SARS-CoV-2). Також, ТЕГ дозволяє оцінити швидкість лізису тромбу, даючи можливість чітко визначити ступінь компенсованості чи небезпечності процесу надмірного тромболізису.

Тромбоеластограма послідовно показує три фази згортання крові:

-1. Утворення тромбокінази. Тривалість від 4 до 10 хв.

-2. Формування згустку. Тривалість 5–8 хв.

-3. Утворення фібрину.

Аналіз полягає в тому, що зразок крові поміщають у обертову чашку зі шпилькою, підвішеною в крові. Штифт з'єднаний з торсіонним дротом і механічно-електричним перетворювачем. Оскільки зразок збирали в пробірки для забору крові, що містили цитрат натрію, щоб запобігти згортанню під час обробки та транспортування до лабораторії для ініціації згортання використовували активатор. Зразок крові нагрівали до температури 37°C і додавали кальцій, щоб подолати цитрат. Для проведення найпростіших тестів не додавали ніяких додаткових субстратів (як активатори) а тест продовжувався. Одночасно з додаванням активаторів чашка починала обертатися, а коли кров згорталася, збільшені обертальні сили передавалися від чашки через утворюючий згусток до штифта та перетворювалися на електричні сигнали. Ці сигнали відображалися за допомогою комп'ютера в графік залежності міцності згустку від часу.

Слід вказати, що весь комплекс клініко-лабораторних і клініко-інструментальних методів дослідження обстежених пацієнтів ОГ із COVID-19 та осіб ГП виконувався як при надходженні до клініки, так і через певні проміжки часу (від 2–3 днів до тижня) для оцінки динаміки визначаємих характеристик на фоні застосованої терапії.

2.3.2 Медико-статистичні методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистичний розрахунок отриманих результатів дослідженні проводився на персональному комп'ютері Intel® Pentium® 4 за допомогою відповідного пакету статистичних прикладних програм: Microsoft Excel 365, Statsoft Statistica 10.0 та IBM SPSS 25.0 для Windows.

Розподіл отриманих кількісних ознак оцінювався візуально графічним методом і за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова та Ліліфорса

(Kolmogorov-Smirnov & Lilliefors test for normality) [294] та Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk's test of normality) [295]. Проведена оцінка отриманих даних визначила суттєві відмінності від нормального характеру розподілу, тому, в подальшому для розрахунків застосовували методи непараметричної статистики.

Для характеристики центральної тенденції та варіабельності кількісних ознак (безперервних чи інтервальних) визначали середнє значення (M) та стандартне квадратичне відхилення (SD , σ). Результати представляли у вигляді: $M \pm SD$.

Вірогідність відмінностей отриманих кількісних значень двох непов'язаних груп проводили з використанням U-тесту Мана-Уїтні (*Mann-Whitney U-test*) [296], а у пов'язаних – за допомогою W-критерію знакових рангів Вілкоксона (*Wilcoxon signed-rank test*) [297]. Отримані якісні (біноміальні, порядкові, номінальні тощо) показники представляли в абсолютних та відносних (процентних) значеннях. Результати представляли як: абс. (%).

Порівняння груп за якісними ознаками виконували за допомогою побудови чотирипільних чи довільних таблиць та розрахунку критерію спряженості χ^2 Пірсона (*Pearson's chi-squared test*) та наданням відповідного значення критерію χ^2 [298].

Рівні взаємозв'язку між отриманими медико-анамнестичними та лабораторно-інструментальними характеристиками визначали з використанням коефіцієнту рангової кореляції Rh_o (ρ) Спірмена (*Spearman rank correlation R*) [299]. У випадку, коли він знаходився у межах від 0 до -1,0 то кореляцію вважали зворотною; якщо мав значення 0–1,0 – прямою. При Rh_o від 0 до 0,3 (від 0 до -0,3) визначали слабкий зв'язок між досліджуваними ознаками; від 0,4 до 0,7 (від -0,4 до -0,7) – помірний та від 0,7 до 1,0 (від -0,7 до -1,0) – високої сили. Результат надавали у вигляді ρ коефіцієнту та відповідного рівня достовірності p .

Асоціації отриманих показників із біноміальною залежною змінною

визначали за допомогою множинного логістичного регресійного аналізу із розрахунком коефіцієнтів β , стандартизованих коефіцієнтів β (ВШ; *Odds Ratio* та їх 95,0 % ДІ; *Confidence intervals*). Перевірка якості отриманих моделей проводилася за розрахунком критерію Нагелькерке R^2 (*Nagelkerke R^2*). Розраховані моделі формували групуванням отриманих відповідних показників за призначенням. Для фінальної моделі було розраховано рівняння множинної біноміальної регресії для розрахунку вірогідності виникнення шуканої події у відсотках.

Визначення лінійних асоціацій отриманих показників виконувалося з використанням множинної лінійної регресії та розрахунком відповідних β коефіцієнтів та їх 95,0 % ДІ (*Confidence intervals*). Якість отриманої моделі та перевірка на мультиколінеарність (наявність множинних лінійних зв'язків між незалежними змінними) оцінювалася з використанням показників R та статистики Дарбіна-Уотсона (*Durbin-Watson Statistic*) [300, 301].

Аналізування асоціацій отриманих показників із біноміальною залежною змінною виконувалося за допомогою множинного логістичного регресійного аналізу [302, 303] і розрахунком відповідних β коефіцієнтів і стандартизованих β коефіцієнтів (ВШ (*Odds Ratio*) та їх 95,00 % ДІ (*Confidence intervals*)). В результаті формувався лінійний компонент регресійного рівняння:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n, \text{ де} \quad (2.1)$$

β_0 – константа моделі (її значення без урахування предикторів);

β_{1-n} – вплив відповідних коефіцієнтів з 1-го до n -го;

x_{1-n} – значення відповідних коефіцієнтів з 1-го до n -го.

При проведенні регресійного аналізу були використані методи одночасного входу (*Enter*), покрокового (*Stepwise*) виключення Вальда (*Backward Wald*) вивчаємих змінних в математичну модель для отримання найбільш вірогідних незалежних предикторів розвитку шуканої події. В першому випадку до моделі одночасно було включено усі змінні, які тестували для оцінки їх впливу на залежну змінну та вибору найбільш

достовірних предикторів. В другому випадку із закладеного переліку із моделі покроково виключали ті змінні, які не мали впливу на залежну змінну та залучали лише ті змінні, які достовірно змінювали її кінцеве значення.

Для отриманих моделей додатково розраховувалися значення їх чутливості (*Sensitivity*: частка коректно ідентифікованих позитивних результатів, які були вірно визначені моделлю) та специфічності (*Specificity*: частка коректно ідентифікованих негативних результатів, які були вірно визначені моделлю) за допомогою *ROC*-аналізу (*Receiver-Operator Curve Analysis*) з розрахунком площі під кривою (*Area Under Curve, AUC*) [304]. Чутливість вираховували як відношення істинно позитивних відповідей до суми істинно позитивних та псевдонегативних. Специфічність – як відношення істинно негативних до суми істинно негативних і псевдопозитивних. Результат надавали у відсотках.

Порогова величина рівня статистичної значущості усіх розрахованих ознак була прийнята за 0,05 ($p = 0,05$). При проведенні множинних порівнянь отриманих значень для корекції рівня достовірності використовували поправку Бонфероні (*Bonferroni correction*).

Для ведення банку даних отриманих результатів дослідження та проведення статистичних розрахунків застосовували слідує програме забезпечення: ведення комп'ютерної бази даних у пакеті програм Microsoft Excel for Microsoft Office 365 (*trial version*) та статистичні розрахунки у пакеті прикладних програм IBM SPSS 25.0 (*trial version*) для Windows.

2.4 Висновки до розділу 2

За результатами опрацювання матеріалів та методів дослідження було визначено:

1. Розроблений дизайн дозволив виконати комплексне дослідження та провести аналіз і формування висновків щодо проблематики дисертаційного дослідження.

2. Усі застосовані методи та методики клініко-анамнестичного та лабораторно-інструментального обстеження хворих із коронавірусною інфекцією та осіб групи порівняння й проведення відповідного медико-статистичного аналізу отриманих даних цілковито співставні із поставленою метою та повністю відповідають поставленим завданням.

3. Сформована дослідницька вибірка хворих із COVID-19 та осіб групи порівняння цілковито співставна з основною метою та завданнями проведеної роботи і включає 179 пацієнтів основної групи із коронавірусною інфекцією та 42 практично здорових осіб групи порівняння, які були донорами крові.

4. Спостереження за хворими для оцінки динаміки клініко-лабораторних і клініко-інструментальних характеристик на фоні застосованої терапії та визначення перебігу COVID-19 виконано на всіх можливих етапах клінічних та лабораторно-інструментальних змін фізичних та фізіологічних характеристик: при надходженні до клініки та через певні проміжки часу (від 2–3 днів до тижня).

5. Було отримано вірогідні результати дослідження та сформульовано відповідні висновки.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХВОРИХ ІЗ COVID-19

Даний розділ присвячений аналізу отриманих медико-анамнестичних і клініко-інструментальних особливостей хворих із коронавірусною інфекцією. Було вивчено та проаналізовано медико-анамнестичні особливості (віко-статеві характеристики, ступені тяжкості COVID-19, характер супутньої патології пацієнтів, анамнез життя та захворювання), клініко-лабораторні характеристики (*клінічний аналіз крові* (кількісний склад гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, значень кольорового показнику, гематокриту, ШЗЕ), *клінічний аналіз сечі* (щільність та кислотність, реакція, біохімічний склад, кількісний склад білку, глюкози, білірубінів, уробіліногену, кетонових тіл, нітритів, мікроскопія осаду, наявність епітелію та слизу, еритроцитів, лейкоцитів, циліндрів, солей, бактерій, паразитів, грибків), *біохімічне дослідження крові* (визначення рівня глюкози крові та значень ІЛ-6, стану згортальної системи крові й наявності внутрішньосудинного згортання (кількісні значення Д-Дімеру, ПКТ, СРБ), параметрів функціональної активності печінки (кількісні значення АЛТ, АСТ, ЛФ, загального білірубіну та його фракцій, а-амілази, креатиніну, мочевины тощо), коагулограма (кількісні значення МНВ, протромбіну по Квіку, АЧТЧ, ПТІ, ТЧ, фібриногену), *ІФА* та *ПЛР* (діагностування COVID-19)) та клініко-інструментальні прояви коронавірусної хвороби (*стан дихальної системи* (ЧД, сатурація) та *функціональний стан ССС* (САТ, ДАТ, ЧСС, АТ, пульсові характеристики тощо), *антропометричні характеристики* (зріст, маса тіла тощо) та *температури тіла, ЕКГ* (характеристики ритму, наявність порушень провідності й реполяризації та проявів гіпертрофії й кардіосклерозу тощо), *КТ* і *рентгенографія органів грудної порожнини*

(підтвердження та локалізація пневмонії), *ТЕГ* (кількісні рівні MRTG, TMRTG, TG, MRL, TMRL, L36, R, K, Angle, MA, PMA, G, EPL, A, CI, LY30, A30, CL30, A60, CL60, LY60, CLT, TPI, TMA, E, SP, LTE)) й особливості лікування та динаміку визначених вище характеристик обстежених хворих ОГ із коронавірусною інфекцією.

3.1 Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів із коронавірусною інфекцією

Першочергово нами було визначено вікові особливості хворих із COVID-19 та осіб ГП і – табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Віко-анамнестичні характеристики обстежених хворих ОГ і осіб ГП ($M \pm SD$)

Показник	ОГ ($n = 179$)	ГП ($n = 42$)	p
Вік, років	$58,7 \pm 13,9$	$45,4 \pm 15,5$	$< 0,001$
Догоспіталізаційна тривалість, діб	$5,68 \pm 4,16$	–	–
Тривалість госпіталізації, діб	$18,5 \pm 8,83$	–	–

Примітки: вірогідність різниці між ОГ і ГП.

Було констатовано, що хворі на COVID-19 вірогідно ($p < 0,001$) мали вищі вікові характеристики ($58,7 \pm 13,9$ років) порівняно з особами ГП ($45,4 \pm 15,5$ років). При цьому, серед пацієнтів ОГ середня тривалість до їх госпіталізації в клініку становила $5,68 \pm 4,16$ діб, а сама тривалість госпіталізації – $18,5 \pm 8,83$ діб – табл. 3.1.

В свою чергу, за клінічними характеристиками стану ССС та дихальної системи обстежених осіб порівняно з ГП вірогідно було констатовано значні переважання показників функціонального стану ССС: відповідно пульсові

значення – $91,01 \pm 13,44$ і $71,1 \pm 6,52$ уд/хв ($p < 0,001$), САТ – $127,9 \pm 15,19$ та $119,9 \pm 8,37$ мм рт. ст. ($p = 0,001$), ДАТ (невірогідно) – $79,3 \pm 11,6$ й $78,7 \pm 7,0$ мм рт. ст. ($p = 0,754$), що визначало ступінь відповіді на інфікування COVID-19 – табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Клінічні характеристики обстежених хворих ОГ і осіб ГП ($M \pm SD$)

Показник	ОГ ($n = 179$)	ГП ($n = 42$)	p
Пульс, уд/хв	$91,01 \pm 13,44$	$71,1 \pm 6,52$	$< 0,001$
Температура, $^{\circ}\text{C}$	$37,67 \pm 0,85$	$36,7 \pm 0,22$	$< 0,001$
САТ, мм рт. ст.	$127,9 \pm 15,19$	$119,9 \pm 8,37$	$0,001$
ДАТ, мм рт. ст.	$79,3 \pm 11,6$	$78,7 \pm 7,0$	$0,754$
Сатурація, %	$76,0 \pm 11,6$	$97,9 \pm 1,52$	$< 0,001$

Примітки: вірогідність різниці між ОГ і ГП.

При цьому, серед хворих ОГ вірогідно ($p < 0,001$) відзначалося значне зниження середніх рівнів сатурації порівняно з особами ГП (відповідно $76,0 \pm 11,6$ та $97,9 \pm 1,52$ %) й підвищення температури тіла до субфебрильних значень (відповідно $37,67 \pm 0,85$ і $36,7 \pm 0,22$ $^{\circ}\text{C}$), що також відзначало ступінь реагування на інфікування вірусом COVID-19 – табл. 3.2.

Дослідженням було доведено, що обстежені особи основної та ГП за визначеними віко-статевими характеристиками вірогідно були паритетними, що вказувало на цілковиту репрезентативність отриманих в нашому дослідженні результатів за усіма вивченими параметрами та спроможність сформованої нами вибірки характеризувати генеральну сукупність. Так, було констатовано, що вірогідно ($p = 0,018$; $\chi^2 = 5,606$) серед когорти ОГ більшістю були відзначені особи жіночої статі (53,6 %) порівняно з чоловічою (33,3 %), а серед ГП – навпаки, більшість було чоловіків (66,7 %) на відміну від жінок (46,4 %) – табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Віко-статеві та клініко-анамнестичні характеристики обстежених хворих ОГ і осіб ГП (абс. (%))

Показник		ОГ (<i>n</i> = 179)	ГП (<i>n</i> = 42)	<i>p</i> , χ^2
Стать	жіноча	96 (53,6)	14 (33,3)	0,018
	чоловіча	83 (46,4)	28 (66,7)	5,606
Вікова група	до 40 років	20 (11,2)	16 (38,1)	< 0,001 26,786
	40–49 років	24 (13,4)	11 (26,2)	
	50–59 років	46 (25,7)	5 (11,9)	
	60–69 років	44 (24,6)	6 (14,3)	
	70 і старше років	45 (25,1)	4 (9,5)	
Тяжкість перебігу	немає	–	42 (100,0)	–
	тяжкий	93 (52,0)	–	
	середньотяжкий	60 (33,5)	–	
	легкий	26 (14,5)	–	
Летальність		35 (19,6)	–	–
супутня патологія				
ССС		72 (40,2)	–	–
ГХ		1 (0,6)	–	–
Серцева недостатність		–	–	–
Патологія дихальної системи		37 (20,7)	–	–
ЦД2Т		40 (22,3)	–	–
ШКТ		18 (10,1)	–	–
Захворювання печінки		1 (0,6)	–	–
Інсульт		5 (2,8)	–	–
Інфаркт		8 (4,5)	–	–
Неврологічна патологія		5 (2,8)	–	–
Коагулопатії		34 (19,0)	–	–

Примітки: вірогідність різниці між ОГ і ГП.

При цьому, вірогідно ($p < 0,001$; $\chi^2 = 26,786$) серед обстежених хворих із COVID-19 більшістю відзначалися особи старшого віку (50–59 років – 25,7 %; 60–69 років – 24,6 % та 70 і старше років – 25,1 %) порівняно з молодшими хворими (до 40 років – 11,2 % і 40–49 років – 13,4 %), а в ГП – більшість було молодших (до 40 років – 38,1 % і 40–49 років – 26,2 %) осіб на відміну від старших (50–59 років – 11,9 %; 60–69 років – 14,3 % та 70 і старше років – 9,5 %) – табл. 3.3.

Слід вказати, що обстежені пацієнти ОГ відзначалися переважно тяжким перебігом захворювання на COVID-19 (52,0 %) та мали середньотяжкий (33,5 %) перебіг на відміну від легкого (14,5 %). При цьому, визначалися й значні рівні летальності (19,6 %) серед обстежених пацієнтів ОГ. Дані особливості підтверджували госпіталізаційну необхідність при тяжкому та середньотяжкому перебігу даної інфекції й вказували на значну поширеність тяжких форм захворювання – табл. 3.3.

Окрім цього, було визначено великий відсоток наявної супутньої патології серед обстежених хворих ОГ із коронавірусною інфекцією, яка значно обтяжувала перебіг основного захворювання й характеризувала наявність більшості тяжких та середньотяжких форм захворювання й високі рівні летальності серед таких осіб. Так, було констатовано високу поширеність патології ССС – 40,2 %, наявності ЦД2Т – 22,3 %, захворювань дихальної системи – 20,7 % й коагулопатій (тромбози, кровотечі, ТЕЛА) – 19,0 %. Окрім цього відзначалися захворювання ШКТ – 10,1 %, інфаркти – 4,5 %, неврологічна патологія – 2,8 %, інсульти – 2,8 %, захворювання печінки – 0,6 % та ГХ – 0,6 % – табл. 3.3.

3.2 Лабораторні та інструментальні прояви COVID-19

На наступному етапі нашого дослідження було проведено аналіз отриманих лабораторно-інструментальних характеристик хворих ОГ і осіб

ГП.

Першочергово ми визначили особливості реагування показників клінічного аналізу крові на інфікування COVID-19 на момент надходження до клініки – табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Характеристики клінічного аналізу крові обстежених хворих ОГ і осіб ГП на момент надходження до клініки ($M \pm SD$)

Показник	ОГ ($n = 179$)	ГП ($n = 42$)	p
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	$4,38 \pm 0,65$	$4,94 \pm 0,52$	$< 0,001$
Гемоглобін, г/л	$127,6 \pm 21,2$	$136,5 \pm 11,8$	0,009
Гематокрит	$0,37 \pm 0,07$	$0,43 \pm 0,03$	$< 0,001$
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	$10,7 \pm 7,32$	$5,9 \pm 1,2$	$< 0,001$
Сегментоядерні (с/я) нейтрофіли, %	$65,4 \pm 14,8$	$78,5 \pm 3,9$	$< 0,001$
П/я нейтрофіли, %	$9,03 \pm 9,99$	$7,23 \pm 2,87$	0,252
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	$226,1 \pm 90,6$	$270,9 \pm 26,5$	$< 0,001$
Лімфоцити, %	$20,24 \pm 12,43$	$7,90 \pm 2,4$	$< 0,001$
Моноцити, %	$6,60 \pm 4,37$	$5,14 \pm 1,9$	0,036
ШЗЕ, мм/год	$25,4 \pm 14,9$	$2,50 \pm 1,44$	$< 0,001$

Примітки: вірогідність різниці між ОГ і ГП.

За отриманими результатами було констатовано зниження середніх рівнів кількісного складу еритроцитів (рівні яких все ж таки знаходилися в межах фізіологічної норми), показників гемоглобіну (відзначалися нижні границі референсних значень), гематокриту (нижні границі норми), лейкоцитоз, значний нейтрофіліоз та лімфоцитоз і моноцитоз та значні перевищення показників ШЗЕ. Дані особливості підтверджують наявність значної запальної реакції у відповідь на інфікування COVID-19 й вказують на вірогідно високі розбіжності з показниками ГП, які знаходилися в нормативних межах – табл. 3.4.

Вірогідно, отримані в дослідженні значення клінічного аналізу крові серед ОГ і ГП становили: відповідно кількісні рівні еритроцитів – $4,38 \pm 0,65$ і $4,94 \pm 0,52 \times 10^{12}/\text{л}$ ($p < 0,001$), гемоглобін – $127,6 \pm 21,2$ та $136,5 \pm 11,8$ г/л ($p = 0,009$), гематокрит – $0,37 \pm 0,07$ й $0,43 \pm 0,03$ ($p < 0,001$), лейкоцити – $10,7 \pm 7,32$ і $5,9 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$), с/я – $65,4 \pm 14,8$ й $78,5 \pm 3,9$ % ($p < 0,001$) і п/я (невірогідно) – $9,03 \pm 9,99$ та $7,23 \pm 2,87$ % ($p = 0,252$) нейтрофіли, тромбоцити – $226,1 \pm 90,6$ і $270,9 \pm 26,5 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$), лімфоцити – $20,24 \pm 12,43$ й $7,90 \pm 2,4$ % ($p < 0,001$), моноцити – $6,60 \pm 4,37$ й $5,14 \pm 1,9$ % ($p = 0,036$) та ШЗЕ – $25,4 \pm 14,9$ й $2,50 \pm 1,44$ мм/год ($p < 0,001$) – табл. 3.4.

Рівні ІЛ-6 у хворих на COVID-19 очікувано значно (практично в чотири рази) перевищували референсні значення та на момент надходження до клініки констатувалися на рівнях $24,56 \pm 22,9$ пг/мл – табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Характеристики концентрації ІЛ-6 обстежених хворих ОГ і осіб ГП на момент надходження до клініки ($M \pm SD$)

Показник	ОГ ($n = 179$)	ГП ($n = 42$)	p
ІЛ-6, пг/мл	$24,56 \pm 22,9$	–	–

Примітки: вірогідність різниці між ОГ і ГП.

Концентрація глюкози в сироватці крові хворих із інфекцією SARS-CoV-2 була значно підвищеною ($7,40 \pm 3,42$ ммоль/л) і вірогідно ($p < 0,001$) практично в півтора рази перевищувала рівні ГП ($4,78 \pm 0,65$ ммоль/л) – табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Характеристики концентрації глюкози обстежених хворих ОГ і осіб ГП на момент надходження до клініки ($M \pm SD$)

Показник	ОГ ($n = 179$)	ГП ($n = 42$)	p
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	$7,40 \pm 3,42$	$4,78 \pm 0,65$	$< 0,001$

Примітки: вірогідність різниці між ОГ і ГП.

Окрім цього, рівні характерного маркера інфекції COVID-19 Д-Дімеру в декілька разів перевищували референсні значення і склали $873,3 \pm 1776,4$ нг/мл – табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Характеристики концентрації Д-Дімеру обстежених хворих ОГ і осіб ГП на момент надходження до клініки ($M \pm SD$)

Показник	ОГ ($n = 179$)	ГП ($n = 42$)	p
Д-Дімер, FEU, нг/мл	$873,3 \pm 1776,4$	–	–

Примітки: вірогідність різниці між ОГ і ГП.

Окрім цього, у відповідь на інфікування у хворих ОГ із інфекцією SARS-CoV-2 спостерігалось також вагоме (в декілька разів) перевищення референсних значень рівнів гострофазових показників (маркерів запалення). Так, ПКТ крові досягали середніх рівнів $0,17 \pm 0,95$ нг/мл – табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Характеристики концентрації ПКТ обстежених хворих ОГ і осіб ГП на момент надходження до клініки ($M \pm SD$)

Показник	ОГ ($n = 179$)	ГП ($n = 42$)	p
ПКТ, нг/мл	$0,17 \pm 0,95$	–	–

В свою чергу, рівні СРБ у відповідь на інфікування COVID-19 визначили досить значне (більш ніж у десять разів) перевищення ($54,6 \pm 72,4$ мг/л) нормативних значень, вказуючи на високе вірусне ушкодження органів та тканин на фоні інфекції – табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Характеристики концентрації СРБ обстежених хворих ОГ і осіб ГП на момент надходження до клініки ($M \pm SD$)

Показник	ОГ ($n = 179$)	ГП ($n = 42$)	p
СРБ, мг/л	$54,6 \pm 72,4$	–	–

Слід відзначити, що за рівнями печінкових проб обстежені хворі з COVID-19 (ОГ) визначали збільшені рівні нормативних значень (або порогові рівні), що вказувало на зниження функціональних можливостей печінки через інфікування (дезінтоксикаційної активності та синтетичної функції). Підвищення цих рівнів сигналізувало про розвиток значних запальних реакцій з боку печінки та високих ризиків розвитку гепатиту чи цирозу у відповідь на COVID-19 та на запальні порушення нирок, які провокували відповідні розлади їх видільної активності – табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Характеристики біохімічного аналізу крові обстежених хворих ОГ і осіб ГП на момент надходження до клініки ($M \pm SD$)

Показник	ОГ ($n = 179$)	ГП ($n = 42$)	p
АЛТ, од/л	$38,2 \pm 25,9$	$35,4 \pm 3,69$	0,481
АСТ, од/л	$39,8 \pm 12,6$	$35,7 \pm 2,53$	0,040
Загальний білірубін, мкмоль/л	$16,7 \pm 6,00$	$12,5 \pm 2,44$	< 0,001
Прямий білірубін, мкмоль/л	$4,63 \pm 2,09$	$2,86 \pm 1,13$	< 0,001
Непрямий білірубін, мкмоль/л	$7,50 \pm 3,26$	$9,85 \pm 3,00$	< 0,001
ЛФ, од/л	$78,2 \pm 18,9$	$64,12 \pm 12,89$	< 0,001
А-амілаза, од/л	$46,8 \pm 14,1$	$51,6 \pm 17,1$	0,061
Креатинін, мкмоль/л	$86,5 \pm 31,9$	$68,5 \pm 14,9$	< 0,001
Сечовина, мкмоль/л	$8,65 \pm 4,23$	$4,53 \pm 1,30$	< 0,001

Примітки: вірогідність різниці між ОГ і ГП.

При цьому, отримані рівні біохімічного аналізу крові обстежених хворих із COVID-19 вірогідно значно різнилися від осіб ГП. Було визначено, що значення АЛТ та АСТ були вищими серед осіб ОГ (характеризувалися практично межовими рівнями) і склали відповідно $38,2 \pm 25,9$ і $35,4 \pm 3,69$ од/л; $p = 0,481$ та $39,8 \pm 12,6$ і $35,7 \pm 2,53$ од/л; $p = 0,040$. В свою чергу, показники загального білірубіну та прямої його фракції достовірно значно

перевищували рівні ГП (знаходячись практично на межі референсних значень) і склали відповідно $16,7 \pm 6,00$ і $12,5 \pm 2,44$ мкмоль/л; $p < 0,001$ та $4,63 \pm 2,09$ й $2,86 \pm 1,13$ мкмоль/л; $p < 0,001$. При цьому, значення непрямой фракції білірубину в ОГ вірогідно були меншими на відміну від ГП і відзначалися на відповідних рівнях $7,50 \pm 3,26$ і $9,85 \pm 3,00$ мкмоль/л; $p < 0,001$ – табл. 3.10.

В свою чергу ЛФ також вірогідно була значно вищою серед осіб із ОГ порівняно з ГП і визначилася відповідно на рівнях $78,2 \pm 18,9$ і $64,12 \pm 12,89$ од/л; $p < 0,001$, а рівні α -амілази, навпаки, в ОГ були дещо нижчими (відповідно $46,8 \pm 14,1$ і $51,6 \pm 17,1$ од/л), але різниця була невірогідною ($p = 0,061$) – табл. 3.10.

Рівні ж креатиніну та сечовини в ОГ вірогідно ($p < 0,001$) значно перевищували рівні ГП і знаходилися на верхній межі референсних значень (креатинін) та перевищували нормативні значення (сечовина): відповідно креатинін $86,5 \pm 31,9$ і $68,5 \pm 14,9$ мкмоль/л; сечовина – $8,65 \pm 4,23$ й $4,53 \pm 1,30$ мкмоль/л – табл. 3.10.

Слід вказати, що показники коагулограми обстежених хворих із COVID-19 відзначалися або межовими з референсними значеннями або перевищенням нормативних рівнів чи, навпаки, зниженнями їх, що вказувало на реагування на прийом антикоагулянтних засобів та на наявність порушень у системі зсідання крові, яку в подальшому було підтверджено результатами ТЕГ – табл. 3.11. Так, було визначено виражену тенденцію до підвищення значень МНВ ($1,71 \pm 0,02$ мкг FEO/мл; $p > 0,05$), визначаючи можливість розвитку кровотеч. Дані рівні, скоріш за все, були наслідком застосування антикоагулянтної терапії у наших хворих. У свою чергу, отримані значення протромбіну по Квіку та ПТІ перебували на нижній межі референсних значень і були дещо нижчими за них (відповідно $83,6 \pm 11,5$ і $79,8 \pm 16,5$ %), яке (скоріш за все) також відбувалося у відповідь на застосування антикоагулянтної терапії у наших хворих та характеризувало значні ризики розвитку коагулопатій – табл. 3.11.

Таблиця 3.11

Характеристики коагулограми обстежених хворих ОГ і осіб ГП на момент надходження до клініки ($M \pm SD$)

Показник	ОГ ($n = 179$)	ГП ($n = 42$)	p
МНВ, мкг FEO/мл	$1,71 \pm 0,22$	–	–
Протромбін по Квіку, %	$83,6 \pm 11,5$	–	–
АЧТЧ, сек	$32,2 \pm 8,41$	–	–
ПТІ, %	$79,8 \pm 16,5$	–	–
ТЧ, сек	$19,9 \pm 19,3$	–	–
Фібриноген, г/л	$5,76 \pm 1,55$	–	–

Слід вказати, що рівні АЧТЧ перевищували ($32,2 \pm 8,41$ сек) референсні значення, також підтверджуючи можливість розвитку кровотеч у наших хворих та відповідь на застосування антикоагулянтної терапії. Подібна тенденція відзначилася й по відношення до збільшених рівнів ТЧ ($19,9 \pm 19,3$ сек), які характеризували певні порушення в системі зсідання крові й були (скоріш за все) спровоковані застосуванням антикоагулянтної терапії. А збільшені рівні фібриногену ($5,76 \pm 1,55$ г/л) в коагулограмі обстежених хворих із COVID-19 були відповіддю на запальні процеси, які відбувалися в організмі пацієнтів у відповідь на інфікування – табл. 3.11.

Отримані дослідженням показники коагулограми хворих осіб із COVID-19 цілковито були підтвержені результатами ТЕГ (визначали оцінку ступеня тромботичного ризику), які також вказали на значні порушення системи згортання крові хворих із COVID-19, які були спровоковані інфікуванням. Так, отримані дослідженням показники MRTG вірогідно були значно нижчими в ОГ порівняно з ГП (відповідно $8,46 \pm 3,49$ і $10,2 \pm 4,2$ мм/хв; $p = 0,005$), характеризуючи збільшену тромботичну активність хворих із коронавірусною хворобою, яка відзначала підвищення максимальної швидкості генерації тромбу – табл. 3.12.

Таблиця 3.12

Характеристики ТЕГ обстежених хворих ОГ і осіб ГП на момент надходження до клініки ($M \pm SD$)

Показник	ОГ ($n = 179$)	ГП ($n = 42$)	p
MRTG, мм/хв	8,46 ± 3,49	10,2 ± 4,2	0,005
TMRTG, хв	8,11 ± 2,40	8,3 ± 3,0	0,655
TG, мм/хв	591,9 ± 145,4	669,7 ± 207,0	0,005
MRL, мм/хв	2,93 ± 2,61	5,54 ± 2,70	< 0,001
TMRL, хв	26,29 ± 11,32	23,1 ± 6,1	0,083
L36, мм/хв	243,2 ± 127,4	277,2 ± 132,4	0,124
R, хв	6,74 ± 2,01	7,87 ± 4,21	0,011
K, хв	2,92 ± 1,45	3,00 ± 2,36	0,766
A-Angle, °	55,1 ± 9,85	57,2 ± 14,6	0,263
MA, мм	52,6 ± 12,8	56,4 ± 17,2	0,104
PMA	0,03 ± 0,17	0,33 ± 1,10	0,002
G, d/sc	6,34 ± 4,25	8,95 ± 6,41	0,002
EPL, %	29,89 ± 26,1	25,02 ± 23,79	0,372
A, мм	35,9 ± 22,3	31,8 ± 25,4	0,396
CI	0,91 ± 2,00	1,40 ± 4,27	0,272
LY30, %	23,20 ± 20,73	24,83 ± 23,71	0,655
A30, мм	32,5 ± 18,4	–	–
CL30, %	60,0 ± 33,9	–	–
A60, мм	30,99 ± 17,8	–	–
CL60, %	47,0 ± 26,5	–	–
LY60, %	20,9 ± 18,27	–	–
CLT, хв	32,26 ± 13,7	–	–
TPI, сек	27,61 ± 18,7	–	–
TMA, хв	20,4 ± 8,5	–	–
E, d/sc	147,5 ± 79,6	–	–

Продовж. табл. 3.12

SP, хв	5,57 ± 1,70	–	–
LTE, хв	97,4 ± 51,9	–	–

Примітки: вірогідність різниці між ОГ і ГП.

В свою чергу, згідно з показниками TMRTG, характеристики швидкості генерації тромбу серед хворих на COVID-19 і осіб ГП значно не різнилися (відповідно $8,11 \pm 2,40$ й $8,3 \pm 3,0$ хв), але різниця цих значень була невірогідною ($p = 0,655$). Дані визначення були підтверджені вірогідно відчутно нижчими значеннями TG у групі хворих ОГ порівняно з ГП (відповідно $591,9 \pm 145,4$ та $669,7 \pm 207,0$ мм/хв; $p = 0,005$), характеризуючи загальні показники генерації тромбу – табл. 3.12.

Слід вказати, що порушення тромботичної активності при COVID-19 були підтверджені й значеннями лізисної активності, які вказали на вірогідно практично в два рази меншими показниками MRL серед хворих із COVID-19 порівняно з особами ГП (відповідно $2,93 \pm 2,61$ і $5,54 \pm 2,70$ мм/хв; $p < 0,001$), вказуючи на значно нижчий час досягнення максимальної лізисної активності. Дані визначення були підтверджені й характеристиками TMRL (відповідно $26,29 \pm 11,32$ та $23,1 \pm 6,1$ хв; $p = 0,083$) та L36 (відповідно $243,2 \pm 127,4$ й $277,2 \pm 132,4$ мм/хв; $p = 0,124$), характеризуючи загальні показники лізисної активності, але отримана різниця була невірогідною – табл. 3.12.

При цьому, значення R хворих із COVID-19 знаходилися на нижній межі нормативних значень і вірогідно були значно меншими за показники ГП (відповідно $6,74 \pm 2,01$ і $7,87 \pm 4,21$ хв; $p = 0,011$), вказуючи на порушення плазмової ланки гемокоагуляції у фазу ініціації (формування протромбінази), скорочення якого характерне для проявів гіперкоагуляції. Дані визначення були підтверджені отриманими показниками K, які також знаходилися практично на нижніх межових рівнях референсних значень та були дещо нижчими в групі хворих порівняно з ГП (відповідно $2,92 \pm 1,45$ й $3,00 \pm 2,36$

хв; $p = 0,766$), вказуючи на високу активність тромбоутворення та щільність тромбу й тенденцію до гіперфібриногенемії (гіперкоагуляції), але отримана різниця була невірогідною. При цьому, значення α -Angle відзначалися на верхньOMEЖОВИХ рівнях референсних значень як серед хворих із коронавірусною інфекцією, так і серед осіб ГП (підтверджуючи тенденцію до гіперкоагуляції), але різниця отриманих показників була невірогідною (відповідно $55,1 \pm 9,85$ та $57,2 \pm 14,6$ ⁰; $p = 0,263$) – табл. 3.12.

Окрім цього, значення МА, отримані серед хворих із COVID-19 порівняно з особами ГП були значно нижчими (відповідно $52,6 \pm 12,8$ і $56,4 \pm 17,2$ мм; $p = 0,104$), вказуючи на зниження функціональної активності тромбоцитів (їх дисфункцію), але отримана різниця результатів була недостовірною. В свою чергу, показники РМА вірогідно були в десять разів нижчими в групі хворих порівняно з ГП (відповідно $0,03 \pm 0,17$ й $0,33 \pm 1,10$; $p = 0,002$), а значення G також достовірно були значно меншими порівняно з групою порівняння (відповідно $6,34 \pm 4,25$ і $8,95 \pm 6,41$ d/sc; $p = 0,002$), вказуючи на нижчі якісні (еластичність) характеристики сформованого згустку – табл. 3.12.

Слід вказати, що показники EPL та A невірогідно значно переважали серед хворих із COVID-19 порівняно з особами ГП (відповідно $29,89 \pm 26,1$ та $25,02 \pm 23,79$ %; $p = 0,372$ й $35,9 \pm 22,3$ і $31,8 \pm 25,4$ мм; $p = 0,396$), вказуючи на більшу щільність сформованого згустку. При цьому, навпаки, значення CI та LY30 в ОГ визначалися меншими за групу порівняння (відповідно CI – $0,91 \pm 2,00$ й $1,40 \pm 4,27$ $p = 0,272$ й LY30 – $23,20 \pm 20,73$ та $24,83 \pm 23,71$ %; $p = 0,655$), вказуючи на більшу активність фібринолізу в групі хворих із COVID-19, але отримана різниця була невірогідною. В цілому, за показниками CI та LY30 було визначено наявність первинного типу фібринолізу серед хворих із коронавірусною інфекцією та визначало рішення щодо антифібринолітичної терапії – табл. 3.12.

Отримані дані були підтверджені значеннями A та CL і LY через 30 та 60 хв проведення ТЕГ: A30 – $32,5 \pm 18,4$ мм, CL30 – $60,0 \pm 33,9$ %, A60 –

30,99 ± 17,8 мм, CL60 – 47,0 ± 26,5 % і LY60 – 20,9 ± 18,27 %, характеризуючи процес розчинення згустку (його лізис) – табл. 3.12.

Окрім цього, визначені вище якісні характеристики згустку (еластичність та швидкість формування) та тромбодинамічні можливості підтверджувалися й показниками CLT (32,26 ± 13,7 хв), TPI (27,61 ± 18,7 сек), TMA (20,4 ± 8,5 хв), E (147,5 ± 79,6 d/sc), SP (5,57 ± 1,70 хв) та LTE (97,4 ± 51,9 хв) – табл. 3.12.

Вищевказані порушення та наявність значної запальної реакції підтверджувалася наявністю пневмоній у хворих із COVID-19, яка вірогідно ($\chi^2 = 214,655$, $p < 0,001$) більшістю (163 (91,1 %) осіб) мала двосторонній характер порівняно з одностороннім (15 (8,4 %) випадків) – табл. 3.13.

Таблиця 3.13

Характеристики типу пневмонії обстежених хворих ОГ і осіб ГП (абс., %)

Показник	ОГ (n = 179)	ГП (n = 42)	p, χ^2
Немає	1 (0,6)	42 (100,0)	214,655 < 0,001
Одностороння	15 (8,4)	–	
Двостороння	163 (91,1)	–	

Примітки: вірогідність різниці між ОГ і ГП.

При цьому, лише в 1 (0,6 %) пацієнта не було відзначено наявність пневмоній, що підтверджувало значну тяжкість обстежених пацієнтів із COVID-19 – табл. 3.13.

Значна тяжкість перебігу захворювання у більшості обстежених пацієнтів із COVID-19 обумовила застосування відповідної терапії, яка включала й антикоагулянтні засоби.

3.3 Висновки до розділу 3

Таким чином, при проведенні аналізу медико-анамнестичних і клініко-

інструментальних особливостей обстежених хворих із коронавірусною інфекцією і осіб ГП було:

1. Визначено переважання вікових характеристик хворих на коронавірусну хворобу порівняно з групою порівняння (відповідно $58,7 \pm 13,9$ і $45,4 \pm 15,5$ років) та значні порушення функціонального стану їх серцево-судинної (відповідно пульс: $91,01 \pm 13,44$ і $71,1 \pm 6,52$ уд/хв, $p < 0,001$ та систолічний артеріальний тиск: $127,9 \pm 15,19$ й $119,9 \pm 8,37$ мм рт. ст., $p = 0,001$) і дихальної (сатурація $76,0 \pm 11,6$ та $97,9 \pm 1,52$ %, $p < 0,001$) системи та перевагу тяжкого перебігу захворювання (52,0 %) й значних рівнів летальності (19,6 %).

2. Констатовано поширеність супутньої патології у хворих на COVID-19 (серцево-судинної системи – 40,2 %, цукрового діабету 2-го типу – 22,3 %, захворювань дихальної системи – 20,7 %) та значну вірогідну ($p < 0,001$) обтяженість інфікування COVID-19 двобічною (91,1 %) та однібічною (8,4 %) пневмонією порівняно з її відсутністю (0,6 %) та виникненням коагулопатій (19,0 %).

3. Зафіксовано вірогідні зміни характеристик клінічного аналізу крові хворих порівняно з групою порівняння у відповідь на інфікування: відповідно кількості лейкоцитів ($10,7 \pm 7,32$ і $5,9 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), тромбоцитів ($226,1 \pm 90,6$ і $270,9 \pm 26,5 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), лімфоцитів ($20,24 \pm 12,43$ й $7,90 \pm 2,4$ %, $p < 0,001$) і ШЗЕ ($25,4 \pm 14,9$ й $2,50 \pm 1,44$ мм/год, $p < 0,001$).

4. З'ясовано достовірні порушення біохімічних показників крові при інфікуванні COVID-19 порівняно з групою порівняння, які характеризували значні зниження функціональних можливостей печінки (її дезінтоксикаційної активності та синтетичної функції). Констатовано вірогідні ($p < 0,001$) ризики розвитку цитокинового шторму за чотириразовим перевищенням нормативних значень рівнів ІЛ-6 ($24,56 \pm 22,9$ пг/мл).

5. Зафіксовано вагомі перевищення референсних значень рівнів гострофазових показників: Д-Дімеру ($873,3 \pm 1776,4$ нг/мл), прокальцитоніну

($0,17 \pm 0,95$ нг/мл) і С реактивного білку ($54,6 \pm 72,4$ мг/л), визначаючи значні ураження легеневої тканини та активацію системи згортання крові. За порушеннями показників коагулограми хворих підтверджено високі ризики розвитку кровотеч (міжнародне нормалізоване відношення $1,71 \pm 0,22$ мкг FEO/мл і активований частковий тромбoplastиновий час $32,2 \pm 8,41$ сек)) та значні ризики розвитку коагулопатії (протромбін по Квіку й протромбіновий індекс відповідно $83,6 \pm 11,5$ і $79,8 \pm 16,5$ %) та наявність значних розладів системи згортання крові (тромбіновий час $19,9 \pm 19,3$ сек і фібриноген $5,76 \pm 1,55$ г/л).

6. Вірогідно визначено порушення згортальної системи хворих із COVID-19 порівняно з групою порівняння: збільшену тромботичну активність (відповідно максимальна швидкість утворення тромбу $8,46 \pm 3,49$ і $10,2 \pm 4,2$ мм/хв, $p = 0,005$ та загальні показники генерації тромбу $591,9 \pm 145,4$ і $669,7 \pm 207,0$ мм/хв, $p = 0,005$), зниження лізисної активності (відповідно максимальна швидкість лізису $2,93 \pm 2,61$ і $5,54 \pm 2,70$ мм/хв, $p < 0,001$), порушення плазмової ланки гемокоагуляції з проявами гіперкоагуляції (відповідно час реакції $6,74 \pm 2,01$ і $7,87 \pm 4,21$ хв, $p = 0,011$) та зниження еластичності сформованого згустку (відповідно розрахунковий час максимальної амплітуди $0,03 \pm 0,17$ й $0,33 \pm 1,10$, $p = 0,002$ та максимальна еластичність згустку $6,34 \pm 4,25$ і $8,95 \pm 6,41$ d/sc, $p = 0,002$).

За матеріалами розділу опубліковано:

[305] Yurko K. V., Andrusovych I. V. Clinical and laboratory characteristics of patients with coronavirus infection COVID-19 and its comorbidity. *Клінічна та профілактична медицина*. 2024. № 4. (34). С. 78-86. doi: 10.31612/2616-4868.4.2024.11 (база даних **Scopus**).

[306] Andrusovych I. V. Lesions in the functional state of the cardiovascular system of patients with COVID-19 infection. *Current challenges of science and education: Proceedings of IX International Scientific and Practical Conference (Berlin, Germany, 6-8 May 2024)*, Berlin, 2024. P. 62–63.

[307] Andrusovych I. V. Damage to the respiratory system of patients SARS-CoV-2 associated with COVID-19 infection. *Стратегічні напрямки розвитку науки: фактори впливу та взаємодії: збірник наукових праць з матеріалами IV міжнародної наукової конференції (Харків, 10 травня 2024 р.)*, Харків, 2024. С. 180.

[308] Andrusovych I. V. Concomitant pathology of patients with COVID-19 infection. *Innovative development of science, technology and education: Proceedings of VIII International Scientific and Practical Conference (Vancouver, Canada, 9-11 May 2024)*, Vancouver, 2024. P. 70–71.

[309] Andrusovych I. V. Determination of the degree of inflammatory response in patients with COVID-19 infection by interleukin-6 levels. *Science and society: modern trends in a changing world: Proceedings of VI International Scientific and Practical Conference (Vienna, Austria, 13-15 May 2024)*, Vienna, 2024. P. 31–33.

[310] Andrusovych I. V. *Value of clinical blood analysis indicators of patients with COVID-19 infection. Perspectives of contemporary science: theory and practice: Proceedings of III International Scientific and Practical Conference (Львів, 28-30 травня 2024 р.)*, Львів, 2024. С. 91–92.

РОЗДІЛ 4
ДИНАМІКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ
ОСОБЛИВОСТЕЙ ХВОРИХ ІЗ COVID-19 НА ФОНІ
ПРОВЕДЕНОГО ЛІКУВАННЯ

Розділ присвячено аналізу динаміки отриманих клініко-лабораторних і клініко-інструментальних характеристик хворих із COVID-19, яку було отримано на фоні проведеного лікування.

4.1 Динаміка клініко-лабораторних характеристик хворих із коронавірусною інфекцією

Першочергово ми визначили динаміку показників клінічного аналізу крові на 5–7 добу госпіталізації – табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Динаміка рівнів клінічного аналізу крові обстежених хворих ОГ, отриманих при надходженні до клініки та на 5–7 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	Надходження до клініки	5–7 доба	<i>p</i>
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,38 \pm 0,65	4,44 \pm 0,55	< 0,001
	динаміка	+0,06	
Гемоглобін, г/л	127,6 \pm 21,2	127,9 \pm 19,3	< 0,001
	динаміка	+0,3	
Гематокрит	0,37 \pm 0,07	0,38 \pm 0,07	< 0,001
	динаміка	+0,01	
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	10,7 \pm 7,32	10,9 \pm 5,8	0,008
	динаміка	+0,2	
С/я, %	65,4 \pm 14,8	69,3 \pm 13,3	< 0,001
	динаміка	+3,9	

Продовж. табл. 4.1

П/я, %	9,03 ± 9,99	8,07 ± 9,10	< 0,001
	динаміка	-0,96	
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	226,1 ± 90,6	239,0 ± 98,6	< 0,001
	динаміка	+12,9	
Лімфоцити, %	20,24 ± 12,43	19,24 ± 11,37	0,001
	динаміка	-1,0	
Моноцити, %	6,60 ± 4,37	7,60 ± 5,73	0,577
	динаміка	+1,0	
ШЗЕ, мм/год	25,4 ± 14,9	26,9 ± 14,3	0,332
	динаміка	+1,5	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими при надходженні до клініки та на 5–7 добу госпіталізації.

Так, відзначено вірогідне покращення еритроцитарного кількісного складу (з $4,38 \pm 0,65$ до $4,44 \pm 0,55 \times 10^{12}/\text{л}$; $p < 0,001$) із динамікою $+0,06 \times 10^{12}/\text{л}$ та гемоглобіну (з $127,6 \pm 21,2$ до $127,9 \pm 19,3$ г/л; $p < 0,001$) з динамікою $+0,3$. Констатовалося вірогідне підвищення гематокриту (з $0,37 \pm 0,07$ до $0,38 \pm 0,07$; $p < 0,001$) із динамікою $+0,01$ та кількості лейкоцитів (із $10,7 \pm 7,32$ до $10,9 \pm 5,8 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,008$) з динамікою $+0,2 \times 10^9/\text{л}$ і с/я нейтрофілів (із $65,4 \pm 14,8$ до $69,3 \pm 13,3$ %; $p < 0,001$) з динамікою $+3,9$ %. Констатовано вірогідне зменшення п/я нейтрофілів на $0,96$ % (із $9,03 \pm 9,99$ до $8,07 \pm 9,10$ %; $p < 0,001$) – табл. 4.1.

Також відзначалася вірогідна динаміка збільшення кількісного складу тромбоцитів (із $226,1 \pm 90,6$ до $239,0 \pm 98,6 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$) на $12,9 \times 10^9/\text{л}$ і моноцитів (із $6,60 \pm 4,37$ до $7,60 \pm 5,73$ %; $p = 0,577$) із динамікою $+1,0$ %. Також, було зафіксовано вірогідне зменшення кількості лімфоцитів (із $20,24 \pm 12,43$ до $19,24 \pm 11,37$ %; $p = 0,001$) на $1,0$ % та невірогідну динаміку збільшення ШЗЕ (з $25,4 \pm 14,9$ до $26,9 \pm 14,3$ мм/год; $p = 0,332$) із динамікою

+1,5 мм/год – табл. 4.1.

Було визначено динаміку клінічного аналізу крові на 10–12 добу – табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Динаміка рівнів клінічного аналізу крові обстежених хворих ОГ, отриманих на 5–7 та на 10–12 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	5–7 доба	10–12 доба	<i>p</i>
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	$4,44 \pm 0,55$	$4,46 \pm 0,53$	0,690
	динаміка	+0,02	
Гемоглобін, г/л	$127,9 \pm 19,3$	$124,2 \pm 14,8$	0,001
	динаміка	-3,7	
Гематокрит	$0,38 \pm 0,07$	$0,38 \pm 0,08$	0,554
	динаміка	–	
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$10,9 \pm 5,8$	$11,1 \pm 7,16$	0,608
	динаміка	+0,2	
С/я, %	$69,3 \pm 13,3$	$63,2 \pm 15,0$	< 0,001
	динаміка	-6,1	
П/я, %	$8,07 \pm 9,10$	$9,69 \pm 9,64$	0,004
	динаміка	+1,62	
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$239,0 \pm 98,6$	$232,7 \pm 81,6$	0,363
	динаміка	-6,3	
Лімфоцити, %	$19,24 \pm 11,37$	$21,9 \pm 11,7$	< 0,001
	динаміка	+2,66	
Моноцити, %	$7,60 \pm 5,73$	$11,8 \pm 9,4$	< 0,001
	динаміка	+4,2	
ШЗЕ, мм/год	$26,9 \pm 14,3$	$28,1 \pm 13,7$	0,332
	динаміка	+1,2	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими на 5–7 добу та на 10–12 добу госпіталізації.

Було констатовано невірогідну позитивну динаміку відновлення кількісного рівня еритроцитів та їх збільшення з $4,44 \pm 0,55$ до $4,46 \pm 0,53 \times 10^{12}/\text{л}$ ($p = 0,690$) на $0,02 \times 10^{12}/\text{л}$. При цьому, значення гемоглобіну вірогідно вказали на динаміку до зменшення з $127,9 \pm 19,3$ до $124,2 \pm 14,8$ г/л ($p = 0,001$) на $3,7$ г/л. Значення ж гематокриту на 10–12 добу госпіталізації динаміки не визначили та залишалися на рівні $0,38 \pm 0,07$ на відміну від кількісних рівнів лейкоцитів, які вказали на невірогідну динаміку до їх збільшення з $10,9 \pm 5,8$ до $11,1 \pm 7,16 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,608$) на $0,2 \times 10^9/\text{л}$ – табл. 4.2.

С/я нейтрофіли вірогідно кількісно визначили динаміку до зменшення (з $69,3 \pm 13,3$ до $63,2 \pm 15,0$ %; $p < 0,001$) на $6,1$ %, а п/я, навпаки, до збільшення на $1,62$ % (з $8,07 \pm 9,10$ до $9,69 \pm 9,64$ %; $p = 0,004$). В свою чергу кількісний склад тромбоцитів недостовірно вказав на тенденцію до зменшення з $239,0 \pm 98,6$ до $232,7 \pm 81,6 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,363$) на $6,3 \times 10^9/\text{л}$, а лімфоцитів, навпаки, на вірогідне збільшення (з $19,24 \pm 11,37$ до $21,9 \pm 11,7$ %; $p < 0,001$) на $2,66$ %. Було визначено вірогідне кількісне збільшення моноцитів із $7,60 \pm 5,73$ до $11,8 \pm 9,4$ % ($p < 0,001$) із динамікою $+4,2$ % та невірогідне – значень ШЗЕ (з $26,9 \pm 14,3$ до $28,1 \pm 13,7$ мм/год; $p = 0,332$) із динамікою $+1,2$ мм/год – табл. 4.2.

Також, за отриманими результатами ми визначали динаміку показників клінічного аналізу крові на 15–18 добу порівняно з 10–12 добою. При цьому, ми констатували в більшості випадків вірогідне покращення отриманих значень на фоні застосованого лікування. Так, на 15–18 добу ми відзначали вірогідну позитивну динаміку кількісного складу еритроцитів та їх збільшення з $4,46 \pm 0,53$ до $4,90 \pm 2,32 \times 10^{12}/\text{л}$ ($p = 0,010$) на $0,44 \times 10^{12}/\text{л}$, як і збільшення значень гемоглобіну (з $124,2 \pm 14,8$ до $128,7 \pm 15,3$ г/л; $p < 0,001$) із динамікою $+4,5$ г/л. При цьому, на 15–18 добу від початку госпіталізації порівняно з 10–12 добою було зафіксовано деяке вірогідне збільшення показників гематокриту з $0,38 \pm 0,08$ до $0,41 \pm 0,08$ ($p < 0,001$) із динамікою $+0,03$ – табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Динаміка рівнів клінічного аналізу крові обстежених хворих ОГ, отриманих на 10–12 та на 15–18 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	10–12 доба	15–18 доба	<i>p</i>
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	$4,46 \pm 0,53$	$4,90 \pm 2,32$	0,010
	динаміка	+0,44	
Гемоглобін, г/л	$124,2 \pm 14,8$	$128,7 \pm 15,3$	< 0,001
	динаміка	+4,5	
Гематокрит	$0,38 \pm 0,08$	$0,41 \pm 0,08$	< 0,001
	динаміка	+0,03	
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$11,1 \pm 7,16$	$10,93 \pm 4,68$	0,709
	динаміка	-0,17	
С/я, %	$63,2 \pm 15,0$	$68,9 \pm 11,3$	< 0,001
	динаміка	+5,7	
П/я, %	$9,69 \pm 9,64$	$8,58 \pm 9,03$	0,035
	динаміка	-1,11	
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$232,7 \pm 81,6$	$249,1 \pm 77,0$	0,005
	динаміка	+16,4	
Лімфоцити, %	$21,9 \pm 11,7$	$20,25 \pm 12,14$	0,032
	динаміка	-1,65	
Моноцити, %	$11,8 \pm 9,4$	$11,55 \pm 11,8$	0,725
	динаміка	-0,25	
ШЗЕ, мм/год	$28,1 \pm 13,7$	$25,1 \pm 11,66$	0,007
	динаміка	-3,0	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими на 10–12 добу та на 15–18 добу госпіталізації.

Кількісний склад лейкоцитів визначив невірогідну тенденцію до зменшення (з $11,1 \pm 7,16$ до $10,93 \pm 4,68 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,709$) на $0,17 \times 10^9/\text{л}$; а

рівні нейтрофілів вірогідну динаміку: с/я – до збільшення (з $63,2 \pm 15,0$ до $68,9 \pm 11,3$ %; $p < 0,001$) із динамікою $+5,7$ %, а п/я, навпаки, до зменшення (з $9,69 \pm 9,64$ до $8,58 \pm 9,03$ %; $p = 0,035$) із динамікою $-1,11$ % – табл. 4.3.

Подібну вірогідну тенденцію визначили й кількісні рівні тромбоцитів із позитивною динамікою до збільшення на $16,4 \times 10^9/\text{л}$ (із $232,7 \pm 81,6$ до $249,1 \pm 77,0 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,005$) і лімфоцитів із динамікою до зниження на $1,65$ % (з $21,9 \pm 11,7$ до $20,25 \pm 12,14$ %; $p = 0,032$). Констатовувалася й невірогідна тенденція до зниження кількості моноцитів (із $11,8 \pm 9,4$ до $11,55 \pm 11,8$ %; $p = 0,725$) із динамікою $-0,25$ % та вірогідного зменшення ШЗЕ (з $28,1 \pm 13,7$ до $25,1 \pm 11,66$ мм/год; $p = 0,007$) із динамікою $-3,0$ мм/год – табл. 4.3.

Дана динаміка характеристик клінічного аналізу крові хворих із COVID-19 після госпіталізації відзначала значну їх нормалізацію та вказувала на зменшення проявів запалення у обстежених пацієнтів ОГ на фоні застосованого лікування.

Також, нами було вивчено динаміку рівнів ІЛ-6 на 5–7 добу після госпіталізації порівняно зі значеннями, отриманими при надходженні до клініки – табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Динаміка рівнів ІЛ-6 обстежених хворих ОГ, отриманих при надходженні до клініки та на 5–7 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	Надходження до клініки	5–7 доба	<i>p</i>
ІЛ-6, пг/мл	$24,56 \pm 22,9$	$24,00 \pm 26,2$	0,712
	динаміка	-0,56	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими при надходженні до клініки та на 5–7 добу госпіталізації.

Було констатовано позитивну динаміку зниження рівнів ІЛ-6 на $0,56$ пг/мл (із $24,56 \pm 22,9$ до $24,00 \pm 26,2$ пг/мл), але отримана різниця показників

виявилася невірогідною – табл. 4.4. Позитивна динаміка рівнів ІЛ-6 на фоні застосованого лікування підтверджувала ефективність терапії і вказувала на зменшення ризиків розвитку цитокінового шторму та розвитку ДВЗ-синдрому й ДН.

При цьому, позитивна динаміка у відповідь на застосовану терапію була визначена й по відношенню до рівнів глюкози сироватки крові. Так, їх значення на 5–7 добу госпіталізації порівняно з рівнями, що відзначалися при госпіталізації знизилася на 0,43 ммоль/л (із $7,40 \pm 3,42$ до $6,97 \pm 2,87$ ммоль/л; $p = 0,202$), але, різниця виявилася невірогідною – табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Динаміка рівнів глюкози сироватки крові обстежених хворих ОГ, отриманих при надходженні до клініки та на 5–7 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	Надходження до клініки	5–7 доба	<i>p</i>
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	$7,40 \pm 3,42$	$6,97 \pm 2,87$	0,202
	динаміка	-0,43	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими при надходженні до клініки та на 5–7 добу госпіталізації.

В подальшому (на 10–12 добу) були отримані певні – табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Динаміка рівнів глюкози сироватки крові обстежених хворих ОГ, отриманих на 5–7 та на 10–12 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	5–7 доба	10–12 доба	<i>p</i>
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	$6,97 \pm 2,87$	$6,57 \pm 2,95$	0,190
	динаміка	-0,4	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими на 5–7 добу та на 10–12 добу госпіталізації.

Так, порівняно з показниками, отриманими на 5–7 добу з моменту госпіталізації, відзначалася ще більша позитивна динаміка зменшення рівнів глюкози сироватки крові, визначаючи гарну відповідь на застосоване лікування. Так, відзначено зниження рівнів глюкози крові з $6,97 \pm 2,87$ до $6,57 \pm 2,95$ ммоль/л, вказуючи на динаміку в $-0,4$ ммоль/л. Але, отримана різниця виявилася невірогідною ($p = 0,190$) – табл. 4.6. Отримані нами тенденції до зниження рівнів глюкози сироватки крові обстежених хворих на фоні застосованої терапії вказували на її доцільність та ефективність – табл. 4.6.

Рівні Д-Дімеру спочатку вказали на вірогідне збільшення їх кількості, а потім мали достовірну тенденцію до їх активного зниження – табл. 4.7–4.11.

Таблиця 4.7

Динаміка рівнів Д-Дімеру обстежених хворих ОГ, отриманих при надходженні до клініки та на 2–3 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	Надходження до клініки	2–3 доба	<i>p</i>
Д-Дімер, FEU, нг/мл	$873,3 \pm 1776,4$	$1120,86 \pm 2167,0$	0,040
	динаміка	+247,56	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими при надходженні до клініки та на 2–3 добу госпіталізації.

Таблиця 4.8

Динаміка рівнів Д-Дімеру обстежених хворих ОГ, отриманих на 2–3 та на 5–6 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	2–3 доба	5–6 доба	<i>p</i>
Д-Дімер, FEU, нг/мл	$1120,86 \pm 2167,0$	$1056,9 \pm 1685,3$	0,444
	динаміка	-63,96	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими на 2–3 добу та на 5–6 добу госпіталізації.

Таблиця 4.9

Динаміка рівнів Д-Дімеру обстежених хворих ОГ, отриманих на 5–6 та на 7–8 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	5–6 доба	7–8 доба	<i>p</i>
Д-Дімер, FEU, нг/мл	1056,9 ± 1685,3	998,9 ± 1324,1	0,113
	динаміка	-58,0	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими на 5–6 добу та на 7–8 добу госпіталізації.

Таблиця 4.10

Динаміка рівнів Д-Дімеру обстежених хворих ОГ, отриманих на 7–8 та на 9–10 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	7–8 доба	9–10 доба	<i>p</i>
Д-Дімер, FEU, нг/мл	998,9 ± 1324,1	832,6 ± 1048,4	< 0,001
	динаміка	-166,3	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими на 7–8 добу та на 9–10 добу госпіталізації.

Таблиця 4.11

Динаміка рівнів Д-Дімеру обстежених хворих ОГ, отриманих на 9–10 та на 12–15 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	9–10 доба	12–15 доба	<i>p</i>
Д-Дімер, FEU, нг/мл	832,6 ± 1048,4	455,9 ± 530,6	< 0,001
	динаміка	-376,7	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими на 9–10 добу та на 12–15 добу госпіталізації.

Так, рівні Д-Дімеру на 2–3 добу госпіталізації порівняно зі значеннями, отриманими при надходженні до клініки визначили вірогідну ($p = 0,040$)

тенденцію до збільшення (скоріш за все, реагуючи на інфікування COVID-19) з $1120,86 \pm 2167,0$ до $873,3 \pm 1776,4$ FEU, нг/мл, вказавши на динаміку в $+247,56$ FEU, нг/мл – табл. 4.7. В подальшому (на 5–6 добу) рівні Д-Дімеру невірогідно ($p = 0,444$) мали тенденцію до зниження (з $1120,86 \pm 2167,0$ до $1056,9 \pm 1685,3$ FEU, нг/мл), вказавши на динаміку в $-63,96$ FEU, нг/мл – табл. 4.8.

Надалі (на 7–8 добу госпіталізації) порівняно з 5–6 добою з моменту госпіталізації отримані рівні Д-Дімеру обстежених пацієнтів ОГ невірогідно ($p = 0,113$) визначали тенденцію до їх зменшення (з $1056,9 \pm 1685,3$ до $998,9 \pm 1324,1$ FEU, нг/мл), вказавши на динаміку зниження на $58,0$ FEU, нг/мл – табл. 4.9. На 9–10 добу госпіталізації рівні Д-Дімеру порівняно з 7–8 добою визначили ще більшу вірогідну тенденцію до зниження (з $998,9 \pm 1324,1$ до $832,6 \pm 1048,4$ FEU, нг/мл; $p < 0,001$), вказавши на зниження на $166,3$ FEU, нг/мл – табл. 4.10.

В подальшому (на 12–15 добу) відзначено значні вірогідні зниження кількісних рівнів Д-Дімеру порівняно з 9–10 добою з $832,6 \pm 1048,4$ до $455,9 \pm 530,6$ FEU, нг/мл ($p < 0,001$) із динамікою зниження на $376,7$ FEU, нг/мл – табл. 4.11.

Таким чином, на фоні застосованого лікування відбувалося поступове зниження одного із маркерів тяжкості ураження легеневої тканини, вказуючи на зниження ризиків розвитку тяжкої вірусної пневмонії й активації системи згортання крові.

Подібну тенденцію до поступового зниження збільшених рівнів у відповідь на застосоване лікування відзначено й по відношенню до гострофазових показників (маркерів запалення) у обстежених із інфекцією SARS-CoV-2, визначаючи зниження ризиків розвитку сепсису та/або септичного шоку. Першочергово, таку позитивну динаміку нами було констатовано по відношенню до отриманих значень ПКТ крові пацієнтів, які на початку досягали досить значного перевищення референсних рівнів – табл. 4.12–4.18.

Таблиця 4.12

Динаміка рівнів ПКТ обстежених хворих ОГ, отриманих при надходженні до клініки та на 2–3 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	Надходження до клініки	2–3 доба	<i>p</i>
ПКТ, нг/мл	0,53 ± 2,40	0,49 ± 1,54	0,699
	динаміка	-0,04	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими при надходженні до клініки та на 2–3 добу госпіталізації.

Таблиця 4.13

Динаміка рівнів ПКТ обстежених хворих ОГ, отриманих на 2–3 та на 4–5 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	2–3 доба	4–5 доба	<i>p</i>
ПКТ, нг/мл	0,49 ± 1,54	0,17 ± 0,95	0,699
	динаміка	-0,32	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими на 2–3 добу та на 4–5 добу госпіталізації.

Таблиця 4.14

Динаміка рівнів ПКТ обстежених хворих ОГ, отриманих на 4–5 та на 6–7 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	4–5 доба	6–7 доба	<i>p</i>
ПКТ, нг/мл	0,17 ± 0,95	0,13 ± 0,94	0,006
	динаміка	-0,04	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими на 4–5 добу та на 6–7 добу госпіталізації.

Таблиця 4.15

Динаміка рівнів ПКТ обстежених хворих ОГ, отриманих на 6–7 та на 8–9 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	6–7 доба	8–9 доба	<i>p</i>
ПКТ, нг/мл	0,13 ± 0,94	0,05 ± 0,07	0,236
	динаміка	-0,08	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими на 6–7 добу та на 8–9 добу госпіталізації.

Таблиця 4.16

Динаміка рівнів ПКТ обстежених хворих ОГ, отриманих на 8–9 та на 10–11 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	8–9 доба	10–11 доба	<i>p</i>
ПКТ, нг/мл	0,05 ± 0,07	0,04 ± 0,06	< 0,001
	динаміка	-0,01	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими на 8–9 добу та на 10–11 добу госпіталізації.

Таблиця 4.17

Динаміка рівнів ПКТ обстежених хворих ОГ, отриманих на 10–11 та на 12–15 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	10–11 доба	12–15 доба	<i>p</i>
ПКТ, нг/мл	0,04 ± 0,06	0,03 ± 0,04	0,027
	динаміка	-0,01	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими на 10–11 добу та на 12–15 добу госпіталізації.

Таблиця 4.18

Динаміка рівнів ПКТ обстежених хворих ОГ, отриманих на 12–15 та на 17–18 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	12–15 доба	17–18 доба	<i>p</i>
ПКТ, нг/мл	0,03 ± 0,04	0,09 ± 0,93	0,359
	динаміка	+0,06	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими на 12–15 добу та на 17–18 добу госпіталізації.

Так, на фоні застосованого лікування на 2–3 добу госпіталізації порівняно з показниками, які відзначалися при надходженні до клініки констатовалося зниження рівнів ПКТ із $0,53 \pm 2,40$ до $0,49 \pm 1,54$ нг/мл вказавши на невірогідну ($p = 0,699$) динаміку в $-0,04$ нг/мл – табл. 4.12. На 4–5 добу з моменту госпіталізації) порівняно з 2–3 добою було зафіксовано ще більше зниження рівнів ПКТ (із $0,49 \pm 1,54$ до $0,17 \pm 0,95$ нг/мл), але отримана різниця виявилася невірогідною ($p = 0,699$) та визначила динаміку в $-0,32$ нг/мл – табл. 4.13.

В свою чергу, на 6–7 добу госпіталізації порівняно з 4–5 добою було визначено вірогідне зниження рівнів ПКТ (із $0,17 \pm 0,95$ до $0,13 \pm 0,94$; $p = 0,006$ нг/мл) із динамікою в $-0,04$ нг/мл – табл. 4.14. А на 8–9 добу порівняно з 4–5 добою хворі констатували невірогідне зниження рівнів ПКТ (з $0,13 \pm 0,94$ до $0,05 \pm 0,07$; $p = 0,236$ нг/мл) із динамікою в $-0,08$ нг/мл – табл. 4.15.

Дана тенденція визначалася й в подальшому (на 10–11 добу) і порівняно з 8–9 добою вказала на достовірне зниження ПКТ (з $0,05 \pm 0,07$ до $0,04 \pm 0,06$; $p < 0,001$ нг/мл) із динамікою в $-0,01$ нг/мл – табл. 4.16. На 12–15 добу порівняно з 10–11 добою пацієнти ОГ відзначилися ще вищим достовірним зниженням ПКТ (з $0,04 \pm 0,06$ до $0,03 \pm 0,04$; $p = 0,027$ нг/мл) на $0,01$ нг/мл – табл. 4.17.

В подальшому тенденція зниження ПКТ хворих не зберіглася й на 17–

18 добу порівняно з 12–15 добою вказала на невірогідне ($p = 0,359$) збільшення значень із $0,03 \pm 0,04$ до $0,09 \pm 0,93$ нг/мл із динамікою в $+0,06$ нг/мл – табл. 4.18.

Інший гострофазовий показник (СРБ) у відповідь на лікування спочатку вказав на динаміку до збільшення (табл. 4.19), а потім до зниження – табл. 4.20. Але, різниця отриманих значень була невірогідною.

Таблиця 4.19

Динаміка рівнів СРБ обстежених хворих ОГ, отриманих при надходженні до клініки та на 2–3 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	Надходження до клініки	2–3 доба	p
СРБ, мг/л	$54,6 \pm 72,4$	$58,9 \pm 69,9$	0,411
	динаміка	+4,3	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими при надходженні до клініки та на 2–3 добу госпіталізації.

Таблиця 4.20

Динаміка рівнів СРБ обстежених хворих ОГ, отриманих на 2–3 та на 5–6 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	2–3 доба	5–6 доба	p
СРБ, мг/л	$58,9 \pm 69,9$	$50,9 \pm 71,9$	0,11
	динаміка	-8,0	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими на 2–3 добу та на 5–6 добу госпіталізації.

Так, рівні СРБ на 2–3 добу від моменту госпіталізації порівняно зі значеннями, отриманими при надходженні до клініки вказали на невірогідну динаміку до збільшення на 4,3 мг/л (із $54,6 \pm 72,4$ до $58,9 \pm 69,9$; $p = 0,411$; мг/л) – табл. 4.19. На 5–6 добу порівняно з 2–3 рівні СРБ вказали на

невірогідну динаміку зниження на 8,0 мг/л (із $58,9 \pm 69,9$ до $50,9 \pm 71,9$; $p = 0,11$; мг/л) – табл. 4.20.

Отримана й динаміка біохімічного аналізу крові – табл. 4.21.

Таблиця 4.21

Динаміка рівнів біохімічного аналізу крові обстежених хворих ОГ, отриманих при надходженні до клініки та на 10–12 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	Надходження до клініки	10–12 доба	<i>p</i>
АЛТ, од/л	$38,2 \pm 25,9$	$52,6 \pm 21,9$	0,044
	динаміка	+14,4	
АСТ, од/л	$39,8 \pm 12,6$	$49,7 \pm 20,0$	0,504
	динаміка	+9,9	
Загальний білірубін, мкмоль/л	$16,7 \pm 6,00$	$20,7 \pm 13,1$	0,402
	динаміка	+4,0	
Прямий білірубін, мкмоль/л	$4,63 \pm 2,09$	$3,95 \pm 1,72$	< 0,001
	динаміка	-0,68	
Непрямий білірубін, мкмоль/л	$7,50 \pm 3,26$	$7,51 \pm 2,81$	< 0,001
	динаміка	+0,01	
ЛФ, од/л	$78,2 \pm 18,9$	$64,8 \pm 17,8$	< 0,001
	динаміка	-13,4	
А-амілаза, од/л	$46,8 \pm 14,1$	$50,8 \pm 13,8$	< 0,001
	динаміка	+4,0	
Креатинін, мкмоль/л	$86,5 \pm 31,9$	$97,7 \pm 49,7$	0,159
	динаміка	+11,2	
Сечовина, мкмоль/л	$8,65 \pm 4,23$	$9,27 \pm 4,12$	0,066
	динаміка	+0,62	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими при надходженні до клініки та на 10–12 добу госпіталізації.

Покращення цих біохімічних показників сигналізувало про відновлення функціональних можливостей печінки (її дезинтоксикаційної активності та синтетичної функції) й нівелювання значних запальних реакцій з боку печінки та ризиків розвитку гепатиту чи цирозу у відповідь на COVID-19.

Так, серед пацієнтів ОГ на 10–12 добу з моменту госпіталізації порівняно з рівнем госпіталізації відзначалося відновлення рівнів АЛТ із $38,2 \pm 25,9$ до $52,6 \pm 21,9$ од/л із позитивною динамікою $+14,4$ од/л, але, отримана різниця виявилася невірогідною ($p = 0,044$) – табл. 4.21.

Подібна тенденція відновлення початкових рівнів була констатована й на 10–12 добу з моменту госпіталізації порівняно з початковим рівнем й відносно показників АСТ (із $39,8 \pm 12,6$ до $49,7 \pm 20,0$ од/л; $p = 0,504$) із динамікою в $+9,9$ од/л – табл. 4.21. Але, отримана різниця виявилася також невірогідною.

Що стосується рівнів білірубіну, то, на 10–12 добу від госпіталізації порівняно з рівнем, отриманим при госпіталізації зафіксовано відновлення та позитивну динаміку. Так, значення загального білірубіну визначили збільшення з $16,7 \pm 6,00$ до $20,7 \pm 13,1$ мкмоль/л із динамікою в $+4,0$ мкмоль/л; але отримана різниця була невірогідною ($p = 0,402$). В свою чергу, пряма фракція вказала на достовірне ($p < 0,001$) зниження рівнів із $4,63 \pm 2,09$ до $3,95 \pm 1,72$ мкмоль/л із динамікою в $-0,68$ мкмоль/л. Непряма фракція білірубіну також визначила вірогідну позитивну динаміку і вказала на збільшення рівнів із $7,50 \pm 3,26$ до $7,51 \pm 2,81$ мкмоль/л; $p < 0,001$ із динамікою в $+0,01$ мкмоль/л – табл. 4.21.

ЛФ вказала на вірогідну ($p < 0,001$) тенденцію до зниження на 10–12 добу від госпіталізації порівняно з початковим рівнем (із $78,2 \pm 18,9$ до $64,8 \pm 17,8$ од/л) із динамікою в $-13,4$ од/л. Значення ж а-амілази на 10–12 добу госпіталізації визначили також вірогідну тенденцію до збільшення їх рівнів (із $46,8 \pm 14,1$ до $50,8 \pm 13,8$ од/л; $p < 0,001$) із динамікою в $+4,0$ од/л – табл. 4.21.

Отримана нами динаміка рівнів креатиніну та сечовини обстежених на 10–12 добу від госпіталізації порівняно з госпіталізаційним рівнем вказала на тенденції до їх відновлення, але вірогідності різниці отриманих значень відзначено не було. Так, відбулося збільшення показників креатиніну (з $86,5 \pm 31,9$ до $97,7 \pm 49,7$ мкмоль/л; $p = 0,159$) із динамікою в $+11,2$ мкмоль/л та сечовини (з $8,65 \pm 4,23$ до $9,27 \pm 4,12$ мкмоль/л; $p = 0,066$) із динамікою в $+0,62$ мкмоль/л – табл. 4.21.

Окрім цього, констатовано переважно вірогідну динаміку відновлення значень коагулограми у хворих як на 5–7 (табл. 4.22) так і на 10–12 (табл. 4.23) добу від моменту госпіталізації.

Таблиця 4.22

Динаміка рівнів коагулограми обстежених хворих ОГ, отриманих при надходженні до клініки та на 5–7 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	Надходження до клініки	5–7 доба	<i>p</i>
МНВ, мкг FEO/мл	$1,71 \pm 0,22$	$1,21 \pm 0,23$	0,038
	динаміка	-0,5	
Протромбін по Квіку, %	$83,6 \pm 11,5$	$86,1 \pm 11,8$	0,005
	динаміка	+2,5	
АЧГЧ, сек	$32,2 \pm 8,41$	$30,5 \pm 8,5$	0,017
	динаміка	-1,7	
ПТІ, %	$79,8 \pm 16,5$	$78,7 \pm 15,5$	0,313
	динаміка	-1,1	
ТЧ, сек	$19,9 \pm 19,3$	$16,3 \pm 4,51$	0,009
	динаміка	-3,6	
Фібриноген, г/л	$5,76 \pm 1,55$	$5,45 \pm 1,60$	0,006
	динаміка	-0,31	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими при надходженні до клініки та на 5–7 добу госпіталізації.

Таблиця 4.23

Динаміка рівнів коагулограми обстежених хворих ОГ, отриманих на 5–7 та на 10–12 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	5–7 доба	10–12 доба	<i>p</i>
МНВ, мкг FEO/мл	1,21 ± 0,23	1,15 ± 0,20	< 0,001
	динаміка	-0,06	
Протромбін по Квіку, %	86,1 ± 11,8	80,2 ± 11,0	< 0,001
	динаміка	-5,9	
АЧТЧ, сек	30,5 ± 8,5	26,8 ± 6,60	< 0,001
	динаміка	-3,7	
ПТІ, %	78,7 ± 15,5	75,2 ± 13,4	< 0,001
	динаміка	-3,5	
ТЧ, сек	16,3 ± 4,51	17,9 ± 4,2	< 0,001
	динаміка	+1,6	
Фібриноген, г/л	5,45 ± 1,60	4,82 ± 1,17	< 0,001
	динаміка	-0,63	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими на 5–7 добу та на 10–12 добу госпіталізації.

Так, значення МНВ визначили вірогідну тенденцію до зниження своїх показників на 5–7 добу від госпіталізації порівняно з рівнем, отриманим на момент госпіталізації (відповідно з $1,71 \pm 0,22$ і до $1,21 \pm 0,23$ мкг FEO/мл; $p = 0,038$) із динамікою в $-0,5$ мкг FEO/мл, що характеризувало зниження можливостей розвитку кровотеч. При цьому, значення протромбіну по Квіку з позитивною вірогідною ($p = 0,005$) динамікою в $2,5\%$ вказали на збільшення рівнів на 5–7 добу від початку госпіталізації з $83,6 \pm 11,5$ до $86,1 \pm 11,8\%$, визначивши зниження ризиків розвитку коагулопатії. Значення ж АЧТЧ вказали на вірогідну ($p = 0,017$) динаміку до зниження (на $1,7$ сек, з

32,2 ± 8,41 до 30,5 ± 8,5 сек), підтверджуючи зменшення ризиків розвитку кровотеч хворих – табл. 4.22.

В свою чергу, рівні ПТІ, які на момент надходження до клініки перебували на нижній межі референсних значень на 5–7 добу вказали на динаміку до зниження на 1,1 % (з 79,8 ± 16,5 і до 78,7 ± 15,5 %, $p = 0,313$), що визначало ризики розвитку коагулопатії. Але, отримані дані вірогідної різниці своїх значень не вказали – табл. 4.22.

Рівні ТЧ визначили вірогідну ($p = 0,009$) динаміку до зниження на 5–7 добу від моменту госпіталізації з 19,9 ± 19,3 й до 16,3 ± 4,51 сек (динаміка - 3,6 сек), вказавши на певне відновлення порушень в системі зсідання крові через застосування антикоагулянтної терапії. При цьому, на 5–7 добу від госпіталізації рівні фібриногену вказали на вірогідну ($p = 0,006$) динаміку до зменшення (на 0,31 г/л) з 5,76 ± 1,55 і до 5,45 ± 1,60 г/л – табл. 4.22.

В подальшому (на 10–12 добу) показники коагулограми вказали на гарну вірогідну динаміку відповіді на застосоване лікування – табл. 4.23. Так, значення МНВ вказали на вірогідне зниження своїх рівнів (з 1,21 ± 0,23 до 1,15 ± 0,20 мкг FEO/мл, $p < 0,001$) із динамікою в -0,06 мкг FEO/мл, що визначало зниження можливостей розвитку кровотеч. При цьому, показники протромбіну по Квіку мали вірогідну таку ж тенденцію до зниження (з 86,1 ± 11,8 до 80,2 ± 11,0 %, $p < 0,001$) із динамікою в -5,9 % – табл. 4.23.

В свою чергу, показники АЧТЧ на 10–12 добу від госпіталізації порівняно з 5–7 добою визначили вірогідну динаміку до зниження (із 30,5 ± 8,5 до 26,8 ± 6,60 сек, $p < 0,001$) на 3,7 сек, як і значення ПТІ (з 78,7 ± 15,5 і до 75,2 ± 13,4 %, $p < 0,001$) із динамікою в -3,5 % – табл. 4.23.

Значення ж ТЧ визначили вірогідне ($p < 0,001$) збільшення з 16,3 ± 4,51 й до 17,9 ± 4,2 сек із динамікою в +1,6 сек (вказавши на порушення в системі зсідання крові у відповідь на застосування антикоагулянтної терапії), а показники фібриногену відзначили вірогідне зниження своїх значень (з 5,45 ± 1,60 до 4,82 ± 1,17 г/л, $p < 0,001$) із динамікою в -0,63 г/л, характеризуючи деяке зменшення запальних проявів – табл. 4.23.

4.2 Динаміка інструментальних особливостей (тромбоеластографії) хворих із COVID-19

Динаміка показників коагулограми з високою вірогідністю була підтверджена й динамікою ТЕГ на 5–7 добу від госпіталізації – табл. 4.24.

Таблиця 4.24

Динаміка рівнів ТЕГ хворих ОГ, отриманих при надходженні до клініки та на 5–7 добу госпіталізації ($M \pm SD$)

Показник	Надходження до клініки	5–7 доба	<i>p</i>
MRTG, мм/хв	8,46 ± 3,49	5,96 ± 3,07	< 0,001
	динаміка	-2,5	
TMRTG, хв	8,11 ± 2,40	7,51 ± 2,78	< 0,001
	динаміка	-0,6	
TG, мм/хв	591,9 ± 145,4	428,6 ± 153,5	< 0,001
	динаміка	-163,3	
MRL, мм/хв	2,93 ± 2,61	2,47 ± 2,26	< 0,001
	динаміка	-0,46	
TMRL, хв	26,29 ± 11,32	21,71 ± 9,10	< 0,001
	динаміка	-4,58	
L36, мм/хв	243,2 ± 127,4	203,4 ± 114,4	< 0,001
	динаміка	-39,8	
R, хв	6,74 ± 2,01	7,27 ± 1,84	< 0,001
	динаміка	+0,53	
K, хв	2,92 ± 1,45	3,28 ± 1,44	0,029
	динаміка	+0,36	
A-Angle, °	55,1 ± 9,85	47,9 ± 10,2	< 0,001
	динаміка	-7,2	
MA, мм	52,6 ± 12,8	45,0 ± 10,3	< 0,001
	динаміка	-7,6	

Продовж. табл. 4.24

PMA	0,03 ± 0,17	0,04 ± 0,21	0,179
	динаміка	+0,01	
G, d/sc	6,34 ± 4,25	4,37 ± 3,09	< 0,001
	динаміка	-1,97	
EPL, %	29,89 ± 26,1	24,3 ± 21,4	< 0,001
	динаміка	-5,59	
A, мм	35,9 ± 22,3	22,6 ± 16,1	< 0,001
	динаміка	-13,3	
CI	0,91 ± 2,00	0,44 ± 1,50	< 0,001
	динаміка	-0,47	
LY30, %	23,20 ± 20,73	19,05 ± 19,12	< 0,001
	динаміка	-4,15	
A30, мм	32,5 ± 18,4	21,49 ± 15,0	< 0,001
	динаміка	-11,01	
CL30, %	60,0 ± 33,9	55,6 ± 31,95	0,022
	динаміка	-4,4	
A60, мм	30,99 ± 17,8	19,85 ± 13,6	< 0,001
	динаміка	-11,14	
CL60, %	47,0 ± 26,5	27,8 ± 19,9	< 0,001
	динаміка	-19,2	
LY60, %	20,9 ± 18,27	29,8 ± 20,9	< 0,001
	динаміка	+8,9	
CLT, хв	32,26 ± 13,7	26,8 ± 12,5	< 0,001
	динаміка	-5,46	
TPI, сек	27,61 ± 18,7	18,8 ± 13,8	< 0,001
	динаміка	-8,81	
TMA, хв	20,4 ± 8,5	14,8 ± 7,3	< 0,001
	динаміка	-5,6	
E, d/sc	147,5 ± 79,6	107,4 ± 55,1	< 0,001
	динаміка	-40,1	
SP, хв	5,57 ± 1,70	6,28 ± 1,84	< 0,001
	динаміка	+0,71	

Продовж. табл. 4.24

LTE, хв	97,4 ± 51,9	77,1 ± 45,5	< 0,001
	динаміка	-20,3	

Примітки: вірогідність різниці між рівнями, отриманими при надходженні до клініки та на 5–7 добу госпіталізації.

Так, значення MRTG на 5–7 добу на фоні терапії вказали на вірогідну ($p < 0,001$) динаміку до зниження з $8,46 \pm 3,49$ до $5,96 \pm 3,07$ мм/хв на 2,5 мм/хв, що вказувало на зниження тромботичної активності, яка відзначала зниження максимальної швидкості генерації тромбу. Подібну тенденцію до вірогідного ($p < 0,001$) зниження вказали й характеристики TMRTG, які на 5–7 добу знизилися з $8,11 \pm 2,40$ до $7,51 \pm 2,78$ хв із динамікою в $-0,6$ хв, визначаючи деяке відновлення референсних значень швидкості генерації тромбу – табл. 4.24.

В свою чергу, показники TG на 5–7 добу від госпіталізації вказали на вірогідну ($p < 0,001$) тенденцію до зниження (із $591,9 \pm 145,4$ до $428,6 \pm 153,5$ мм/хв) із динамікою в $-163,3$ мм/хв, визначивши покращення загальних характеристик генерації тромбу. Значення ж MRL мали подібну динаміку зниження (з $2,93 \pm 2,61$ до $2,47 \pm 2,26$ мм/хв, $p < 0,001$) на $-0,46$ мм/хв, як і показники TMRL, які також вказали на вірогідну тенденцію до зменшення (із $26,29 \pm 11,32$ до $21,71 \pm 9,10$ хв, $p < 0,001$) із динамікою в $-4,58$ хв, характеризуючи загальні показники лізисної активності обстежених і вказуючи на порушення тромботичної активності. Порушення лізисної активності обстежених було підтверджено й вірогідною ($p < 0,001$) динамікою значень L36, які також зменшилися з $243,2 \pm 127,4$ до $203,4 \pm 114,4$ мм/хв (на $39,8$ мм/хв) – табл. 4.24.

Дослідженням визначено й покращення активності плазмової ланки гемокоагуляції у фазу ініціації (формування протромбінази) та зменшення проявів гіперкоагуляції за вірогідним підвищенням на 5–7 добу показників часу R (із $6,74 \pm 2,01$ до $7,27 \pm 1,84$ хв, $p < 0,001$) із динамікою в $+0,53$ хв.

Зниження активності тромбоутворення та щільності тромбу й проявів гіперфібриногенемії (гіперкоагуляції) було констатовано й за вірогідною динамікою збільшення значень К (із $2,92 \pm 1,45$ до $3,28 \pm 1,44$ хв, $p = 0,029$) на $0,36$ хв. – табл. 4.24.

Слід вказати, що вірогідне зниження значень α -Angle (з $55,1 \pm 9,85$ до $47,9 \pm 10,2$ °, $p < 0,001$) із динамікою в $-7,2$ ° у хворих ОГ на 5–7 добу вказало на зменшення проявів гіперкоагуляції, а подібна вірогідна динаміка МА (зниження з $52,6 \pm 12,8$ до $45,0 \pm 10,3$ мм, $p < 0,001$) на $7,6$ мм вказала на стан, що характеризувався зниженням функціональної активності тромбоцитів (їх дисфункцією) – табл. 4.24.

При цьому, позитивна невірогідна динаміка РМА (збільшення на $0,01$ показників із $0,03 \pm 0,17$ до $0,04 \pm 0,21$, $p = 0,179$) у обстежених на 5–7 добу та вірогідне зменшення рівнів G (із $6,34 \pm 4,25$ до $4,37 \pm 3,09$ d/sc, $p < 0,001$) із динамікою в $-1,97$ d/sc визначили порушення якісних (еластичності) характеристик сформованого згустку. А вірогідна динаміка до зменшення EPL (із $29,89 \pm 26,1$ до $24,3 \pm 21,4$ %, $p < 0,001$) на $5,59$ % та значень A (із $35,9 \pm 22,3$ до $22,6 \pm 16,1$ мм, $p < 0,001$) із динамікою в $-13,3$ мм констатували поступове відновлення характеристик крові хворих, що виражалося в зниженні щільності сформованого згустку – табл. 4.24.

Характеристики СІ на 5–7 добу визначили вірогідну динаміку до зниження (із $0,91 \pm 2,00$ до $0,44 \pm 1,50$, $p < 0,001$) на $0,47$, як і показники LY30 (зниження з $23,20 \pm 20,73$ до $19,05 \pm 19,12$ %, $p < 0,001$ із динамікою в $-4,15$ %) та A30 (із $32,5 \pm 18,4$ до $21,49 \pm 15,0$ мм, $p < 0,001$ із динамікою в $-11,01$ мм) та CL30 (із $60,0 \pm 33,9$ до $55,6 \pm 31,95$ %, $p = 0,022$ із динамікою в $-4,4$ %), що характеризувало значну активність фібринолізу та процес розчинення згустку (його лізис) – табл. 4.24.

Тенденції до відновлення коагулянтних властивостей крові хворих на 5–7 добу від госпіталізації було підтверджено й динамікою інших значень ТЕГ на 60 хв. Так, показники A60 вказали на вірогідне зниження з $30,99 \pm 17,8$ до $19,85 \pm 13,6$ мм ($p < 0,001$) із динамікою в $-11,14$ мм, як і

характеристики CL60, які зменшилися із $47,0 \pm 26,5$ до $27,8 \pm 19,9$ % ($p < 0,001$) із динамікою в $-19,2$ %. А значення LY60, навпаки вказали на вірогідну тенденцію до збільшення (з $20,9 \pm 18,27$ до $29,8 \pm 20,9$ %, $p < 0,001$) із динамікою в $+8,9$ %. Дані особливості характеризували поліпшення процесу розчинення згустку крові (його лізису) – табл. 4.24.

Окрім цього, динамікою значень ТЕГ було підтверджено й покращення якісних характеристик згустку крові (його еластичності та швидкості формування) та тромбодинамічних властивостей крові обстежених, що було констатовано на 5–7 добу від моменту госпіталізації. Так, фіксувалося вірогідне ($p < 0,001$) зниження значень CLT (із $32,26 \pm 13,7$ до $26,8 \pm 12,5$ хв) із динамікою в $-5,46$ хв та TPI (з $27,61 \pm 18,7$ до $18,8 \pm 13,8$ сек, $p < 0,001$) із динамікою в $-8,81$ сек й TMA (із $20,4 \pm 8,5$ до $14,8 \pm 7,3$ хв, $p < 0,001$) із динамікою в $-5,6$ хв і E (із $147,5 \pm 79,6$ до $107,4 \pm 55,1$ d/sc, $p < 0,001$) із динамікою в $-40,1$ d/sc та LTE (з $97,4 \pm 51,9$ до $77,1 \pm 45,5$ хв, $p < 0,001$) із динамікою в $-20,3$ хв. При цьому, відбулося вірогідне ($p < 0,001$) збільшення отриманих характеристик значень SP із $5,57 \pm 1,70$ до $6,28 \pm 1,84$ хв із динамікою в $+0,71$ хв – табл. 4.24.

4.3 Висновки до розділу 4

Таким чином, при проведенні аналізу динаміки клініко-лабораторних і клініко-інструментальних особливостей обстежених хворих із COVID-19 на фоні застосованої терапії було:

1. Вірогідно ($p < 0,001$) доведено відновлення характеристик клінічного аналізу крові: на 5–7 добу збільшення кількісного складу еритроцитів (на $0,06 \times 10^{12}/л$) і с/я нейтрофілів (на $3,9$ %) та значень гемоглобіну (на $0,3$) і гематокриту (на $0,01$). Достовірно констатовано збільшення кількості лейкоцитів (на $0,2 \times 10^9/л$, $p = 0,008$) і тромбоцитів (на $12,9 \times 10^9/л$, $p < 0,001$) й зменшення кількості п/я нейтрофілів (на $0,96$ %, $p < 0,001$) та лімфоцитів (на $1,0$ %, $p = 0,001$).

2. На 10–12 добу визначено вірогідне збільшення гемоглобіну (на 3,7 г/л, $p = 0,001$) та кількісного складу п/я нейтрофілів (на 1,62 %, $p = 0,004$), лімфоцитів (на 2,66 %, $p < 0,001$) і моноцитів (на 4,2 %, $p < 0,001$) та зменшення кількості с/я нейтрофілів (на 6,1 %, $p < 0,001$). На 15–18 добу достовірно зафіксовано збільшення кількісного складу еритроцитів (на $0,44 \times 10^{12}/\text{л}$, $p = 0,010$), с/я нейтрофілів (на 5,7 %, $p < 0,001$) і тромбоцитів (на $16,4 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,005$) та значень гемоглобіну (на 4,5 г/л, $p < 0,001$) і гематокриту (на 0,03, $p < 0,001$) й зменшення кількості п/я нейтрофілів (на 1,11 %, $p = 0,035$) та лімфоцитів (на 1,65 %, $p = 0,032$) й швидкості зсідання еритроцитів (на 3,0 мм/год; $p = 0,007$).

3. Зафіксовано вірогідну ($p < 0,001$) динаміку відновлення рівнів Д-Дімеру (на 9–10 добу зниження на 166,3 FEU, нг/мл і на 12–15 – на 376,7 FEU, нг/мл) і прокальцитоніну (на 6–7 добу – на 0,04 нг/мл, $p = 0,006$ нг/мл, на 10–11 і 12–15 добу – на 0,01 нг/мл, $p < 0,001$ і $p = 0,027$). На 10–12 добу достовірно ($p < 0,001$) визначено зниження рівнів прямої фракції білірубіну (на 0,68 мкмоль/л) і лужної фосфатази (на 13,4 од/л) та підвищення – непрямої фракції білірубіну (на 0,01 мкмоль/л) й α -амілази (на 4,0 од/л).

4. Достовірно підтверджено відновлення функціонування згортальної системи крові за динамкою коагулограми на 5–7 добу (підвищення значень міжнародного нормалізованого відношення на 0,04 мкг FEO/мл, $p = 0,038$ і протромбіну по Квіку – на 2,5 %, $p = 0,005$ та зниження показників активованого часткового тромбoplastинового часу на 1,7 сек, $p = 0,017$, тромбінового часу – на 3,6 сек, $p = 0,009$ і рівнів фібриногену – на 0,31 г/л, $p = 0,006$), так і вірогідно ($p < 0,001$) на 10–12 добу (підвищення тромбінового часу – на 1,6 сек і зниження міжнародного нормалізованого відношення – на 0,06 мкг FEO/мл, протромбіну по Квіку – на 5,9 %, активованого часткового тромбoplastинового часу – на 3,7 сек, протромбінового індексу – на 3,5 % і рівнів фібриногену – на 0,63 г/л).

5. Вірогідно ($p < 0,001$) визначено поступове зниження тромботичної активності хворих на 5–7 добу за зниженням значень максимальної

швидкості утворення тромбу (на 2,5 мм/хв) та часу її досягнення (на 0,6 хв), загальної генерації тромбу (на 163,3 мм/хв), максимальної швидкості лізису (на 0,46 мм/хв) та часу її досягнення (на 4,58 хв) й загального лізису (на 39,8 мм/хв). Достовірно ($p < 0,001$) зафіксовано покращення активності плазмової ланки гемокоагуляції та зниження активності тромбоутворення за підвищенням часу ретракції (на 0,53 хв) і утворення згустку (на 0,36 хв, $p = 0,029$), максимальної його еластичності (на 1,97 d/sc) й зниженням значень кута α (на $7,2^\circ$), максимальної амплітуди (на 7,6 мм), показників щільності згустку (на 13,3 мм) та коагуляційного індексу (на 0,47) й показників щільності згустку на 30 (на 11,01 мм) і 60 (на 11,14 мм) хв.

За матеріалами розділу опубліковано:

[311] Andrusovych I. Dynamics of clinical and laboratory parameters of patients with COVID-19 on the background of treatment. *Medicine Today and Tomorrow*. № 93 (2). 11 p. doi: 10.35339/msz.2024.93.2.aiv, 10.5281/zenodo.12570945.

РОЗДІЛ 5

КОРЕЛЯЦІЙНІ РІВНІ ВЗАЄМОЗАЛЕЖНОСТЕЙ КЛІНІКО- ЛАБОРАТОРНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ТА ПОКАЗНИКІВ ТРОМБОЕЛАСТОГРАФІЇ ХВОРИХ ІЗ COVID-19

Розділ присвячено визначенню та аналізу отриманих кореляційних взаємозалежностей клініко-лабораторних особливостей хворих із COVID-19 із характеристиками ТЕГ задля визначення в подальшому прогностичних властивостей цих показників. Для цього були проаналізовані кореляційні взаємозалежності між отриманими значеннями ТЕГ (кількісні рівні MRTG, TMRTG, TG, MRL, TMRL, L36, R, K, A-Angle, MA, PMA, G, EPL, A, Cl, LY30, A30, CL30, A60, CL60, LY60, CLT, TPI, TMA, E, SP, LTE) та показниками запальної системної реакції обстежених хворих ОГ (визначення значень ІЛ-6, кількісних значень Д-Дімеру, ПКТ, СРБ) й характеристиками коагулограми (МНВ, протромбіну по Квіку, АЧТЧ, ПТІ, ТЧ, фібриноген), отриманих як при госпіталізації, так і на 5–7 добу від її початку (для Д-Дімеру й СРБ на 5–6 добу).

5.1 Кореляційні взаємозалежності значень тромбоеластографії та клініко-лабораторних показників

Так, за проведеним кореляційним аналізом показників ТЕГ та характеристик запальної системної реакції обстежених хворих ОГ із COVID-19 (ІЛ-6, кількісних значень Д-Дімеру, ПКТ, СРБ) були визначені вірогідні кореляційні взаємозалежності (як прямі, так і зворотні), які вказували на достовірні можливості взаємозалежностей між ними – табл. 5.1. При цьому, були визначені наявні вірогідні прямі взаємозалежності між рівнями ІЛ-6 (отриманими при госпіталізації) та значеннями ТЕГ, які вказували на можливе збільшення ІЛ-6 при збільшенні значень А ($\rho = 0,157$; $p = 0,035$) та зворотні (констатували зниження рівнів ІЛ-6) при збільшенні показників

TMRTG ($\rho = -0,162$; $p = 0,030$), PMA ($\rho = -0,192$; $p = 0,010$) й EPL ($\rho = -0,190$; $p = 0,011$). Слід вказати, що отримані кореляційні взаємозалежності в усіх випадках мали слабкий характер взаємозв'язку – табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Кореляційна матриця показників ІЛ-6, Д-Дімеру, СРБ, ПКТ та параметрів ТЕГ хворих ОГ, отриманих при госпіталізації та на 5–7 (5–6) добу

Показники		ІЛ-6 (госпі- талізація), пг/мл	ІЛ-6 (5–7 доба), пг/мл	Д-Дімер (гос- піталізація), FEU, нг/мл	Д-Дімер (5–6 доба), FEU, нг/мл	СРБ (госпі- талізація), мг/л	СРБ (5–6 доба), мг/л	ПКТ (госпі- талізація), нг/мл	ПКТ (5–7 доба), нг/мл
MRTG, мм/хв	ρ	0,042	0,120	0,062	0,025	0,118	0,119	-0,054	-0,033
	p	0,573	0,110	0,413	0,744	0,117	0,112	0,469	0,665
TMRTG, хв	ρ	-0,162*	-0,175**	-0,181**	-0,232**	-0,343***	-0,312**	-0,012	-0,039
	p	0,030	0,019	0,016	0,002	0,001	0,001	0,872	0,605
TG, мм/хв	ρ	0,100	0,173*	-0,116	-0,185**	-0,130	-0,015	-0,092	-0,036
	p	0,184	0,021	0,123	0,013	0,084	0,843	0,220	0,634
MRL, мм/хв	ρ	-0,085	-0,129	-0,012	0,011	0,096	0,030	0,058	0,126
	p	0,259	0,084	0,868	0,880	0,201	0,692	0,439	0,093
TMRL, хв	ρ	-0,044	-0,034	-0,242***	-0,291***	-0,307***	-0,231**	-0,115	-0,180**
	p	0,562	0,651	0,001	0,001	0,001	0,002	0,125	0,016
L36, мм/хв	ρ	-0,020	-0,132	0,045	0,100	0,134	0,031	0,055	0,068
	p	0,788	0,079	0,547	0,183	0,074	0,677	0,465	0,363
R, хв	ρ	-0,030	-0,074	-0,190**	-0,312***	-0,258***	-0,177**	-0,029	-0,102
	p	0,689	0,327	0,011	0,001	0,001	0,017	0,696	0,175
K, хв	ρ	-0,049	-0,106	-0,023	0,062	-0,157*	-0,190**	-0,024	-0,059
	p	0,517	0,160	0,765	0,409	0,036	0,011	0,751	0,433
A-Angle, °	ρ	0,117	0,156*	-0,001	-0,067	0,155*	0,191**	-0,044	0,071
	p	0,120	0,038	0,985	0,369	0,038	0,011	0,556	0,347
MA, мм	ρ	-0,001	0,125	-0,191**	-0,184**	-0,065	-0,053	-0,083	-0,088
	p	0,985	0,095	0,010	0,014	0,385	0,483	0,267	0,241
PMA	ρ	-0,192**	-0,159*	0,161*	0,152*	-0,043	0,015	0,054	0,109
	p	0,010	0,033	0,031	0,042	0,565	0,844	0,473	0,146
G, d/sc	ρ	0,057	0,139	-0,226**	-0,239***	-0,083	0,030	-0,052	-0,080
	p	0,447	0,063	0,002	0,001	0,268	0,687	0,493	0,286
	ρ	-0,190**	-0,269***	0,207**	0,268***	0,177**	0,116	0,067	0,130
	p	0,011	0,001	0,005	0,001	0,018	0,122	0,374	0,083

Продовж. табл. 5.1

A, мм	ρ	0,157*	0,308***	-0,147*	-0,164*	-0,164*	0,007	-0,105	-0,122
	p	0,035	0,001	0,049	0,028	0,028	0,931	0,164	0,103
CI	ρ	0,013	0,128	-0,108	-0,099	-0,056	0,042	-0,019	0,017
	p	0,867	0,089	0,152	0,187	0,456	0,581	0,799	0,823
LY30, %	ρ	-0,134	-0,239***	0,106	0,150*	0,145	-0,011	0,053	0,038
	p	0,075	0,001	0,159	0,045	0,053	0,880	0,485	0,614
A30, мм	ρ	0,031	0,176**	-0,218**	-0,197**	-0,200**	-0,121	-0,112	-0,101
	p	0,678	0,018	0,003	0,008	0,007	0,107	0,136	0,179
CL30, %	ρ	0,118	0,189**	-0,193**	-0,191**	-0,167*	-0,054	-0,133	-0,069
	p	0,115	0,011	0,009	0,010	0,025	0,476	0,077	0,356
A60, мм	ρ	0,050	0,099	-0,111	-0,110	0,008	-0,089	0,018	0,026
	p	0,504	0,187	0,140	0,143	0,914	0,235	0,812	0,727
CL60, %	ρ	0,058	0,105	-0,219**	-0,211**	-0,153*	-0,155*	-0,070	-0,067
	p	0,444	0,160	0,003	0,005	0,041	0,038	0,355	0,376
LY60, %	ρ	-0,128	-0,152*	-0,040	-0,029	0,057	-0,008	-0,037	-0,149*
	p	0,087	0,042	0,600	0,703	0,449	0,914	0,626	0,046
CLT, хв	ρ	0,014	-0,064	-0,284***	-0,197**	-0,148*	-0,118	-0,165*	-0,171*
	p	0,850	0,395	0,001	0,008	0,048	0,116	0,027	0,022
TPI, сек	ρ	0,093	0,205**	-0,007	-0,047	-0,002	0,187**	-0,023	0,079
	p	0,215	0,006	0,928	0,530	0,977	0,012	0,757	0,291
TMA, хв	ρ	0,071	0,094	-0,198**	-0,125	-0,182**	-0,114	-0,069	-0,120
	p	0,345	0,211	0,008	0,097	0,015	0,128	0,361	0,108
E, d/sc	ρ	0,026	0,167*	0,062	0,030	0,098	0,136	0,017	0,030
	p	0,727	0,025	0,413	0,687	0,191	0,069	0,820	0,687
SP, хв	ρ	-0,067	-0,048	-0,126	-0,215**	-0,230**	-0,126	-0,099	-0,104
	p	0,374	0,522	0,092	0,004	0,002	0,094	0,189	0,165
LTE, хв	ρ	0,125	0,087	-0,065	0,000	-0,101	-0,021	-0,102	-0,232**
	p	0,095	0,248	0,387	0,996	0,177	0,779	0,175	0,002

Примітки: вірогідність відмінностей * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$.

В свою чергу, для отриманих при госпіталізації рівнів ІЛ-6 хворих із COVID-19 були відзначені й невірогідні кореляційні взаємозалежності, як прямі: для показників CI ($\rho = 0,013$, $p = 0,867$), A30 ($\rho = 0,031$, $p = 0,678$),

CL30 ($\rho = 0,118, p = 0,115$), A60 ($\rho = 0,050, p = 0,504$), CL60 ($\rho = 0,058, p = 0,444$), CLT ($\rho = 0,014, p = 0,850$), TPI ($\rho = 0,093, p = 0,215$), TMA ($\rho = 0,071, p = 0,345$), E ($\rho = 0,026, p = 0,727$), LTE ($\rho = 0,125, p = 0,095$), MRTG ($\rho = 0,042, p = 0,573$), TG ($\rho = 0,100, p = 0,184$), MRL ($\rho = -0,085, p = 0,259$), A-Angle ($\rho = 0,117, p = 0,120$) та G ($\rho = 0,057, p = 0,447$), так і зворотні: для значень LY30 ($\rho = -0,134, p = 0,075$), LY60 ($\rho = -0,128, p = 0,087$), SP ($\rho = -0,067, p = 0,374$), TMRL ($\rho = -0,044, p = 0,562$), R ($\rho = -0,030, p = 0,689$), MA ($\rho = -0,001, p = 0,985$), L36 ($\rho = -0,020, p = 0,788$) і K ($\rho = -0,049, p = 0,517$) – табл. 5.1.

При визначенні кореляційних взаємозалежностей між показниками ІЛ-6 обстежених із COVID-19, які було отримано на 5–7 добу з моменту госпіталізації), було констатовано вже більшу кількість наявних вірогідних взаємозалежностей. Так, відзначалися прямі слабкої сили взаємозалежності, які вказували на можливості збільшення кількісних рівнів ІЛ-6 при підвищенні показників TG ($\rho = 0,173, p = 0,021$), A-Angle ($\rho = 0,156, p = 0,038$), A ($\rho = 0,308, p = 0,001$), A30 ($\rho = 0,176, p = 0,018$), CL30 ($\rho = 0,189, p = 0,011$), TPI ($\rho = 0,205, p = 0,006$) й E ($\rho = 0,167, p = 0,025$). В свою чергу, були визначені й зворотні слабкі кореляції, які констатували можливі збільшення ІЛ-6 хворих із COVID-19 за умови підвищення наступних значень ТЕГ: TMRTG ($\rho = -0,175, p = 0,019$), PMA ($\rho = -0,159, p = 0,033$), EPL ($\rho = -0,269, p = 0,001$) і LY30 ($\rho = -0,239, p = 0,001$) та LY60 ($\rho = -0,152, p = 0,042$) – табл. 5.1.

Слід також визначити й наявні невірогідні слабкі кореляційні взаємозалежності кількісних рівнів ІЛ-6 пацієнтів із COVID-19 з характеристиками ТЕГ: прямі – з показниками MRTG ($\rho = 0,120, p = 0,110$), MA ($\rho = 0,125, p = 0,095$), G ($\rho = 0,139, p = 0,063$), CI ($\rho = 0,128, p = 0,089$), A60 ($\rho = 0,099, p = 0,187$), CL60 ($\rho = 0,105, p = 0,160$), TMA ($\rho = 0,094, p = 0,211$) та LTE ($\rho = 0,087, p = 0,248$); й зворотні – з показниками MRL ($\rho = -0,129, p = 0,084$), TMRL ($\rho = -0,034, p = 0,651$), L36 ($\rho = -0,132, p = 0,079$), R ($\rho = -0,074, p = 0,327$), K ($\rho = -0,106, p = 0,160$), CLT ($\rho = -0,064, p = 0,395$) та SP ($\rho = -0,048, p = 0,522$) – табл. 5.1.

Також визначено кореляційні взаємозалежності для Д-Дімеру обстежених із COVID-19, отриманих при госпіталізації та на 5–6 добу. Так, констатовано вірогідні слабкої сили кореляційні впливи, які визначали можливі збільшення рівнів Д-Дімерів, отриманих при госпіталізації: прямі, при збільшенні значень PMA ($\rho = 0,161, p = 0,031$) та EPL ($\rho = 0,207, p = 0,005$), та зворотні – при зниженні показників A ($\rho = -0,147, p = 0,049$), A30 ($\rho = -0,218, p = 0,003$), CL30 ($\rho = -0,193, p = 0,009$), CL60 ($\rho = -0,219, p = 0,003$), CLT ($\rho = -0,284, p = 0,001$), TMA ($\rho = -0,198, p = 0,008$), TMRTG ($\rho = -0,181, p = 0,016$), TMRL ($\rho = -0,242, p = 0,001$), R ($\rho = -0,190, p = 0,011$) та MA ($\rho = -0,191, p = 0,010$) і G ($\rho = -0,226, p = 0,002$). Також, були визначені й невірогідні слабкі кореляційні взаємозалежності хворих із COVID-19, як прямі: зі значеннями MRTG ($\rho = 0,062, p = 0,413$), L36 ($\rho = 0,045, p = 0,547$), LY30 ($\rho = 0,106, p = 0,159$) та E ($\rho = 0,062, p = 0,413$); так і зворотні: з показниками A-Angle ($\rho = -0,001, p = 0,985$), SP ($\rho = -0,126, p = 0,092$), LTE ($\rho = -0,065, p = 0,387$), TG ($\rho = -0,116, p = 0,123$), MRL ($\rho = -0,012, p = 0,868$), K ($\rho = -0,023, p = 0,765$), CI ($\rho = -0,108, p = 0,152$), A60 ($\rho = -0,111, p = 0,140$), LY60 ($\rho = -0,040, p = 0,600$) та TPI ($\rho = -0,007, p = 0,928$) – табл. 5.1.

Окрім цього, ми констатували й вірогідні кореляційні взаємозалежності для кількісних рівнів Д-Дімерів обстежених із COVID-19, отриманих на 5–6 добу від моменту госпіталізації. Були визначені наявні прямі вірогідні слабкої сили кореляції, які вказували на достовірні можливості збільшення рівнів Д-Дімерів при підвищенні показників PMA ($\rho = 0,152, p = 0,042$), EPL ($\rho = 0,268, p = 0,001$) та LY30 ($\rho = 0,150, p = 0,045$) й зворотні, що визначали збільшення Д-Дімерів при зниженні значень TMRTG ($\rho = -0,232, p = 0,002$), TG ($\rho = -0,185, p = 0,013$), TMRL ($\rho = -0,291, p = 0,001$), R (середньої сили, $\rho = -0,312, p = 0,001$), MA ($\rho = -0,184, p = 0,014$), G ($\rho = -0,239, p = 0,001$), A ($\rho = -0,164, p = 0,028$), A30 ($\rho = -0,197, p = 0,008$), CL30 ($\rho = -0,191, p = 0,010$), CL60 ($\rho = -0,211, p = 0,005$) та CLT ($\rho = -0,197, p = 0,008$) і SP ($\rho = -0,215, p = 0,004$) – табл. 5.1.

В свою чергу, були отримані й невірні кореляційні взаємозв'язки хворих із COVID-19, як прямі – з характеристиками MRTG ($\rho = 0,025$, $p = 0,744$), MRL ($\rho = 0,011$, $p = 0,880$), L36 ($\rho = 0,100$, $p = 0,183$), K ($\rho = 0,062$, $p = 0,409$), E ($\rho = 0,030$, $p = 0,687$), LTE ($\rho = 0,000$, $p = 0,996$); так і зворотні – з рівнями A-Angle ($\rho = -0,067$, $p = 0,369$), CI ($\rho = -0,099$, $p = 0,187$), A60 ($\rho = -0,110$, $p = 0,143$); LY60 ($\rho = -0,029$, $p = 0,703$) та TPI ($\rho = -0,047$, $p = 0,530$) і TMA ($\rho = -0,125$, $p = 0,097$) – табл. 5.1.

Слід вказати, що кореляційні взаємозалежності для СРБ і ТЕГ пацієнтів із COVID-19 визначили подібну тенденцію. Так показники СРБ, отримані при госпіталізації констатували вірогідні прямі слабкі кореляційні взаємозалежності, які вказували на можливі збільшення його рівнів при підвищенні показників A-Angle ($\rho = 0,155$, $p = 0,038$) та EPL ($\rho = 0,177$, $p = 0,018$). При цьому, були визначені й зворотні (переважно слабкі) взаємозалежності, які визначали можливості підвищення рівнів СРБ при зниженні показників TMRTG (середньої сили, $\rho = -0,343$, $p = 0,001$), TMRL (середньої сили, $\rho = -0,307$, $p = 0,001$), значень R ($\rho = -0,258$, $p = 0,001$), K ($\rho = -0,157$, $p = 0,036$), A ($\rho = -0,164$, $p = 0,028$), рівнів A30 ($\rho = -0,200$, $p = 0,007$), CL30 ($\rho = -0,167$, $p = 0,025$), CL60 ($\rho = -0,153$, $p = 0,041$), CLT ($\rho = -0,148$, $p = 0,048$) та TMA ($\rho = -0,182$, $p = 0,015$) і SP ($\rho = -0,230$, $p = 0,002$) – табл. 5.1.

В свою чергу, для значень СРБ осіб із COVID-19, отриманих при госпіталізації, було визначено й невірні кореляції, які мали слабкий характер: прямі – з показниками MRTG ($\rho = 0,118$, $p = 0,117$), MRL ($\rho = 0,096$, $p = 0,201$), L36 ($\rho = 0,134$, $p = 0,074$), LY30 ($\rho = 0,145$, $p = 0,053$), A60 ($\rho = 0,008$, $p = 0,914$), LY60 ($\rho = 0,057$, $p = 0,449$) та E ($\rho = 0,098$, $p = 0,191$) й зворотні – зі значеннями TG ($\rho = -0,130$, $p = 0,084$), MA ($\rho = -0,065$, $p = 0,385$), PMA ($\rho = -0,043$, $p = 0,565$), G ($\rho = -0,083$, $p = 0,268$), CI ($\rho = -0,056$, $p = 0,456$), TPI ($\rho = -0,002$, $p = 0,977$) та LTE ($\rho = -0,101$, $p = 0,177$) – табл. 5.1.

При цьому, для показників СРБ хворих із COVID-19, які було отримано

на 5–6 добу з моменту госпіталізації було визначено переважно невірогідні слабкої сили кореляційні взаємозв'язки. Так, констатувалися вірогідні прямі переважно слабкі взаємозалежності, які визначали можливості збільшення рівнів СРБ при підвищенні значень A-Angle ($\rho = 0,191$, $p = 0,011$) та ТРІ ($\rho = 0,187$, $p = 0,012$) та зворотні, що вказували на можливі підвищення СРБ хворих ОГ із COVID-19 при зниженні значень ТМRTG (середньої сили, $\rho = -0,312$, $p = 0,001$), ТМRL ($\rho = -0,231$, $p = 0,002$), R ($\rho = -0,177$, $p = 0,017$) та K ($\rho = -0,190$, $p = 0,011$) і CL60 ($\rho = -0,155$, $p = 0,038$) – табл. 5.1.

Для рівнів СРБ осіб із COVID-19, які отримано на 5–6 добу від госпіталізації було визначено й невірогідні слабкі кореляції: прямі – з показниками MRTG ($\rho = 0,119$, $p = 0,112$), MRL ($\rho = 0,030$, $p = 0,692$), L36 ($\rho = 0,031$, $p = 0,677$), РМА ($\rho = 0,015$, $p = 0,844$), G ($\rho = 0,030$, $p = 0,687$), EPL ($\rho = 0,116$, $p = 0,122$), A ($\rho = 0,007$, $p = 0,931$) та СІ ($\rho = 0,042$, $p = 0,581$) і E ($\rho = 0,136$, $p = 0,069$); та зворотні – зі значеннями TG ($\rho = -0,015$, $p = 0,843$), МА ($\rho = -0,053$, $p = 0,483$), LY30 ($\rho = -0,011$, $p = 0,880$), А30 ($\rho = -0,121$, $p = 0,107$), CL30 ($\rho = -0,054$, $p = 0,476$), А60 ($\rho = -0,089$, $p = 0,235$), LY60 ($\rho = -0,008$, $p = 0,914$), CLT ($\rho = -0,118$, $p = 0,116$), ТМА ($\rho = -0,114$, $p = 0,128$), SP ($\rho = -0,126$, $p = 0,094$) та LTE ($\rho = -0,021$, $p = 0,779$) – табл. 5.1.

Окрім цього, для значень ПКТ обстежених із коронавірусною інфекцією, отриманих на момент госпіталізації було визначено лише одну слабкої сили зворотну кореляційну взаємозалежність, яка вказувала на можливі збільшення їх кількісних рівнів при зниженні значень CLT ($\rho = -0,165$, $p = 0,027$). Інші кореляційні взаємозалежності характеристик ТЕГ і рівнів ПКТ хворих із COVID-19, отриманих при госпіталізації вказали на невірогідні слабкі кореляції: прямі – з показниками MRL ($\rho = 0,058$, $p = 0,439$), L36 ($\rho = 0,055$, $p = 0,465$), РМА ($\rho = 0,054$, $p = 0,473$), EPL ($\rho = 0,067$, $p = 0,374$), LY30 ($\rho = 0,053$, $p = 0,485$), А60 ($\rho = 0,018$, $p = 0,812$) та E ($\rho = 0,017$, $p = 0,820$) й зворотні – зі значеннями MRTG ($\rho = -0,054$, $p = 0,469$), ТМRTG ($\rho = -0,012$, $p = 0,872$), TG ($\rho = -0,092$, $p = 0,220$), ТМRL ($\rho = -0,115$, $p = 0,125$), R ($\rho = -0,029$, $p = 0,696$), K ($\rho = -0,024$, $p = 0,751$), А-

Angle ($\rho = -0,044$, $p = 0,556$), MA ($\rho = -0,083$, $p = 0,267$), G ($\rho = -0,052$, $p = 0,493$), A ($\rho = -0,105$, $p = 0,164$), CI ($\rho = -0,019$, $p = 0,799$), A30 ($\rho = -0,112$, $p = 0,136$), CL30 ($\rho = -0,133$, $p = 0,077$), CL60 ($\rho = -0,070$, $p = 0,355$), LY60 ($\rho = -0,037$, $p = 0,626$), TPI ($\rho = -0,023$, $p = 0,757$), TMA ($\rho = -0,069$, $p = 0,361$) і SP ($\rho = -0,099$, $p = 0,189$) та LTE ($\rho = -0,102$, $p = 0,175$) – табл. 5.1.

Подібна тенденція була визначена й у відношенні кореляційних взаємозалежностей показників ПКТ хворих із COVID-19, отриманих на 5–7 добу з моменту госпіталізації та характеристик ТЕГ. Так, було констатовано наявність вірогідних слабкої сили зворотніх кореляційних взаємозалежностей лише для TMRL ($\rho = -0,180$, $p = 0,016$), LY60 ($\rho = -0,149$, $p = 0,046$), CLT ($\rho = -0,171$, $p = 0,022$) та LTE ($\rho = -0,232$, $p = 0,002$), які визначали можливі збільшення кількісних рівнів ПКТ при зниженні цих значень ТЕГ – табл. 5.1.

Кореляції інших значень ТЕГ і ПКТ обстежених, отриманих на 5–7 добу були лише невірогідними слабкими: прямими – з MRL ($\rho = 0,126$, $p = 0,093$), L36 ($\rho = 0,068$, $p = 0,363$), A-Angle ($\rho = 0,071$, $p = 0,347$), PMA ($\rho = 0,109$, $p = 0,146$), EPL ($\rho = 0,130$, $p = 0,083$), CI ($\rho = 0,017$, $p = 0,823$), LY30 ($\rho = 0,038$, $p = 0,614$), A60 ($\rho = 0,026$, $p = 0,727$), TPI ($\rho = 0,079$, $p = 0,291$) й E ($\rho = 0,030$, $p = 0,687$) та зворотні – зі значеннями MRTG ($\rho = -0,033$, $p = 0,665$), TMRTG ($\rho = -0,039$, $p = 0,605$), TG ($\rho = -0,036$, $p = 0,634$), R ($\rho = -0,102$, $p = 0,175$), K ($\rho = -0,059$, $p = 0,433$), MA ($\rho = -0,088$, $p = 0,241$), G ($\rho = -0,080$, $p = 0,286$), A ($\rho = -0,122$, $p = 0,103$), A30 ($\rho = -0,101$, $p = 0,179$), CL30 ($\rho = -0,069$, $p = 0,356$), CL60 ($\rho = -0,067$, $p = 0,376$), TMA ($\rho = -0,120$, $p = 0,108$) і SP ($\rho = -0,104$, $p = 0,165$) – табл. 5.1.

Окрім цього, нами було визначено й рівні кореляційних взаємозалежностей обстежених осіб із коронавірусною інфекцією та показниками коагулограми, отриманими відразу після госпіталізації пацієнтів. Так, отримані при госпіталізації показники МНВ обстежених хворих із COVID-19 вказали на наявні вірогідні лише прямі слабкої сили

кореляції із наступними значеннями ТЕГ: MRL ($\rho = 0,240$, $p = 0,001$), L36 ($\rho = 0,255$, $p = 0,001$), A-Angle ($\rho = 0,148$, $p = 0,048$), EPL ($\rho = 0,173$, $p = 0,021$), LY30 ($\rho = 0,191$, $p = 0,010$) і LY60 ($\rho = 0,272$, $p = 0,001$); що вказувало на можливі збільшення кількісних рівнів МНВ при підвищенні цих значень – табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Кореляційна матриця показників системи згортання крові та параметрів ТЕГ хворих ОГ, отриманих при госпіталізації

Показник		МНВ, мкг FEO/мл	Протромбін по Квіку, %	АЧТЧ, сек	ПТІ, %	ТЧ, сек	Фібриноген, г/л
MRTG, мм/хв	ρ	-0,003	-0,027	0,072	-0,145	-0,065	-0,023
	p	0,970	0,720	0,335	0,053	0,385	0,764
TMRTG, хв	ρ	-0,088	0,088	-0,241**	0,153*	0,265**	-0,004
	p	0,239	0,243	0,001	0,041	0,001	0,958
TG, мм/хв	ρ	-0,128	-0,075	-0,141	0,105	0,082	0,062
	p	0,088	0,318	0,060	0,160	0,275	0,409
MRL, мм/хв	ρ	0,240***	-0,063	-0,035	-0,228**	0,076	0,032
	p	0,001	0,401	0,641	0,002	0,314	0,669
TMRL, хв	ρ	-0,133	0,026	-0,249***	0,170*	0,224**	0,038
	p	0,075	0,729	0,001	0,023	0,003	0,613
L36, мм/хв	ρ	0,255***	-0,067	0,089	-0,159*	0,066	-0,056
	p	0,001	0,374	0,234	0,033	0,379	0,456
R, хв	ρ	0,011	0,007	-0,169*	0,089	0,280***	-0,031
	p	0,884	0,923	0,024	0,235	0,001	0,684
K, хв	ρ	-0,140	0,061	-0,023	0,160*	0,071	0,102
	p	0,061	0,417	0,764	0,032	0,344	0,175
A-Angle, °	ρ	0,148*	-0,088	0,006	-0,157*	-0,036	0,038
	p	0,048	0,243	0,932	0,035	0,630	0,617
MA, мм	ρ	-0,121	-0,127	-0,153*	0,032	0,121	0,085
	p	0,106	0,090	0,041	0,674	0,108	0,259
PMA	ρ	0,036	-0,067	0,198**	-0,027	-0,062	0,008
	p	0,631	0,371	0,008	0,717	0,412	0,913
G, d/sc	ρ	-0,093	-0,130	-0,191**	0,087	0,165*	0,017
	p	0,213	0,084	0,011	0,245	0,027	0,821

Продовж. табл. 5.2

EPL, %	ρ	0,173*	0,078	0,163*	-0,204**	-0,191**	-0,061
	p	0,021	0,302	0,030	0,006	0,011	0,416
A, мм	ρ	-0,216**	-0,083	-0,122	0,111	0,002	0,131
	p	0,004	0,272	0,104	0,138	0,978	0,081
CI	ρ	-0,071	-0,141	0,022	0,083	0,007	0,065
	p	0,348	0,060	0,768	0,268	0,924	0,389
LY30, %	ρ	0,191**	0,002	0,072	-0,175**	-0,034	-0,069
	p	0,010	0,983	0,338	0,019	0,653	0,361
A30, мм	ρ	-0,248***	-0,001	-0,218**	0,224**	0,180**	0,104
	p	0,001	0,987	0,003	0,003	0,016	0,164
CL30, %	ρ	-0,258***	0,032	-0,184**	0,284***	0,241***	0,003
	p	0,001	0,672	0,014	0,001	0,001	0,973
A60, мм	ρ	-0,241***	-0,063	-0,247***	0,176**	0,109	0,044
	p	0,001	0,399	0,001	0,019	0,147	0,561
CL60, %	ρ	-0,298***	0,027	-0,357***	0,312***	0,215**	-0,036
	p	0,001	0,718	0,001	0,001	0,004	0,634
LY60, %	ρ	0,272**	-0,037	0,002	-0,240***	0,044	-0,171*
	p	0,001	0,627	0,977	0,001	0,560	0,022
CLT, хв	ρ	0,067	0,030	-0,178**	0,047	0,306***	-0,075
	p	0,372	0,693	0,017	0,531	0,001	0,320
TPI, сек	ρ	0,001	-0,165*	0,056	-0,044	-0,070	0,098
	p	0,992	0,028	0,460	0,563	0,354	0,192
TMA, хв	ρ	-0,192**	-0,005	-0,290***	0,246***	0,144	-0,025
	p	0,010	0,949	0,001	0,001	0,055	0,737
E, d/sc	ρ	-0,189**	-0,050	0,047	0,138	-0,143	0,117
	p	0,011	0,505	0,534	0,066	0,055	0,119
SP, хв	ρ	-0,024	0,048	-0,165*	0,013	0,178**	0,022
	p	0,754	0,525	0,027	0,866	0,017	0,773
LTE, хв	ρ	-0,233**	0,127	-0,125	0,186**	0,145	0,108
	p	0,002	0,090	0,095	0,013	0,054	0,150

Примітки: вірогідність відмінностей * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$.

При цьому, були відмічені й невірогідні слабкої сили кореляційні

взаємозалежності значень МНВ, отриманих після госпіталізації із показниками ТЕГ хворих із COVID-19: прямі – лише з рівнями R ($\rho = 0,011$, $p = 0,884$), PMA ($\rho = 0,036$, $p = 0,631$), CLT ($\rho = 0,067$, $p = 0,372$) та TPI ($\rho = 0,001$, $p = 0,992$) й зворотні – з показниками A ($\rho = -0,216$, $p = 0,004$), A30 ($\rho = -0,248$, $p = 0,001$), CL30 ($\rho = -0,258$, $p = 0,001$), A60 ($\rho = -0,241$, $p = 0,001$), CL60 ($\rho = -0,298$, $p = 0,001$), TMA ($\rho = -0,192$, $p = 0,010$), E ($\rho = -0,189$, $p = 0,011$), LTE ($\rho = -0,233$, $p = 0,002$), MRTG ($\rho = -0,003$, $p = 0,970$), TMRTG ($\rho = -0,088$, $p = 0,239$), TG ($\rho = -0,128$, $p = 0,088$), TMRL ($\rho = -0,133$, $p = 0,075$), K ($\rho = -0,140$, $p = 0,061$), MA ($\rho = -0,121$, $p = 0,106$), G ($\rho = -0,093$, $p = 0,213$), CI ($\rho = -0,071$, $p = 0,348$) й SP ($\rho = -0,024$, $p = 0,754$) – табл. 5.2.

В свою чергу, значення протромбіну по Квіку осіб із COVID-19, які було отримано відразу після госпіталізації визначили вірогідні зворотні слабкої сили кореляції лише з показниками TPI ($\rho = -0,165$, $p = 0,028$), вказавши на можливі впливи на підвищення протромбіну по Квіку при зменшенні TPI. Інші ж кореляції були невірогідними та слабкими: прямими – з характеристиками TMRTG ($\rho = 0,088$, $p = 0,243$), TMRL ($\rho = 0,026$, $p = 0,729$), R ($\rho = 0,007$, $p = 0,923$), K ($\rho = 0,061$, $p = 0,417$), EPL ($\rho = 0,078$, $p = 0,302$), LY30 ($\rho = 0,002$, $p = 0,983$), CL30 ($\rho = 0,032$, $p = 0,672$), CL60 ($\rho = 0,027$, $p = 0,718$), CLT ($\rho = 0,030$, $p = 0,693$), SP ($\rho = 0,048$, $p = 0,525$) та LTE ($\rho = 0,127$, $p = 0,090$) й зворотними – зі значеннями MRTG ($\rho = -0,027$, $p = 0,720$), TG ($\rho = -0,075$, $p = 0,318$), MRL ($\rho = -0,063$, $p = 0,401$), L36 ($\rho = -0,067$, $p = 0,374$), A-Angle ($\rho = -0,088$, $p = 0,243$), MA ($\rho = -0,127$, $p = 0,090$), PMA ($\rho = -0,067$, $p = 0,371$), G ($\rho = -0,130$, $p = 0,084$), A ($\rho = -0,083$, $p = 0,272$), CI ($\rho = -0,141$, $p = 0,060$), A30 ($\rho = -0,001$, $p = 0,987$), A60 ($\rho = -0,063$, $p = 0,399$), LY60 ($\rho = -0,037$, $p = 0,627$), TMA ($\rho = -0,005$, $p = 0,949$) та E ($\rho = -0,050$, $p = 0,505$) – табл. 5.2.

Слід вказати, що рівні АЧТЧ обстежених із COVID-19, отримані при госпіталізації визначили більшістю зворотні кореляційні взаємозв'язки. Так, були констатовані вірогідні прямі слабкої сили кореляції лише зі значеннями

РМА ($\rho = 0,198, p = 0,008$), які визначали підвищення показників АЧТЧ при їх збільшенні. І навпаки, за достовірними слабкими зворотними кореляціями було з'ясовано можливості збільшення рівнів АЧТЧ таких хворих при зниженні TMRTG ($\rho = -0,241, p = 0,001$), TMRL ($\rho = -0,249, p = 0,001$), R ($\rho = -0,169, p = 0,024$), MA ($\rho = -0,153, p = 0,041$), G ($\rho = -0,191, p = 0,011$), EPL ($\rho = 0,163, p = 0,030$), A30 ($\rho = -0,218, p = 0,003$), CL30 ($\rho = -0,184, p = 0,014$), A60 ($\rho = -0,247, p = 0,001$), CL60 ($\rho = -0,357, p = 0,001$), CLT ($\rho = -0,178, p = 0,017$), TMA ($\rho = -0,290, p = 0,001$) і SP ($\rho = -0,165, p = 0,027$) – табл. 5.2.

При цьому, були визначені й невірогідні слабкі кореляції показників АЧТЧ хворих із COVID-19, отриманих при надходженні до клініки: прямі – з рівнями MRTG ($\rho = 0,072, p = 0,335$), L36 ($\rho = 0,089, p = 0,234$), A-Angle ($\rho = 0,006, p = 0,932$), CI ($\rho = 0,022, p = 0,768$), LY30 ($\rho = 0,072, p = 0,338$), LY60 ($\rho = 0,002, p = 0,977$), TPI ($\rho = 0,056, p = 0,460$) й E ($\rho = 0,047, p = 0,534$) та зворотні – зі значеннями TG ($\rho = -0,141, p = 0,060$), MRL ($\rho = -0,035, p = 0,641$), K ($\rho = -0,023, p = 0,764$), A ($\rho = -0,122, p = 0,104$) й LTE ($\rho = -0,125, p = 0,095$) – табл. 5.2.

В свою чергу, показники ПТІ обстежених із COVID-19, які було визначено на момент госпіталізації вказали на переважно вірогідні кореляційні взаємозалежності з характеристиками ТЕГ. Так, відзначалися прямі вірогідні слабкої сили кореляції, які вказували на можливі збільшення значень ПТІ при підвищенні рівнів TMRTG ($\rho = 0,153, p = 0,041$), TMRL ($\rho = 0,170, p = 0,023$), K ($\rho = 0,160, p = 0,032$), A30 ($\rho = 0,224, p = 0,003$), CL30 ($\rho = 0,284, p = 0,001$), A60 ($\rho = 0,176, p = 0,019$), CL60 ($\rho = 0,312, p = 0,001$), TMA ($\rho = 0,246, p = 0,001$) і LTE ($\rho = 0,186, p = 0,013$). Також, дослідженням було констатовано вірогідні слабкі зворотні кореляційні взаємозалежності, що визначали достовірні можливості збільшення ПТІ хворих із COVID-19 при зниженні MRL ($\rho = -0,228, p = 0,002$), L36 ($\rho = -0,159, p = 0,033$), A-Angle ($\rho = -0,157, p = 0,035$), EPL ($\rho = -0,204, p = 0,006$), LY30 ($\rho = -0,175, p = 0,019$) та LY60 ($\rho = -0,240, p = 0,001$) – табл.

5.2.

При цьому, констатувалися й невірогідні слабкі кореляції значень ПТІ обстежених хворих ОГ із COVID-19 та показників ТЕГ, які було отримано на момент госпіталізації до інфекційної лікарні: прямі – з TG ($\rho = 0,105$, $p = 0,160$), R ($\rho = 0,089$, $p = 0,235$), MA ($\rho = 0,032$, $p = 0,674$), G ($\rho = 0,087$, $p = 0,245$), A ($\rho = 0,111$, $p = 0,138$), CI ($\rho = 0,083$, $p = 0,268$), CLT ($\rho = 0,047$, $p = 0,531$), E ($\rho = 0,138$, $p = 0,066$), SP ($\rho = 0,013$, $p = 0,866$) та зворотні – з рівнями MRTG ($\rho = -0,145$, $p = 0,053$), PMA ($\rho = -0,027$, $p = 0,717$) і TPI ($\rho = -0,044$, $p = 0,563$) – табл. 5.2.

Слід вказати, що значення ТЧ хворих ОГ із COVID-19, які було отримано на момент госпіталізації визначили переважно прямі слабкі кореляційні взаємозалежності з характеристиками ТЕГ. Так, констатовано наявність вірогідних прямих слабких кореляцій, які визначали підвищення ТЧ при збільшенні TMRTG ($\rho = 0,265$, $p = 0,001$), TMRL ($\rho = 0,224$, $p = 0,003$), R ($\rho = 0,280$, $p = 0,001$), G ($\rho = 0,165$, $p = 0,027$), A30 ($\rho = 0,180$, $p = 0,016$), CL30 ($\rho = 0,241$, $p = 0,001$), CL60 ($\rho = 0,215$, $p = 0,004$), CLT (середньої сили, $\rho = 0,306$, $p = 0,001$) і SP ($\rho = 0,178$, $p = 0,017$) та навпаки, вірогідні слабкі зворотні кореляції визначали можливі підвищення характеристик ТЧ при підвищенні значень EPL ($\rho = -0,191$, $p = 0,011$) – табл. 5.2.

Окрім цього, відзначалися й невірогідні слабкі кореляційні взаємозалежності показників ТЧ пацієнтів ОГ із COVID-19, отриманими на момент госпіталізації та значень ТЕГ: прямі – з TG ($\rho = 0,082$, $p = 0,275$), MRL ($\rho = 0,076$, $p = 0,314$), L36 ($\rho = 0,066$, $p = 0,379$), K ($\rho = 0,071$, $p = 0,344$), MA ($\rho = 0,121$, $p = 0,108$), A ($\rho = 0,002$, $p = 0,978$), CI ($\rho = 0,007$, $p = 0,924$), A60 ($\rho = 0,109$, $p = 0,147$), LY60 ($\rho = 0,044$, $p = 0,560$), TMA ($\rho = 0,144$, $p = 0,055$) та LTE ($\rho = 0,145$, $p = 0,054$) й зворотні – з MRTG ($\rho = -0,065$, $p = 0,385$), A-Angle ($\rho = -0,036$, $p = 0,630$), PMA ($\rho = -0,062$, $p = 0,412$), LY30 ($\rho = -0,034$, $p = 0,653$) та TPI ($\rho = -0,070$, $p = 0,354$) й E ($\rho = -0,143$, $p = 0,055$) – табл. 5.2.

Показники ж фібриногену обстежених пацієнтів із COVID-19, отримані

на момент госпіталізації визначили вірогідні зворотні слабкої сили кореляційні взаємозалежності лише зі значеннями LY60 ($\rho = -0,171$, $p = 0,022$), які вказували на можливі достовірні його збільшення при підвищенні LY60. Інші ж кореляційні взаємозалежності значень фібриногену та характеристик ТЕГ вказали лише на невірогідні слабкої сили кореляції: прямі – з показниками TG ($\rho = 0,062$, $p = 0,409$), MRL ($\rho = 0,032$, $p = 0,669$), TMRL ($\rho = 0,038$, $p = 0,613$), K ($\rho = 0,102$, $p = 0,175$), A-Angle ($\rho = 0,038$, $p = 0,617$), MA ($\rho = 0,085$, $p = 0,259$), PMA ($\rho = 0,008$, $p = 0,913$), G ($\rho = 0,017$, $p = 0,821$), A ($\rho = 0,131$, $p = 0,081$), CI ($\rho = 0,065$, $p = 0,389$), A30 ($\rho = 0,104$, $p = 0,164$), CL30 ($\rho = 0,003$, $p = 0,973$), A60 ($\rho = 0,044$, $p = 0,561$), TPI ($\rho = 0,098$, $p = 0,192$), E ($\rho = 0,117$, $p = 0,119$), SP ($\rho = 0,022$, $p = 0,773$) і LTE ($\rho = 0,108$, $p = 0,150$) та зворотні – з характеристиками MRTG ($\rho = -0,023$, $p = 0,764$), TMRTG ($\rho = -0,004$, $p = 0,958$), L36 ($\rho = -0,056$, $p = 0,456$), R ($\rho = -0,031$, $p = 0,684$), EPL ($\rho = -0,061$, $p = 0,416$), LY30 ($\rho = -0,069$, $p = 0,361$), CL60 ($\rho = -0,036$, $p = 0,634$), CLT ($\rho = -0,075$, $p = 0,320$) й TMA ($\rho = -0,025$, $p = 0,737$) – табл. 5.2.

Також, нами були визначені кореляційні взаємозалежності отриманих в динаміці (на 5–7 добу від моменту госпіталізації) значень коагулограми хворих із COVID-19 та показників ТЕГ, які констатували збільшення кількості вірогідних кореляцій – табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Кореляційна матриця показників системи згортання крові та параметрів ТЕГ хворих ОГ, отриманих на 5–7 добу

Показник		МНВ, мкг FEO/мл	Протромбін по Квіку, %	АЧТЧ, сек	ПТІ, %	ТЧ, сек	Фібриноген, г/л
MRTG,	ρ	0,140	-0,120	0,108	-0,239***	0,001	0,038
мм/хв	p	0,061	0,108	0,149	0,001	0,985	0,611
TMRTG,	ρ	0,011	0,105	-0,201**	0,113	0,273***	-0,005
хв	p	0,884	0,163	0,007	0,130	0,001	0,948

Продовж. табл. 5.3

TG, мм/хв	ρ	0,029	-0,049	-0,043	-0,048	0,106	0,127
	p	0,698	0,519	0,566	0,523	0,156	0,091
MRL, мм/хв	ρ	0,203**	-0,091	0,002	-0,212**	0,165*	-0,014
	p	0,006	0,228	0,976	0,004	0,028	0,852
TMRL, хв	ρ	0,003	0,036	-0,237***	0,145	0,211**	0,060
	p	0,963	0,629	0,001	0,053	0,005	0,427
L36, мм/хв	ρ	0,217**	-0,120	0,076	-0,179**	0,095	-0,013
	p	0,004	0,110	0,314	0,016	0,207	0,858
R, хв	ρ	0,139	-0,055	-0,109	0,041	0,223**	0,016
	p	0,063	0,468	0,145	0,582	0,003	0,832
K, хв	ρ	-0,184**	0,230**	-0,121	0,234**	-0,008	0,037
	p	0,014	0,002	0,106	0,002	0,915	0,625
A-Angle, °	ρ	0,222**	-0,194**	0,088	-0,208**	0,028	0,044
	p	0,003	0,009	0,239	0,005	0,709	0,558
MA, мм	ρ	-0,029	-0,137	-0,167*	-0,049	0,092	0,107
	p	0,696	0,067	0,026	0,511	0,220	0,153
PMA	ρ	-0,047	-0,049	0,181**	-0,027	-0,043	-0,039
	p	0,530	0,516	0,015	0,721	0,571	0,604
G, d/sc	ρ	0,013	-0,135	-0,174*	-0,004	0,152*	0,114
	p	0,863	0,072	0,020	0,956	0,042	0,129
EPL, %	ρ	0,048	0,054	0,197**	-0,133	-0,178**	-0,102
	p	0,523	0,470	0,008	0,077	0,017	0,173
A, мм	ρ	-0,133	-0,013	-0,096	0,060	-0,039	0,173*
	p	0,076	0,858	0,199	0,428	0,604	0,020
CI	ρ	-0,088	-0,134	-0,056	-0,002	-0,031	0,157*
	p	0,240	0,073	0,459	0,982	0,679	0,036
LY30, %	ρ	0,115	-0,024	0,119	-0,123	-0,007	-0,113
	p	0,126	0,754	0,112	0,101	0,921	0,132
A30, мм	ρ	-0,140	0,033	-0,231**	0,170*	0,139	0,139
	p	0,062	0,662	0,002	0,023	0,064	0,064
CL30, %	ρ	-0,152***	0,085	-0,187**	0,211**	0,193**	0,044
	p	0,042	0,257	0,012	0,004	0,010	0,559

Продовж. табл. 5.3

A60, мм	ρ	-0,087	-0,035	-0,136	0,089	0,151*	0,030
	p	0,245	0,637	0,069	0,237	0,044	0,694
CL60, %	ρ	-0,128	0,046	-0,283***	0,195**	0,263***	-0,060
	p	0,089	0,540	0,001	0,009	0,001	0,425
LY60, %	ρ	0,156***	-0,021	0,003	-0,161*	0,060	-0,166*
	p	0,037	0,784	0,971	0,032	0,422	0,026
CLT, хв	ρ	0,066	0,052	-0,217**	0,055	0,300***	-0,006
	p	0,379	0,491	0,003	0,463	0,001	0,939
TPI, сек	ρ	0,062	-0,180**	0,085	-0,119	-0,093	0,146
	p	0,407	0,016	0,258	0,112	0,216	0,051
TMA, хв	ρ	-0,136	0,056	-0,240***	0,196**	0,090	0,098
	p	0,070	0,455	0,001	0,008	0,231	0,194
E, d/sc	ρ	-0,118	-0,124	0,049	0,086	-0,209**	0,187**
	p	0,115	0,099	0,511	0,251	0,005	0,012
SP, хв	ρ	0,052	0,089	-0,088	-0,032	0,179**	0,004
	p	0,487	0,234	0,242	0,672	0,017	0,960
LTE, хв	ρ	-0,110	0,105	-0,112	0,144	0,143	0,099
	p	0,143	0,160	0,137	0,054	0,055	0,187

Примітки: вірогідність відмінностей * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$.

Так, характеристики МНВ обстежених із COVID-19, отримані на 5–7 добу від моменту госпіталізації визначили прямі слабкої сили вірогідні кореляційні взаємозалежності, констатували достовірні можливості на їх збільшення при підвищенні значень MRTG ($\rho = 0,140$, $p = 0,061$), TMRTG ($\rho = 0,011$, $p = 0,884$), TG ($\rho = 0,029$, $p = 0,698$), TMRL ($\rho = 0,003$, $p = 0,963$), R ($\rho = 0,139$, $p = 0,063$), G ($\rho = 0,013$, $p = 0,863$), EPL ($\rho = 0,048$, $p = 0,523$), LY30 ($\rho = 0,115$, $p = 0,126$), CLT ($\rho = 0,066$, $p = 0,379$), TPI ($\rho = 0,062$, $p = 0,407$) і SP ($\rho = 0,052$, $p = 0,487$). При цьому, фіксувалися й зворотні слабкі достовірні кореляції, які вказували на можливі збільшення значень МНВ при зниженні показників MA ($\rho = -0,029$, $p = 0,696$), PMA ($\rho = -0,047$,

$p = 0,530$), А ($\rho = -0,133$, $p = 0,076$), СІ ($\rho = -0,088$, $p = 0,240$), А30 ($\rho = -0,140$, $p = 0,062$), А60 ($\rho = -0,087$, $p = 0,245$), CL60 ($\rho = -0,128$, $p = 0,089$), ТМА ($\rho = -0,136$, $p = 0,070$), Е ($\rho = -0,118$, $p = 0,115$) й LTE ($\rho = -0,110$, $p = 0,143$) – табл. 5.3.

В свою чергу, дослідженням було визначено й невірні слабкої сили кореляційні взаємозалежності рівнів МНВ пацієнтів із COVID-19, отримані на 5–7 добу від госпіталізації: прямі – з показниками MRL ($\rho = 0,203$, $p = 0,006$), L36 ($\rho = 0,217$, $p = 0,004$), А-Angle ($\rho = 0,222$, $p = 0,003$) і LY60 ($\rho = 0,156$, $p = 0,037$) та зворотні – зі значеннями К ($\rho = -0,184$, $p = 0,014$) та CL30 ($\rho = -0,152$, $p = 0,042$) – табл. 5.3.

Слід вказати, що показники протромбіну по Квіку хворих із коронавірусною інфекцією, отримані на 5–7 добу від госпіталізації фіксували вірні слабкої сили кореляційні взаємозалежності: прямі – лише зі значеннями К (вказували на достовірні можливі збільшення протромбіну по Квіку з їх підвищенням: $\rho = 0,230$, $p = 0,002$) та зворотні – з характеристиками А-Angle ($\rho = -0,194$, $p = 0,009$) і ТРІ ($\rho = -0,180$, $p = 0,016$), що визначало достовірні збільшення протромбіну по Квіку при їх зменшенні – табл. 5.3.

В свою чергу, для значень протромбіну по Квіку обстежених пацієнтів із COVID-19, які було отримано на 5–7 добу від моменту госпіталізації були визначені й невірні слабкої сили кореляційні взаємозалежності: прямі – з характеристиками TMRTG ($\rho = 0,105$, $p = 0,163$), TMRL ($\rho = 0,036$, $p = 0,629$), EPL ($\rho = 0,054$, $p = 0,470$), А30 ($\rho = 0,033$, $p = 0,662$), CL30 ($\rho = 0,085$, $p = 0,257$), CL60 ($\rho = 0,046$, $p = 0,540$), CLT ($\rho = 0,052$, $p = 0,491$), ТМА ($\rho = 0,056$, $p = 0,455$), SP ($\rho = 0,089$, $p = 0,234$) й LTE ($\rho = 0,105$, $p = 0,160$) та зворотні – зі значеннями MRTG ($\rho = -0,120$, $p = 0,108$), TG ($\rho = -0,049$, $p = 0,519$), MRL ($\rho = -0,091$, $p = 0,228$), L36 ($\rho = -0,120$, $p = 0,110$), R ($\rho = -0,055$, $p = 0,468$), МА ($\rho = -0,137$, $p = 0,067$), РМА ($\rho = -0,049$, $p = 0,516$), G ($\rho = -0,135$, $p = 0,072$), А ($\rho = -0,013$, $p = 0,858$), СІ ($\rho = -0,134$, $p = 0,073$), LY30 ($\rho = -0,024$, $p = 0,754$), А60 ($\rho = -0,035$,

$p = 0,637$), LY60 ($\rho = -0,021, p = 0,784$) і E ($\rho = -0,124, p = 0,099$) – табл. 5.3.

Значення АЧТЧ пацієнтів ОГ із COVID-19, які було отримано на 5–7 добу з моменту їх госпіталізації вказали на наявність вірогідних слабкої сили прямих кореляційних взаємозалежностей, які відзначали їх підвищення при збільшенні показників PMA ($\rho = 0,181, p = 0,015$) і EPL ($\rho = 0,197, p = 0,008$). При цьому, було отримано й зворотні достовірні слабкі кореляції, які вказували на можливі підвищення АЧТЧ при збільшенні показників TMRTG ($\rho = -0,201, p = 0,007$), TMRL ($\rho = -0,237, p = 0,001$), MA ($\rho = -0,167, p = 0,026$), G ($\rho = -0,174, p = 0,020$), A30 ($\rho = -0,231, p = 0,002$), CL30 ($\rho = -0,187, p = 0,012$), CL60 ($\rho = -0,283, p = 0,001$) і CLT ($\rho = -0,217, p = 0,003$) та TMA ($\rho = -0,240, p = 0,001$) – табл. 5.3.

Окрім цього, були відзначені й невірогідні кореляційні слабкі взаємозалежності характеристик АЧТЧ хворих осіб із COVID-19, які отримано на 5–7 добу їх госпіталізації: прямі – з показниками MRTG ($\rho = 0,108, p = 0,149$), MRL ($\rho = 0,002, p = 0,976$), L36 ($\rho = 0,076, p = 0,314$), A-Angle ($\rho = 0,088, p = 0,239$), LY30 ($\rho = 0,119, p = 0,112$), LY60 ($\rho = 0,003, p = 0,971$), TPI ($\rho = 0,085, p = 0,258$) і E ($\rho = 0,049, p = 0,511$) та зворотні – зі значеннями TG ($\rho = -0,043, p = 0,566$), R ($\rho = -0,109, p = 0,145$), K ($\rho = -0,121, p = 0,106$), A ($\rho = -0,096, p = 0,199$), CI ($\rho = -0,056, p = 0,459$), A60 ($\rho = -0,136, p = 0,069$), SP ($\rho = -0,088, p = 0,242$) й LTE ($\rho = -0,112, p = 0,137$) – табл. 5.3.

Що стосується отриманих на 5–7 добу від госпіталізації показників ПТІ обстежених із COVID-19, то, вони констатували вірогідні прямі слабкої сили кореляційні взаємозалежності, які визначили можливі їх збільшення при підвищенні значень K ($\rho = 0,234, p = 0,002$), A30 ($\rho = 0,170, p = 0,023$), CL30 ($\rho = 0,211, p = 0,004$), CL60 ($\rho = 0,195, p = 0,009$) і TMA ($\rho = 0,196, p = 0,008$). Окрім цього, вони визначали й зворотні слабкі достовірні кореляції, які вказували на можливе підвищення їх рівнів при зниженні значень MRTG ($\rho = -0,239, p = 0,001$), MRL ($\rho = -0,212, p = 0,004$), L36 ($\rho = -0,179, p = 0,016$), A-Angle ($\rho = -0,208, p = 0,005$) і LY60 ($\rho = -0,161,$

$p = 0,032$) – табл. 5.3.

В свою чергу, для рівнів ПТІ хворих із коронавірусною інфекцією, які було отримано на 5–7 добу від моменту госпіталізації фіксувалися й невірогідні слабкі кореляційні взаємозалежності: прямі – з показниками TMRTG ($\rho = 0,113$, $p = 0,130$), TMRL ($\rho = 0,145$, $p = 0,053$), R ($\rho = 0,041$, $p = 0,582$), A ($\rho = 0,060$, $p = 0,428$), A60 ($\rho = 0,089$, $p = 0,237$), CLT ($\rho = 0,055$, $p = 0,463$), E ($\rho = 0,086$, $p = 0,251$) та LTE ($\rho = 0,144$, $p = 0,054$) й зворотні – зі значеннями TG ($\rho = -0,048$, $p = 0,523$), MA ($\rho = -0,049$, $p = 0,511$), PMA ($\rho = -0,027$, $p = 0,721$), G ($\rho = -0,004$, $p = 0,956$), EPL ($\rho = -0,133$, $p = 0,077$), CI ($\rho = -0,002$, $p = 0,982$), LY30 ($\rho = -0,123$, $p = 0,101$), TPI ($\rho = -0,119$, $p = 0,112$) та SP ($\rho = -0,032$, $p = 0,672$) – табл. 5.3.

Для показників ТЧ хворих із COVID-19, що було отримано на 5–7 добу від госпіталізації констатувалися переважно прямі кореляційні взаємозалежності. Так, вірогідні слабкої сили прямі кореляції, що вказували на достовірні можливі підвищення значень ТЧ було визначено для збільшення показників TMRTG ($\rho = 0,273$, $p = 0,001$), MRL ($\rho = 0,165$, $p = 0,028$), TMRL ($\rho = 0,211$, $p = 0,005$), R ($\rho = 0,223$, $p = 0,003$), G ($\rho = 0,152$, $p = 0,042$), CL30 ($\rho = 0,193$, $p = 0,010$), A60 ($\rho = 0,151$, $p = 0,044$), CL60 ($\rho = 0,263$, $p = 0,001$), CLT ($\rho = 0,300$, $p = 0,001$) і SP ($\rho = 0,179$, $p = 0,017$). Зворотні ж слабкої сили вірогідні кореляційні взаємозалежності, що характеризували можливі підвищення значень ТЧ констатовано для зменшення значень EPL ($\rho = -0,178$, $p = 0,017$) та E ($\rho = -0,209$, $p = 0,005$) – табл. 5.3.

В свою чергу, для рівнів ТЧ пацієнтів із захворюванням на COVID-19, які визначалися на 5–7 добу від моменту госпіталізації також було зафіксовано й невірогідні слабкої сили кореляційні взаємозалежності: прямі – за значеннями MRTG ($\rho = 0,001$, $p = 0,985$), TG ($\rho = 0,106$, $p = 0,156$), L36 ($\rho = 0,095$, $p = 0,207$), A-Angle ($\rho = 0,028$, $p = 0,709$), MA ($\rho = 0,092$, $p = 0,220$), A30 ($\rho = 0,139$, $p = 0,064$), LY60 ($\rho = 0,060$, $p = 0,422$), TMA ($\rho = 0,090$, $p = 0,231$) й LTE ($\rho = 0,143$, $p = 0,055$) та зворотні – з рівнями К

($\rho = -0,008$, $p = 0,915$), PMA ($\rho = -0,043$, $p = 0,571$), A ($\rho = -0,039$, $p = 0,604$), CI ($\rho = -0,031$, $p = 0,679$), LY30 ($\rho = -0,007$, $p = 0,921$) й TPI ($\rho = -0,093$, $p = 0,216$) – табл. 5.3.

Показники ж фібриногену обстежених із COVID-19, які було отримано на 5–7 добу від моменту госпіталізації визначили невелику кількість достовірних кореляційних взаємозалежностей із показниками ТЕГ. Так, було констатовано вірогідні прямі слабкої сили кореляції, які вказували на можливі збільшення кількісних рівнів фібриногену при підвищенні значень A ($\rho = 0,173$, $p = 0,020$) та CI ($\rho = 0,157$, $p = 0,036$) і E ($\rho = 0,187$, $p = 0,012$). Зворотні ж достовірні слабкі кореляційні взаємозалежності, які визначали можливі збільшення рівнів фібриногену були зафіксовані лише для зниження показників LY60 ($\rho = -0,166$, $p = 0,026$) – табл. 5.3.

При цьому, ми визначили й невірогідні слабкі кореляції для характеристик фібриногену хворих ОГ із COVID-19, які було отримані на 5–7 добу від госпіталізації: прямі – для значень MRTG ($\rho = 0,038$, $p = 0,611$), TG ($\rho = 0,127$, $p = 0,091$), TMRL ($\rho = 0,060$, $p = 0,427$), R ($\rho = 0,016$, $p = 0,832$), K ($\rho = 0,037$, $p = 0,625$), A-Angle ($\rho = 0,044$, $p = 0,558$), MA ($\rho = 0,107$, $p = 0,153$), G ($\rho = 0,114$, $p = 0,129$), A30 ($\rho = 0,139$, $p = 0,064$), CL30 ($\rho = 0,044$, $p = 0,559$), A60 ($\rho = 0,030$, $p = 0,694$), TPI ($\rho = 0,146$, $p = 0,051$), TMA ($\rho = 0,098$, $p = 0,194$), SP ($\rho = 0,004$, $p = 0,960$) і LTE ($\rho = 0,099$, $p = 0,187$) й зворотні – для рівнів TMRTG ($\rho = -0,005$, $p = 0,948$), MRL ($\rho = -0,014$, $p = 0,852$), L36 ($\rho = -0,013$, $p = 0,858$), PMA ($\rho = -0,039$, $p = 0,604$), EPL ($\rho = -0,102$, $p = 0,173$), LY30 ($\rho = -0,113$, $p = 0,132$) та CL60 ($\rho = -0,060$, $p = 0,425$) – табл. 5.3.

5.2 Висновки до розділу 5

За аналізом кореляційних взаємозалежностей клініко-лабораторних показників хворих із COVID-19 та характеристик ТЕГ було:

1. Вірогідно визначено слабкої сили кореляційні взаємозалежності

показників запальної системної реакції з характеристиками ТЕГ, які констатували можливі підвищення рівнів ІЛ-6, отриманих як при госпіталізації (за умови збільшення значень А: $\rho = 0,157, p = 0,035$ і ТМРТГ: $\rho = -0,162, p = 0,030$) та зменшення показників РМА: $\rho = -0,192; p = 0,010$ і ЕРЛ: $\rho = -0,190; p = 0,011$), так і на 5–7 добу (при збільшенні ТГ: $\rho = 0,173, p = 0,021$, А-Angle: $\rho = 0,156, p = 0,038$, А: $\rho = 0,308, p = 0,001$ та А30 $\rho = 0,176, p = 0,018$, CL30: $\rho = 0,189, p = 0,011$, ТРІ: $\rho = 0,205, p = 0,006$ та Е: $\rho = 0,167, p = 0,025$ й зменшенні показників ТМРТГ: $\rho = -0,175, p = 0,019$, L36: $\rho = -0,159, p = 0,033$, ЕРЛ: $\rho = -0,269, p = 0,001$ та LY30: $\rho = -0,239, p = 0,001$ і LY60: $\rho = -0,152, p = 0,042$); кількісних значень Д-Дімерів на момент госпіталізації (при підвищенні РМА: $\rho = 0,161, p = 0,031$ та ЕРЛ: $\rho = 0,207, p = 0,005$ і зменшенні ТМРТГ: $\rho = -0,181, p = 0,016$, ТМРЛ: $\rho = -0,242, p = 0,001$, R: $\rho = -0,190, p = 0,011$, МА: $\rho = -0,191, p = 0,010$, G: $\rho = -0,226, p = 0,002$, А: $\rho = -0,147, p = 0,049$ та А30: $\rho = -0,218, p = 0,003$, CL30: $\rho = -0,193, p = 0,009$ і CL60: $\rho = -0,219, p = 0,003$, CLТ: $\rho = -0,284, p = 0,001$ та ТМА: $\rho = -0,198, p = 0,008$) і на 5–6 добу (при збільшенні значень G: $\rho = 0,152, p = 0,042$, ЕРЛ: $\rho = 0,268, p = 0,001$ та LY30: $\rho = 0,150, p = 0,045$ і зниженні ТМРТГ: $\rho = -0,232, p = 0,002$, ТГ: $\rho = -0,185, p = 0,013$, ТМРЛ: $\rho = -0,291, p = 0,001$, R: **середньої сили**, $\rho = -0,312, p = 0,001$, МА: $\rho = -0,184, p = 0,014$, G: $\rho = -0,239, p = 0,001$, А: $\rho = -0,164, p = 0,028$ й А30: $\rho = -0,197, p = 0,008$, CL30: $\rho = -0,191, p = 0,010$ і CL60: $\rho = -0,211, p = 0,005$, CLТ: $\rho = -0,197, p = 0,008$ та SP: $\rho = -0,215, p = 0,004$).

2. За слабкими кореляціями достовірно констатовано можливі підвищення значень СРБ як на момент госпіталізації (при збільшенні А-Angle: $\rho = 0,155, p = 0,038$ та ЕРЛ: $\rho = 0,177, p = 0,018$ та зниженні ТМРТГ: **середньої сили**, $\rho = -0,343, p = 0,001$, ТМРЛ: **середньої сили**, $\rho = -0,307, p = 0,001$, R: $\rho = -0,258, p = 0,001$, К: $\rho = -0,157, p = 0,036$ та А: $\rho = -0,164, p = 0,028$ й А30: $\rho = -0,200, p = 0,007$, CL30: $\rho = -0,167, p = 0,025$ і CL60: $\rho = -0,153, p = 0,041$, CLТ: $\rho = -0,148, p = 0,048$, ТМА: $\rho = -0,182, p = 0,015$ і SP: $\rho = -0,230, p = 0,002$) так і на 5–6 добу (при збільшенні значень А-Angle:

$\rho = 0,191, p = 0,011$ і TPI: $\rho = 0,187, p = 0,012$ та зниженні TMRTG: **середньої сили**, $\rho = -0,312, p = 0,001$, TMRL: $\rho = -0,231, p = 0,002$, R: $\rho = -0,177, p = 0,017$ та K: $\rho = -0,190, p = 0,011$ й CL60: $\rho = -0,155, p = 0,038$). Вірогідно встановлено можливі підвищення рівнів ПКТ при госпіталізації за умови зниження значень CLT ($\rho = -0,165, p = 0,027$) та на 5–7 добу при зменшенні показників TMRL ($\rho = -0,180, p = 0,016$), LY60 ($\rho = -0,149, p = 0,046$), CLT ($\rho = -0,171, p = 0,022$) та LTE ($\rho = -0,232, p = 0,002$).

3. Достовірно зафіксовано слабкі кореляції характеристик коагулограми з показниками ТЕГ, які вказували на можливі підвищення кількісних рівнів МНВ, отриманих на момент госпіталізації (при збільшенні значень MRL: $\rho = 0,240, p = 0,001$, L36: $\rho = 0,255, p = 0,001$, A-Angle: $\rho = 0,148, p = 0,048$, EPL: $\rho = 0,173, p = 0,021$ та LY30: $\rho = 0,191, p = 0,010$ і LY60: $\rho = 0,272, p = 0,001$) та на 5–7 добу (за умови підвищення показників MRTG: $\rho = 0,140, p = 0,061$ і TMRTG: $\rho = 0,011, p = 0,884$, TG: $\rho = 0,029, p = 0,698$, TMRL: $\rho = 0,003, p = 0,963$, R: $\rho = 0,139, p = 0,063$, G: $\rho = 0,013, p = 0,863$, EPL: $\rho = 0,048, p = 0,523$, LY30: $\rho = 0,115, p = 0,126$, CLT: $\rho = 0,066, p = 0,379$, TPI: $\rho = 0,062, p = 0,407$ і SP: $\rho = 0,052, p = 0,487$ та зменшення значень MA: $\rho = -0,029, p = 0,696$, PMA: $\rho = -0,047, p = 0,530$, A: $\rho = -0,133, p = 0,076$, CI: $\rho = -0,088, p = 0,240$, A30: $\rho = -0,140, p = 0,062$, A60: $\rho = -0,087, p = 0,245$ і CL60: $\rho = -0,128, p = 0,089$, TMA: $\rho = -0,136, p = 0,070$, E: $\rho = -0,118, p = 0,115$ та LTE: $\rho = -0,110, p = 0,143$). За слабкими кореляціями визначено достовірні можливості збільшення ПТІ, отриманих при госпіталізації (при підвищенні TMRTG: $\rho = 0,153, p = 0,041$, TMRL: $\rho = 0,170, p = 0,023$, K: $\rho = 0,160, p = 0,032$, A30: $\rho = 0,224, p = 0,003$ і A60: $\rho = 0,176, p = 0,019$, CL30: $\rho = 0,284, p = 0,001$ й CL60: $\rho = 0,312, p = 0,001$, TMA: $\rho = 0,246, p = 0,001$ та LTE: $\rho = 0,186, p = 0,013$ та зменшенні MRL: $\rho = -0,228, p = 0,002$, L36: $\rho = -0,159, p = 0,033$, A-Angle: $\rho = -0,157, p = 0,035$, EPL: $\rho = -0,204, p = 0,006$, LY30: $\rho = -0,175, p = 0,019$ і LY60: $\rho = -0,240, p = 0,001$) та на 5–7 добу (при збільшенні K: $\rho = 0,234, p = 0,002$, A30: $\rho = 0,170, p = 0,023$, CL30: $\rho = 0,211, p = 0,004$ і CL60: $\rho = 0,195, p = 0,009$ та

ТМА: $\rho = 0,196$, $p = 0,008$ й зниженні MRTG: $\rho = -0,239$, $p = 0,001$, MRL: $\rho = -0,212$, $p = 0,004$, L36: $\rho = -0,179$, $p = 0,016$, A-Angle: $\rho = -0,208$, $p = 0,005$ і LY60: $\rho = -0,161$, $p = 0,032$).

4. Вірогідно визначено слабкі кореляції між показниками ТЕГ та значеннями ТЧ, отриманими при госпіталізації (достовірні можливості їх збільшення при підвищенні TMRTG: $\rho = 0,265$, $p = 0,001$, TMRL: $\rho = 0,224$, $p = 0,003$, R: $\rho = 0,280$, $p = 0,001$, G: $\rho = 0,165$, $p = 0,027$, A30: $\rho = 0,180$, $p = 0,016$, CL30: $\rho = 0,241$, $p = 0,001$ і CL60: $\rho = 0,215$, $p = 0,004$, CLT: **середньої сили**, $\rho = 0,306$, $p = 0,001$ та SP: $\rho = 0,178$, $p = 0,017$ й зменшенні EPL: $\rho = -0,191$, $p = 0,011$) й на 5–7 добу (при збільшенні рівнів TMRTG: $\rho = 0,273$, $p = 0,001$, MRL: $\rho = 0,165$, $p = 0,028$, TMRL: $\rho = 0,211$, $p = 0,005$, R: $\rho = 0,223$, $p = 0,003$, G: $\rho = 0,152$, $p = 0,042$, A60: $\rho = 0,151$, $p = 0,044$, CL30: $\rho = 0,193$, $p = 0,010$ і CL60: $\rho = 0,263$, $p = 0,001$, CLT: $\rho = 0,300$, $p = 0,001$ та SP: $\rho = 0,179$, $p = 0,017$ й зниження EPL: $\rho = -0,178$, $p = 0,017$ й E: $\rho = -0,209$, $p = 0,005$). Достовірно зафіксовано за слабкими кореляціями можливості підвищення АЧТЧ, отриманих як при госпіталізації (при збільшенні PMA: $\rho = 0,198$, $p = 0,008$ і EPL: $\rho = 0,163$, $p = 0,030$ та зменшенні TMRTG: $\rho = -0,241$, $p = 0,001$, TMRL: $\rho = -0,249$, $p = 0,001$, R: $\rho = -0,169$, $p = 0,024$, MA: $\rho = -0,153$, $p = 0,041$, G: $\rho = -0,191$, $p = 0,011$, A30: $\rho = -0,218$, $p = 0,003$ і A60: $\rho = -0,247$, $p = 0,001$, CL30: $\rho = -0,184$, $p = 0,014$ і CL60: $\rho = -0,357$, $p = 0,001$, CLT: $\rho = -0,178$, $p = 0,017$, ТМА: $\rho = -0,290$, $p = 0,001$ та SP: $\rho = -0,165$, $p = 0,027$), так і на 5–7 добу (при підвищенні PMA: $\rho = 0,181$, $p = 0,015$ та EPL: $\rho = 0,197$, $p = 0,008$ і зниженні TMRTG: $\rho = -0,201$, $p = 0,007$, TMRL: $\rho = -0,237$, $p = 0,001$, MA: $\rho = -0,167$, $p = 0,026$, G: $\rho = -0,174$, $p = 0,020$, A30: $\rho = -0,231$, $p = 0,002$, CL30: $\rho = -0,187$, $p = 0,012$ і CL60: $\rho = -0,283$, $p = 0,001$, CLT: $\rho = -0,217$, $p = 0,003$ та ТМА: $\rho = -0,240$, $p = 0,001$).

5. Достовірно констатовано вірогідні кореляції між рівнями протромбіну по Квіку, які визначали можливі їх підвищення при збільшенні рівнів ТРІ ($\rho = -0,165$, $p = 0,028$), отриманими при госпіталізації та

підвищенні К ($\rho = 0,230, p = 0,002$) і зниженні A-Angle ($\rho = -0,194, p = 0,009$) та ТРІ ($\rho = -0,180, p = 0,016$) на 5–7 добу. Вірогідно встановлено за слабкими кореляціями можливості підвищення кількості фібриногену на момент госпіталізації за умови зниження LY60 ($\rho = -0,171, p = 0,022$) та на 5–7 добу при збільшенні СІ ($\rho = 0,157, p = 0,036$) та Е ($\rho = 0,187, p = 0,012$) й A-Angle ($\rho = 0,173, p = 0,020$) та зменшенні LY60 ($\rho = -0,166, p = 0,026$).

За матеріалами розділу опубліковано:

[312] Andrusovych I. V. Correlations between clinical, laboratory and instrumental characteristics of patients with COVID-19 infection. *Inter Collegas*. 2024. № 11 (1). 7 p. doi: 10.35339/ic.11.1.aiv, 10.5281/zenodo.12582880.

РОЗДІЛ 6

ПРОГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ТРОМБОЕЛАСТОГРАФІЇ ТА ЗНАЧЕНЬ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ХВОРИХ ІЗ COVID-19 ЩОДО ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКІВ ЛЕТАЛЬНОГО НАСЛІДКУ

Розділ присвячено визначенню та аналізу отриманих асоціацій медико-анамнестичних, клініко-лабораторних та клініко-інструментальних особливостей хворих із коронавірусною інфекцією із ризиками розвитку летального наслідку. Також, було проаналізовано предикторні та маркерні властивості цих характеристик щодо визначення ризиків летального наслідку, пов'язаного з перебігом COVID-19.

На першому етапі ми визначили достовірні асоціації вищевказаних показників із ризиками розвитку летального наслідку. На другому етапі було проведено аналіз визначених достовірних асоціацій за допомогою уніваріативного та мультиваріативного (за методом зворотного виключення) логістичного регресійного аналізу із розрахунком відповідних коефіцієнтів β , стандартизованих коефіцієнтів β (ВШ) та їх 95,0 % ДІ. За уніваріативним аналізом було проведено визначення асоціації кожної достовірної характеристики із ризиками розвитку летального наслідку окремо, а за мультиваріативним (за методом зворотного виключення) – усіх визначених параметрів одночасно.

На третьому етапі ми провели одночасний аналіз предикторних можливостей та маркерних властивостей цих характеристик у хворих із COVID-19 щодо визначення ризиків летального наслідку, пов'язаного з перебігом COVID-19 та побудували дві прогностичні моделі (з урахуванням показників ТЕГ та без) прогнозування ризиків розвитку смерті обстежених хворих ОГ.

6.1 Асоціації медико-анамнестичних, клініко-лабораторних та клініко-інструментальних характеристик хворих із COVID-19 і ризиків летального наслідку

Першочергово було проведено уніваріативний логістичний регресійний аналіз віко-статевих і клініко-анамнестичних характеристик обстежених хворих – табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Асоціації віко-статевих і клініко-анамнестичних характеристик із ризиками летального наслідку обстежених хворих ОГ (уніваріативний аналіз)

Показник	ВШ	ДІ		p	
		-95,0 %	+95,0 %		
Чоловіки	0,536	0,248	1,159	0,113	
Вік, років	1,045	1,014	1,077	0,004	
Вікова група (кожні 10 років)	1,679	1,196	2,358	0,003	
Догоспіталізаційна тривалість, діб	0,994	0,907	1,090	0,904	
Пульс, уд/хв	0,997	0,970	1,025	0,838	
Температура, °С	0,785	0,504	1,223	0,285	
САТ, мм рт. ст.	0,988	0,964	1,014	0,366	
ДАТ, мм рт. ст.	1,000	0,969	1,033	0,995	
Сатурація, %	0,985	0,966	1,005	0,147	
Тривалість госпіталізації, діб	0,996	0,954	1,040	0,864	
Тяжкість перебігу	легкий	референсна підгрупа		< 0,001	
	середньотяжкий	0,549	0,424	0,024	7,045
	тяжкий	13,750	1,782	106,108	0,012

За уніваріативним логістичним регресійним аналізом було визначено

достовірні предикторні прямі впливи (визначали збільшені ризики летального наслідку) на можливий розвиток летального наслідку захворювання вікових характеристик (ВШ = 1,045 [95,0 % ДІ 1,014–1,077], $p = 0,004$), відношення до певної вікової групи на кожні 10 років (ВШ = 1,679 [95,0 % ДІ 1,196–2,358], $p = 0,003$) та тяжкого перебігу захворювання COVID-19 (ВШ = 13,750 [95,0 % ДІ 1,782–106,108], $p = 0,012$) – табл. 6.1.

Були зафіксовані й невірогідні зворотні (вказували на зменшені ризики розвитку летального наслідку захворювання) асоціації інших отриманих вікостатевих і клініко-анамнестичних характеристик: чоловічої статі (ВШ = 0,536 [95,0 % ДІ 0,248–1,159], $p = 0,113$), догоспіталізаційної тривалості (на кожную догоспіталізаційну добу, ВШ = 0,994 [95,0 % ДІ 0,907–1,090], $p = 0,904$), пульсових значень (ВШ = 0,997 [95,0 % ДІ 0,970–1,025], $p = 0,838$), температури тіла (ВШ = 0,785 [95,0 % ДІ 0,504–1,223], $p = 0,285$), показників САТ (ВШ = 0,988 [95,0 % ДІ 0,964–1,014], $p = 0,366$) і ДАТ (ВШ = 1,000 [95,0 % ДІ 0,969–1,033], $p = 0,995$) та значень сатурації (ВШ = 0,985 [95,0 % ДІ 0,966–1,005], $p = 0,147$), тривалості госпіталізації (на кожную добу, ВШ = 0,996 [95,0 % ДІ 0,954–1,040], $p = 0,864$) та наявності середньотяжкого перебігу захворювання (ВШ = 0,549 [95,0 % ДІ 0,424–0,024], $p = 7,045$) – табл. 6.1.

Таким чином, вірогідно було визначено збільшені шанси на розвиток летального наслідку захворювання вікових характеристик (на 4,5 %), збільшення вікових характеристик на кожні 10 років (на 67,9 %) та наявності тяжкого перебігу COVID-19 (в 13,75 разів) – табл. 6.1.

За проведеним аналізом за методом зворотного виключення було визначено достовірну пряму асоціацію з летальним наслідком відносно вікових характеристик (ВШ = 1,059 [95,0 % ДІ 1,020–1,099], $p = 0,003$) та первинно оціненого тяжкого перебігу COVID-19 (ВШ = 12,697 [95,0 % ДІ 1,486–108,490], $p = 0,020$). Зворотну вірогідну асоціацію було зафіксовано відносно сатурації (ВШ = 0,975 [95,0 % ДІ 0,951–0,999], $p = 0,039$) – табл. 6.2, рис. 6.1.

Таблиця 6.2

Асоціації віко-статевих і клініко-анамнестичних характеристик із ризиками летального наслідку обстежених хворих ОГ (зворотне виключення)

Показник	ВШ	ДІ		p	
		-95,0 %	+95,0 %		
Вік, років	1,059	1,020	1,099	0,003	
Сатурація, %	0,975	0,951	0,999	0,039	
Тяжкість перебігу	легкий	референсна підгрупа		< 0,001	
	середньотяжкий	0,322	0,018	5,740	0,441
	тяжкий	12,697	1,486	108,490	0,020

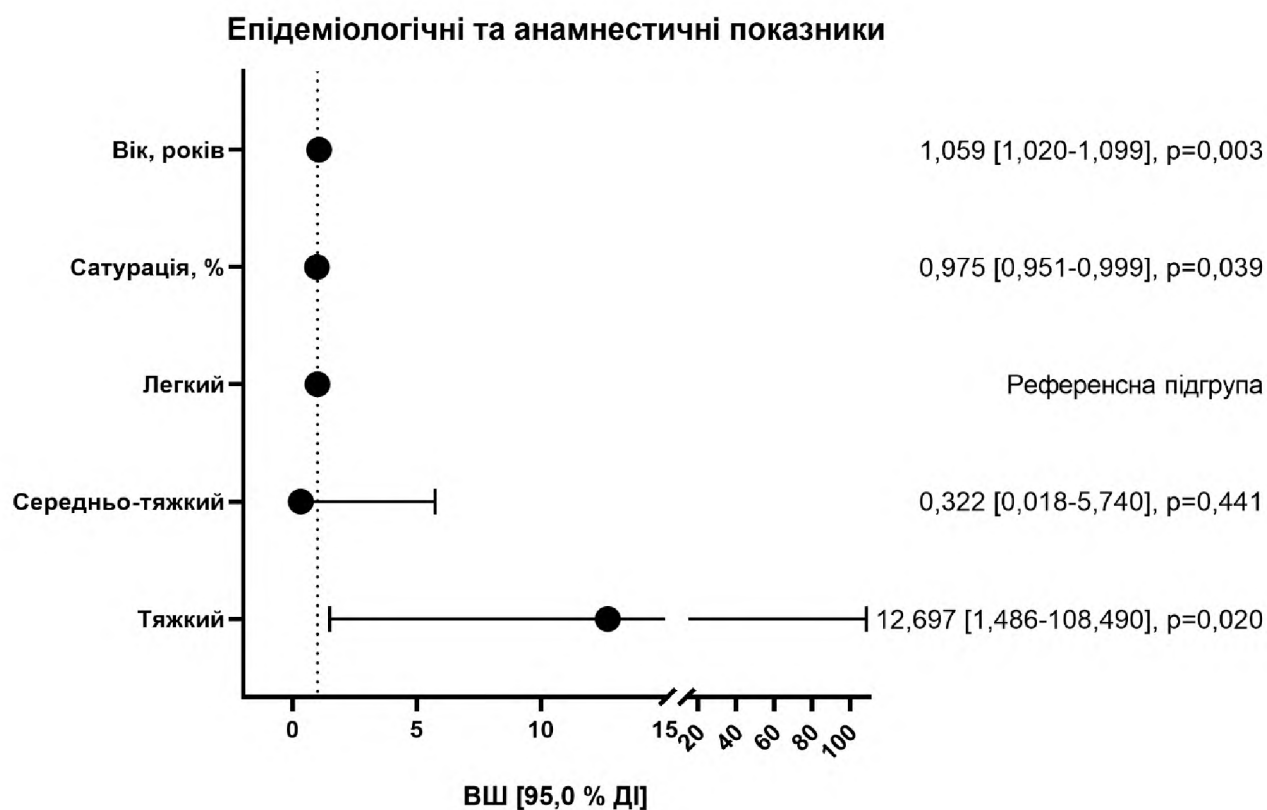


Рис. 6.1 Віко-статеві і клініко-анамнестичні характеристики, найбільш достовірно асоційовані з летальним результатом у хворих із COVID-19

Збільшення віку на 1 рік асоціювалося з 5,9 % підвищенням вірогідності летального результату ($p = 0,003$). Вищі рівні сатурації вірогідно були асоційовані зі збільшенням достовірності виживання на 2,5 % на кожен відсоток ($p = 0,039$). Порівняно з пацієнтами з легким перебігом, пацієнти за важкого стану мали в 12,697 разів вищу вірогідність розвитку смерті – рис. 6.1.

При цьому, вірогідні прямі асоціації наявної супутньої патології відносно розвитку летального наслідку в результаті COVID-19 за уніваріативним аналізом було визначено лише для захворювань ССС, інфаркту та коагулопатій (тромбози, кровотечі ТЕЛА) – табл. 6.3.

Таблиця 6.3

Асоціації наявності супутньої патології в анамнезі із ризиками летального наслідку обстежених хворих ОГ (уніваріативний аналіз)

Показник	ВШ	ДІ		<i>p</i>
		-95,0 %	+95,0 %	
ССС	2,735	1,282	5,835	0,009
Патологія дихальної системи	1,733	0,745	4,033	0,202
ЦД2Т	1,818	0,799	4,134	0,154
ШКТ	2,276	0,789	6,564	0,128
Інсульт	2,848	0,457	17,738	0,262
Інфаркт	14,690	2,823	76,442	0,001
Неврологічна	1,029	0,111	9,508	0,980
Коагулопатії	4,934	2,162	11,262	< 0,001

Так, було констатовано збільшені шанси на розвиток летального наслідку в результаті захворювання на COVID-19 при наявності коморбідності із хворобами ССС (в 2,73 рази, ВШ = 2,735 [95,0 % ДІ 1,282–5,835], $p = 0,009$) або із наявним інфарктом (в 14,69 разів ВШ = 14,690 [95,0 % ДІ 2,823–76,442], $p = 0,001$) чи коагулопатіями (в 4,93 рази,

ВШ = 4,934 [95,0 % ДІ 2,162–11,262], $p < 0,001$). Визначалися й невірогідні прямі шанси на летальний наслідок інфікування за уніваріативним аналізом при коморбідності з патологією дихальної системи (ВШ = 1,733 [95,0 % ДІ 0,745–4,033], $p = 0,202$), ЦД2Т (ВШ = 1,818 [95,0 % ДІ 0,799–4,134], $p = 0,154$), захворюваннями ШКТ (ВШ = 2,276 [95,0 % ДІ 0,789–6,564], $p = 0,128$), наявними інсультами (ВШ = 2,848 [95,0 % ДІ 0,457–17,738], $p = 0,262$) та неврологічними хворобами (ВШ = 1,029 [95,0 % ДІ 0,111–9,508], $p = 0,980$) – табл. 6.3.

За мультиваріативним регресійним аналізом вивчених супутніх захворювань пацієнтів із захворюванням на COVID-19 було визначено наявність достовірного зв'язку з летальним результатом даного захворювання відносно будь-якої серцево-судинної патології та зокрема інфаркту міокарду – табл. 6.4.

Таблиця 6.4

Асоціації наявності супутньої патології в анамнезі із ризиками летального наслідку обстежених хворих ОГ (зворотне виключення)

Показник	ВШ	ДІ		p
		-95,0 %	+95,0 %	
ССС	2,184	0,987	4,834	0,054
Інфаркт	10,631	1,973	57,271	0,006

Отримані асоціації були прямими, що вірогідно вказувало на значно збільшені шанси розвитку летального наслідку при наявності коморбідності COVID-19 із захворюваннями ССС (ВШ = 2,184 [95,0 % ДІ 0,987–4,834], $p = 0,054$) та з інфарктами (ВШ = 10,631 [95,0 % ДІ 1,973–57,271], $p = 0,006$) – табл. 6.4.

Таким чином, було зафіксовано, що вірогідно наявність захворювань ССС серед хворих на COVID-19 асоційовано з більш ніж 2-кратним підвищенням ризику летального наслідку при COVID-19. В той час, як наявність інфаркту міокарда збільшувало таку вірогідність в більш ніж

10 разів – рис. 6.2.

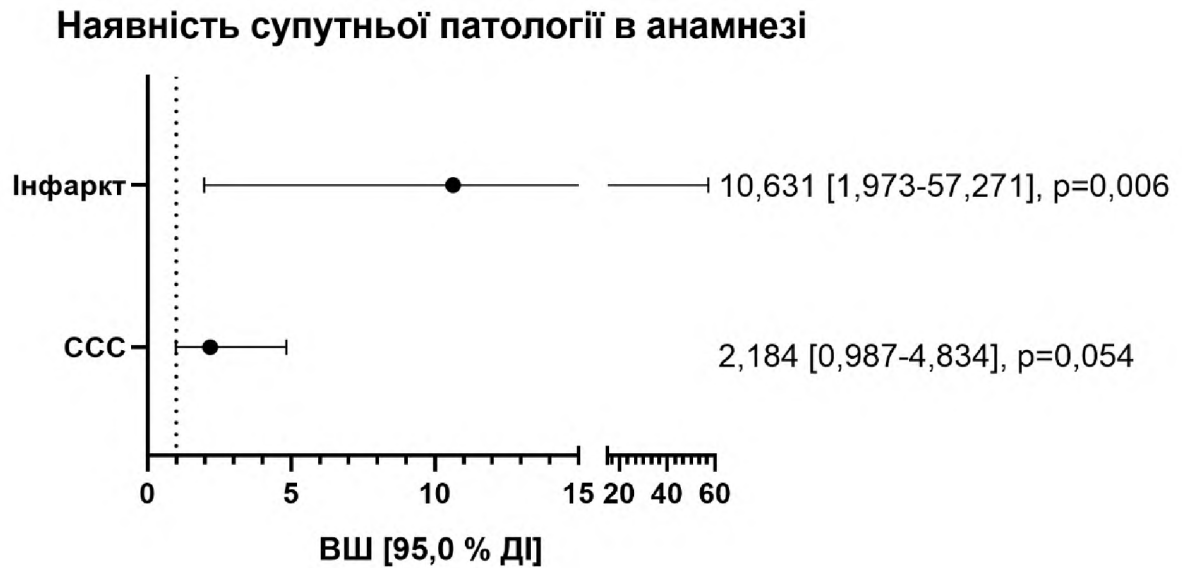


Рис. 6.2 Характеристики наявності супутньої патології в анамнезі, найбільш достовірно асоційовані з летальним результатом у хворих із COVID-19

За результатами уніваріативного регресійного аналізу (табл. 6.5) констатовано вірогідні прямі впливи (збільшені ризики) на розвиток смерті при COVID-19 збільшення кількісного складу лейкоцитів (ВШ = 1,104 [95,0 % ДІ 1,052–1,160], $p < 0,001$) та с/я (ВШ = 1,028 [95,0 % ДІ 1,001–1,055], $p = 0,043$) і п/я (ВШ = 1,055 [95,0 % ДІ 1,020–1,092], $p = 0,002$) нейтрофілів. При цьому, такі ризики збільшувалися (за отриманими вірогідними зворотними асоціаціями) при зменшенні нижче референсних значень кількості еритроцитів (ВШ = 0,196 [95,0 % ДІ 0,092–0,414], $p < 0,001$) та лімфоцитів (ВШ = 0,945 [95,0 % ДІ 0,910–0,982], $p = 0,004$) і зниженні від нормативних рівнів показників гемоглобіну (ВШ = 0,949 [95,0 % ДІ 0,929–0,969], $p < 0,001$) та гематокриту (ВШ = 0,001 [95,0 % ДІ 0,001–0,004], $p < 0,001$). Були отримані й невірогідні асоціації, які вказували на збільшені шанси смерті при перевищенні рівнів ШЗЕ (ВШ = 1,009 [95,0 % ДІ 0,984–1,033], $p = 0,495$) та зниженні нижче нормативних рівнів кількісних значень тромбоцитів (ВШ = 0,999 [95,0 % ДІ 0,995–1,004], $p = 0,770$) і моноцитів

(ВШ = 0,977 [95,0 % ДІ 0,894– 1,067], $p = 0,606$) – табл. 6.5.

Таблиця 6.5

Асоціації клінічного аналізу крові (при госпіталізації) із ризиками летального наслідку обстежених хворих ОГ (уніваріативний аналіз)

Показник	ВШ	ДІ		p
		-95,0 %	+95,0 %	
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	0,196	0,092	0,414	< 0,001
Гемоглобін, г/л	0,949	0,929	0,969	< 0,001
Гематокрит	0,001	0,001	0,004	< 0,001
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	1,104	1,052	1,160	< 0,001
С/я, %	1,028	1,001	1,055	0,043
П/я, %	1,055	1,020	1,092	0,002
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	0,999	0,995	1,004	0,770
Лімфоцити, %	0,945	0,910	0,982	0,004
Моноцити, %	0,977	0,894	1,067	0,606
ШЗЕ, мм/год	1,009	0,984	1,033	0,495

За мультиваріативним регресійним аналізом достовірно констатовано вірогідно збільшені шанси на розвиток летального наслідку – табл. 6.6.

Таблиця 6.6

Асоціації клінічного аналізу крові (при госпіталізації) із ризиками летального наслідку обстежених хворих ОГ (зворотне виключення)

Показник	ВШ	ДІ		p
		-95,0 %	+95,0 %	
Гемоглобін, г/л	0,961	0,938	0,984	0,001
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	1,070	1,010	1,134	0,022
П/я, %	1,045	1,001	1,092	0,048
Моноцити, %	0,867	0,770	0,976	0,018

Такі шанси було визначено при збільшенні вище референсних значень лейкоцитів (ВШ = 1,070 [95,0 % ДІ 1,010–1,134], $p = 0,022$) і п/я нейтрофілів (ВШ = 1,045 [95,0 % ДІ 1,001–1,092], $p = 0,048$) та зменшенні показників гемоглобіну (ВШ = 0,961 [95,0 % ДІ 0,938–0,984], $p = 0,001$) та моноцитів (ВШ = 0,867 [95,0 % ДІ 0,770–0,976], $p = 0,018$) – табл. 6.6.

Таким чином, проведена оцінка показників клінічного аналізу крові при госпіталізації вірогідно визначила, що зниження нижче нормативних значень гемоглобіну та моноцитів було достовірно асоційовано з відповідно 3,9 % та 13,3 % підвищенням вірогідності смерті, а вищі рівні лейкоцитів та, зокрема, п/я нейтрофілів, достовірно асоційовано з вищою вірогідністю летального результату (вірогідність збільшена відповідно на 7,0 та 4,5 %) – рис. 6.3.

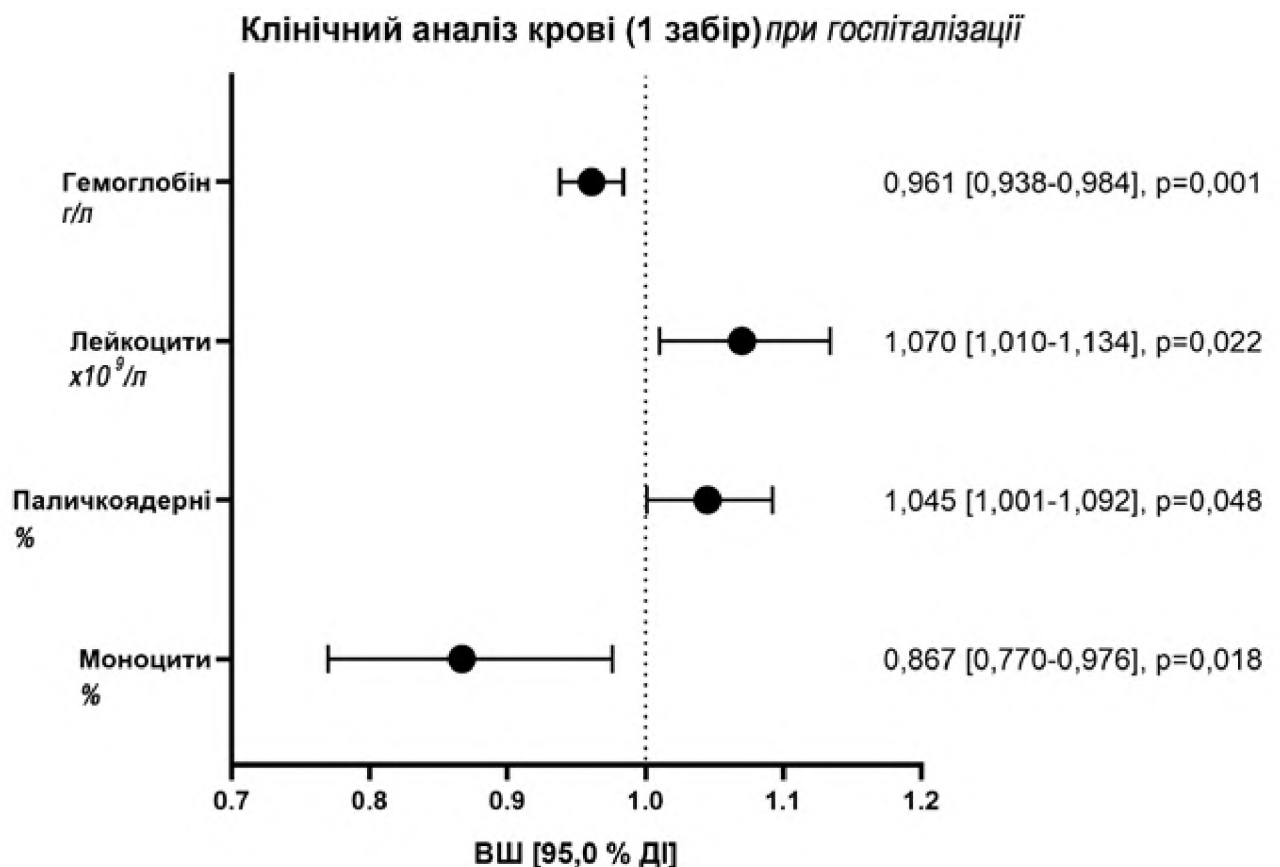


Рис. 6.3 Характеристики клінічного аналізу крові (1 забір: при госпіталізації), найбільш достовірно асоційовані з летальним результатом у хворих із COVID-19

Слід вказати, що за уніваріативним регресійним аналізом було визначено наявність вірогідних асоціації результатів клінічного аналізу крові (який було відібрано при надходженні до клініки) хворих щодо ризиків розвитку летального наслідку захворювання. В результаті цього було визначено наявність вірогідних прямих асоціацій (збільшення ризиків розвитку смерті при COVID-19) при збільшенні рівнів лейкоцитів (ВШ = 1,119 [95,0 % ДІ 1,027–1,219], $p = 0,010$), п/я нейтрофілів (ВШ = 1,074 [95,0 % ДІ 1,003–1,149], $p = 0,040$) та показників гемоглобіну (ВШ = 0,960 [95,0 % ДІ 0,929– 0,993], $p = 0,016$). Окрім цього, ми визначили й невірогідні асоціації з ризиками розвитку летального наслідку при інфікуванні COVID-19 – табл. 6.7.

Таблиця 6.7

Асоціації характеристик клінічного аналізу крові (2 забір: 5–7 доба) із ризиками летального наслідку обстежених хворих ОГ (уніваріативний аналіз)

Показник	ВШ	ДІ		p
		-95,0 %	+95,0 %	
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	1,003	0,311	3,232	0,996
Гемоглобін, г/л	0,960	0,929	0,993	0,016
Гематокрит	0,807	0,001	710,154	0,950
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	1,119	1,027	1,219	0,010
С/я, %	1,027	0,972	1,085	0,343
П/я, %	1,074	1,003	1,149	0,040
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	0,998	0,994	1,003	0,508
Лімфоцити, %	0,986	0,925	1,051	0,656
Моноцити, %	0,895	0,796	1,006	0,064
ШЗЕ, мм/год	0,980	0,947	1,015	0,261

Так, було визначено недостовірні прямі асоціації збільшення кількісних

рівнів еритроцитів (ВШ = 1,003 [95,0 % ДІ 0,311–3,232], $p = 0,996$) та с/я нейтрофілів (ВШ = 1,027 [95,0 % ДІ 0,972–1,085], $p = 0,343$). Також констатувалися й невірогідні зворотні асоціації з ризиками смерті при COVID-19: при збільшенні значень гематокриту (ВШ = 0,807 [95,0 % ДІ 0,001–710,154], $p = 0,950$) і ШЗЕ (ВШ = 0,980 [95,0 % ДІ 0,947–1,015], $p = 0,261$) й підвищенні кількісних рівнів тромбоцитів (ВШ = 0,998 [95,0 % ДІ 0,994–1,003], $p = 0,508$), лімфоцитів (ВШ = 0,986 [95,0 % ДІ 0,925–1,051], $p = 0,656$) та моноцитів (ВШ = 0,895 [95,0 % ДІ 0,796–1,006], $p = 0,064$) – табл. 6.7.

В свою чергу, за результатами мультиваріативного логістичного регресійного аналізу (метод зворотного виключення) характеристик клінічного аналізу крові (на 5–7 добу з моменту госпіталізації) було визначено вірогідно збільшені шанси на розвиток летального наслідку у хворих із COVID-19 за отриманими прямими асоціаціями – табл. 6.8.

Таблиця 6.8

Асоціації характеристик клінічного аналізу крові (2 забір: 5–7 доба) із ризиками летального наслідку обстежених хворих ОГ (зворотне виключення)

Показник	ВШ	ДІ		p
		-95,0 %	+95,0 %	
Гемоглобін, г/л	0,963	0,941	0,986	0,002
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	1,111	1,027	1,202	0,009
С/я, %	1,038	0,997	1,080	0,068
П/я, %	1,082	1,013	1,156	0,019
Моноцити, %	0,899	0,804	1,006	0,063

Такі збільшені шанси встановлено для перевищення нормативних кількісних значень лейкоцитів (ВШ = 1,111 [95,0 % ДІ 1,027–1,202], $p = 0,009$) та с/я (ВШ = 1,038 [95,0 % ДІ 0,997–1,080], $p = 0,068$) і п/я

(ВШ = 1,082 [95,0 % ДІ 1,013–1,156], $p = 0,019$) нейтрофілів. Зворотні асоціації, отримані за методом зворотного виключення (мультиваріативний аналіз) цих хворих дали змогу визначити відповідно збільшені шанси на смертельний наслідок інфікування COVID-19 при зменшенні нижче нормативних рівнів показників гемоглобіну (ВШ = 0,963 [95,0 % ДІ 0,941–0,986], $p = 0,002$) та кількісного складу моноцитів (ВШ = 0,899 [95,0 % ДІ 0,804–1,006], $p = 0,063$) – табл. 6.8.

За характеристиками клінічного аналізу крові (на 5–7 добу) було визначено, що попередня тенденція щодо збільшених шансів на розвиток летального наслідку COVID-19 зберігалася та підтверджувала їх гарні маркерні можливості – рис. 6.4.

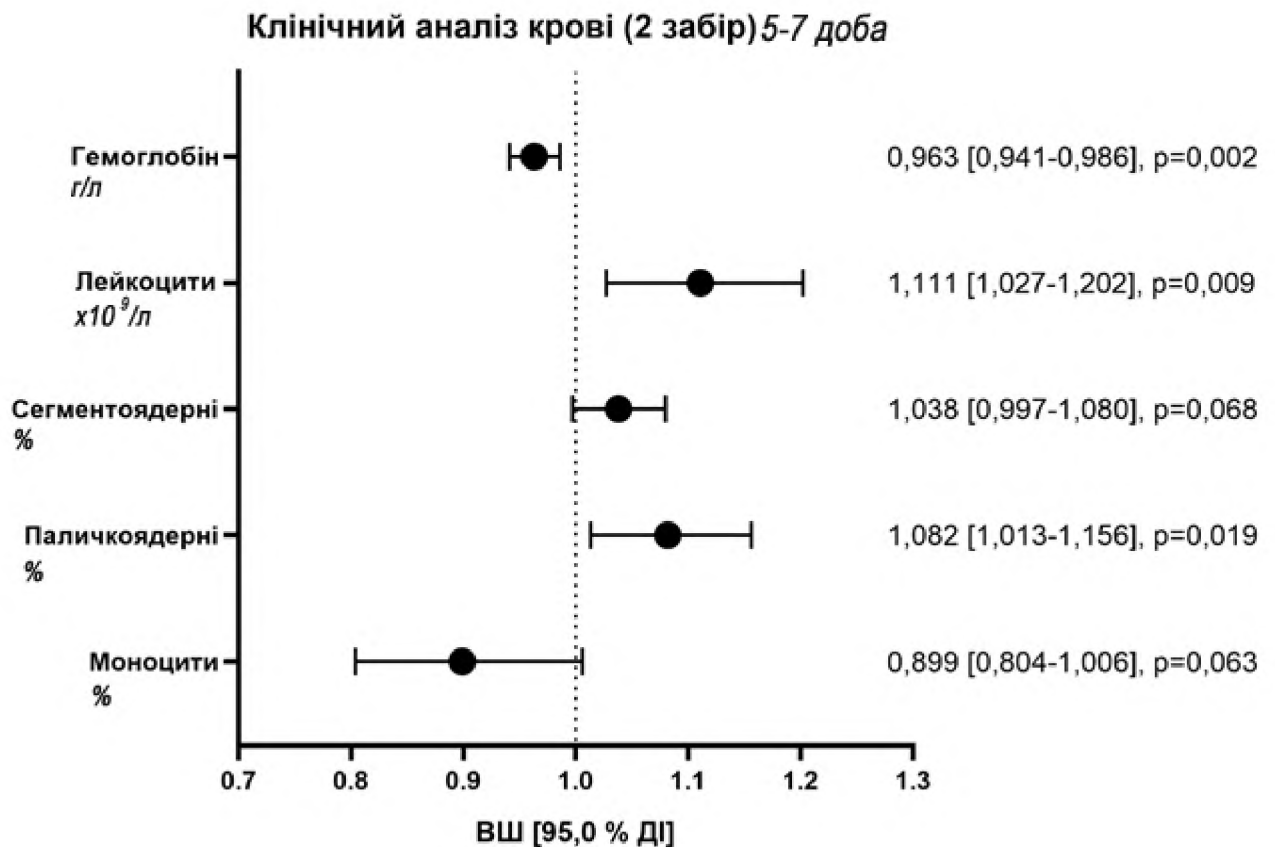


Рис. 6.4 Характеристики клінічного аналізу крові (2 забір: 5–7 доба), найбільш достовірно асоційовані з летальним результатом у хворих із COVID-19

Так, знижені кількісні рівні гемоглобіну та моноцитів вірогідно асоціювалися з підвищенням ризиків розвитку летального наслідку при COVID-19 (відповідно на 3,7 та 10,1 %) – рис. 6.4.

В свою чергу, перевищення кількісних рівнів лейкоцитів та с/я й п/я нейтрофілів були достовірно асоційовані з підвищенням вірогідності летального наслідку захворювання (відповідно на 11,1 та 3,8 і 8,2 %) – рис. 6.4.

Слід вказати, що при визначенні асоціацій з летальним наслідком захворювання на COVID-19 при проведенні уніваріативного логістичного регресійного аналізу було констатовано достовірні прямі впливи (визначали збільшені ризики смерті) збільшених вище нормативних значень рівнів ІЛ-6, ПКТ, Д-Дімеру та СРБ (отриманих як при госпіталізації, так і на 5–7 добу від її початку (для Д-Дімеру й СРБ на 5–6 добу)) – табл. 6.9.

Таблиця 6.9

Асоціації характеристик ІЛ-6, ПКТ, Д-Дімеру та СРБ із ризиками летального наслідку обстежених хворих ОГ (уніваріативний аналіз)

Показник	ВШ	ДІ		p
		-95,0 %	+95,0 %	
ІЛ-6 (госпіталізація), пг/мл	1,013	0,998	1,028	0,080
ІЛ-6 (5–7 доба), пг/мл	1,014	1,001	1,029	0,049
ПКТ (госпіталізація), нг/мл	1,186	0,979	1,436	0,081
ПКТ (5–7 доба), нг/мл	1,224	0,996	1,505	0,054
Д-Дімер (госпіталізація), FEU, нг/мл	1,000	1,001	1,001	< 0,001
Д-Дімер (5–6 доба), FEU, нг/мл	1,001	1,000	1,001	< 0,001
СРБ (госпіталізація), мг/л	1,009	1,004	1,014	< 0,001
СРБ (5–6 доба), мг/л	1,010	1,005	1,016	< 0,001

Так, отримані нами асоціації із ризиками летального наслідку для показників ІЛ-6 визначалися на рівні ВШ = 1,013 [95,0 % ДІ 0,998–1,028], $p = 0,080$ (на момент госпіталізації) та ВШ = 1,014 [95,0 % ДІ 1,001–1,029], $p = 0,049$ (на 5–7 добу від моменту госпіталізації), для значень ПКТ – відповідно ВШ = 1,186 [95,0 % ДІ 0,979–1,436], $p = 0,081$ (на момент госпіталізації) і ВШ = 1,224 [95,0 % ДІ 0,996–1,505], $p = 0,054$ (на 5–7 добу від моменту госпіталізації), для кількісних рівнів Д-Дімеру – відповідно ВШ = 1,000 [95,0 % ДІ 1,001–1,001], $p < 0,001$ (на момент госпіталізації) й ВШ = 1,001 [95,0 % ДІ 1,000– 1,001], $p < 0,001$ (на 5–6 добу від моменту госпіталізації) й для СРБ – відповідно ВШ = 1,009 [95,0 % ДІ 1,004–1,014], $p < 0,001$ (на момент госпіталізації) і ВШ = 1,010 [95,0 % ДІ 1,005–1,016], $p < 0,001$ (на 5–6 добу від моменту госпіталізації) – табл. 6.9.

Окрім цього, за отриманими результатами проведеного мультиваріативного логістичного регресійного аналізу (за методом зворотного виключення) серед обстежених хворих ОГ із коронавірусною інфекцією були визначені вірогідно лише прямі асоціації показників запальної системної реакції обстежених хворих ОГ із ризиками летального наслідку захворювання на COVID-19 – табл. 6.10.

Таблиця 6.10

Асоціації характеристик ІЛ-6, ПКТ, Д-Дімеру та СРБ із ризиками летального наслідку обстежених хворих ОГ (зворотне виключення)

Показник	ВШ	ДІ		p
		-95,0 %	+95,0 %	
ІЛ-6 (5–7 доба), пг/мл	1,018	1,001	1,035	0,035
Д-Дімер (госпіталізація), FEU, нг/мл	1,001	1,000	1,001	<0,001
СРБ (госпіталізація), мг/л	1,007	1,001	1,012	0,016

Показники запальної системної реакції, які достовірно асоціювалися з вірогідністю смерті при COVID-19 включали збільшені вище нормативних

значень рівні ІЛ-6 на 5–7 добу від моменту госпіталізації (ВШ = 1,018 [95,0 % ДІ 1,001–1,035], $p = 0,035$) та перевищення рівнів Д-Дімеру та СРБ, отриманих при госпіталізації (відповідно ВШ = 1,001 [95,0 % ДІ 1,000–1,001], $p < 0,001$ та ВШ = 1,007 [95,0 % ДІ 1,001–1,012], $p = 0,016$) – табл. 6.10.

Дані результати визначали збільшення ризиків розвитку смерті при перевищенні нормативних значень рівнів ІЛ-6 на 5–7 добу від моменту госпіталізації (на 1,8 %) та рівнів Д-Дімеру й СРБ, які було отримано на момент госпіталізації хворих ОГ (відповідно на 0,1 та 0,7 %) – рис. 6.5.

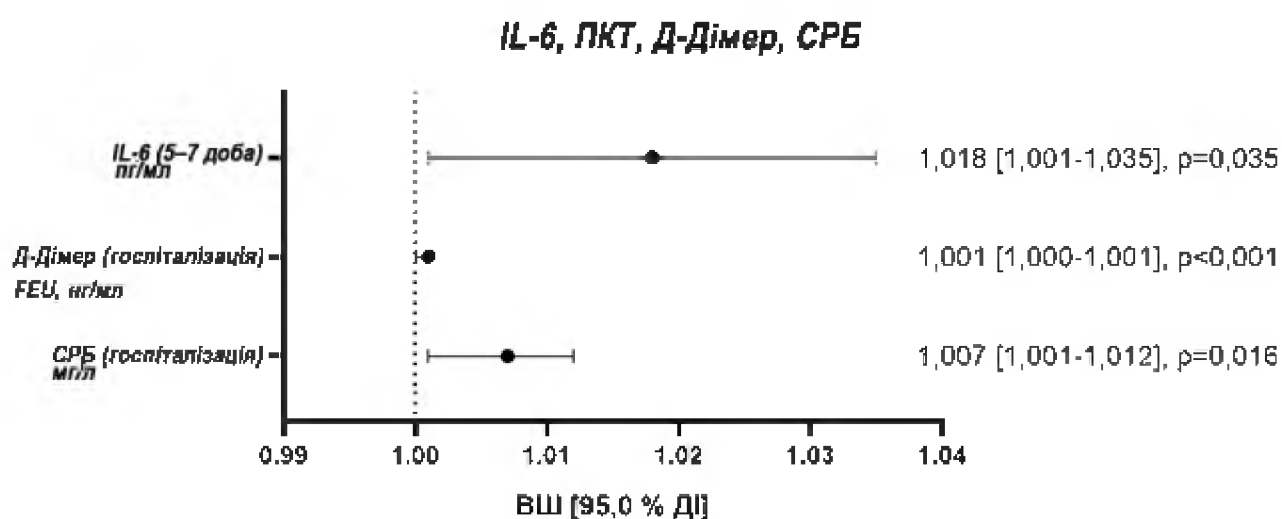


Рис. 6.5 Характеристики ІЛ-6, ПКТ, Д-Дімеру та СРБ, найбільш достовірно асоційовані з летальним результатом у хворих із COVID-19

Окрім цього, ми провели визначення асоціацій із ризиками розвитку летального наслідку через захворювання на COVID-19 характеристик згортальної системи крові за показниками коагулограми, отриманими при госпіталізації. Отримані результати уніваріативного логістичного регресійного аналізу вказали на вірогідні предикторні прямі впливи (збільшені ризики летального наслідку) при підвищенні значень МНВ (ВШ = 4,590 [95,0 % ДІ 1,009–20,887], $p = 0,049$) та достовірні зворотні впливи при перевищенні нормативних значень ПТІ (ВШ = 0,960 [95,0 % ДІ

0,935–0,985], $p = 0,002$) та ТЧ (ВШ = 0,929 [95,0 % ДІ 0,841–1,026], $p = 0,146$) – табл. 6.11.

Таблиця 6.11

Асоціації характеристик коагулограми (1 забір: при госпіталізації) із ризиками летального наслідку обстежених хворих ОГ (уніваріативний аналіз)

Показник	ВШ	ДІ		p
		-95,0 %	+95,0 %	
МНВ, мкг ФЕО/мл	4,590	1,009	20,887	0,049
Протромбін по Квіку, %	0,988	0,9956	1,021	0,486
АЧТЧ, сек	1,034	0,992	1,078	0,111
ПТІ, %	0,960	0,935	0,985	0,002
ТЧ, сек	0,929	0,841	1,026	0,146
Фібриноген, г/л	1,099	0,865	1,396	0,440

В свою чергу, за отриманими результатами уніваріативного логістичного регресійного аналізу визначення асоціацій зі збільшеними ризиками розвитку летального наслідку COVID-19 серед осіб ОГ було отримано й невірогідні результати наявних прямих асоціацій збільшених рівнів АЧТЧ (ВШ = 1,034 [95,0 % ДІ ВШ = 1,034 0,992[95,0 % ДІ–,078], $p = 0,111$ –1,078], $p = 0,111$) і фібриногену (ВШ = 1,099 [95,0 % ДІ 0,865–1,396], $p = 0,440$) та зворотніх – при перевищенні нормативних показників протромбіну по Квіку (ВШ = 0,988 [95,0 % ДІ 0,9956–1,021], $p = 0,486$) – табл. 6.11.

В подальшому, проведений мультиваріативний регресійний логістичний аналіз за методом зворотного виключення констатував наявність вірогідних зворотніх асоціацій зі збільшеними ризиками смерті при захворюванні на COVID-19 лише показників ПТІ, отриманих при надходженні до клініки (ВШ = 0,960 [95,0 % ДІ 0,935–0,985], $p = 0,002$) –

табл. 6.12.

Таблиця 6.12

Асоціації характеристик коагулограми (1 забір: при госпіталізації) із ризиками летального наслідку обстежених хворих ОГ (зворотне виключення)

Показник	ВШ	ДІ		p
		-95,0 %	+95,0 %	
ПТІ, %	0,960	0,935	0,985	0,002

Асоціації ж характеристик згортальної системи крові за результатами коагулограми на 5–7 добу зі збільшеними ризиками смерті, отримані за допомогою уніваріативного регресійного аналізу, визначали вірогідні прямі впливи на його виникнення збільшених значень АЧТЧ (ВШ = 1,072 [95,0 % ДІ 0,954–1,125], $p = 0,005$) і зворотні – рівнів протромбіну по Квіку (ВШ = 0,969 [95,0 % ДІ 0,954–0,999], $p = 0,042$) та ПТІ (ВШ = 0,972 [95,0 % ДІ 0,954–0,996], $p = 0,020$) – табл. 6.13.

Таблиця 6.13

Асоціації характеристик коагулограми (2 забір: 5–7 доба) із ризиками летального наслідку обстежених хворих ОГ (уніваріативний аналіз)

Показник	ВШ	ДІ		p
		-95,0 %	+95,0 %	
МНВ, мкг ФЕО/мл	3,542	0,781	16,067	0,101
Протромбін по Квіку, %	0,969	0,940	0,999	0,042
АЧТЧ, сек	1,072	1,021	1,125	0,005
ПТІ, %	0,972	0,949	0,996	0,020
ГЧ, сек	0,942	0,863	1,028	0,181
Фібриноген, г/л	1,072	0,860	1,336	0,537

При цьому, дослідженням було констатовано й наявні невірогідні асоціації зі збільшеними ризиками летального наслідку при COVID-19 за результатами уніваріативного логістичного регресійного аналізу, як прямі – підвищення показників МНВ (ВШ = 3,542 [95,0 % ДІ 0,954–16,067], $p = 0,101$) та кількісних рівнів фібриногену (ВШ = 1,072 [95,0 % ДІ 0,954–1,336], $p = 0,537$), так і зворотні – отриманих значень ТЧ (ВШ = 0,942 [95,0 % ДІ 0,954–1,028], $p = 0,181$) – табл. 6.13.

За мультиваріативним аналізом визначення асоціацій характеристик згортальної системи крові за показниками коагулограми (на 5–7 добу) було підтверджено вірогідний вплив на збільшені ризики розвитку смерті при інфікуванні COVID-19 лише збільшених рівнів АЧТЧ (прямий вплив: ВШ = 1,063 [95,0 % ДІ 1,014–1,115], $p = 0,012$) та зниження (зворотній вплив) значень ПТІ (ВШ = 0,973 [95,0 % ДІ 0,949–0,998], $p = 0,037$) і протромбіну по Квіку (ВШ = 0,968 [95,0 % ДІ 0,938–0,999], $p = 0,041$) – табл. 6.14.

Таблиця 6.14

Асоціації характеристик коагулограми (2 забір: 5–7 доба) із ризиками летального наслідку обстежених хворих ОГ (зворотне виключення)

Показник	ВШ	ДІ		p
		-95,0 %	+95,0 %	
Протромбін по Квіку, %	0,968	0,938	0,999	0,041
АЧТЧ, сек	1,063	1,014	1,115	0,012
ПТІ, %	0,973	0,949	0,998	0,037

Оцінка параметрів коагулограми на момент госпіталізації та на 5–7 добу визначила, що збільшення АЧТЧ на 5–7 добу було достовірно асоційовано з вищою вірогідністю смерті на 6,3 %, а вищі значення ПТІ при госпіталізації та на 5–7 добу від її початку й протромбіну по Квіку на 5–7 добу достовірно підвищують вірогідність виживання відповідно на 4,0 і 2,7 та 3,2 % – рис. 6.6.

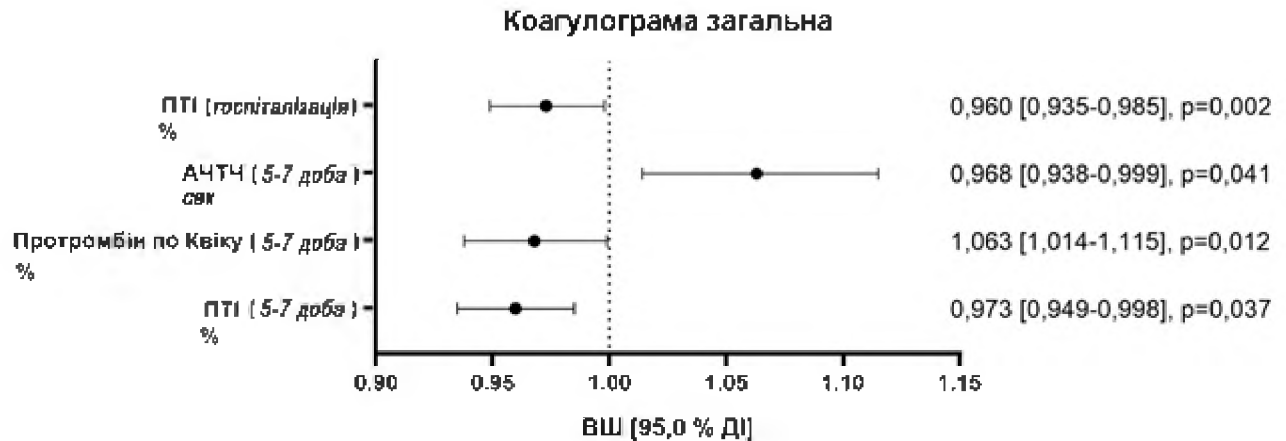


Рис. 6.6 Характеристики коагулограми (1 і 2 забір: при госпіталізації та на 5–7 добу), найбільш достовірно асоційовані з летальним результатом у хворих із COVID-19

Окрім цього, нами за результатами уніваріативного регресійного аналізу було вивчено асоціації ризиків розвитку смерті та характеристик згортальної системи крові за значеннями ТЕГ пацієнтів із коронавірусною інфекцією – табл. 6.15.

Таблиця 6.15

Асоціації характеристик ТЕГ із ризиками летального наслідку обстежених хворих ОГ (уніваріативний аналіз)

Показник	ВШ	ДІ		p
		-95,0 %	+95,0 %	
MRTG, мм/хв	1,110	1,004	1,227	0,041
TMRTG, хв	0,682	0,552	0,843	< 0,001
TG, мм/хв	0,998	0,995	1,001	0,139
MRL, мм/хв	1,111	0,977	1,263	0,107
TMRL, хв	0,953	0,915	0,993	0,020
L36, мм/хв	1,001	0,998	1,004	0,459
R, хв	0,937	0,770	1,141	0,518
K, хв	0,682	0,477	0,974	0,035

Продовж. табл. 6.15

A-Angle, °	1,077	1,029	1,126	0,001
MA, мм	1,017	0,988	1,047	0,248
PMA	2,848	0,457	17,738	0,262
G, d/sc	1,128	1,014	1,224	0,003
EPL, %	1,002	0,989	1,017	0,732
A, мм	1,008	0,992	1,025	0,327
CI	1,067	0,885	1,286	0,497
LY30, %	1,001	0,983	1,019	0,907
A30, мм	0,976	0,954	0,998	0,034
CL30, %	0,978	0,962	0,993	0,006
A60, мм	0,994	0,973	1,015	0,588
CL60, %	0,980	0,964	0,997	0,019
LY60, %	1,010	0,990	1,030	0,322
CLT, хв	0,977	0,950	1,006	0,114
TPI, сек	1,006	0,987	1,035	0,562
TMA, хв	0,954	0,907	1,003	0,067
E, d/sc	1,001	0,996	1,005	0,772
SP, хв	0,688	0,536	0,882	0,003
LTE, хв	0,993	0,985	1,001	0,074

Так, були отримані вірогідні прямі предикторні впливи (вказували на збільшені ризики) на можливий розвиток смерті при COVID-19 перевищення нормативних значень MRTG (ВШ = 1,110 [95,0 % ДІ 1,004–1,227], $p = 0,041$), A-Angle (ВШ = 1,077 [95,0 % ДІ 1,029–1,126], $p = 0,001$) та G (ВШ = 1,128 [95,0 % ДІ 1,014–1,224], $p = 0,003$) – табл. 6.15.

Визначалися й достовірні зворотні асоціації (більші можливості виживання при COVID-19) збільшених значень TMRTG (ВШ = 0,682 [95,0 % ДІ 0,552–0,843], $p < 0,001$) та TMRL (ВШ = 0,953 [95,0 % ДІ 0,915–

0,993], $p = 0,020$), показників К (ВШ = 0,682 [95,0 % ДІ 0,477–0,974], $p = 0,035$) й А30 (ВШ = 0,976 [95,0 % ДІ 0,954–0,998], $p = 0,034$) та CL30 (ВШ = 0,978 [95,0 % ДІ 0,962–0,993], $p = 0,006$) та характеристик CL60 (ВШ = 0,980 [95,0 % ДІ 0,964–0,997], $p = 0,019$) і SP (ВШ = 0,688 [95,0 % ДІ 0,536–0,882], $p = 0,003$) – табл. 6.15.

При цьому, за результатами уніваріативного логістичного регресійного аналізу було визначено й наявність невірогідних асоціацій показників ТЕГ із збільшеними ризиками смерті при захворюванні на COVID-19. Було встановлено прямі недостовірні асоціації з ризиками смерті при COVID-19 збільшених значень MRL (ВШ = 1,111 [95,0 % ДІ 0,977–1,263], $p = 0,107$), L36 (ВШ = 1,001 [95,0 % ДІ 0,998–1,004], $p = 0,459$), МА (ВШ = 1,017 [95,0 % ДІ 0,988–1,047], $p = 0,248$) та РМА (ВШ = 2,848 [95,0 % ДІ 0,457–17,738], $p = 0,262$), перевищенні нормативних показників EPL (ВШ = 1,002 [95,0 % ДІ 0,989–1,017], $p = 0,732$), А (ВШ = 1,008 [95,0 % ДІ 0,992–1,025], $p = 0,327$), СІ (ВШ = 1,067 [95,0 % ДІ 0,885–1,286], $p = 0,497$), LY30 (ВШ = 1,001 [95,0 % ДІ 0,983–1,019], $p = 0,907$) та LY60 (ВШ = 1,010 [95,0 % ДІ 0,990–1,030], $p = 0,322$) як і характеристик РІ (ВШ = 1,006 [95,0 % ДІ 0,987–1,035], $p = 0,562$) та Е (ВШ = 1,001 [95,0 % ДІ 0,996–1,005], $p = 0,772$) – табл. 6.16.

Окрім цього, визначалися й непрямі невірогідні асоціації характеристик ТЕГ з ризиками летального наслідку показників TG (ВШ = 0,998 [95,0 % ДІ 0,995–1,001], $p = 0,139$), R (ВШ = 0,937 [95,0 % ДІ 0,770–1,141], $p = 0,518$), А60 (ВШ = 0,994 [95,0 % ДІ 0,973–1,015], $p = 0,588$), CLT (ВШ = 0,977 [95,0 % ДІ 0,950–1,006], $p = 0,114$) та ТМА (ВШ = 0,954 [95,0 % ДІ 0,907–1,003], $p = 0,067$) й LTE (ВШ = 0,993 [95,0 % ДІ 0,985–1,001], $p = 0,074$) – табл. 6.15.

В свою чергу, за мультivarіативним аналізом були визначені вірогідні асоціації отриманих характеристик ТЕГ обстежених пацієнтів ОГ із підвищеними ризиками розвитку смерті при інфікуванні коронавірусною хворобою – табл. 6.16.

Таблиця 6.16

Асоціації характеристик ТЕГ із ризиками летального наслідку обстежених хворих ОГ (зворотне виключення)

Показник	ВШ	ДІ		<i>p</i>
		-95,0 %	+95,0 %	
R, хв	1,462	1,033	2,067	0,032
A-Angle, °	1,119	1,038	1,207	0,003
MA, мм	0,911	0,847	0,980	0,012
G, d/sc	1,442	1,115	1,864	0,005
LY30, %	0,959	0,921	0,999	0,045
CL30, %	0,963	0,932	0,994	0,021
A60, мм	1,037	1,000	1,076	0,050
LY60, %	1,032	0,997	1,069	0,073
TPI, сек	0,964	0,924	1,005	0,084
SP, хв	0,510	0,341	0,763	0,001

Констатовано прямі вірогідні асоціації (збільшені ризики) показників R (ВШ = 1,462 [95,0 % ДІ 1,033–2,067], $p = 0,032$), A-Angle (ВШ = 1,119 [95,0 % ДІ 1,038–1,207], $p = 0,003$), G (ВШ = 1,442 [95,0 % ДІ 1,115–1,864], $p = 0,005$) і A60 (ВШ = 1,037 [95,0 % ДІ 1,000–1,076], $p = 0,050$) й LY60 (ВШ = 1,032 [95,0 % ДІ 0,997–1,069], $p = 0,073$). Зафіксовано й зворотні (більші можливості виживання) достовірні асоціації: значень MA (ВШ = 0,911 [95,0 % ДІ 0,847–0,980], $p = 0,012$) і LY30 (ВШ = 0,959 [95,0 % ДІ 0,921–0,999], $p = 0,045$), показників CL30 (ВШ = 0,963 [95,0 % ДІ 0,932–0,994], $p = 0,021$) та TPI (ВШ = 0,964 [95,0 % ДІ 0,924–1,005], $p = 0,084$) й рівневих характеристик SP (ВШ = 0,510 [95,0 % ДІ 0,341–0,763], $p = 0,001$) – табл. 6.16.

За результатами мультиваріативного аналізу вірогідно констатовано, що вища вірогідність смерті асоційована з вищими значеннями R, G та A-Angle ТЕГ: відповідне збільшення шансів смерті на 46,2 % ($p = 0,032$), 44,2 %

($p = 0,005$) та 11,9 % ($p = 0,003$) – рис. 6.7.

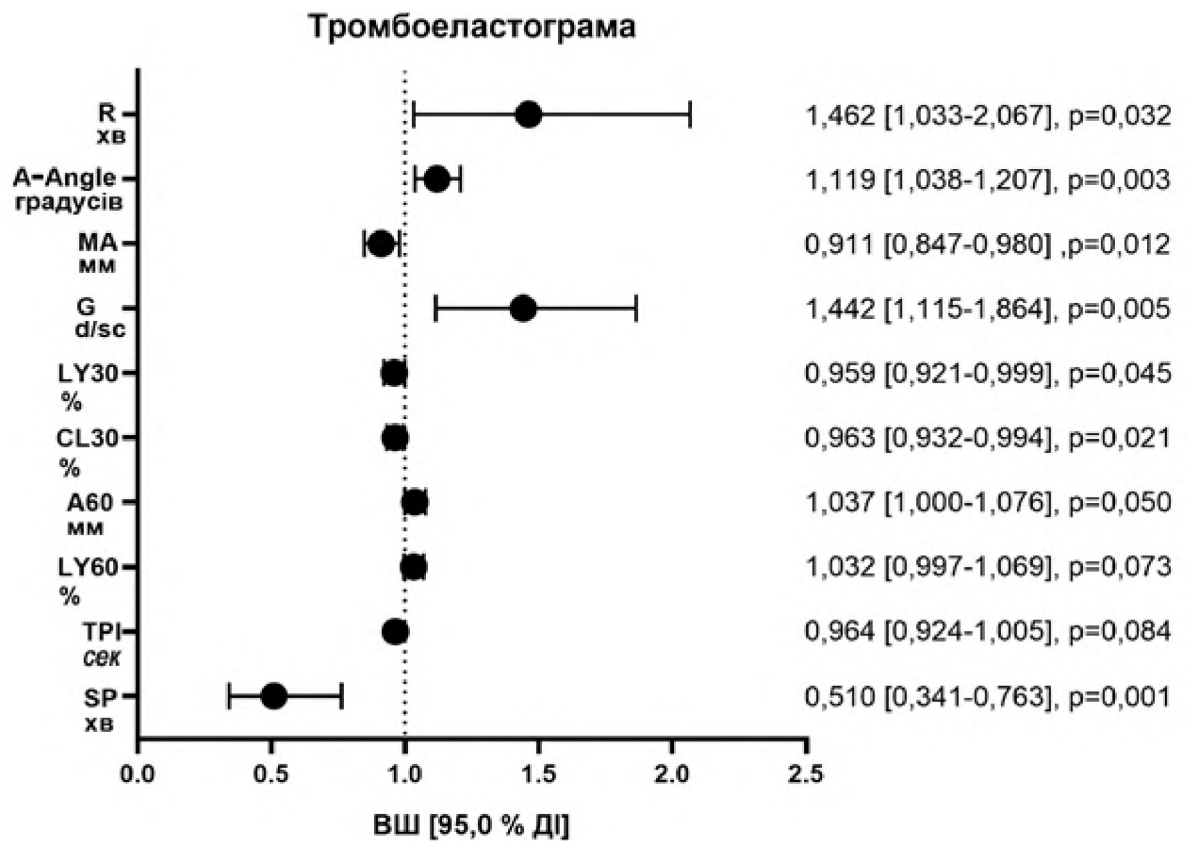


Рис. 6.7 Характеристики ТЕГ, найбільш достовірно асоційовані з летальним результатом у хворих із COVID-19

Було визначено, що при підвищенні A60 та LY60 відповідний показник збільшувався на 3,7 та 3,2 %. Вища вірогідність виживання асоційована з вищими значеннями MA (на 8,9 %, $p = 0,012$), LY30 (на 4,1 %, $p = 0,045$), CL30 (на 3,7 %, $p = 0,021$), TPI (на 3,6 %, $p = 0,084$) та SP (на 49,0 %, $p = 0,001$) – рис. 6.7.

6.2 Маркерні прогностичні властивості медико-анамнестичних, клініко-лабораторних та клініко-інструментальних характеристик хворих із COVID-19 щодо ризиків летального наслідку

В подальшому ми провели одночасний аналіз предикторних можливостей та маркерних властивостей медико-анамнестичних, клініко-

лабораторних та клініко-інструментальних характеристик хворих у відношенні збільшених ризиків летального наслідку. Першочергово ми визначили маркерні прогностичні можливості цих особливостей без урахування ТЕГ та побудували відповідну фінальну прогностичну модель – табл. 6.17.

Таблиця 6.17

Модель (без урахування ТЕГ) прогнозування ризиків розвитку летального наслідку обстежених хворих ОГ

Показник	β	ВШ	ДІ		p
			-95,0 %	+95,0 %	
Вік, років	0,040	1,040	0,983	1,102	0,0175
Сатурація, %	-0,028	0,973	0,939	1,008	0,0131
ССС	1,940	6,959	1,263	38,356	0,026
Гемоглобін (госпіталізація), г/л	-0,035	0,965	0,930	1,002	0,061
Лейкоцити (госпіталізація), $\times 10^9/\text{л}$	0,033	1,033	0,917	1,164	0,589
Лейкоцити (5–7 доба), $\times 10^9/\text{л}$	0,131	1,140	0,992	1,310	0,066
П/я (5–7 доба), %	0,112	1,118	1,030	1,213	0,007
Моноцити (5–7 доба), %	-0,133	0,876	0,765	1,002	0,054
Д-Дімер (госпіталізація), FEU, нг/мл	0,000	1,000	1,000	1,001	0,095
ПТІ (госпіталізація), %	-0,065	0,938	0,896	0,981	0,005
АЧТЧ (5–7 доба), сек	0,060	1,061	0,985	1,144	0,117
Константа	2,766	15,889	–	–	0,392

При цьому було отримано вірогідні предиктори, які визначають збільшені ризики розвитку летального наслідку в результаті захворювання на COVID-19, які й сформували нашу першу модель прогнозування летального

наслідку таких хворих. Так, прямі асоціації (визначали збільшені ризики розвитку смерті при COVID-19) було отримано у відношенні вікових характеристик ($\beta = 0,040$, ВШ = 1,040 [95,0 % ДІ 0,983–1,102], $p = 0,0175$), наявності супутньої патології ССС ($\beta = 1,940$, ВШ = 6,959 [95,0 % ДІ 1,263–38,356], $p = 0,026$) – табл. 6.17.

Окрім цього, вірогідні прямі асоціації обстежених хворих із COVID-19 було визначено щодо збільшених кількісних рівнів лейкоцитів при госпіталізації ($\beta = 0,033$, ВШ = 1,033 [95,0 % ДІ 0,917–1,164], $p = 0,589$) та на 5–7 добу після неї ($\beta = 0,131$, ВШ = 1,140 [95,0 % ДІ 0,992–1,310], $p = 0,066$) й п/я нейтрофілів на 5–7 добу з моменту госпіталізації ($\beta = 0,112$, ВШ = 1,118 [95,0 % ДІ 1,030–1,213], $p = 0,007$) та Д-Дімерів при госпіталізації ($\beta = 0,000$, ВШ = 1,000 [95,0 % ДІ 1,000–1,001], $p = 0,095$) й значень АЧТЧ на 5–7 добу від моменту госпіталізації ($\beta = 0,060$, ВШ = 1,061 [95,0 % ДІ 0,985–1,144], $p = 0,117$) – табл. 6.17.

Також, за отриманими нами результатами логістичного регресійного аналізу були визначені й зворотні асоціації щодо збільшених ризиків летального наслідку при захворюванні на COVID-19, які вказували на значно збільшені шанси на виживання хворих із COVID-19 при інфікуванні щодо збільшених рівнів сатурації осіб ОГ ($\beta = -0,028$, ВШ = 0,973 [95,0 % ДІ 0,939–1,008], $p = 0,0131$) та гемоглобіну на момент госпіталізації ($\beta = -0,035$, ВШ = 0,965 [95,0 % ДІ 0,930–1,002], $p = 0,061$), вищих кількісних рівнів моноцитів на 5–7 добу ($\beta = -0,133$, ВШ = 0,876 [95,0 % ДІ 0,765–1,002], $p = 0,054$) та показників ПТІ при госпіталізації ($\beta = -0,065$, ВШ = 0,938 [95,0 % ДІ 0,896–0,981], $p = 0,005$) – табл. 6.17.

Таким чином, за результатами аналізу було визначено збільшення шансів на летальний наслідок при захворюванні на COVID-19 при збільшенні вікових характеристик таких хворих (на 4,0 % на кожен рік збільшення віку), за наявності коморбідності COVID-19 із захворюваннями ССС (в 6,95 разів), при збільшенні кількісних рівнів лейкоцитів, отриманих на момент госпіталізації (на 3,3 %) та на 5–7 добу з моменту госпіталізації (на 14,0 %),

за збільшення вище референсних значень кількісних рівнів Д-Дімерів (на 0,001 %) та п/я нейтрофілів (на 11,8 %) і значень АЧТЧ (на 6,1 %) 5–7 добу від моменту госпіталізації. При цьому, більші шанси на виживання при COVID-19 мали ті пацієнти ОГ, які відзначали на момент госпіталізації вищі рівні сатурації (на 2,8 %) та гемоглобіну (на 3,5 %) і констатували вищі показники ПТІ (на 6,2 %) та мали більші кількісні рівні моноцитів на 5–7 добу з моменту госпіталізації (на 13,4 %) – табл. 6.17.

Розроблена модель прогнозування ризиків розвитку смерті при COVID-19 (без урахування результатів ТЕГ) відзначалася гарними класифікаційними якостями: оптимальне граничне значення моделі = $-3,5445$, за якого розроблена модель має 91,4 % чутливості та 81,9 % специфічності – рис. 6.8.

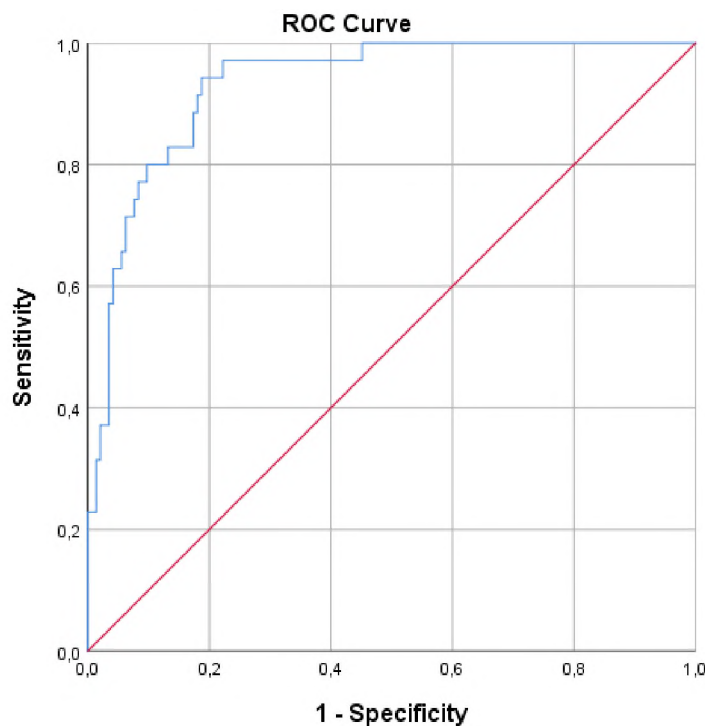


Рис. 6.8 ROC-крива моделі прогнозування розвитку летального результату у хворих із COVID-19 (AUC = 0,932 [95,0 % ДІ 0,894–0,971], $p < 0,001$)

В кінцевому результаті було розроблено модель прогнозування ризиків розвитку смерті при COVID-19, до якої було додано параметри ТЕГ, в результаті чого модель підвищила свої класифікаційні характеристики.

Так, при визначенні предикторних можливостей та маркерних властивостей медико-анамнестичних, клініко-лабораторних та клініко-інструментальних особливостей хворих щодо збільшених ризиків розвитку смерті, яка пов'язана із COVID-19 в подальшому ми провели одночасний аналіз усіх цих характеристик та отримали вірогідні асоціації цих показників, які й було винесено до відповідної прогностичної фінальної моделі прогнозування ризиків розвитку летального наслідку – табл. 6.18.

Таблиця 6.18

Модель (з урахуванням ТЕГ) прогнозування ризиків розвитку летального наслідку обстежених хворих ОГ

Показник	β	ВШ	ДІ		p
			-95,0 %	+95,0 %	
Вік, років	0,130	1,139	1,057	1,228	0,001
Гемоглобін (госпіталізація), г/л	0,001	0,939	0,904	0,976	0,939
Лейкоцити (госпіталізація), $\times 10^9/\text{л}$	0,025	1,144	1,017	1,286	1,144
П/я (5–7 доба), %	0,075	1,074	0,993	1,161	1,074
Моноцити (5–7 доба), %	0,014	0,829	0,714	0,962	0,829
Д-Дімер (госпіталізація), FEU, нг/мл	0,026	1,000	1,000	1,001	1,000
A-Angle, °	0,021	1,090	1,013	1,173	1,090
G, d/sc	0,001	1,509	1,186	1,920	1,509
LY60, %	0,060	1,036	0,999	1,075	1,036
TPI, сек	0,003	0,906	0,850	0,967	0,906
Константа	-8,305	–	0,037	–	

Визначено наявність прямих асоціацій, які вказували на збільшені шанси у відношенні розвитку летального наслідку COVID-19 при збільшенні віку пацієнтів ($\beta = 0,130$, ВШ = 1,139 [95,0 % ДІ 1,057–1,228], $p = 0,001$),

кількісних значень лейкоцитів ($\beta = 0,025$, ВШ = 1,144 [95,0 % ДІ 1,017–1,286], $p = 1,144$) й Д-Дімеру ($\beta = 0,026$, ВШ = 1,000 [95,0 % ДІ 1,000–1,001] на момент госпіталізації та п/я нейтрофілів на 5–7 добу від її початку ($\beta = 0,075$, ВШ = 1,074 [95,0 % ДІ 0,993–1,161], $p = 1,074$), $p = 1,000$), більших показників A-Angle ($\beta = 0,021$, ВШ = 1,090 [95,0 % ДІ 1,013–1,173], $p = 1,090$), G ($\beta = 0,001$, ВШ = 1,509 [95,0 % ДІ 1,186–1,920], $p = 1,509$) та LY60 ($\beta = 0,060$, ВШ = 1,036 [95,0 % ДІ 0,999–1,075], $p = 1,036$) – табл. 6.18.

Було констатовано наявність зворотних асоціацій певних характеристик, які збільшували шанси на виживання при захворюванні на COVID-19 більших рівнів гемоглобіну на момент госпіталізації ($\beta = 0,001$, ВШ = 0,939 [95,0 % ДІ 0,904–0,976], $p = 0,939$), моноцитів на 5–7 добу від її початку ($\beta = 0,014$, ВШ = 0,829 [95,0 % ДІ 0,714–0,962], $p = 0,829$) та значень ТРІ ($\beta = 0,003$, ВШ = 0,906 [95,0 % ДІ 0,850–0,967], $p = 0,906$) – табл. 6.18.

За отриманими асоціаціями розроблено модель прогнозування ризиків смерті при COVID-19 (з урахуванням показників ТЕГ) – рис. 6.9, яка має високі класифікаційні характеристики (оптимальне граничне значення = -1,6149; 97,1 % чутливості та 82,6 % специфічності – рис. 6.10).

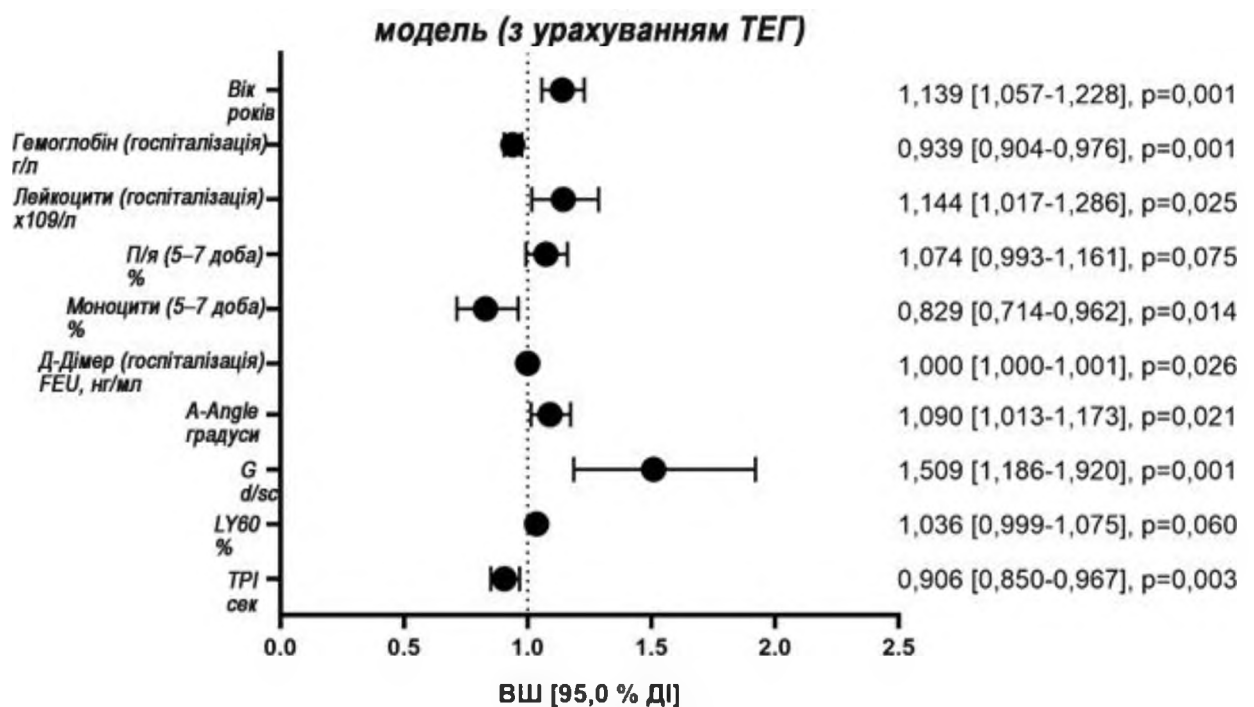


Рис. 6.9 Маркери прогнозування летального результату у хворих із COVID-19

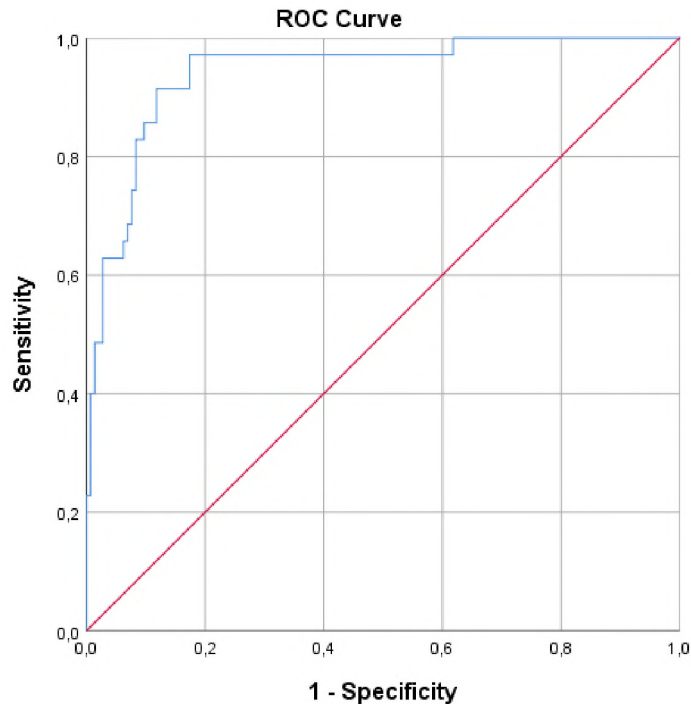


Рис. 6.10 ROC-крива моделі прогнозування розвитку летального результату у хворих із COVID-19 (AUC = 0,941 [95,0 % ДІ 0,890–0,982], $p < 0,001$)

Таким чином, при оцінці попередньо отриманих медико-анамнестичних, клініко-лабораторних та клініко-інструментальних показників в їх сукупності для формування фінальної прогностичної моделі визначення ризиків розвитку летального наслідку захворювання на COVID-19 було визначено, що вірогідність смерті при цьому захворюванні підвищується зі збільшенням показників віку, кількісних рівнів лейкоцитів на момент госпіталізації та п/я нейтрофілів на 5–7 добу від її початку, рівнів Д-Дімерів при госпіталізації та значень A-Angle, G та LY60 на момент госпіталізації відповідно на 13,9; 14,4; 7,4; 0,001; 9,0; 50,9 та 3,6 % – рис. 6.9.

При цьому, було констатовано, що підвищення вірогідності виживання при захворюванні на COVID-19 пов'язано зі збільшенням таких показників, як рівень гемоглобіну на момент госпіталізації, моноцитів на 5–7 добу від госпіталізації та значення TPI ТЕГ при госпіталізації відповідно на 6,1; 17,1 та 9,4 % – рис. 6.9.

6.3 Висновки до розділу 6

Таким чином, за результатами аналізу асоціацій медико-анамнестичних, клініко-лабораторних та клініко-інструментальних особливостей хворих із COVID-19 із ризиками розвитку летального наслідку було:

1. За уніваріативним регресійним аналізом вірогідно підтверджено наявність прямих предикторних впливів, які визначали збільшені ризики летального наслідку при інфікуванні на COVID-19 віку пацієнтів (ВШ = 1,045, $p = 0,004$) та тяжкого перебігу захворювання (ВШ = 13,750, $p = 0,012$) й коморбідності із хворобами серцево-судинної системи (ВШ = 2,735, $p = 0,009$) чи з наявним інфарктом (ВШ = 14,690, $p = 0,001$) та коагулопатіями (ВШ = 4,934, $p < 0,001$). Визначено вірогідні прямі впливи на збільшення ризиків розвитку смерті підвищених рівнів лейкоцитів (ВШ = 1,104, $p < 0,001$) і сегментоядерних (ВШ = 1,028, $p = 0,043$) та палочкоядерних (ВШ = 1,055, $p = 0,002$) нейтрофілів на момент госпіталізації.

2. Вірогідно констатовано підвищені ризики летального наслідку COVID-19 за уніваріативним впливом при збільшених рівнях лейкоцитів (ВШ = 1,119, $p = 0,010$) та палочкоядерних нейтрофілів (ВШ = 1,074, $p = 0,040$) й гемоглобіну (ВШ = 0,960, $p = 0,016$) на 5–7 добу від госпіталізації, як і значень інтерлейкін-6 (ВШ = 1,013, $p = 0,080$ – при госпіталізації та ВШ = 1,014, $p = 0,049$ – на 5–7 добу), прокальцитонін (ВШ = 1,186, $p = 0,081$ – при госпіталізації й ВШ = 1,224, $p = 0,054$ – на 5–7 добу), Д-Дімер (ВШ = 1,000, $p < 0,001$ – при госпіталізації й ВШ = 1,001, $p < 0,001$ – на 5–6 добу) й С-реактивного білку (ВШ = 1,009, $p < 0,001$ – при госпіталізації і ВШ = 1,010, $p < 0,001$ – на 5–6 добу). Зафіксовано вірогідні прямі впливи на ризики смерті збільшення значень міжнародного нормалізованого відношення (ВШ = 4,590, $p = 0,049$) при госпіталізації й активованого часткового тромбoplastинового часу (ВШ = 1,072, $p = 0,005$)

на 5–7 добу й показників MRTG (ВШ = 1,110, $p = 0,041$), A-Angle (ВШ = 1,077, $p = 0,001$) та G (ВШ = 1,128, $p = 0,003$).

3. За уніваріативним регресійним аналізом достовірно визначено збільшені шанси на виживання хворих при COVID-19 при менших рівнях еритроцитів (ВШ = 0,196, $p < 0,001$) та лімфоцитів (ВШ = 0,945, $p = 0,004$) і гемоглобіну (ВШ = 0,949, $p < 0,001$) та гематокриту (ВШ = 0,001, $p < 0,001$) при госпіталізації та рівнів протромбіну по Квіку (ВШ = 0,969, $p = 0,042$) й протромбінового індексу (ВШ = 0,972, $p = 0,020$) на 5–7 добу. Вірогідно констатовано більші шанси на виживання при більших значеннях часу досягнення максимальної швидкості генерації тромбу (ВШ = 0,682, $p < 0,001$) та лізису (ВШ = 0,953, $p = 0,020$), часу утворення згустку (ВШ = 0,682, $p = 0,035$), амплітуди на 30 хв (ВШ = 0,976, $p = 0,034$), ступеня зменшення площі під кривою на 30 (ВШ = 0,978, $p = 0,006$) і 60 (ВШ = 0,980, $p = 0,019$) хв і значень часу утворення перших фібринових ниток (ВШ = 0,688, $p = 0,003$).

4. За результатами мультиваріативного аналізу визначено вірогідні шанси на збільшення ризиків летального наслідку за підвищення віку хворих (ВШ = 1,059, $p = 0,003$) та тяжкого перебігу COVID-19 (ВШ = 12,697, $p = 0,020$) і коморбідності із захворюваннями серцево-судинної системи (ВШ = 2,184, $p = 0,054$) й інфарктами (ВШ = 10,631, $p = 0,006$); вищих рівнях лейкоцитів (ВШ = 1,070, $p = 0,022$) і палочкоядерних нейтрофілів (ВШ = 1,045, $p = 0,048$) при госпіталізації та лейкоцитів (ВШ = 1,111, $p = 0,009$) й сегментоядерних (ВШ = 1,038, $p = 0,068$) і палочкоядерних (ВШ = 1,082, $p = 0,019$) нейтрофілів на 5–7 добу. Достовірно констатовано більші шанси на летальний наслідок COVID-19 при збільшенні рівнів Д-Дімерів та С-реактивного білку при госпіталізації (відповідно ВШ = 1,001, $p < 0,001$ та ВШ = 1,007, $p = 0,016$); інтерлейкінів-6 (ВШ = 1,018, $p = 0,035$) і активованого часткового тромбoplastинового часу (ВШ = 1,063 [95,0 % ДІ 1,014–1,115], $p = 0,012$) на 5–7 добу, та значень часу реакції (ВШ = 1,462, $p = 0,032$), кута А (ВШ = 1,119, $p = 0,003$), максимальної еластичності

згустку (ВШ = 1,442, $p = 0,005$) і амплітуди (ВШ = 1,037, $p = 0,050$) та ступеня її зменшення (ВШ = 1,032, $p = 0,073$) на 60 хв.

5. Мультиваріативним аналізом вірогідно підтверджено більші шанси на виживання при COVID-19 при вищих рівнях сатурації (ВШ = 0,975, $p = 0,039$) та моноцитів (ВШ = 0,867, $p = 0,018$) при госпіталізації, протромбіну по Квіку (ВШ = 0,968, $p = 0,041$) на 5–7 добу й більших значеннях як при госпіталізації, так і на 5–7 добу гемоглобіну (відповідно ВШ = 0,961, $p = 0,001$ і ВШ = 0,963, $p = 0,002$) та протромбінового індексу (відповідно ВШ = 0,960, $p = 0,002$ й ВШ = 0,973, $p = 0,037$). Достовірно визначено більші шанси на видужання при більших значеннях максимальної амплітуди (ВШ = 0,911, $p = 0,012$) і ступеня її зменшення на 30 хв (ВШ = 0,959, $p = 0,045$), ступеня зменшення площі під кривою на 30 хв (ВШ = 0,963, $p = 0,021$) та швидкості формування згустку (ВШ = 0,964, $p = 0,084$) й часу утворення перших фібринових ниток (ВШ = 0,510, $p = 0,001$).

6. Вірогідно підтверджено збільшені шанси на летальний наслідок при COVID-19 за збільшення віку пацієнтів (на 5,9 % на 1 рік), при важкому стані (в 12,697 разів), захворюваннях серцево-судинної системи (в більш ніж 2 рази) й інфаркту міокарда (в більш ніж 10 разів), збільшенні на кожную одиницю рівнів лейкоцитів і палочкоядерних нейтрофілів та Д-Дімеру й С-реактивного білку (відповідно на 7,0; 4,5; 0,1 та 0,7 %) при госпіталізації та лейкоцитів і сегментоядерних і палочкоядерних нейтрофілів та інтерлейкінів-6 й значень активованого часткового тромбoplastинового часу (відповідно на 11,1; 3,8; 8,2 і 1,8 та 6,3 %) на 5 – 7 добу від моменту госпіталізації. Достовірно констатовано підвищення шансів смерті при COVID-19 за збільшенням на кожную одиницю значень часу ретракції, максимальної еластичності згустку та кута А (відповідно на 46,2; 44,2 і 11,9 %), як і показників амплітуди та ступеня її зменшення на 60 хв (відповідно на 3,7 та 3,2 %).

7. Достовірно визначено збільшені шанси на виживання при COVID-19

за збільшенням рівнів сатурації (на 2,5 % на кожен %), підвищенням на кожну одиницю значень гемоглобіну та моноцитів (відповідно на 3,9 та 13,3 %) при госпіталізації та на 5–7 добу (відповідно на 3,7 і 10,1 %), збільшенні значень протромбінового індексу при госпіталізації та на 5–7 добу й протромбіну по Квіку на 5–7 добу (відповідно на 4,0 і 2,7 та 3,2 %). Вірогідно доведено збільшення шансів на видужання при більших (на кожну одиницю) значеннях максимальної амплітуди (на 8,9 %) та ступеня її зменшення (на 4,1 %, $p = 0,045$) й зниження площі під кривою (на 3,7 %) на 30 хв; показників швидкості формування згустку (на 3,6 %) та часу утворення перших фібринових ниток (на 49,0 %).

7. Розроблено модель прогнозування ризиків розвитку смерті при COVID-19 (без урахування показників тромбоеластографії), яка має 91,4 % чутливості та 81,9 % специфічності. Вірогідно визначено прогностичну цінність та більші шанси на летальний наслідок збільшення віку пацієнтів (на 4,0 %: ВШ = 1,040, $p = 0,0175$) та лейкоцитів на момент госпіталізації (на 3,3 %: ВШ = 1,033, $p = 0,589$), Д-Дімерів (на 0,001 %: ВШ = 1,000, $p = 0,095$) та палочкоядерних нейтрофілів (на 11,8 %: ВШ = 1,118, $p = 0,007$) і лейкоцитів (на 14,0 %: ВШ = 1,140, $p = 0,066$) та значень активованого часткового тромбoplastинового часу (на 6,1 %: ВШ = 1,061, $p = 0,117$) на 5–7 добу й коморбідності з захворюваннями серцево-судинної системи (в 6,95 разів: ВШ = 6,959, $p = 0,026$). Достовірно констатовано гарні маркерні властивості, які збільшували шанси на виживання при COVID-19 вищих рівнів сатурації (на 2,8 %: ВШ = 0,973, $p = 0,0131$), гемоглобіну (на 3,5 %: ВШ = 0,965, $p = 0,061$) і протромбінового індексу (на 6,2 %: ВШ = 0,938, $p = 0,005$) при госпіталізації та рівнів моноцитів на 5–7 добу (на 13,4 %: ВШ = 0,876, $p = 0,054$).

8. Вирахувано прогностичну модель ризиків розвитку летального наслідку COVID-19, яка має 97,1 % чутливості та 82,6 % специфічності. Вірогідно визначено прогностичну цінність та гарні маркерні можливості щодо прогнозування збільшених ризиків смерті при COVID-19 збільшення

віку (на 13,9 %: ВШ = 1,139, $p = 0,001$), лейкоцитів (на 14,4 %: ВШ = 1,144, $p = 1,144$) і Д-Дімерів (на 0,001 %: ВШ = 1,000, $p = 1,000$) та значень A-Angle (на 9,0 %: ВШ = 1,090, $p = 1,090$), G (на 50,9 %: ВШ = 1,509, $p = 1,509$) та LY60 (на 3,6 %: ВШ = 1,036, $p = 1,036$) при госпіталізації та палочкоядерних нейтрофілів (на 7,4 %: ВШ = 1,074, $p = 1,074$) на 5–7 добу. Достовірно доведено маркерні властивості щодо прогнозування збільшення вірогідності виживання при COVID-19 при підвищенні гемоглобіну (на 6,1 %: ВШ = 0,939, $p = 0,939$) та ТРІ (на 9,4 %: ВШ = 0,906, $p = 0,906$) на момент госпіталізації й моноцитів (на 17,1 %: ВШ = 0,829, $p = 0,829$) на 5–7 добу.

За матеріалами розділу опубліковано:

[313] Andrusovych I. V. Predicting the risk of death in patients with COVID-19 infection. *Experimental and Clinical Medicine*. 2024. № 93 (2). 8 p. doi: 10.35339/ekm.2024.93.2.aiv, 10.5281/zenodo.12569086.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Коронавірусна хвороба виникла в кінці 2019 року та за досить короткий проміжок часу короткий час набула всесвітніх масштабів із надзвичайними рівнями захворюваності та смертності.

Хоча більшість пацієнтів із COVID-19 має переважне ураження респіраторного тракту, у певної когорти спостерігається більш важкий перебіг захворювання із розвитком системного ураження, яке характеризується резистентною лихоманкою, гострим ураженням легень та ТГРС, шоком та подальшою поліорганною недостатністю, що й було підтверджено результатами нашої роботи.

Серед суттєвого різноманіття клінічної симптоматики особливо відмічають надзвичайно високий рівень порушень гемокоагуляції та тромбоемболічних ускладнень. При цьому, поєднання дифузного внутрішньосудинного згортання із формуванням тромбозів судин великого калібру також пов'язують із розвитком поліорганної недостатності. Щонайменше в чверті пацієнтів із COVID-19 визначаються порушення коагуляції, які клінічно маніфестують у вигляді ВТЕ.

Наше дослідження стосувалося визначенню можливостей підвищення ефективності прогнозування ризиків розвитку летального наслідку шляхом ранньої діагностики тромботичних ускладнень та корекції лікування шляхом комплексного підходу до оцінки клініко-лабораторних даних, стану про- та антикоагулянтної системи гемостазу та результатів ТЕГ та проводилося на кафедрі інфекційних і дитячих інфекційних хвороб, паразитології, фтизіатрії та пульмонології ХНМУ й на базі КНП «Обласна дитяча клінічна інфекційна лікарня» ХОР у період 2020–2024 рр. Виконання необхідного переліку лабораторних та інструментальних методів проводилося на базі КНП «Обласна дитяча клінічна інфекційна лікарня» ХОР та на базі лабораторного комплексу Харківського обласного центру служби крові й медичної

лабораторії «Аналітика».

Основною метою нашого дослідження постало: підвищити ефективність прогнозування ризиків розвитку летального наслідку шляхом ранньої діагностики тромботичних ускладнень та корекції лікування шляхом комплексного підходу до оцінки клініко-лабораторних даних, стану про- та антикоагулянтної системи гемостазу та результатів тромбоеластографії.

Проведене дослідження було виконано згідно з існуючими міжнародними та вітчизняними біоетичними нормами та правилами: Нюрнберзький кодекс етичних принципів проведення експериментів на людях, Гельсінська декларація, міжнародне керівництво по етиці біомедичних досліджень, Конвенція Ради Європи про права людини та біомедицину, Бельмонтський звіт, положення ВООЗ та Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародний кодекс медичної етики, наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та інш., які стосуються проведення клінічних досліджень за участю людини. Усі обстежені були проінформовані щодо їх добровільної участі в дослідженні й конфіденційності отриманої від них інформації та мали повну письмову інформацію щодо основної мети та завдань проведеного дослідження, його тривалості та суті. Обстежені брали участь у дослідженні цілковито за власним бажанням (підтверджується особистим підписанням відповідної інформованої згоди).

Згідно з визначеною метою та завданнями дослідження виконувалося в 5 послідовних етапів: перший – обробка та аналіз сучасних світових і вітчизняних літературних джерел щодо проблематики дослідження, другий – формування основних елементів дизайну дослідження, третій – формування досліджуваних груп, четвертий – проведення медико-анамнестичного та лабораторно-інструментального дослідження з виконанням медико-статистичного аналізу отриманих даних, п'ятий – визначення кореляційних взаємозалежностей і діагностичного та прогностичного значення показників згортання крові та ТЕГ у хворих на основі даних клініко-лабораторного та клініко-інструментального дослідження.

Для проведення дослідження були наявними всі необхідні умови (клінічна база, юридично оформлені договори про співробітництво та інш.). Відповідно до визначеної мети та завдань дослідження і розробленого дизайну було застосовано валідні і загальноприйняті методи: бібліосемантичний, історичний, системного підходу та аналізу, про- та ретроспективний, медико-анамнестичні, лабораторні, інструментальні, математичного моделювання та медико-статистичні.

Було обстежено 179 пацієнтів із COVID-19 20–88 років, які проходили лікування на базі КНП «Обласна дитяча клінічна інфекційна лікарня» ХОР у період 2020–2021 рр. (ОГ) та 42 осіб ГП (практично здорові особи, які є донорами крові на базі лабораторного комплексу Харківського обласного центру служби крові), рандомізованих за віком та статтю. Групи дослідження формувалися з урахуванням критеріїв залучення та вилучення.

Критеріями залучення до ОГ були: повноліття (досягнення 18 років); наявність COVID-19; згода на участь у дослідженні, особистий підпис в інформованій згоді, дотримання всіх приписів і настанов.

Критеріями вилучення з ОГ були: неповноліття (не досягнення 18 років); відсутність інфекції COVID-19; наявність тяжкої та декомпенсованої соматичної та онкологічної патології, ВІЛ-інфекція, психічні розлади, порушення прокоагулянтної та проагрегантної активності й розладів системи згортання крові, період вагітності, грудного вигодовування, хронічний алкоголізм та/або зловживання психоактивними речовинами.; незгода на участь у дослідженні та відмова від власноручного підпису в інформованій згоді й незгода на дотримання всіх приписів і настанов.

Критеріями залучення до ГП були: повноліття (досягнення 18 років), нормальний фізичний, психоемоційний та фізіологічний стан; згода на участь у дослідженні, власноручний підпис в інформованій згоді й дотримання всіх приписів і настанов.

Критеріями вилучення з ГП були: неповноліття (не досягнення 18 років); наявність тяжкої та декомпенсованої соматичної та онкологічної

патології, ВІЛ-інфекція, психічні розлади, порушення прокоагулянтної та проагрегантної активності й розладів системи згортання крові, період вагітності, грудного вигодовування, хронічний алкоголізм та/або зловживання психоактивними речовинами; незгода на участь у дослідженні та відмова від власноручного підпису в інформованій згоді й незгода на дотримання всіх приписів і настанов.

Для виконання дослідження було реалізовано комплекс клініко-лабораторного та клініко-інструментального дослідження й медико-анамнестичного обстеження з медико-статистичним аналізом отриманих результатів. Серед обстежених осіб було визначено та порівняно між собою медико-анамнестичні дані (віко-статеві особливості, розподіл за ступенями тяжкості COVID-19, наявністю супутньої патології, анамнез життя та захворювання та інш.), клініко-лабораторні характеристики (*клінічний аналіз крові* (визначення кількісного складу гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, значень кольорового показнику, гематокриту, ШЗЕ), *клінічний аналіз сечі* (щільність та кислотність, реакція, біохімічний склад, кількісний склад білку, глюкози, білірубінів, уробіліногену, кетонових тіл, нітритів, мікроскопія осаду, наявність епітелію та слизу, еритроцитів, лейкоцитів, циліндрів (гіалінові, зернисті, воскоподібні), солей, бактерій, паразитів, грибків), *біохімічне дослідження крові* (визначення показників глюкози крові, значень ІЛ-6, рівня активації системи згортання крові та наявності внутрішньосудинного згортання (значення Д-Дімеру, ПКТ, СРБ), параметрів функціональної активності печінки (рівні АЛТ, АСТ, ЛФ, загального білірубину та його фракцій, а-амілази, креатиніну, мочевины), коагулограма (значення МНВ, протромбіну по Квіку, АЧТЧ, ПТІ, ТЧ, фібриногену), *ІФА та ПЛР* (діагностування наявності коронавірусної хвороби) та клініко-інструментальні показники (визначення *стану дихальної системи* (ЧД, сатурація) та *функціонального стану ССС* (САТ, ДАТ, ЧСС, АТ, пульсові характеристики), визначення *антропометричних характеристик* (зріст, маса

тіла) та *температури тіла*, проведення *ЕКГ* (встановлення характеристик ритму, наявності порушень провідності й реполяризації та проявів гіпертрофії й кардіосклерозу), *КТ* і *рентгенографія органів грудної порожнини* (підтвердження наявності та локалізації пневмонії), *ТЕГ* (визначення рівнів MRTG, TMRTG, TG, MRL, TMRL, L36, R, K, a-Angle, MA, PMA, G, EPL, A, CI, LY30, A30, CL30, A60, CL60, LY60, CLT, TPI, TMA, E, SP, LTE)). Окрім цього було проаналізовано лікувальну тактику ведення пацієнтів із коронавірусною інфекцією та вплив застосовуваного лікування на аналізуємі клінічні, медико-анамнестичні та лабораторно-інструментальні характеристики таких хворих. Задля цього було проведено декілька лабораторно-інструментальних досліджень для визначення динаміки вивчаємих характеристик на фоні проведеного лікування.

На основі отриманих даних було вірогідно визначено переважання вікових характеристик хворих на коронавірусну хворобу порівняно з групою порівняння (відповідно $58,7 \pm 13,9$ і $45,4 \pm 15,5$ років) та значні порушення функціонального стану їх серцево-судинної (відповідно пульс: $91,01 \pm 13,44$ і $71,1 \pm 6,52$ уд/хв, $p < 0,001$ та систолічний артеріальний тиск: $127,9 \pm 15,19$ й $119,9 \pm 8,37$ мм рт. ст., $p = 0,001$) і дихальної (сатурація $76,0 \pm 11,6$ та $97,9 \pm 1,52$ %, $p < 0,001$) системи та перевагу тяжкого перебігу захворювання ($52,0$ %) й значних рівнів летальності ($19,6$ %). Дані визначення співпадають з результатами проведених інших досліджень [22, 42], які вказали що серед основних факторів ризику, які впливають на погіршення перебігу COVID-19 є старший вік, чоловіча стать та супутня патологія.

Було констатовано високу поширеність супутньої патології (ССС – $40,2$ %, ЦД2Т – $22,3$ %, захворювань дихальної системи – $20,7$ %) та значну вірогідну ($p < 0,001$) обтяженість COVID-19 двобічною ($91,1$ %) та одnobічною ($8,4$ %) пневмонією порівняно з її відсутністю ($0,6$ %) й коагулопатіями (тромбози, ТЕЛА, кровотечі) – $19,0$ %. Наявність важкої вірусної пневмонії при COVID-19 була підтверджена й низкою інших досліджень [21, 118–126].

Значну поширеність супутньої патології у хворих на COVID-19 було зафіксовано й в інших проведених дослідженнях. Так, за результатами досліджень [147–159] було визначено, що більш важкий перебіг COVID-19 асоційований із наявністю коморбідних захворювань, а ризику госпіталізації у хворих із бронхіальною астмою вище в 1,5 рази, із хронічною хворобою нирок та ЦД2Т – відповідно в 4 та 3 рази [41]. Було вказано, що за наявності супутньої гіпертензії ризик смертності збільшується в 1,7–3,5 разів [22], а за наявності ожиріння I-II ступеню – в 3 рази [41].

Pranata et al. [44] вказали на значну поширеність у таких хворих серцево-судинної та цереброваскулярної патології: гіпертонія достовірно асоціюється із сумарними негативними наслідками COVID-19 ($OR = 2,11$ [95,0 % ДІ 1,85–2,40], $p < 0,001$). Інше дослідження [43] вказало, що гіпертензія достовірно ($p < 0,001$) асоційована із збільшеною смертністю ($OR = 2,21$ [95,0 % ДІ 1,74–2,81]; важким перебігом COVID-19: $OR = 2,04$ [95,0 % ДІ 1,67–2,47], $p < 0,001$; розвитком ГРДС: $OR = 1,64$ [95,0 % ДІ 1,11–2,43], $p < 0,001$; потребою в переведенні до відділення інтенсивної терапії: $OR = 2,11$ [95,0 % ДІ 1,34–3,33], $p < 0,001$ та прогресуванням інфекції: $OR = 3,01$ [95,0 % ДІ 1,51–5,99], $p < 0,001$).

Проблема коморбідної патології та її роль в тяжкості перебігу COVID-19 підтверджується й даними Zhou et al. [42], які показали, що у пацієнтів із середнім та середньо-важким перебігом COVID-19 найбільш часта супутня патологія включала в себе ожиріння (42,0 % [95,0 % ДІ 34–49]), гіпертензію (40,0 % [95,0 % ДІ]) та ЦД2Т (17,0 % [95,0 % ДІ 15–20]).

Було зафіксовано вірогідні зміни характеристик клінічного аналізу крові хворих порівняно з групою порівняння у відповідь на інфікування: відповідно кількості лейкоцитів ($10,7 \pm 7,32$ і $5,9 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), тромбоцитів ($226,1 \pm 90,6$ і $270,9 \pm 26,5 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), лімфоцитів ($20,24 \pm 12,43$ й $7,90 \pm 2,4$ %, $p < 0,001$) і ШЗЕ ($25,4 \pm 14,9$ й $2,50 \pm 1,44$ мм/год, $p < 0,001$). На зміни в показниках клінічного та біохімічного аналізів крові таких хворих вказували й інші дослідження. Так, вчені [8, 171, 172]

визначили, що даний стан супроводжується лімфопенією та активацією й дисфункцією лімфоцитів, порушеннями функціонування гранулоцитів та моноцитів, високими рівнями цитокінів, а також збільшенням імуноглобуліну G (IgG) та загальної кількості антитіл [172, 173]. Було вказано, що лімфопенія є патогномонічною ознакою COVID-19 та предиктором тяжких випадків захворювання [174, 175]. Також, вчені вказали, що при COVID-19 змінюється й кількісний склад гранулоцитів та моноцитів, а рівні нейтрофілів та співвідношення їх з лімфоцитами значно перевищують нормативні та є важливими індикаторами тяжких випадків захворювання й негативного клінічного прогнозу [192]. Ще на початку захворювання, в Ухані спостерігалися значно вищі їх рівні у хворих з тяжким перебігом захворювання (у 38,0 %) зі зниженням відсотків еозинофілів, базофілів та моноцитів [192].

Окрім цього, у таких пацієнтів відзначають помітне зниження CD4⁺, CD8⁺, NK та В-клітин [7, 176, 177], а зниження лімфоцитів у важких випадках захворювання констатують до 20,0 % від норми [178]. В свою чергу, інші дослідження підтверджують й активацію Т-клітин при COVID-19 [3, 186–188], активацію CD8⁺ порівняно з CD4⁺ [189], високі рівні IFN- γ , ФНП- α та IL-2 [189] та експресією CD69, CD38 та CD44 на CD4⁺ та CD8⁺ клітинах [190, 191].

За результатами дослідження було з'ясовано достовірні порушення біохімічних показників крові при інфікуванні COVID-19 порівняно з групою порівняння, які характеризували значні зниження функціональних можливостей печінки (її дезінтоксикаційної активності та синтетичної функції): відповідно АЛТ ($38,2 \pm 25,9$ і $35,4 \pm 3,69$ од/л, $p = 0,481$) та АСТ ($39,8 \pm 12,6$ і $35,7 \pm 2,53$ од/л, $p = 0,040$), загального ($16,7 \pm 6,00$ і $12,5 \pm 2,44$ мкмоль/л, $p < 0,001$) та прямого ($4,63 \pm 2,09$ й $2,86 \pm 1,13$ мкмоль/л, $p < 0,001$) й непрямого ($7,50 \pm 3,26$ і $9,85 \pm 3,00$ мкмоль/л, $p < 0,001$) білірубіну, лужної фосфатази ($78,2 \pm 18,9$ і $64,12 \pm 12,89$ од/л, $p < 0,001$), креатиніну ($86,5 \pm 31,9$ і $68,5 \pm 14,9$ мкмоль/л) і сечовини ($8,65 \pm 4,23$ й $4,53 \pm 1,30$ мкмоль/л).

Констатовано вірогідні ($p < 0,001$) суттєві переважання концентрації глюкози при інфекції SARS-CoV ($7,40 \pm 3,42$ ммоль/л) порівняно з групою порівняння ($4,78 \pm 0,65$ ммоль/л) та значні ризики розвитку цитокінового шторму за чотириразовим перевищенням нормативних значень рівнів IL-6 ($24,56 \pm 22,9$ пг/мл).

Перевищення АЛТ та АСТ при COVID-19 довели й інші вчені [8], які визначили, що у 43,0 % хворих констатується порушення нормального функціонування печінки та збільшення рівнів АЛТ та/або АСТ. Численні інші дослідження підтверджують значно збільшену продукцію цитокінів при COVID-19, які в найбільш тяжких випадках відзначають різке збільшення IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору, колонієстимулюючого фактору гранулоцитів-макрофагів, IFN-індукованого білку-10, моноцитарного хемотаксичного білку 1, білку запалення макрофагів-1 α , IFN- γ і TNF- α [7], що визначають розвиток «цитокінового шторму» [193–197]. Зокрема, IL-1 β , IL-6 та IL-10 є трьома цитокінами, кількісні рівні яких визначають найвище збільшення в тяжких випадках захворювання [198]. Окрім них, значно збільшуються й рівні IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α та IFN- γ у важких та критичних випадках захворювання на COVID-19 [199].

У дослідженні також було зафіксовано вагомі перевищення референсних значень рівнів гострофазових показників: Д-Дімеру ($873,3 \pm 1776,4$ нг/мл), ПКТ ($0,17 \pm 0,95$ нг/мл) і СРБ ($54,6 \pm 72,4$ мг/л), визначаючи значні ураження легеневої тканини та активацію системи згортання крові й високі ризики розвитку значного сепсису хворих. За порушеннями показників коагулограми хворих підтверджено високі ризики розвитку кровотеч (МНВ $1,71 \pm 0,22$ мкг FEO/мл і АЧТЧ $32,2 \pm 8,41$ сек)) та значні ризики розвитку коагулопатії (протромбін по Квіку й ПТІ відповідно $83,6 \pm 11,5$ і $79,8 \pm 16,5$ %) та наявність значних розладів системи згортання крові (ТЧ $19,9 \pm 19,3$ сек і фібриноген $5,76 \pm 1,55$ г/л). Порушення коагуляції були описані ще у перших пацієнтів з Уханю [19]. Так, з 99 госпіталізованих

у 6,0 % було підвищення АЧТЧ, 5,0 % мали підвищення протромбіну, у 36,0 % виявили підвищення Д-Дімеру [19]. Відмічалися також значні підвищення СРБ, ІЛ-6, ШЗЕ [19], ФНП- α та ІЛ-1 тощо [20]. Інші дослідження серед факторів, асоційованих із смертністю, визначали підвищення рівнів Д-Дімеру на етапі госпіталізації вище 1,0 нг/мл, збільшення протромбіну, ІЛ-6 та тропоніну [19, 241]. Вказане підвищення Д-Дімеру (більше 1,0 мг/л) було достовірно асоційовано зі збільшенням шансу смертності: ВШ = 18,42 [95,0 % ДІ 2,64–128,55], $p = 0,003$ [19, 20]. В свою чергу, у померлих пацієнтів середні концентрації Д-Дімеру становили 2,12 (0,77–5,27) мг/л, порівняно із 0,61 (0,35–1,29) мг/л у тих, що вижили [20, 27], а пацієнти із рівнями Д-Дімеру вище 0,5 мг/л мали вищий показник смертності, ніж пацієнти із рівнями менше за 0,5 мг/л [19].

Вірогідно визначено порушення згортальної системи хворих із COVID-19 порівняно з групою порівняння: збільшену тромботичну активність (відповідно MRTG $8,46 \pm 3,49$ і $10,2 \pm 4,2$ мм/хв, $p = 0,005$ та TG $591,9 \pm 145,4$ і $669,7 \pm 207,0$ мм/хв, $p = 0,005$), зниження лізисної активності (відповідно MRL $2,93 \pm 2,61$ і $5,54 \pm 2,70$ мм/хв, $p < 0,001$), порушення плазмової ланки гемокоагуляції з проявами гіперкоагуляції (відповідно R $6,74 \pm 2,01$ і $7,87 \pm 4,21$ хв, $p = 0,011$) та зниження еластичності сформованого згустку (відповідно PMA $0,03 \pm 0,17$ й $0,33 \pm 1,10$, $p = 0,002$ та G $6,34 \pm 4,25$ і $8,95 \pm 6,41$ d/sc, $p = 0,002$).

Порушення згортальної системи крові при COVID-19 доводить мета-аналіз McVane et al. [82], які визначають кумулятивну частоту коагуляційних змін у таких пацієнтів на рівні 2,0–69,0 %: підвищення рівнів Д-Дімеру в 42,0 %, пролонгація ПТЧ чи активованого тромбопластинового часу в 28,0 % та тромбоцитопенія в 20,0 % випадків.

Окрім цього, дослідженням вірогідно ($p < 0,001$) доведено ефективність застосованого лікування за відновленням характеристик клінічного аналізу крові: на 5–7 добу збільшення кількісного складу еритроцитів (на $0,06 \times 10^{12}/л$) і с/я нейтрофілів (на 3,9 %) та значень гемоглобіну (на 0,3) і

гематокриту (на 0,01). Достовірно констатовано збільшення кількості лейкоцитів (на $0,2 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,008$) і тромбоцитів (на $12,9 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$) й зменшення кількості п/я нейтрофілів (на 0,96 %, $p < 0,001$) та лімфоцитів (на 1,0 %, $p = 0,001$).

Було визначено подальше (на 10–12 добу) вірогідне відновлення характеристик клінічного аналізу крові: збільшення значень гемоглобіну (на 3,7 г/л, $p = 0,001$) та кількісного складу п/я нейтрофілів (на 1,62 %, $p = 0,004$), лімфоцитів (на 2,66 %, $p < 0,001$) і моноцитів (на 4,2 %, $p < 0,001$) та зменшення кількості с/я нейтрофілів (на 6,1 %, $p < 0,001$). На 15–18 добу достовірно зафіксовано збільшення кількісного складу еритроцитів (на $0,44 \times 10^{12}/\text{л}$, $p = 0,010$), с/я нейтрофілів (на 5,7 %, $p < 0,001$) і тромбоцитів (на $16,4 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,005$) та значень гемоглобіну (на 4,5 г/л, $p < 0,001$) і гематокриту (на 0,03, $p < 0,001$) й зменшення кількості п/я нейтрофілів (на 1,11 %, $p = 0,035$) та лімфоцитів (на 1,65 %, $p = 0,032$) й швидкості зсідання еритроцитів (на 3,0 мм/год; $p = 0,007$).

Було зафіксовано вірогідну ($p < 0,001$) динаміку відновлення рівнів Д-Дімерів хворих із коронавірусною інфекцією на фоні застосованого лікування (на 9–10 добу зниження на 166,3 FEU, нг/мл і на 12–15 – на 376,7 FEU, нг/мл) і ПКТ (на 6–7 добу – на 0,04 нг/мл, $p = 0,006$ нг/мл, на 10–11 і 12–15 добу – на 0,01 нг/мл, $p < 0,001$ і $p = 0,027$). На 10–12 добу від госпіталізації достовірно ($p < 0,001$) визначено зниження кількісних рівнів прямої фракції білірубіну (на 0,68 мкмоль/л) і ЛФ (на 13,4 од/л) та підвищення – непрямої фракції білірубіну (на 0,01 мкмоль/л) й α -амілази (на 4,0 од/л).

При цьому, достовірно було підтверджено поступове відновлення функціонування згортальної системи крові за динамкою показників коагулограми на фоні застосованої терапії як на 5–7 добу госпіталізації (підвищення значень МНВ на 0,04 мкг FEO/мл, $p = 0,038$ і протромбіну по Квіку – на 2,5 %, $p = 0,005$ та зниження показників АЧТЧ на 1,7 сек, $p = 0,017$, ТЧ – на 3,6 сек, $p = 0,009$ і рівнів фібриногену – на 0,31 г/л,

$p = 0,006$), так і вірогідно ($p < 0,001$) на 10–12 добу (підвищення ТЧ – на 1,6 сек і зниження показників МНВ – на 0,06 мкг FEO/мл, протромбіну по Квіку – на 5,9 %, АЧТЧ – на 3,7 сек, ПТІ – на 3,5 % і рівнів фібриногену – на 0,63 г/л).

Також, вірогідно ($p < 0,001$) визначено поступове зниження тромботичної активності хворих із інфекцією SARS-CoV-2 на 5–7 добу від госпіталізації на фоні застосованої терапії за зниженням значень MRTG (на 2,5 мм/хв) та TMRTG (на 0,6 хв), TG (на 163,3 мм/хв), MRL (на 0,46 мм/хв) та TMRL (на 4,58 хв) й L36 (на 39,8 мм/хв). Достовірно ($p < 0,001$) зафіксовано покращення активності плазмової ланки гемокоагуляції та зниження активності тромбоутворення у відповідь на лікування за підвищенням R (на 0,53 хв) і K (на 0,36 хв, $p = 0,029$), G (на 1,97 d/sc) й зниженням значень A-Angle (на $7,2^\circ$), MA (на 7,6 мм), показників A (на 13,3 мм) та CI (на 0,47) й показників A30 (на 11,01 мм) і A60 (на 11,14 мм) хв.

При цьому, дослідження дало змогу вірогідно визначити слабкої сили кореляційні взаємозалежності показників запальної системної реакції пацієнтів із COVID-19 з характеристиками ТЕГ, які констатували можливі підвищення рівнів IL-6, отриманих як при госпіталізації (за умови збільшення значень A: $\rho = 0,157$, $p = 0,035$ і TMRTG: $\rho = -0,162$, $p = 0,030$) та зменшення показників PMA: $\rho = -0,192$; $p = 0,010$ і EPL: $\rho = -0,190$; $p = 0,011$), так і на 5–7 добу (при збільшенні TG: $\rho = 0,173$, $p = 0,021$, A-Angle: $\rho = 0,156$, $p = 0,038$, A: $\rho = 0,308$, $p = 0,001$ та A30 $\rho = 0,176$, $p = 0,018$, CL30: $\rho = 0,189$, $p = 0,011$, TPI: $\rho = 0,205$, $p = 0,006$ та E: $\rho = 0,167$, $p = 0,025$ й зменшенні показників TMRTG: $\rho = -0,175$, $p = 0,019$, L36: $\rho = -0,159$, $p = 0,033$, EPL: $\rho = -0,269$, $p = 0,001$ та LY30: $\rho = -0,239$, $p = 0,001$ і LY60: $\rho = -0,152$, $p = 0,042$); кількісних значень Д-Дімерів на момент госпіталізації (при підвищенні PMA: $\rho = 0,161$, $p = 0,031$ та EPL: $\rho = 0,207$, $p = 0,005$ і зменшенні TMRTG: $\rho = -0,181$, $p = 0,016$, TMRL: $\rho = -0,242$, $p = 0,001$, R: $\rho = -0,190$, $p = 0,011$, MA: $\rho = -0,191$, $p = 0,010$, G: $\rho = -0,226$, $p = 0,002$, A: $\rho = -0,147$, $p = 0,049$ та A30: $\rho = -0,218$, $p = 0,003$, CL30: $\rho = -0,193$, $p = 0,009$

і CL60: $\rho = -0,219$, $p = 0,003$, CLT: $\rho = -0,284$, $p = 0,001$ та TMA: $\rho = -0,198$, $p = 0,008$) і на 5–6 добу (при збільшенні значень G: $\rho = 0,152$, $p = 0,042$, EPL: $\rho = 0,268$, $p = 0,001$ та LY30: $\rho = 0,150$, $p = 0,045$ і зниженні TMRTG: $\rho = -0,232$, $p = 0,002$, TG: $\rho = -0,185$, $p = 0,013$, TMRL: $\rho = -0,291$, $p = 0,001$, R: **середньої сили**, $\rho = -0,312$, $p = 0,001$, MA: $\rho = -0,184$, $p = 0,014$, G: $\rho = -0,239$, $p = 0,001$, A: $\rho = -0,164$, $p = 0,028$ й A30: $\rho = -0,197$, $p = 0,008$, CL30: $\rho = -0,191$, $p = 0,010$ і CL60: $\rho = -0,211$, $p = 0,005$, CLT: $\rho = -0,197$, $p = 0,008$ та SP: $\rho = -0,215$, $p = 0,004$).

За слабкими кореляційними взаємозалежностями достовірно було констатовано можливі підвищення значень СРБ пацієнтів із COVID-19, як на момент госпіталізації (при збільшенні показників A-Angle: $\rho = 0,155$, $p = 0,038$ та EPL: $\rho = 0,177$, $p = 0,018$ та зниженні TMRTG: **середньої сили**, $\rho = -0,343$, $p = 0,001$, TMRL: **середньої сили**, $\rho = -0,307$, $p = 0,001$, R: $\rho = -0,258$, $p = 0,001$, K: $\rho = -0,157$, $p = 0,036$ та A: $\rho = -0,164$, $p = 0,028$ й A30: $\rho = -0,200$, $p = 0,007$, CL30: $\rho = -0,167$, $p = 0,025$ і CL60: $\rho = -0,153$, $p = 0,041$, CLT: $\rho = -0,148$, $p = 0,048$, TMA: $\rho = -0,182$, $p = 0,015$ і SP: $\rho = -0,230$, $p = 0,002$) так і на 5–6 добу (при збільшенні значень A-Angle: $\rho = 0,191$, $p = 0,011$ і TPI: $\rho = 0,187$, $p = 0,012$ та зниженні TMRTG: **середньої сили**, $\rho = -0,312$, $p = 0,001$, TMRL: $\rho = -0,231$, $p = 0,002$, R: $\rho = -0,177$, $p = 0,017$ та K: $\rho = -0,190$, $p = 0,011$ й CL60: $\rho = -0,155$, $p = 0,038$). Вірогідно встановлено можливі підвищення рівнів ПКТ при госпіталізації за умови зниження значень CLT ($\rho = -0,165$, $p = 0,027$) та на 5–7 добу при зменшенні показників TMRL ($\rho = -0,180$, $p = 0,016$), LY60 ($\rho = -0,149$, $p = 0,046$), CLT ($\rho = -0,171$, $p = 0,022$) та LTE ($\rho = -0,232$, $p = 0,002$).

Достовірно було зафіксовано слабкі кореляційні взаємозалежності характеристик коагулограми хворих із COVID-19 з показниками ТЕГ, які вказували на можливі підвищення кількісних рівнів МНВ, отриманих на момент госпіталізації (при збільшенні значень MRL: $\rho = 0,240$, $p = 0,001$, L36: $\rho = 0,255$, $p = 0,001$, A-Angle: $\rho = 0,148$, $p = 0,048$, EPL: $\rho = 0,173$, $p = 0,021$ та LY30: $\rho = 0,191$, $p = 0,010$ і LY60: $\rho = 0,272$, $p = 0,001$) та на 5–7

добу (за умови підвищення показників MRTG: $\rho = 0,140$, $p = 0,061$ і TMRTG: $\rho = 0,011$, $p = 0,884$, TG: $\rho = 0,029$, $p = 0,698$, TMRL: $\rho = 0,003$, $p = 0,963$, R: $\rho = 0,139$, $p = 0,063$, G: $\rho = 0,013$, $p = 0,863$, EPL: $\rho = 0,048$, $p = 0,523$, LY30: $\rho = 0,115$, $p = 0,126$, CLT: $\rho = 0,066$, $p = 0,379$, TPI: $\rho = 0,062$, $p = 0,407$ і SP: $\rho = 0,052$, $p = 0,487$ та зменшення значень MA: $\rho = -0,029$, $p = 0,696$, PMA: $\rho = -0,047$, $p = 0,530$, A: $\rho = -0,133$, $p = 0,076$, CI: $\rho = -0,088$, $p = 0,240$, A30: $\rho = -0,140$, $p = 0,062$, A60: $\rho = -0,087$, $p = 0,245$ і CL60: $\rho = -0,128$, $p = 0,089$, TMA: $\rho = -0,136$, $p = 0,070$, E: $\rho = -0,118$, $p = 0,115$ та LTE: $\rho = -0,110$, $p = 0,143$). За слабкими кореляційними взаємозв'язками пацієнтів із COVID-19 визначено достовірні можливості збільшення кількісних рівнів ПТІ, отриманих на момент госпіталізації (при підвищенні значень TMRTG: $\rho = 0,153$, $p = 0,041$, TMRL: $\rho = 0,170$, $p = 0,023$, K: $\rho = 0,160$, $p = 0,032$, A30: $\rho = 0,224$, $p = 0,003$ і A60: $\rho = 0,176$, $p = 0,019$, CL30: $\rho = 0,284$, $p = 0,001$ й CL60: $\rho = 0,312$, $p = 0,001$, TMA: $\rho = 0,246$, $p = 0,001$ та LTE: $\rho = 0,186$, $p = 0,013$ та зменшенні показників MRL: $\rho = -0,228$, $p = 0,002$, L36: $\rho = -0,159$, $p = 0,033$, A-Angle: $\rho = -0,157$, $p = 0,035$, EPL: $\rho = -0,204$, $p = 0,006$, LY30: $\rho = -0,175$, $p = 0,019$ і LY60: $\rho = -0,240$, $p = 0,001$) та на 5–7 добу (при збільшенні K: $\rho = 0,234$, $p = 0,002$, A30: $\rho = 0,170$, $p = 0,023$, CL30: $\rho = 0,211$, $p = 0,004$ і CL60: $\rho = 0,195$, $p = 0,009$ та TMA: $\rho = 0,196$, $p = 0,008$ й зниженні MRTG: $\rho = -0,239$, $p = 0,001$, MRL: $\rho = -0,212$, $p = 0,004$, L36: $\rho = -0,179$, $p = 0,016$, A-Angle: $\rho = -0,208$, $p = 0,005$ і LY60: $\rho = -0,161$, $p = 0,032$).

Вірогідно визначено слабкі кореляційні взаємозалежності пацієнтів із коронавірусною інфекцією між показниками ТЕГ та значеннями ТЧ, отриманими при госпіталізації (констатували достовірні можливості їх збільшення при підвищенні TMRTG: $\rho = 0,265$, $p = 0,001$, TMRL: $\rho = 0,224$, $p = 0,003$, R: $\rho = 0,280$, $p = 0,001$, G: $\rho = 0,165$, $p = 0,027$, A30: $\rho = 0,180$, $p = 0,016$, CL30: $\rho = 0,241$, $p = 0,001$ і CL60: $\rho = 0,215$, $p = 0,004$, CLT: **середньої сили**, $\rho = 0,306$, $p = 0,001$ та SP: $\rho = 0,178$, $p = 0,017$ й зменшенні EPL: $\rho = -0,191$, $p = 0,011$) й на 5–7 добу (за умови збільшення рівнів

TMRTG: $\rho = 0,273$, $p = 0,001$, MRL: $\rho = 0,165$, $p = 0,028$, TMRL: $\rho = 0,211$, $p = 0,005$, R: $\rho = 0,223$, $p = 0,003$, G: $\rho = 0,152$, $p = 0,042$, A60: $\rho = 0,151$, $p = 0,044$, CL30: $\rho = 0,193$, $p = 0,010$ і CL60: $\rho = 0,263$, $p = 0,001$, CLT: $\rho = 0,300$, $p = 0,001$ та SP: $\rho = 0,179$, $p = 0,017$ й зниження EPL: $\rho = -0,178$, $p = 0,017$ й E: $\rho = -0,209$, $p = 0,005$). Достовірно зафіксовано за слабкими кореляційними взаємозалежностями можливості підвищення кількісних значень АЧТЧ хворих із COVID-19, отриманих як на момент госпіталізації (при збільшенні показників PMA: $\rho = 0,198$, $p = 0,008$ і EPL: $\rho = 0,163$, $p = 0,030$ та зменшенні значень TMRTG: $\rho = -0,241$, $p = 0,001$, TMRL: $\rho = -0,249$, $p = 0,001$, R: $\rho = -0,169$, $p = 0,024$, MA: $\rho = -0,153$, $p = 0,041$, G: $\rho = -0,191$, $p = 0,011$, A30: $\rho = -0,218$, $p = 0,003$ і A60: $\rho = -0,247$, $p = 0,001$, CL30: $\rho = -0,184$, $p = 0,014$ і CL60: $\rho = -0,357$, $p = 0,001$, CLT: $\rho = -0,178$, $p = 0,017$, TMA: $\rho = -0,290$, $p = 0,001$ та SP: $\rho = -0,165$, $p = 0,027$), так і на 5–7 добу (при підвищенні рівнів PMA: $\rho = 0,181$, $p = 0,015$ та EPL: $\rho = 0,197$, $p = 0,008$ і зниженні значень TMRTG: $\rho = -0,201$, $p = 0,007$, TMRL: $\rho = -0,237$, $p = 0,001$, MA: $\rho = -0,167$, $p = 0,026$, G: $\rho = -0,174$, $p = 0,020$, A30: $\rho = -0,231$, $p = 0,002$, CL30: $\rho = -0,187$, $p = 0,012$ і CL60: $\rho = -0,283$, $p = 0,001$, CLT: $\rho = -0,217$, $p = 0,003$ та TMA: $\rho = -0,240$, $p = 0,001$).

Достовірно констатовано вірогідні кореляційні взаємозалежності хворих із COVID-19 між рівнями протромбіну по Квіку, які визначали можливі їх підвищення при збільшенні рівнів ТРІ ($\rho = -0,165$, $p = 0,028$), отриманими при госпіталізації та підвищенні показників К ($\rho = 0,230$, $p = 0,002$) і зниженні значень A-Angle ($\rho = -0,194$, $p = 0,009$) та ТРІ ($\rho = -0,180$, $p = 0,016$) на 5–7 добу. Вірогідно встановлено за слабкими кореляціями можливості підвищення кількісних рівнів фібриногену на момент госпіталізації за умови зниження значень LY60 ($\rho = -0,171$, $p = 0,022$) та на 5–7 добу при збільшенні CI ($\rho = 0,157$, $p = 0,036$) та E ($\rho = 0,187$, $p = 0,012$) й A-Angle ($\rho = 0,173$, $p = 0,020$) та зменшенні LY60 ($\rho = -0,166$, $p = 0,026$).

Окрім цього, за уніваріативним регресійним аналізом вірогідно

підтверджено наявність прямих предикторних впливів, які визначали збільшені ризики летального наслідку при COVID-19 віку пацієнтів (ВШ = 1,045, $p = 0,004$) та тяжкого перебігу захворювання (ВШ = 13,750, $p = 0,012$) й коморбідності із хворобами ССС (ВШ = 2,735, $p = 0,009$) чи з наявним інфарктом (ВШ = 14,690, $p = 0,001$) та коагулопатіями (ВШ = 4,934, $p < 0,001$). Визначено вірогідні прямі впливи на збільшення ризиків розвитку смерті підвищених рівнів лейкоцитів (ВШ = 1,104, $p < 0,001$) і с/я (ВШ = 1,028, $p = 0,043$) та п/я (ВШ = 1,055, $p = 0,002$) нейтрофілів на момент госпіталізації.

Було вірогідно констатовано підвищені ризики летального наслідку COVID-19 за уніваріативним впливом при збільшених рівнях лейкоцитів (ВШ = 1,119, $p = 0,010$) та п/я нейтрофілів (ВШ = 1,074, $p = 0,040$) й гемоглобіну (ВШ = 0,960, $p = 0,016$) на 5–7 добу від госпіталізації, як і значень ІЛ-6 (ВШ = 1,013, $p = 0,080$ – при госпіталізації та ВШ = 1,014, $p = 0,049$ – на 5–7 добу), ПКТ (ВШ = 1,186, $p = 0,081$ – при госпіталізації й ВШ = 1,224, $p = 0,054$ – на 5–7 добу), Д-Дімерів (ВШ = 1,000, $p < 0,001$ – при госпіталізації й ВШ = 1,001, $p < 0,001$ – на 5–6 добу) й СРБ (ВШ = 1,009, $p < 0,001$ – при госпіталізації і ВШ = 1,010, $p < 0,001$ – на 5–6 добу). Зафіксовано вірогідні прямі впливи на ризики смерті при збільшенні значень МНВ (ВШ = 4,590, $p = 0,049$) при госпіталізації й АЧТЧ (ВШ = 1,072, $p = 0,005$) на 5–7 добу й показників MRTG (ВШ = 1,110, $p = 0,041$), A-Angle (ВШ = 1,077, $p = 0,001$) та G (ВШ = 1,128, $p = 0,003$).

За уніваріативним регресійним аналізом достовірно було визначено збільшені шанси на виживання хворих при COVID-19 при менших рівнях еритроцитів (ВШ = 0,196, $p < 0,001$) та лімфоцитів (ВШ = 0,945, $p = 0,004$) і гемоглобіну (ВШ = 0,949, $p < 0,001$) та гематокриту (ВШ = 0,001, $p < 0,001$) при госпіталізації та рівнів протромбіну по Квіку (ВШ = 0,969, $p = 0,042$) й ПТТ (ВШ = 0,972, $p = 0,020$) на 5–7 добу. Вірогідно констатовано більші шанси на виживання при більших значеннях ТМRTG (ВШ = 0,682, $p < 0,001$) та MRL (ВШ = 0,953, $p = 0,020$), К (ВШ = 0,682, $p = 0,035$), A30 (ВШ = 0,976,

$p = 0,034$), CL30 (ВШ = 0,978, $p = 0,006$) і CL30 (ВШ = 0,980, $p = 0,019$) хв і значень SP (ВШ = 0,688, $p = 0,003$).

За результатами мультиваріативного аналізу визначено вірогідні шанси на збільшення ризиків летального наслідку за підвищення віку хворих (ВШ = 1,059, $p = 0,003$) та тяжкого перебігу COVID-19 (ВШ = 12,697, $p = 0,020$) і коморбідності із захворюваннями ССС (ВШ = 2,184, $p = 0,054$) й інфарктами (ВШ = 10,631, $p = 0,006$); вищих рівнях лейкоцитів (ВШ = 1,070, $p = 0,022$) і п/я нейтрофілів (ВШ = 1,045, $p = 0,048$) при госпіталізації та лейкоцитів (ВШ = 1,111, $p = 0,009$) й с/я (ВШ = 1,038, $p = 0,068$) і п/я (ВШ = 1,082, $p = 0,019$) нейтрофілів на 5–7 добу. Достовірно констатовано більші шанси на летальний наслідок COVID-19 при збільшенні рівнів Д-Дімерів та СРБ при госпіталізації (відповідно ВШ = 1,001, $p < 0,001$ та ВШ = 1,007, $p = 0,016$); IL-6 (ВШ = 1,018, $p = 0,035$) і АТЧТ (ВШ = 1,063 [95,0 % ДІ 1,014–1,115], $p = 0,012$) на 5–7 добу, та значень R (ВШ = 1,462, $p = 0,032$), A-Angle (ВШ = 1,119, $p = 0,003$), G (ВШ = 1,442, $p = 0,005$) і A (ВШ = 1,037, $p = 0,050$) та A60 (ВШ = 1,032, $p = 0,073$).

Мультиваріативним аналізом вірогідно підтверджено більші шанси на виживання при COVID-19 при вищих рівнях сатурації (ВШ = 0,975, $p = 0,039$) та моноцитів (ВШ = 0,867, $p = 0,018$) при госпіталізації, протромбіну по Квіку (ВШ = 0,968, $p = 0,041$) на 5–7 добу й більших значеннях як при госпіталізації, так і на 5–7 добу гемоглобіну (відповідно ВШ = 0,961, $p = 0,001$ і ВШ = 0,963, $p = 0,002$) та ПТІ (відповідно ВШ = 0,960, $p = 0,002$ й ВШ = 0,973, $p = 0,037$). Достовірно визначено більші шанси на видужання при більших значеннях МА (ВШ = 0,911, $p = 0,012$) і LY30 (ВШ = 0,959, $p = 0,045$), CL30 (ВШ = 0,963, $p = 0,021$) та K (ВШ = 0,964, $p = 0,084$) й SP (ВШ = 0,510, $p = 0,001$).

Вірогідно підтверджено збільшені шанси на летальний наслідок при COVID-19 за збільшення віку пацієнтів (на 5,9 % на 1 рік), при важкому стані (в 12,697 разів), захворюваннях ССС (в більш ніж 2 рази) й інфаркту міокарда (в більш ніж 10 разів), збільшенні на кожен одиницю рівнів

лейкоцитів і п/я нейтрофілів та Д-Дімеру й СРБ (відповідно на 7,0; 4,5; 0,1 та 0,7 %) при госпіталізації та лейкоцитів і с/я та п/я нейтрофілів та ІЛ-6 й значень АЧТЧ (відповідно на 11,1; 3,8; 8,2 і 1,8 та 6,3 %) на 5 – 7 добу від моменту госпіталізації. Достовірно констатовано підвищення шансів смерті при COVID-19 за збільшенням на кожен одиницю значень R, G та A-Angle (відповідно на 46,2; 44,2 і 11,9 %), як і показників A та LY60 (відповідно на 3,7 та 3,2 %).

Достовірно визначено збільшені шанси на виживання при COVID-19 за збільшенням рівнів сатурації (на 2,5 % на кожен %), підвищенням на кожен одиницю значень гемоглобіну та моноцитів (відповідно на 3,9 та 13,3 %) при госпіталізації та на 5–7 добу (відповідно на 3,7 і 10,1 %), збільшенні значень ПТІ при госпіталізації та на 5–7 добу й протромбіну по Квіку на 5–7 добу (відповідно на 4,0 і 2,7 та 3,2 %). Вірогідно доведено збільшення шансів на видужання при більших (на кожен одиницю) значеннях МА (на 8,9 %) та LY30 (на 4,1 %, $p = 0,045$) й CL30 (на 3,7 %); показників ТРІ (на 3,6 %) та SP (на 49,0 %).

Розроблено модель прогнозування ризиків розвитку смерті при COVID-19 (без урахування показників ТЕГ), яка має 91,4 % чутливості та 81,9 % специфічності. Вірогідно визначено прогностичну цінність та більші шанси на летальний наслідок збільшення віку пацієнтів (на 4,0 %: ВШ = 1,040, $p = 0,0175$) та лейкоцитів на момент госпіталізації (на 3,3 %: ВШ = 1,033, $p = 0,589$), Д-Дімерів (на 0,001 %: ВШ = 1,000, $p = 0,095$) та п/я нейтрофілів (на 11,8 %: ВШ = 1,118, $p = 0,007$) і лейкоцитів (на 14,0 %: ВШ = 1,140, $p = 0,066$) та значень АЧТЧ (на 6,1 %: ВШ = 1,061, $p = 0,117$) на 5–7 добу й коморбідності з захворюваннями ССС (в 6,95 разів: ВШ = 6,959, $p = 0,026$). Достовірно констатовано гарні маркерні властивості, які збільшували шанси на виживання при COVID-19 вищих рівнів сатурації (на 2,8 %: ВШ = 0,973, $p = 0,0131$), гемоглобіну (на 3,5 %: ВШ = 0,965, $p = 0,061$) і ПТІ (на 6,2 %: ВШ = 0,938, $p = 0,005$) при госпіталізації та рівнів моноцитів на 5–7 добу (на 13,4 %: ВШ = 0,876, $p = 0,054$).

Вирахувано прогностичну модель ризиків розвитку летального наслідку COVID-19, яка має 97,1 % чутливості та 82,6 % специфічності. Вірогідно визначено прогностичну цінність та гарні маркерні можливості щодо прогнозування збільшених ризиків смерті при COVID-19 збільшення віку (на 13,9 %: ВШ = 1,139, $p = 0,001$), лейкоцитів (на 14,4 %: ВШ = 1,144, $p = 1,144$) і Д-Дімерів (на 0,001 %: ВШ = 1,000, $p = 1,000$) та значень A-Angle (на 9,0 %: ВШ = 1,090, $p = 1,090$), G (на 50,9 %: ВШ = 1,509, $p = 1,509$) та LY60 (на 3,6 %: ВШ = 1,036, $p = 1,036$) при госпіталізації та п/я нейтрофілів (на 7,4 %: ВШ = 1,074, $p = 1,074$) на 5–7 добу. Достовірно доведено маркерні властивості щодо прогнозування збільшення вірогідності виживання при COVID-19 при підвищенні гемоглобіну (на 6,1 %: ВШ = 0,939, $p = 0,939$) та ТРІ (на 9,4 %: ВШ = 0,906, $p = 0,906$) на момент госпіталізації й моноцитів (на 17,1 %: ВШ = 0,829, $p = 0,829$) на 5–7 добу.

Схожі результати щодо прогнозування ризиків летального наслідку було отримано й в інших дослідженнях. Так, Connors et al. [19] вказали, що збільшення рівнів Д-Дімеру асоційовано із підвищенням смертності, а швидке зниження фібриногену – з розвитком ДВЗ. Згідно даних Franchini et al. [27] підвищення концентрації Д-Дімеру більше 1 мг/л асоційовано із збільшенням ризику смерті в 18 [95,0 % ДІ 2,6–128,6] разів. Зміни вказаних факторів системи згортання крові пов'язані також із тривалістю госпіталізації, потребою в механічній вентиляції, наявністю суперінфекції, іммобілізацією [20] тощо [19]. Miesbach et al. [23] в своєму огляді наголошують на прогностичних можливостях ПТЧ. Так, показники ПТЧ серед пацієнтів із COVID-19 пневмонією важкого та менш важкого перебігу: становили відповідно 12,2 сек [11,2–13,4] та 10,7 с [9,8–12,1] ($p = 0,012$). Було визначено, що медіанний ПТЧ був вищий у пацієнтів із COVID-19, які померли, ніж у тих, що вижили – відповідно 15,5 с [14,4–16,3] та 13,6 сек [13,0–14,3] [27].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, яке полягає в підвищенні ефективності прогнозування ризиків розвитку летального наслідку шляхом ранньої діагностики тромботичних ускладнень та корекції лікування шляхом комплексного підходу до оцінки клініко-лабораторних даних, стану про- та антикоагулянтної системи гемостазу та результатів тромбоеластографії.

1. У більшості досліджених хворих (51,96 %) спостерігався тяжкий перебіг COVID-19 з летальністю, що склала 19,56 %, зумовлений ознаками гострої дихальної недостатності (сатурація $76,0 \pm 0,87$ %) та асоційований із виникненням двобічної пневмонії (91,1 %), а також супутньою патологією в вигляді хронічних захворювань з боку серцево-судинної (40,22 %), дихальної (20,67 %) систем, цукрового діабету 2-го типу (22,35 %), віком понад 49 років (75,42 %).

2. У хворих на COVID-19 виявлено підвищення вмісту інтерлейкіну-6 ($24,56 \pm 1,71$ пг/мл; $p < 0,001$), Д-Дімеру ($873,3 \pm 132,77$ нг/мл; $p < 0,001$), С-реактивного білку ($54,6 \pm 5,41$; $p < 0,001$) та значну тенденцію до підвищення вмісту прокальцитоніну ($0,53 \pm 0,18$; $p > 0,05$) в сироватці крові.

3. Аналіз показників коагулограми дав змогу встановити підвищення в плазмі крові пацієнтів із COVID-19 вмісту фібриногену ($5,76 \pm 0,12$ г/л; $p < 0,001$), збільшення активованого часткового тромбoplastинового часу ($32,2 \pm 0,63$ сек; $p < 0,05$), зниження протромбінового індексу ($79,8 \pm 1,23$ %, $p < 0,01$) порівняно зі значеннями у групі порівняння, що свідчить про наявність у них розладів з боку системи згортання крові. Крім того, в хворих відзначено виражену тенденцію до підвищення міжнародного нормалізованого відношення ($1,71 \pm 0,02$ мкг FEO/мл; $p > 0,05$), зниження протромбіну за Квіком ($83,6 \pm 0,86$ %; $p > 0,05$), підвищення тромбінового часу ($19,9 \pm 1,44$ сек; $p > 0,05$).

4. За результатами тромбоеластографії в хворих на COVID-19 виявлено

зниження максимальної швидкості утворення ($8,46 \pm 0,26$ мм/хв; $p < 0,02$) і загальної генерації ($591,9 \pm 10,87$ мм/хв; $p < 0,05$) тромбу, зниження максимальної швидкості ($2,93 \pm 0,2$ мм/хв; $p < 0,001$) та підвищення часу досягнення максимальної швидкості ($26,29 \pm 0,85$ хв; $p < 0,02$) лізису, зниження максимальної еластичності згустку ($6,34 \pm 0,32$ d/sc; $p < 0,02$), що свідчить про збільшення тромботичної та зменшення лізисної активності, та, відповідно про наявність гіперкоагуляції.

5. Встановлено численні кореляційні зв'язки між значеннями тромбоеластографії та показниками запалення й коагулограми, зокрема між TMRTG та вмістом у сироватці крові С-реактивного білку ($\rho = -0,343$; $p < 0,001$), тромбінового часу ($\rho = 0,265$; $p < 0,05$), активованого часткового тромбoplastинового часу ($\rho = -0,241$; $p < 0,01$), між TMRL та вмістом С-реактивного білку ($\rho = -0,307$; $p < 0,001$), Д-Дімеру ($\rho = -0,242$; $p < 0,001$), активованого часткового тромбoplastинового часу ($\rho = -0,249$; $p < 0,001$), тромбінового часу ($\rho = 0,224$; $p < 0,01$), між R та вмістом С-реактивного білку ($\rho = -0,258$; $p < 0,01$), тромбінового часу ($\rho = 0,280$; $p < 0,001$), між A та вмістом у сироватці крові інтерлейкіну-6 ($\rho = 0,308$; $p < 0,001$), міжнародним нормалізованим відношенням ($\rho = -0,216$; $p < 0,01$), між CL60 та вмістом Д-Дімеру ($\rho = -0,219$; $p < 0,01$), активованим частковим тромбoplastиновим часом ($\rho = -0,357$; $p < 0,001$), протромбіновим індексом ($\rho = 0,312$; $p < 0,001$), міжнародним нормалізованим відношенням ($\rho = -0,298$; $p < 0,001$), між CLT та вмістом Д-Дімеру ($\rho = -0,284$; $p < 0,001$), тромбіновим часом ($\rho = 0,306$; $p < 0,001$), що підтверджує вплив різних патогенетичних ланок інфекційного процесу при інфекції, спричиненій SARS-CoV-2, одна на одну.

6. Визначено прогностичне значення щодо летального наслідку хвороби віку пацієнта, коморбідності з захворюваннями серцево-судинної системи, загальної кількості лейкоцитів у периферичній крові на момент госпіталізації, вмісту Д-Дімеру в плазмі крові, загальної кількості лейкоцитів та відносної кількості палочкоядерних нейтрофілів, активованого часткового тромбoplastинового часу на 5–7-у добу від початку лікування, на підставі

чого було розроблено модель прогнозування ризику розвитку летального наслідку при COVID-19 (без урахування показників тромбоеластографії). Вищий рівень сатурації (на 2,8 %), гемоглобіну (на 3,5 %) і протромбінового індексу (на 6,2 %) під час госпіталізації та підвищення відносної кількості моноцитів у периферичній крові на 5–7-у добу від початку лікування (на 13,4 %) збільшують шанси на виживання пацієнтів із COVID-19.

7. Визначено прогностичну цінність щодо виникнення летального наслідку при COVID-19 віку пацієнта, кількості лейкоцитів у периферичній крові, вмісту Д-Дімеру та значень A-Angle, G, LY60 на момент надходження до стаціонару та відносної кількості палочкоядерних нейтрофілів на 5–7-у добу від початку лікування, на підставі чого було розроблено фінальну прогностичну модель ризиків розвитку летального наслідку при COVID-19 (з урахуванням тромбоеластографії), яка має 97,1 % чутливості та 82,6 % специфічності. Більш високі значення вмісту гемоглобіну та ТРІ на момент госпіталізації та відносної кількості моноцитів на 5–7-у добу від початку лікування збільшують шанси на виживання при COVID-19.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Проводити визначення у хворих із COVID-19 середнього та тяжкого ступеня тяжкості загальної кількості лейкоцитів, вмісту гемоглобіну в периферичній крові, протромбінового індексу на момент госпіталізації, вмісту Д-Дімеру в плазмі крові, загальної кількості лейкоцитів, відносної кількості палочкоядерних нейтрофілів, відносної кількості моноцитів в периферичній крові, активованого часткового тромбoplastинового часу на 5–7-у добу від початку лікування з урахуванням віку та наявності в них супутніх захворювань серцево-судинної системи як предикторів виникнення несприятливого наслідку хвороби. Підвищення загальної кількості лейкоцитів, відносної кількості палочкоядерних нейтрофілів, вмісту Д-Дімеру в плазмі крові, активованого часткового тромбoplastинового часу та, навпаки, зниження протромбінового індексу, відносної кількості моноцитів в периферичній крові є прогностичними ознаками несприятливого наслідку хвороби.

2. Для підвищення точності прогнозування летального наслідку у хворих із COVID-19 тяжкого ступеня тяжкості поряд із загальним аналізом крові (загальна кількість лейкоцитів у периферичній крові, відносної кількості палочкоядерних нейтрофілів, відносна кількість моноцитів, вміст гемоглобіну), біохімічними показниками (Д-Дімер) та коагулограмою під час надходження та на 5–7-у добу від початку терапії рекомендується проводити тромбоеластографію та оцінювати значення A-Angle, G, LY60, TPI. Більш високі значення вмісту гемоглобіну та TPI на момент госпіталізації та відносної кількості моноцитів на 5–7-у добу від початку лікування слід розцінювати як сприятливу прогностичну ознаку щодо одужання пацієнта.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Yuki K., Fujiogi M., Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020. Vol. 215. P. 108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427.
2. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia / Q. Li et al. *N Engl J Med.* 2020. Vol. 382 (13). P. 1199–1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
3. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients / M. Zheng et al. *Cell Mol Immunol.* 2020. Vol. 17 (5). P. 533–535. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2.
4. JHUoMCR center. J. 2020. URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
5. The COVID-19 pandemic / M. Ciotti et al. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 2020. Vol. 57 (6). P. 365–388. doi: <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1783198>.
6. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 / N. Zhu et al. *N Engl J Med.* 2020. Vol. 382 (8). P. 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
7. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang et al. *Lancet.* 2020. Vol. 395 (10223). P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
8. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen et al. *Lancet.* 2020. Vol. 395 (10223). P. 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
9. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang et al. *JAMA.* 2020. Vol. 323. P. 1061–1069.
10. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / H. Shi et al. *Lancet Infect Dis.* 2020. Vol. 20

(4). P. 425–434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.

11. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou et al. *Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 1054–1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3) See Comment page 1014.

12. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children / X. Lu et al. *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382 (17). P. 1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.

13. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study / H. Qiu et al. *Lancet Infect Dis*. 2020. Vol. 20 (6). P. 689–696. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.

14. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics / L. Yang et al. *Sig Transduct Target Ther*. 2020. Vol. 5. P. 128. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2>.

15. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression / R. Pranata et al. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020. Vol. 21 (2). P. 1470320320926899. doi: 10.1177/1470320320926899.

16. Coomes E. A., Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020. Vol. 30 (6). P. 1–9. doi: 10.1002/rmv.2141.

17. Prevention and treatment of COVID-19-associated hypercoagulability: Recommendations of the Algerian society of transfusion and hemobiology / M. Chekkal et al. *Transfus Clin Biol*. 2020. Vol. 27 (4). P. 203–206. doi: 10.1016/j.tracli.2020.09.004.

18. Ability of Thromboelastography to Detect Hypercoagulability: A Systematic Review and Meta-Analysis / W. Brown et al. *J Orthop Trauma*. 2020. Vol. 34 (6). P. 278–286. doi: 10.1097/BOT.0000000000001714.

19. Connors J. M., Levy J. H. COVID-19 and its implications for thrombosis

and anticoagulation. *Blood*. 2020. Vol. 135 (23). P. 2033–2040. doi: 10.1182/blood.2020006000.

20. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 / M. Levi, J. Thachil, T. Iba, J. H. Levy. *Lancet Haematol*. 2020. Vol. 7 (6). P. e438–e440. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.

21. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann et al. *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383 (2). P. 120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.

22. Miesbach W., Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020. Vol. 26. doi: 10.1177/1076029620938149.

23. Al-Ani F., Chehade S., Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res*. 2020. Vol. 192. P. 152–160. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.039.

24. McFadyen J. D., Stevens H., Peter K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ Res*. 2020. Vol. 127 (4). P. 571–587. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317447.

25. Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A. Y. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*. 2020. Vol. 39 (9). P. 2529–2543. doi: 10.1007/s10067-020-05275-1.

26. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge / F. Violi et al. *Thromb Haemost*. 2020. Vol. 120 (6). P. 949–956. doi: 10.1055/s-0040-1710317.

27. COVID-19-associated coagulopathy / M. Franchini et al. *Diagnosis (Berl)*. 2020. Vol. 7 (4). P. 357–363. doi: 10.1515/dx-2020-0078.

28. Daniel S. J. Education and the COVID-19 pandemic. *Prospects*. 2020. Vol. 49. P. 91–96. doi: <https://doi.org/10.1007/s11125-020-09464-3>.

29. Livingston E., Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020. Vol. 323 (14). P. 1335. doi: 10.1001/jama.2020.4344.

30. Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and Important Lessons From

the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020. Vol. 323 (13). P. 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.

31. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China / Y. Dong et al. *Pediatrics*. 2020. Vol. 145 (6). P. e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.

32. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr*. 2020. Vol. 109 (6). P. 1082–1083. doi: 10.1111/apa.15271.

33. Wenham C., Smith J., Morgan R. Gender and COVID-19 Working Group. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. *Lancet*. 2020. Vol. 395 (10227). P. 846–848. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30526-2.

34. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality / J. M. Jin et al. *Front Public Health*. 2020. Vol. 8. P. 152. doi: 10.3389/fpubh.2020.00152.

35. Centring sexual and reproductive health and justice in the global COVID-19 response / K. S. Hall et al. *Lancet*. 2020. Vol. 395 (10231). P. 1175–1177. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30801-1.

36. Coronavirus Update (Live): 99, 544, 213. Cases and 2, 134, 525. Deaths from COVID-19 Virus Pandemic — Worldometer. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.

37. Ткаченко О. В. Вплив пандемії COVID-19 на психічне здоров'я (огляд літератури). *Український вісник психоневрології*. 2021. Т. 29, вип. 1 (106). С. 55–59. doi: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is1-2021-10>.

38. Mental health outcomes of the covid-19 pandemic / D. Talevi et al. *Riv Psichiatr*. 2020. P. 8. doi: 10.1708/3382.33569.

39. Cyranoski D. Profile of a killer: the complex biology powering the coronavirus pandemic. *Nature*. 2020. Vol. 581 (7806). P. 22–26. doi: 10.1038/d41586-020-01315-7.

40. An overview of COVID-19 / Y. Shi et al. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020. Vol. 21 (5). P. 343–360. doi: 10.1631/jzus.B2000083.

41. Коронавірусна хвороба (COVID-19): особливості перебігу та лікування інфаркта міокарда і серцевої недостатності / Н. М. Середюк та ін. *Art of Medicine*. 2020. № 3 (15). С. 182–188. doi: 10.21802/artm.2020.3.15.182.
42. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis / Y. Zhou et al. *Int J Infect Dis*. 2020. Vol. 99. P. 47–56. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.029.
43. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series / X. W. Xu et al. *BMJ*. 2020. Vol. 368. P. m606. doi: 10.1136/bmj.m606.
44. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19-systematic review, meta-analysis, and meta-regression / R. Pranata, I. Huang, M. A. Lim, E. J. Wahjoepramono, J. July. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020. Vol. 29 (8). P. 104949. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949.
45. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19 / C. S. Whyte et al. *J Thromb Haemost*. 2020. Vol. 18 (7). P. 1548–1555. doi: 10.1111/jth.14872.
46. Early coagulation tests predict risk stratification and prognosis of COVID-19 / L. Luo et al. *Aging (Albany NY)*. 2020. Vol. 12 (16). P. 15918–15937. doi: 10.18632/aging.103581.
47. Kasinathan G., Sathar J. Haematological manifestations, mechanisms of thrombosis and anti-coagulation in COVID-19 disease: A review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020. Vol. 56. P. 173–177. doi: 10.1016/j.amsu.2020.06.035.
48. Coagulation Abnormalities and Thrombosis in Patients Infected With SARS-CoV-2 and Other Pandemic Viruses / N. Mackman et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020. Vol. 40 (9). P. 2033–2044. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314514.
49. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection / H. Al-Samkari et al. *Blood*. 2020. Vol. 136 (4). P. 489–500. doi: 10.1182/blood.2020006520.

50. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis / B. M. Henry et al. *Clin Chem Lab Med.* 2020. Vol. 58 (1). P. 1021–1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.

51. Hematological findings and complications of COVID-19 / E. Terpos et al. *Am J Hematol.* 2020. Vol. 95 (7). P. 834–847. doi: 10.1002/ajh.2582.

52. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression / G. Ponti et al. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020. Vol. 57 (6). P. 389–399. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685.

53. Mei H., Luo L., Hu Y. Thrombocytopenia and thrombosis in hospitalized patients with COVID-19. *J Hematol Oncol.* 2020. Vol. 13 (1). P. 161. doi: 10.1186/s13045-020-01003-z.

54. Pamukçu B. Inflammation and thrombosis in patients with COVID-19: A prothrombotic and inflammatory disease caused by SARS coronavirus-2. *Anatol J Cardiol.* 2020. Vol. 24 (4). P. 224–234. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.56727.

55. Favorable Anakinra Responses in Severe Covid-19 Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis / G. Dimopoulos et al. *Cell Host Microbe.* 2020. Vol. 28 (1). P. 117–123.e1. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.007.

56. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring / S. Susen et al. *Crit Care.* 2020. Vol. 24 (1). P. 364. doi: 10.1186/s13054-020-03000-7.

57. Management of Thrombotic Complications in COVID-19: An Update / A. Hajra et al. *Drugs.* 2020. Vol. 80 (15). P. 1553–1562. doi: 10.1007/s40265-020-01377-x.

58. Antiplatelet/anticoagulant agents for preventing thrombosis events in patients with severe COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis / Y. Li et al. *Medicine (Baltimore).* 2020. Vol. 99 (32). P. e21380. doi: 10.1097/MD.00000000000021380.

59. Thrombosis in COVID-19 / T. C. Hanff et al. *Am J Hematol.* 2020. Vol.

95 (12). P. 1578–1589. doi: 10.1002/ajh.25982.

60. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies / A. Di Minno et al. *Semin Thromb Hemost.* 2020. Vol. 46 (1). P. 763–771. doi: 10.1055/s-0040-1715456.

61. Mitchell W. B. Thromboinflammation in COVID-19 acute lung injury. *Paediatr Respir Rev.* 2020. Vol. 35. P. 20–24. doi: 10.1016/j.prrv.2020.06.004.

62. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19 / J. E. Gómez-Mesa, S. Galindo-Coral, M. C. Montes, A. J. Muñoz Martín. *Curr Probl Cardiol.* 2020. P. 100742. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100742.

63. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series / S. F. Lax et al. *Ann Intern Med.* 2020. Vol. 173 (5). P. 350–361. doi: 10.7326/M20-2566.

64. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels / P. Demelo-Rodríguez et al. *Thromb Res.* 2020. Vol. 192. P. 23–26. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.018.

65. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms et al. *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46 (6). P. 1089–1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.

66. Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19 / R. Patell et al. *J Thromb Haemost.* 2020. Vol. 18 (9). P. 2349–2357. doi: 10.1111/jth.15018.

67. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome / L. Zhang et al. *Circulation.* 2020. Vol. 142 (2). P. 114–128. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702.

68. Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review / V. Carfora et al. *J Thromb Thrombolysis.* 2020. *Online ahead of print.* P. 1–7. doi: 10.1007/s11239-020-02242-0.

69. Viral Coagulopathy in Patients With COVID-19: Treatment and Care / N. Kipshidze et al. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020. Vol. 26. doi: 10.1177/1076029620936776.

70. Haimei M. A. Pathogenesis and Treatment Strategies of COVID-19-Related Hypercoagulant and Thrombotic Complications. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020. Vol. 26. doi: 10.1177/1076029620944497.

71. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia / D. McGonagle et al. *Lancet Rheumatol.* 2020. Vol. 2 (7). P. e437–e445. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.

72. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019 / T. Iba et al. *Crit Care Med.* 2020. Vol. 48 (9). P. 1358–1364. doi: 10.1097/CCM.0000000000004458.

73. Colling M. E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med.* 2020. Vol. 25 (5). P. 471–478. doi: 10.1177/1358863X20932640.

74. Iba T., Connors J. M., Levy J. H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res.* 2020. Vol. 69 (12). P. 1181–1189. doi: 10.1007/s00011-020-01401-6.

75. Harenberg J., Favaloro E. COVID-19: progression of disease and intravascular coagulation - present status and future perspectives. *Clin Chem Lab Med.* 2020. Vol. 58 (7). P. 1029–1036. doi: 10.1515/cclm-2020-0502.

76. Coagulation Panel in Patients with SARS-CoV2 Infection (COVID-19) / K. A. Guevara-Noriega et al. *Ann Clin Lab Sci.* 2020. Vol. 50 (3). P. 295–298.

77. Coagulopathy in COVID-19 / T. Iba, J. H. Levy, M. Levi, J. Thachil. *J Thromb Haemost.* 2020. Vol. 18 (9). P. 2103–2109. doi: 10.1111/jth.14975.

78. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study / G. Goshua et al. *Lancet Haematol.* 2020. Vol. 7 (8). P. e575–e582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.

79. COVID-19-Associated Coagulopathy and Inflammatory Response: What Do We Know Already and What Are the Knowledge Gaps? / K. Görlinger, D. Dirkmann, A. Gandhi, P. Simioni. *Anesth Analg.* 2020. Vol. 131 (5). P. 1324–

1333. doi: 10.1213/ANE.0000000000005147.

80. Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe COVID-19 Infection: A Microvascular Focus / U. K. Katneni et al. *Thromb Haemost.* 2020. Vol. 120 (12). P. 1668–1679. doi: 10.1055/s-0040-1715841.

81. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! / L. C. Price, C. McCabe, B. Garfield, S. J. Worth. *Eur Respir J.* 2020. Vol. 56 (1). P. 2001608. doi: 10.1183/13993003.01608-2020.

82. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic / R. D. McBane et al. *Mayo Clin Proc.* 2020. Vol. 95 (11). P. 2467–2486. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.030.

83. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study / D. Wichmann et al. *Ann Intern Med.* 2020. Vol. 173 (4). P. 268–277. doi: 10.7326/M20-2003.

84. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19 / M. R. Mehra et al. *N Engl J Med.* 2020. Vol. 382 (25). P. e102. doi: 10.1056/NEJMoa2007621.

85. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis / L. Roncon et al. *Eur J Intern Med.* 2020. S0953-6205(20)30349-6. P. 29–37. doi: 10.1016/j.ejim.2020.09.006.

86. Venous Thromboembolism in COVID-19: Towards an Ideal Approach to Thromboprophylaxis, Screening, and Treatment / M. R. Aryal et al. *Curr Cardiol Rep.* 2020. Vol. 22 (7). P. 52. doi: 10.1007/s11886-020-01327-9.

87. Venous Thromboembolism in Hospitalized COVID-19 Patients / G. K. Sridharan et al. *Am J Ther.* 2020. Vol. 27 (6). P. e599–e610. doi: 10.1097/MJT.0000000000001295.

88. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 / S. Middeldorp et al. *J Thromb Haemost.* 2020. Vol. 18 (8). P. 1995–2002. doi: 10.1111/jth.14888.

89. Schulman S., Hu Y., Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19. *Thromb Haemost.* 2020. Vol. 120 (12). P. 1642–1653. doi: 10.1055/s-

0040-1718532.

90. High Prevalence of Deep Vein Thrombosis in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients / S. Voicu et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020. Vol. 76 (4). P. 480–482. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.053.

91. Dobesh P. P., Trujillo T. C. Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020. Vol. 40 (11). P. 1130–1151. doi: 10.1002/phar.2465.

92. Ayerbe L., Risco C., Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2020. Vol. 50 (2). P. 298–301. doi: 10.1007/s11239-020-02162-z.

93. A meta-analysis of the incidence of venous thromboembolic events and impact of anticoagulation on mortality in patients with COVID-19 / Y.-F. Lu et al. *Int J Infect Dis*. 2020. Vol. 100. P. 34–41. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.023.

94. Ornelas-Ricardo D., Jaloma-Cruz A. R. Coronavirus Disease 2019: Hematological Anomalies and Antithrombotic Therapy. *Tohoku J Exp Med*. 2020. Vol. 251 (4). P. 327–336. doi: 10.1620/tjem.251.327.

95. Treatment for COVID-19: An overview / C. Stasi, S. Fallani, F. Voller, C. Silvestri. *Eur J Pharmacol*. 2020. Vol. 889. P. 173664. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173644.

96. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19 / J.-C. Song et al. *Mil Med Res*. 2020. Vol. 7 (1). P. 19. doi: 10.1186/s40779-020-00247-7.

97. Acetylsalicylic acid (Aspirin): a potent medicine for preventing COVID-19 deaths caused by thrombosis and pulmonary embolism / S. Haque et al. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020. Vol. 24 (18). P. 9244–9245. doi: 10.26355/eurrev_202009_23005.

98. Relationships between hyperinsulinaemia, magnesium, vitamin D, thrombosis and COVID-19: rationale for clinical management / I. D. Cooper et al. *Open Heart*. 2020. Vol. 7 (2). P. e001356. doi: 10.1136/openhrt-2020-001356.

99. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated

severe COVID-19 patients / J.-F. Llitjos et al. *J Thromb Haemost.* 2020. Vol. 18 (7). P. 1743–1746. doi: 10.1111/jth.14869.

100. Florêncio F. K. Z., de Oliveira Tenório M., Andrade Macedo Júnior A. R., Gonçalves de Lima S. Aspirin with or without statin in the treatment of endotheliitis, thrombosis, and ischemia in coronavirus disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020. Vol. 53. P. e20200472. doi: 10.1590/0037-8682-0472-2020.

101. Потапчук Ю. О., Дзигал О. Ф. Порівняльна характеристика змін системи гемостазу у пацієнтів з різним шансом розвитку синдрому жирової емболії з використанням методу низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії. *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія.* 2020. № 2. С. 86–93. doi: 10.31379/2411.2616.16.2.10.

102. Severe arterial thrombosis associated with Covid-19 infection / M. Kashi et al. *Thromb Res.* 2020. Vol. 192. P. 75–77. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.025.

103. Do Espírito Santo D. A., Bertoldi Lemos A. C., Miranda C. H. In vivo demonstration of microvascular thrombosis in severe COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2020. Vol. 50 (4). P. 790–794. doi: 10.1007/s11239-020-02245-x.

104. Siddiqi H. K., Libby P., Ridker P. M. COVID-19 - A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2021. Vol. 31 (1). P. 1–5. doi: 10.1016/j.tcm.2020.10.005.

105. Lo M. W., Kemper C., Woodruff T. M. COVID-19: Complement, Coagulation, and Collateral Damage. *J Immunol.* 2020. Vol. 205 (6). P. 1488–1495. doi: 10.4049/jimmunol.2000644.

106. Inference from longitudinal laboratory tests characterizes temporal evolution of COVID-19-associated coagulopathy (CAC) / C. Pawlowski et al. *Elife.* 2020. 9. P. e59209. doi: 10.7554/eLife.59209.

107. Amgalan A., Othman M. Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count. *Platelets.* 2020. Vol. 31 (6). P. 740–745. doi: 10.1080/09537104.2020.1768523.

108. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review

and meta-analysis / M. L. Bastos et al. *BMJ*. 2020. Vol. 370. P. m2516. doi: 10.1136/bmj.m2516.

109. Lippi G., Plebani M., Henry B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020. Vol. 506. P. 145–148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.

110. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System / S. Bilaloglu et al. *JAMA*. 2020. Vol. 324 (8). P. 799–801. doi: 10.1001/jama.2020.13372.

111. Hayiroğlu M. İ., Çınar T., Tekkeşin A. İ. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. *Rev Assoc Med Bras*. 2020. Vol. 66 (6). P. 842–848. doi: 10.1590/1806-9282.66.6.84.

112. Pooni R. S. Research in brief: Coagulopathy in COVID-19: Determining and managing thrombotic risk in COVID-19 infection. *Clin Med (Lond)*. 2020. Vol. 20 (4). P. e59. doi: 10.7861/clinmed.rib.20.4.

113. Корсунов В. А., Скорик В. С. Вплив різних режимів тромбoproфілактики з використанням еноксапарину на перебіг та виходи у пацієнтів з тяжкою формою коронавірусної хвороби. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*. 2020. № 4 (93). С. 40–45. doi: 10.25284/2519-2078.4(93).2020.220665.

114. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research / B. Bikdeli et al. *Thromb Haemost*. 2020. Vol. 120 (7). P. 1004–1024. doi: 10.1055/s-0040-1713152.

115. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic / A. T. Obi et al. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020. Vol. 8 (4). P. 526–534. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.04.009.

116. Incidence of deep vein thrombosis among non-ICU patients hospitalized for COVID-19 despite pharmacological thromboprophylaxis / A.

Santoliquido et al. *J Thromb Haemost.* 2020. Vol. 18 (9). P. 2358–2363. doi: 10.1111/jth.14992.

117. Hashemi A., Madhavan M. V., Bikdeli B. Pharmacotherapy for Prevention and Management of Thrombosis in COVID-19. *Semin Thromb Hemost.* 2020. Vol. 46 (7). P. 789–795. doi: 10.1055/s-0040-1714273.

118. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 / A. Gupta et al. *Nat Med.* 2020. Vol. 26 (7). P. 1017–1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.

119. SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside / S. Romagnoli, A. Peris, A. R. De Gaudio, P. Geppetti. *Physiol Rev.* 2020. Vol. 100 (4). P. 1455–1466. doi: 10.1152/physrev.00020.2020.

120. Von der Thüsen J., van der Eerden M. Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia. *Eur J Clin Invest.* 2020. Vol. 50 (7). P. e13259. doi: 10.1111/eci.13259.

121. Негоспітальна пневмонія на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19): принципи діагностики й визначення факторів ризику обтяження патологічного процесу / Т. О. Перцева та ін. *Медичні перспективи.* 2020. № 25 (3). С. 50–61. doi: 10.26641/2307-0404.2020.3.214807.

122. Трихліб В. І. Ускладнення у хворих на COVID-19. *Інфекційні хвороби.* 2020. № 1. С. 37–46. doi: 10.11603/1681-2727.2020.1.11097.

123. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis / J. Zhu et al. *J Med Virol.* 2020. Vol. 92 (10). P. 1902–1914. doi: 10.1002/jmv.25884.

124. Рекалова О. М. COVID-19 — нова вірусна інфекція: патогенез, діагностика, лікування. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2020. № 2 (41). С. 7–20. doi: 10.30978/ТВ2020-2-7.

125. Негоспітальна пневмонія, асоційована з COVID-19: погляд на лікування / Н. Ю. Фещенко та ін. *Український пульмонологічний журнал.* 2020. № 2. С. 5–12. doi: 10.31215/2306-4927-2020-108-2-5-12.

126. Дзюблик Я. О., Панченко Л. В. COVID-19-асоційована негоспітальна пневмонія: клінічний досвід парентерального застосування

ацетилцистеїну в комплексному лікуванні. *Український пульмонологічний журнал*. 2020. № 4. С. 49–55. doi: 10.31215/2306-4927-2020-110-4-49-55.

127. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19 / R. Patell et al. *Blood*. 2020. Vol. 136 (11). P. 1342–1346. doi: 10.1182/blood.2020007938.

128. Чеботенко О., Тімошенко Г. Особливість аутоімунної відповіді у людей інфікованих вірусом SARS-CoV-2. *Збірник наукових праць ЛОГОΣ*. 2020. № 2. С. 56–61. doi: 10.36074/25.12.2020.v2.16.

129. Брюханова Т. О., Загайко А. Л., Литкін Д. В. Патологічні механізми прогресування та фатальних ускладнень коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів з цукровим діабетом. *Патологія*. 2020. № 2. С. 256–263. doi: 10.14739/2310-1237.2020.2.212812.

130. Супрун Е. В. Обґрунтування застосування пентоксифіліну в комплексній терапії COVID-19. *Український терапевтичний журнал*. 2020. № 4. С. 48–54. doi: 10.30978/UTJ2020-4-48.

131. Сорокіна О. Ю. Можливості використання внутрішньовенного імуноглобуліну людини для лікування пневмонії тяжкого ступеня, пов'язаної з COVID-19. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2020. № 6 (475). С. 43.

132. Туркевич О. М., Закотянський О. П., Гарбар М. О. Ключові аспекти лікування тяжкої негоспітальної вірусно-бактеріальної пневмонії. *Медицина невідкладних станів*. 2020. № 16 (6). С. 121–126. doi: 10.22141/2224-0586.16.6.2020.216521.

133. Міщук В. Р. Глюкокортикостероїди в лікуванні ГРДС: за і проти. Огляд літератури. *Медицина невідкладних станів*. 2020. № 16 (6). С. 7–12. doi: 10.22141/2224-0586.16.6.2020.216503.

134. Noris M., Benigni A., Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int*. 2020. Vol. 98 (2). P. 314–322. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.013.

135. Libby P., Thomas Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020. Vol. 41 (32). P. 3038–3044. doi:

10.1093/eurheartj/ehaa623.

136. Wool G. D., Miller J. L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*. 2020. P. 1–13. doi: 10.1159/000512007.

137. Asakura H., Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021. Vol. 113 (1). P. 45–57. doi: 10.1007/s12185-020-03029-y.

138. Warkentin T. E., Kaatz S. COVID-19 versus HIT hypercoagulability. *Thromb Res*. 2020. Vol. 196. P. 38–51. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.017.

139. Xiong M., Liang X., Wei Y.-D. Changes in blood coagulation in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Br J Haematol*. 2020. Vol. 186 (6). P. 1050–1052. doi:10.1111/bjh.16725.

140. Becker R. C. Covid-19 treatment update: follow the scientific evidence. *J Thromb Thrombolysis*. 2020. Vol. 50 (1). P. 43–53. doi: 10.1007/s11239-020-02120-9.

141. Li G., De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov*. 2020. Vol. 19 (3). P. 149–150. doi: 10.1038/d41573-020-00016-0.

142. Radbel J., Narayanan N., Bhatt P. J. Use of Tocilizumab for COVID-19-Induced Cytokine Release Syndrome: A Cautionary Case Report. *Chest*. 2020. Vol. 158 (1). P. e15–e19. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.024.

143. Escher R., Breakey N., Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020. Vol. 190. P. 62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.

144. Dengue Virus NS1 Exposure Affects von Willebrand Factor Profile and Platelet Adhesion Properties of Cultured Vascular Endothelial Cells / N. Tadkalkar et al. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2019. Vol. 35 (3). P. 502–506. doi: 10.1007/s12288-018-1058-2.

145. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications / J. T. Merrill, D. Erkan, J. Winakur, J. A. James. *Nat Rev*

Rheumatol. 2020. Vol. 16 (10). P. 581–589. doi: 10.1038/s41584-020-0474-5.

146. Лікування хворих з COVID-19 на сучасному етапі / М. А. Андрейчин та ін. *Інфекційні хвороби.* 2020. № 3. С. 5–17. doi: 10.11603/1681-2727.2020.3.11548.

147. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights / A. A. Divani et al. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020. Vol. 29 (8). P. 104941. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941.

148. Risk of stroke in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients: A multinational study / S. Shahjouei et al. *EBioMedicine.* 2020. Vol. 59. P. 102939. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102939.

149. Пандемия COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания / В. М. Коваленко, Е. Г. Несукай, Т. М. Корниенко, Н. С. Титова. *Український кардіологічний журнал.* 2020. № и2 (27). С. 10–17. doi: 10.31928/1608-635X-2020.2.1017.

150. Орищин Н., Іванів Ю. Серцево-судинні ускладнення у пацієнтів із COVID-19: опис клінічного випадку та огляд літератури. *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences.* 2020. № 62 (2). С. 87–98. doi: 10.25040/ntsh2020.02.08.

151. Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review / C. Bavishi et al. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020. Vol. 63 (5). P. 682–689. doi: 10.1016/j.pcad.2020.05.013.

152. Особенности поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 / Н. П. Копица та ін. *ScienceRise: Medical Science.* 2020. № 3 (36). С. 4–12. doi: 10.15587/2519-4798.2020.204011.

153. Mai F., Del Pinto R., Ferri C. COVID-19 and cardiovascular diseases. *J Cardiol.* 2020. Vol. 76 (5). P. 453–458. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.07.013.

154. Lippi G., Wong J., Henry B. M. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med.* 2020. Vol. 130 (4). P. 304–309. doi: 10.20452/pamw.15272.

155. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement

in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / R. Mao et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. Vol. 5 (7). P. 667–678. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6.

156. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in Chin / B. Li et al. *Clin Res Cardiol*. 2020. Vol. 109 (5). P. 531–538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.

157. Ткаченко Л. О., Єпанчінцева О. А., Тодуров Б. М. Потенційні впливи коронавірусів на серцево-судинну систему в умовах пандемії COVID-19. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*. 2020. № 2. С. 5–17. doi: 10.31928/2305-3127-2020.2.517.

158. Фадєєнко Г. Д., Нікіфорова Я. В. Тропізм COVID-19 до органів травлення. Особливості ураження та підходи до лікування. *Сучасна гастроентерологія*. 2020. № 4. С. 65–72. doi: 10.30978/MG-2020-4-65.

159. Salomé B., Magen A. Dysregulation of lung myeloid cells in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20 (5). P. 277. doi: 10.1038/s41577-020-0303-8.

160. Huang I., Lim M. A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020. Vol. 14 (4). P. 395–403. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018.

161. Цукровий діабет і COVID-19: актуальні питання патогенезу, клініки та терапії / В. І. Цимбалюк, М. Д. Тронько, Ю. Г. Антипкін, В. В. Попова. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020. № 4 (54). С. 8–21. doi: 10.18370/2309-4117.2020.54.8-21.

162. Журавльова Л. В., Огнєва О. В. Нова проблема: цукровий діабет та COVID-19. *Ліки України*. 2020. № 9–10. С. 11–14. doi: 10.37987/1997-9894.2020.9-10(245-6.221967).

163. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis / A. Kumar et al. *Diabetes Metab Syndr*. 2020. Vol. 14 (4). P. 535–545. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.044.

164. Маньковський Б. М., Галушко О. А. Чому хворі на цукровий діабет

мають гірші результати в лікуванні COVID-19? (аналітичний огляд і практичні рекомендації). *Здоров'я суспільства*. 2020. № 9 (2). С. 37–45. doi: 10.22141/2306-2436.9.2.2020.205211.

165. Reporting site of the central state body. URL: http://www.nhc.gov.cn/yzygj/new_index.shtml.

166. Бондаренко А. М., Копча В. С. Роздуми стосовно лікувальної та профілактичної перспективності різних засобів при COVID-19. *Інфекційні хвороби*. 2020. № 2. С. 56–64. doi: 10.11603/1681-2727.2020.2.11286.

167. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments / J. Stebbing et al. *Lancet Infect Dis*. 2020. Vol. 20 (4). P. 400–402. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8.

168. Novel and potent inhibitors targeting DHODH are broad-spectrum antivirals against RNA viruses including newly-emerged coronavirus SARS-CoV-2 / R. Xiong et al. *Protein & Cell*. 2020. Vol. 11, Iss. 10. P. 723–739. doi: <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00768-w>.

169. Schett G., Sticherling M., Neurath M. F. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20 (5). P. 271–272. doi: 10.1038/s41577-020-0312-7.

170. Different features of V δ 2 T and NK cells in fatal and non-fatal human Ebola infections / E. Cimini et al. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017. Vol. 11 (5). P. e0005645. doi: 10.1371/journal.pntd.0005645.

171. The microbiome and innate immunity / C. A. Thaiss, N. Zmora, M. Levy, E. Elinav. *Nature*. 2016. Vol. 535 (7610). P. 65–74. doi: 10.1038/nature18847.

172. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19 / Y. Zhang et al. *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382 (17). P. e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575.

173. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19 / L. Bowles et al. *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383 (3). P. 288–290. doi: 10.1056/NEJMc2013656.

174. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019 / Y. Liu et al. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.17.20024166.

175. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020. Vol. 58 (7). P. 1131–1134. doi: 10.1515/cclm-2020-0198.

176. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou / M. Tan et al. *China. Immunology*. 2020. Vol. 160 (3). P. 261–268. doi: 10.1111/imm.13223.

177. Management of cytokine release syndrome related to CAR-T cell therapy / H. Chen et al. *Front Med*. 2019. Vol. 13 (5). P. 610–617. doi: 10.1007/s11684-019-0714-8.

178. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study / L. Tan et al. *Signal Transduct Target Ther*. 2020. Vol. 5 (1). P. 33. doi: 10.1038/s41392-020-0148-4.

179. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China / C. Qin et al. *Clin Infect Dis*. 2020. Vol. 71 (15). P. 762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248.

180. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China / W. Yang et al. *J Infect*. 2020. Vol. 80 (4). P. 88–393. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.016.

181. Clinical Characteristics of Imported Cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study / Jian Wu et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71, Iss. 15. P. 706–712.

182. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / F. Wu et al. *Nature*. 2020. Vol. 579 (7798). P. 265–269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.

183. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou et al. *Nature*. 2020. Vol. 579 (7798). P. 270–273. doi:

10.1038/s41586-020-2012-7.

184. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records / H. Chen et al. *Lancet*. 2020. Vol. 395 (10226). P. 809–815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.

185. The predictive role of lymphocyte subsets and laboratory measurements in COVID-19 disease: a retrospective study / L. Wang et al. *Theor Adv Respir Dis*. 2021. Vol. 15. P. 17534666211049739. doi: 10.1177/17534666211049739.

186. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals / L. Ni et al. *Immunity*. 2020. Vol. 52 (6). P. 971–977.e3. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.023.

187. Restoration of leukomonocyte counts is associated with viral clearance in COVID-19 hospitalized patients / X. Chen et al. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.03.20030437.

188. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients / H. Y. Zheng et al. *Cell Mol Immunol*. 2020. Vol. 17 (5). P. 541–543. doi: 10.1038/s41423-020-0401-3.

189. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans / C. K. Li et al. *J Immunol*. 2008. Vol. 181 (8). P. 5490–5500. doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5490.

190. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients / Y. Zhou et al. *National Science Review*. 2020. Vol. 7, Iss. 6. P. 998–1002. doi: <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>.

191. Neutrophil extracellular trap-microparticle complexes enhance thrombin generation via the intrinsic pathway of coagulation in mice / Y. Wang et al. *Sci Rep*. 2018. Vol. 8 (1). P. 4020. doi: 10.1038/s41598-018-22156-5.

192. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19 / B. Zhang et al. *Front Mol Biosci*. 2020. Vol. 7. P. 157. doi: 10.3389/fmolb.2020.00157.

193. Jose R. J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020. Vol. 8 (6). P. e46–e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
194. Mangalmurti N., Hunter C. A. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020. Vol. 53 (1). P. 19–25. doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.017.
195. Rumende C. M., Susanto E. C., Sitorus T. P. The Management of Cytokine Storm in COVID-19. *Acta Med Indones.* 2020. Vol. 52 (3). P. 306–313.
196. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper / S. Bhaskar et al. *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 1648. doi: 10.3389/fimmu.2020.01648.
197. COVID-19: відповіді на найактуальніші питання та лікарська практика в умовах пандемії / Ю. Л. Кучин та ін. *Здоров'я України. Тематичний номер "Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія"*. 2020. № 2 (51). С. 33–35.
198. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / B. Diao et al. *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
199. Immune characteristics of severe and critical COVID-19 patients / L. Yang et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2020. Vol. 5 (1). P. 179. doi: 10.1038/s41392-020-00296-3
200. IL-1 β is a key cytokine that induces trypsin upregulation in the influenza virus-cytokine-trypsin cycle / I. L. Indalao, T. Sawabuchi, E. Takahashi, H. Kido. *Arch Virol.* 2017. Vol. 162 (1). P. 201–211. doi: 10.1007/s00705-016-3093-3.
201. Iba T., Levi M., Levy J. H. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2020. Vol. 46 (1). P. 89–95. doi: 10.1055/s-0039-1694995.
202. Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection:

Clinical and Epidemiological Features / C. Jiehao et al. *Clin Infect Dis*. 2020. Vol. 71 (6). P. 1547–1551. doi: 10.1093/cid/ciaa198.

203. Expert Statements on the Standard of Care in Critically Ill Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome / E. Azoulay et al. *Scully M. Chest*. 2017. Vol. 152 (2). P. 424–434. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.055.

204. Gavriilaki E., Brodsky R. A. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. *Br J Haematol*. 2020. Vol. 189 (6). P. e227–e230. doi: 10.1111/bjh.16783.

205. Blockade of the C5a-C5aR axis alleviates lung damage in hDPP4-transgenic mice infected with MERS-CoV / Y. Jiang et al. *Emerg Microbes Infect*. 2018. Vol. 7 (1). P. 77. doi: 10.1038/s41426-018-0063-8.

206. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases / C. Magro et al. *Transl Res*. 2020. Vol. 220. P. 1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.

207. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020. Vol. 38 (1). P. 1–9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.

208. Moon C. Fighting COVID-19 exhausts T cells. *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20 (5). P. 277. doi: 10.1038/s41577-020-0304-7.

209. Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20 (5). P. 277. doi: 10.1038/s41577-020-0305-6.

210. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile / W. H. Mahallawi et al. *Cytokine*. 2018. Vol. 104. P. 8–13. doi: 10.1016/j.cyto.2018.01.025.

211. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome / C. K. Wong et al. *Clin Exp Immunol*. 2004. Vol. 136 (1). P. 95–103. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.

212. Garcia D., Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018. Vol. 378 (21). P. 2010–2021. doi: 10.1056/NEJMra1705454.

213. Zhou X., Li Y., Yang Q. Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With COVID-19: Implications From Clinical Features to Pathologic Findings. *Circulation*. 2020. Vol. 141 (22). P. 1736–1738. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.

214. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma / C. Shen et al. *JAMA*. 2020. Vol. 323 (16). P. 1582–1589. doi: 10.1001/jama.2020.4783.

215. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019 / J. Zhao et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71, Iss. 16. P. 2027–2034. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>.

216. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 / Q. X. Long et al. *Nat Med*. 2020. Vol. 26 (6). P. 845–848. doi: 10.1038/s41591-020-0897-1.

217. Assessment of SARS-CoV-2 serological tests for the diagnosis of COVID-19 through the evaluation of three immunoassays: Two automated immunoassays (Euroimmun and Abbott) and one rapid lateral flow immunoassay (NG Biotech) / T. Nicol et al. *J Clin Virol*. 2020. Vol. 129. P. 104511. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104511.

218. Perlman S., Dandekar A. A. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol*. 2005. Vol. 5 (12). P. 17–27. doi: 10.1038/nri1732.

219. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection / S. Pons, S. Fodil, E. Azoulay, L. Zafrani. *Crit Care*. 2020. Vol. 24 (1). P. 353. doi: 10.1186/s13054-020-03062-7.

220. COVID-19: епідеміологія, клініка, діагностика, лікування та профілактика / М. А. Андрейчин та ін. *Інфекційні хвороби*. 2020. № 2. С. 41–55. doi: 10.11603/1681-2727.2020.2.11285.

221. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga et al. *Lancet*. 2020. Vol. 395 (10234). P. 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

222. The COVID-19 pandemic: a global health crisis / C. A. Pollard et al. *Physiol Genomics*. 2020. Vol. 52 (11). P. 549–557. doi: 10.1152/physiolgenomics.00089.2020.
223. Комісаренко С. В. Полювання вчених на коронавірус SARS-COV-2, що викликає COVID-19: наукові стратегії подолання пандемії. *Вісник НАН України*. 2020. № 8. С. 29–71. doi: 10.15407/visn2020.08.029.
224. Трихліб В. І., Осьодло Г. В. COVID-19. Найактуальніша проблема сучасності. *Український журнал військової медицини*. 2020. № 1 (1). С. 5–24. doi: 10.46847/ujmm.2020.1(1)-005.
225. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far / F. A. Rabi et al. *Pathogens*. 2020. Vol. 9 (3). P. 231. doi: 10.3390/pathogens9030231.
226. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV / Y. Chen, Y. Guo, Y. Pan, Z. J. Zhao. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020. Vol. 525 (1). P. 135–40. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071.
227. Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020. Vol. 5 (4). P. 562–569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
228. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou et al. *Front Med*. 2020. Vol. 14 (2). P. 185–192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.
229. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV / X. Ou et al. *Nat Commun*. 2020. Vol. 11 (1). P. 1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9.
230. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein / A. C. Walls et al. *Cell*. 2020. Vol. 181 (2). P. 281–292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
231. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann et al. *Cell*. 2020.

Vol. 181 (2). P. 271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

232. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy / T. Iba et al. *Crit Care*. 2020. Vol. 24 (1). P. 360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0.

233. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2 / P. Song et al. *Clin Chim Acta*. 2020. Vol. 509. P. 280–287. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.017.

234. Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation / T. Iba et al. *J Thromb Haemost*. 2019. Vol. 17 (11). P. 1989–1994. doi: 10.1111/jth.14578.

235. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 / M. Levi, J. Thachil, T. Iba, J. H. Levy. *Lancet Haematol*. 2020. Vol. 7 (6). P. e438–e440. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.

236. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W. J. Guan et al. *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382 (18). P. 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

237. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China / D. Wang et al. *Crit Care*. 2020. Vol. 24 (1). P. 188. doi: 10.1186/s13054-020-02895-6.

238. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy / H. Wada et al. *Thromb J*. 2018. Vol. 16. P. 14. doi: 10.1186/s12959-018-0168-2.

239. Patanavanich R., Glantz S. A. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res*. 2020. Vol. 22 (9). P. 1653–1656. doi: 10.1093/ntr/ntaa082.

240. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19 / B. Böger et al. *Am J Infect Control*. 2021. Vol. 49 (1). P. 21–29. doi: 10.1016/j.ajic.2020.07.011.

241. Гордіжнко П. О., Князькова І. І. Особливості медикаментозного лікування артеріальної гіпертензії хворих на COVID-19. *Збірник наукових праць ЛОГОΣ*. 2021. № 3. С. 94–95. doi: 10.36074/logos-26.02.2021.v3.31.

242. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19 / I. Thevarajan et al. *Nat Med*. 2020. Vol. 26 (4). P. 453–455. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2.

243. Immune dysfunction leads to mortality and organ injury in patients with COVID-19 in China: insights from ERS-COVID-19 study / D. Li et al. *Signal Transduct Target Ther*. 2020. Vol. 5 (1). P. 62. doi: 10.1038/s41392-020-0163-5.

244. Antigen-specific CD4 T-cell help rescues exhausted CD8 T cells during chronic viral infection / R. D. Aubert et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. Vol. 108 (52). P. 21182–21187. doi: 10.1073/pnas.1118450109.

245. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing / W. Wen et al. *Cell Discov*. 2020. Vol. 6. P. 31. doi: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0168-9>.

246. Wu D., Yang X. O. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020. Vol. 53 (3). P. 368–370. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.

247. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu et al. *Lancet Respir Med*. 2020. Vol. 8 (4). P. 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

248. Expression of B and T lymphocyte attenuator (BTLA) in macrophages contributes to the fulminant hepatitis caused by murine hepatitis virus strain-3 / C. Yang et al. *Gut*. 2013. Vol. 62 (8). P. 1204–1213. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302239.

249. VSIG4 inhibits proinflammatory macrophage activation by reprogramming mitochondrial pyruvate metabolism / J. Li et al. *Nat Commun*. 2017. Vol. 8 (1). P. 1322. doi: 10.1038/s41467-017-01327-4.

250. Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS / M. S. Yip et al. *Hong Kong Med J*. 2016.

Vol. 22 (3 Suppl 4). P. 25–31.

251. Signals of T_H2 immune response from COVID-19 patients requiring intensive care / L. Roncati, V. Nasillo, B. Lusenti, G. Riva. *Ann Hematol.* 2020. Vol. 99 (6). P. 1419–1420. doi: 10.1007/s00277-020-04066-7.

252. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans / L. C. Katzelnick et al. *Science.* 2017. Vol. 358 (6365). P. 929–932. doi: 10.1126/science.aan6836.

253. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol.* 2020. Vol. 20 (5). P. 269–270. doi: 10.1038/s41577-020-0308-3.

254. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang et al. *J Thromb Haemost.* 2020. Vol. 18 (5). P. 1094–1099. doi: 10.1111/jth.14817.

255. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19 / I. Paranjpe et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020. Vol. 76 (1). P. 122–124. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001.

256. Use of anakinra in severe COVID-19: A case report / G. Filocamo et al. *Int J Infect Dis.* 2020. Vol. 96. P. 607–609. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.026.

257. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun. *J Thromb Haemost.* 2020. Vol. 18 (4). P. 844–847. doi: 10.1111/jth.14768.

258. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 / J. Thachil et al. *J Thromb Haemost.* 2020. Vol. 18 (5). P. 1023–1026. doi: 10.1111/jth.14810.

259. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta et al. *Lancet.* 2020. Vol. 395 (10229). P. 1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

260. Moore J. B., June C. H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020. Vol. 368 (6490). P. 473–474. doi: 10.1126/science.abb8925.

261. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis

of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan et al. *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46 (5). P. 846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.

262. Pharmacologic Thromboprophylaxis and Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19: A Pooled Analysis / R. Patell, T. Chiasakul, E. Bauer, J. I. Zwicker. *Thromb Haemost.* 2021. Vol. 121 (1). P. 76–85. doi: 10.1055/s-0040-1721664.

263. Pulmonary Embolism or Pulmonary Thrombosis in COVID-19? Is the Recommendation to Use High-Dose Heparin for Thromboprophylaxis Justified? / M. Cattaneo et al. *Thromb Haemost.* 2020. Vol. 120 (8). P. 1230–1232. doi: 10.1055/s-0040-1712097.

264. Campbell C. M., Kahwash R. Will Complement Inhibition Be the New Target in Treating COVID-19-Related Systemic Thrombosis? *Circulation.* 2020. Vol. 141 (22). P. 1739–1741. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419.

265. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review / B. Bikdeli et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020. Vol. 75 (23). P. 2950–2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.

266. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines / Z. Zhai et al. *Thromb Haemost.* 2020. Vol. 120 (6). P. 937–948. doi: 10.1055/s-0040-1710019.

267. Fang F., Xiao W., Tian Z. NK cell-based immunotherapy for cancer. *Semin Immunol.* 2017. Vol. 31. P. 37–54. doi: 10.1016/j.smim.2017.07.009.

268. Clinical Study of Mesenchymal Stem Cell Treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Epidemic Influenza A (H7N9) Infection: A Hint for COVID-19 Treatment / J. Chen et al. *Engineering (Beijing).* 2020. Vol. 6 (10). P. 1153–1161. doi: 10.1016/j.eng.2020.02.006.

269. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19 / L Chen, J. Xiong, L. Bao, Y. Shi. *Lancet Infect Dis.* 2020. Vol. 20 (4). P. 398–400. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9.

270. Roback J. D., Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. *JAMA*. 2020. Vol. 323 (16). P. 1561–1562. doi: 10.1001/jama.2020.4940.

271. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan / S. Yokota et al. *Ann Rheum Dis*. 2016. Vol. 75 (9). P. 1654–1660. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207818.

272. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome / R. Q. Le et al. *Oncologist*. 2018. Vol. 23 (8). P. 943–947. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0028.

273. First Patient Outside U.S. Treated in Global Kevzara® (sarilumab) Clinical Trial Program for Patients with Severe COVID-19. URL: https://www.drugs.com/clinical_trials/first-patient-outside-u-s-treated-global-kevzara-sarilumab-clinical-trial-program-patients-severe-18499.html.

274. Meo S. A., Klonoff D. C., Akram J. Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020. Vol. 24 (8). P. 4539–4547. doi: 10.26355/eurrev_202004_21038.

275. Rahman M. T., Idid S. Z. Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? *Biol Trace Elem Res*. 2021. Vol. 199 (2). P. 550–558. doi: 10.1007/s12011-020-02194-9.

276. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster / J. F. Chan et al. *Lancet*. 2020. Vol. 395 (10223). P. 514–523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.

277. Spontaneous Heparin-Induced Thrombocytopenia Presenting as Cerebral Venous Sinus Thrombosis / G. Moores et al. *Neurol Clin Pract*. 2021. Vol. 11 (6). P. e929–e931. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000805.

278. Малий В. П., Андрусович І. В. Клініка та ускладнення коронавірусної хвороби COVID-19 з елементами патогенезу. *Міжнародний*

медичний журн. 2020. 26 (3). С. 72-79. doi: 10.37436/2308-5274-2020-3-13.

279. Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19 / В. П. Малий, І. М. Асоян, І. В. Сай, І. В. Андрусович. *Інфекційні хвороби*. 2020. № 3 (101). С. 73-83. doi: 10.11603/1681-2727.2020.3.11555.

280. Андрусович І. В. Коагулопатичні прояви інфекції COVID-19. *Modern research in science and education: Proceedings of IX International Scientific and Practical Conference (Chicago, USA, 2-4 May 2024)*, Chicago, 2024. P. 70–71.

281. Андрусович І. В. Патофізіологічні механізми розвитку коагулопатій, пов'язаних із інфекцією COVID-19. *Technologies and strategies for the implementation of scientific achievements: V International Scientific and Theoretical Conference (Stockholm, Kingdom of Sweden, 10 May 2024)*, Stockholm, 2024. P. 143.

282. Andrusovych I., Korolevska A., Komarchuk I. Features of blood coagulation indicators in surgical patients with a confirmed diagnosis of COVID-19. *65th Annual Meeting of the Austrian Society of Surgery: Proceedings of IX International Scientific and Practical Conference (Salzburg, June 5–7, 2024)*, Eur Surg (2024) 56 (Suppl 1). P. S99–S100.

283. Прозапальні імунні фактори розвитку ендотеліїту у пацієнтів з серцево-судинною патологією, інфікованих SARS-CoV-2 / О. М. Клімова ... І. В. Андрусович і др. *Technologies and strategies for the implementation of scientific achievements. Collection of scientific papers «SCIENTIA»*. 2023. № 10. P. 77–81.

284. Assessment of innate and adaptive immunity disruptions in urgent pathology and acute SARS-CoV-2 infection of expressed symptoms' and symptomless course / O. Klimova ... I. Andrusovych et al. *The current state of development of world science: characteristics and features. Collection of scientific papers «SCIENTIA»*. 2023. Vol. 15. P. 82–85.

285. Загальні принципи організації діяльності комісій з питань етики при лікувально-профілактичних закладах, в яких проводяться клінічні

випробування лікарських засобів (рекомендації для експертів): посіб. / Л. Ковтун та ін. К., 2017. 45 с.

286. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version 09/2020). URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

287. Наказ МОЗ України від 28.03.2020 № 722 "Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)". URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-28032020--722-organizacija-nadannja-medichnoi-dopomogi-hvorim-na-koronavirusnu-hvorobu-covid-19>.

288. Наказ МОЗ України від 2.04.2020 № 762 «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-2042020--762-pro-zatverdzhennja-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>.

289. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» від 01.04.2020 відповідно до Закону України від 30.03.2020 № 539ІХ «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/539-20#Text>.

290. Зміни до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» (наказ МОЗ України від 20.05.2020 № 1227). URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-20052020--1227-pro-zatverdzhennja-zmin-do-standativ-medichnoi-dopomogi-koronavirusna-hvoroba-covid-19>.

291. Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці. Медичні аналізи. К.: Видавничий дім "Медкнига", 2020. 228 с.

292. Бойко Т. І. Клінічні лабораторні дослідження: підручник (ВНЗ І—ІІІ р. а.). 2-е вид., переробл. і допов. 2015. 352 с.

293. Boros P., Mejza F., Gomółka P. Wykonywanie spirometrii według

standardów. American Thoracic Society i European Respiratory Society. 2020. № 6. P. 48–55.

294. Smirnov N. Table for Estimating the Goodness of Fit of Empirical Distributions. *The Annals of Mathematical Statistics*. 1948. Vol. 19 (2). P. 279–281. doi: <https://doi.org/10.1214/aoms/1177730256>.

295. Shapiro S. S., Wilk M. B. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*. 1965. Vol. 52 (3–4). P. 591–611. doi: <https://doi.org/10.1093/biomet/52.3-4.591>.

296. Mann H. B., Whitney D. R. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics*. 1947. Vol. 18 (1). P. 50–60. doi: <https://doi.org/10.1214/aoms/1177730491>.

297. Wilcoxon F. Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin*. 1945. Vol. 1 (6). P. 80. doi: <https://doi.org/10.2307/3001968>.

298. Cochran W. G. The Chi-square Test of Goodness of Fit. *The Annals of Mathematical Statistics*. 1952. Vol. 23 (3). P. 315–345. URL: <https://www.jstor.org/stable/2236678>.

299. Schober P., Schwarte, L. A. Correlation coefficients: Appropriate use and interpretation. *Anesthesia and Analgesia*. 2018. Vol. 126 (5). P. 1763–1768. doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002864>.

300. Garavaglia S., Sharma A., Hill Ma Smart Guide To Dummy Variables : Four Applications and a Macro. *Entropy*. 1998. URL: <http://www.ats.ucla.edu/stat/sas/library/nesug98/p046.pdf>.

301. Hardy M. Using Dummy Variables As Regressors. *Regression with Dummy Variables*. 2012. P. 18–29. doi: <https://doi.org/10.4135/9781412985628.n3>.

302. Sperandei S. Understanding logistic regression analysis. *Biochemia Medica*. 2014. Vol. 24 (1). P. 12–18. doi: <https://doi.org/10.11613/BM.2014.003>.

303. Tiao G. C., Draper N. R., Smith H. Applied Regression Analysis. *Revue de l'Institut International de Statistique. Review of the International*

Statistical Institute. 1968. Vol. 36 (1). P. 104. doi: <https://doi.org/10.2307/1401351>.

304. Hoo Z. H., Candlish J., Teare D. What is an ROC curve? *Emergency Medicine Journal*. 2017. Vol. 34 (6). P. 357–359. doi: <https://doi.org/10.1136/emmermed-2017-206735>.

305. Yurko K. V., Andrusovych I. V. Clinical and laboratory characteristics of patients with coronavirus infection COVID-19 and its comorbidity. *Клінічна та профілактична медицина*. 2024. № 4 (34). С. 78-87. doi: 10.31612/2616-4868.4.2024.11.

306. Andrusovych I. V. Lesions in the functional state of the cardiovascular system of patients with COVID-19 infection. *Current challenges of science and education: Proceedings of IX International Scientific and Practical Conference (Berlin, Germany, 6-8 May 2024)*, Berlin, 2024. P. 62–63.

307. Andrusovych I. V. Damage to the respiratory system of patients SARS-CoV-2 associated with COVID-19 infection. *Стратегічні напрямки розвитку науки: фактори впливу та взаємодії: збірник наукових праць з матеріалами IV міжнародної наукової конференції (Харків, 10 травня 2024 р.)*, Харків, 2024. С. 180.

308. Andrusovych I. V. Concomitant pathology of patients with COVID-19 infection. *Innovative development of science, technology and education: Proceedings of VIII International Scientific and Practical Conference (Vancouver, Canada, 9-11 May 2024)*, Vancouver, 2024. P. 70–71.

309. Andrusovych I. V. Determination of the degree of inflammatory response in patients with COVID-19 infection by interleukin-6 levels. *Science and society: modern trends in a changing world: Proceedings of VI International Scientific and Practical Conference (Vienna, Austria, 13-15 May 2024)*, Vienna, 2024. P. 31–33.

310. Andrusovych I. V. *Value of clinical blood analysis indicators of patients with COVID-19 infection. Perspectives of contemporary science: theory and practice: Proceedings of III International Scientific and Practical Conference*

(Львів, 28-30 травня 2024 р.), Львів, 2024. С. 91–92.

311. Andrusovych I. Dynamics of clinical and laboratory parameters of patients with COVID-19 on the background of treatment. *Medicine Today and Tomorrow*. № 93 (2). 11 p. doi: 10.35339/msz.2024.93.2.aiv, 10.5281/zenodo.12570945.

312. Andrusovych I. V. Correlations between clinical, laboratory and instrumental characteristics of patients with COVID-19 infection. *Inter Collegas*. 2024. № 11 (1). 7 p. doi: 10.35339/ic.11.1.aiv, 10.5281/zenodo.12582880.

313. Andrusovych I. V. Predicting the risk of death in patients with COVID-19 infection. *Experimental and Clinical Medicine*. 2024. № 93 (2). 8 p. doi: 10.35339/ekm.2024.93.2.aiv, 10.5281/zenodo.12569086.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Малий В. П., Андрусович І. В. Клініка та ускладнення коронавірусної хвороби COVID-19 з елементами патогенезу. *Міжнародний медичний журн.* 2020. 26 (3). С. 72-79. doi: 10.37436/2308-5274-2020-3-13 (Здобувачем проведено аналіз і обробку літературних даних, підготовлено статтю до друку).

2. Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19 / В. П. Малий, І. М. Асоян, І. В. Сай, І. В. Андрусович. *Інфекційні хвороби.* 2020. № 3 (101). С. 73-83. doi: 10.11603/1681-2727.2020.3.11555 (Здобувачем проведено аналіз і обробку літературних даних, підготовлено статтю до друку)

3. Andrusovych I. V. Correlations between clinical, laboratory and instrumental characteristics of patients with COVID-19 infection. *Inter Collegas.* 2024. № 11 (1). 7 p. doi: 10.35339/ic.11.1.aiv, 10.5281/zenodo.12582880.

4. Yurko K. V., Andrusovych I. V. Clinical and laboratory characteristics of patients with coronavirus infection COVID-19 and its comorbidity. *Клінічна та профілактична медицина.* 2024. № 4 (34). С. 78-87. doi: 10.31612/2616-4868.4.2024.11 (база даних **Scopus**) (Здобувачем сформовано групи, проведено обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

5. Andrusovych I. V. Predicting the risk of death in patients with COVID-19 infection. *Experimental and Clinical Medicine.* 2024. № 93 (2). 8 p. doi: 10.35339/ekm.2024.93.2.aiv, 10.5281/zenodo.12569086.

6. Andrusovych I. Dynamics of clinical and laboratory parameters of patients with COVID-19 on the background of treatment. *Medicine Today and Tomorrow.* № 93 (2). 11 p. doi: 10.35339/msz.2024.93.2.aiv,

10.5281/zenodo.12570945.

Опубліковані наукові праці апробаційного характеру:

7. Андрусович І. В. Коагулопатичні прояви інфекції COVID-19. *Modern research in science and education: Proceedings of IX International Scientific and Practical Conference (Chicago, USA, 2-4 May 2024)*, Chicago, 2024. P. 70–71.

8. Andrusovych I. V. Lesions in the functional state of the cardiovascular system of patients with COVID-19 infection. *Current challenges of science and education: Proceedings of IX International Scientific and Practical Conference (Berlin, Germany, 6-8 May 2024)*, Berlin, 2024. P. 62–63.

9. Andrusovych I. V. Damage to the respiratory system of patients SARS-CoV-2 associated with COVID-19 infection. *Стратегічні напрямки розвитку науки: фактори впливу та взаємодії: збірник наукових праць з матеріалами IV міжнародної наукової конференції (Харків, 10 травня 2024 р.)*, Харків, 2024. С. 180.

10. Андрусович І. В. Патофізіологічні механізми розвитку коагулопатій, пов'язаних із інфекцією COVID-19. *Technologies and strategies for the implementation of scientific achievements: V International Scientific and Theoretical Conference (Stockholm, Kingdom of Sweden, 10 May 2024)*, Stockholm, 2024. P. 143.

11. Andrusovych I. V. Concomitant pathology of patients with COVID-19 infection. *Innovative development of science, technology and education: Proceedings of VIII International Scientific and Practical Conference (Vancouver, Canada, 9-11 May 2024)*, Vancouver, 2024. P. 70–71.

12. Andrusovych I. V. Determination of the degree of inflammatory response in patients with COVID-19 infection by interleukin-6 levels. *Science and society: modern trends in a changing world: Proceedings of VI International Scientific and Practical Conference (Vienna, Austria, 13-15 May 2024)*, Vienna, 2024. P. 31–33.

13. Andrusovych I. V. *Value of clinical blood analysis indicators of patients*

with COVID-19 infection. *Perspectives of contemporary science: theory and practice*: Proceedings of III International Scientific and Practical Conference (Львів, 28-30 травня 2024 р.), Львів, 2024. С. 91–92.

14. Andrusovych I., Korolevska A., Komarchuk I. Features of blood coagulation indicators in surgical patients with a confirmed diagnosis of COVID-19. *65th Annual Meeting of the Austrian Society of Surgery*: Proceedings of IX International Scientific and Practical Conference (Salzburg, June 5–7, 2024), *Eur Surg* (2024) 56 (Suppl 1). P. S99–S100.

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертаційної роботи:

15. Прозапальні імунні фактори розвитку ендотеліїту у пацієнтів з серцево-судинною патологією, інфікованих SARS-CoV-2 / О. М. Клімова ... І. В. Андрусович та інші. *Technologies and strategies for the implementation of scientific achievements. Collection of scientific papers «SCIENTIA»*. 2023. № 10. P. 77–81. (Здобувачем сформовано групи, проведено обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

16. Assessment of innate and adaptive immunity disruptions in urgent pathology and acute SARS-CoV-2 infection of expressed symptoms' and symptomless course / O. Klimova ... I. Andrusovych et al. *The current state of development of world science: characteristics and features. Collection of scientific papers «SCIENTIA»*. 2023. Vol. 15. P. 82–85. (Здобувачем сформовано групи, проведено обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 10:39:57 10.07.2024

Назва файлу з підписом: Андрусович_дисертація (1).pdf

Розмір файлу з підписом: 3.8 МБ

Назва файлу без підпису: Андрусович_дисертація (1).verified.pdf

Розмір файлу без підпису: 3.8 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Андрусович Інна Володимирівна

П.І.Б.: Андрусович Інна Володимирівна

Країна: Україна

РНОКПП: 3073607704

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 19:44:44
26.06.2024

Сертифікат виданий: КНЕДП ТОВ "ДЕПОЗИТ САЙН"

Серійний номер: 6FA97849F1B2570D04000000D0A50000CA0B0200

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ е.ключ ІІТ Алмаз-1К

Серійний номер носія особистого ключа: Не визначено

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підписаний PDF-файл (PAdES)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (PAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2024.07.04 13:00