

Л.Р. Шостакович-Корецька¹,
Т.В. Кіреєва¹,
О.П. Шевченко-Макаренко¹,
М.О. Турчин²,
В.І. Чумак²,
В.О. Чорток²,
О.М. Дробишевська^{1,2}

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ МАРКЕРИ ПЕРЕБІГУ НОВОЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ SARS-COV-2 COVID-19 У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ХВОРИХ

Дніпровський державний медичний університет¹
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
e-mail: dsmainfect@ukr.net

КНП "Міська клінічна лікарня № 21 ім. проф. Є.Г. Попкової" ДМР²
вул. Канатна, 17, Дніпро, 49006, Україна
Dnipro State Medical University¹
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
City Clinical Hospital No. 21 named after prof. Ye. G. Popkova²
Kanatna str., 17, Dnipro, 49006, Ukraine
e-mail: dsmainfect@ukr.net

Цитування: Медичні перспективи. 2021. Т. 26, № 4. С. 48-55

Cited: Medicni perspektivi. 2021;26(4):48-55

Ключові слова: коронавірусна хвороба, COVID-19, SARS-CoV-2, 2019-nCoV, пневмонія, протівірусна терапія, штучна вентиляція легенів

Ключевые слова: коронавирусная болезнь, COVID-19, SARS-CoV-2, 2019-nCoV, пневмония, противовирусная терапия, искусственная вентиляция легких

Key words: coronavirus disease, COVID-19, SARS-CoV-2, 2019-nCoV, pneumonia, antiviral therapy, invasive mechanical ventilation

Реферат. Клинико-лабораторные маркеры течения новой коронавирусной болезни SARS-CoV-2 COVID-19 у госпитализированных больных. Шостакович-Корецкая Л.Р., Киреева Т.В., Шевченко-Макаренко О.П., Турчин Н.О., Чумак В.И., Черток В.А., Дробишевская О.Н. Изучены прогностические предикторы неблагоприятного течения коронавирусной болезни (COVID-19) и ее осложнений с проявлениями пневмонии и необходимостью кислородной поддержки и подключения к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Оценены клинико-лабораторные ассоциации у стационарных больных с COVID-19, выявлены возможные предикторы подключения к аппарату ИВЛ у 37 госпитализированных больных. Больные были госпитализированы на 6,65±3,32 день заболевания, сатурация кислородом крови (SpO₂) зависела от тяжести течения болезни и ответа на терапию. Выявлены положительные достоверные корреляционные отношения между уровнем белка стимулирующего фактора роста (ST2) и Д-димера, креатинфосфокиназы фракции МВ (КФК-МВ) и Д-димером, КФК-МВ и ST2, а также ферритина и Д-димера с ST2. Не выявлено достоверных связей с тропонином. С-реактивный белок вероятно коррелировал с КФК-МВ и ферритином. Показатель международного нормализованного отношения имел достоверные корреляции с Д-димером, ST2 и КФК-МВ. Регрессионный анализ Кокса показал, что кривая выживания имеет ступенчатый характер и наибольший риск ухудшения состояния, которое требует ИВЛ, отмечался на 6-й день заболевания (95,0% CI = 0,9-1,0, при среднем уровне SpO₂=87,3%). ROC-анализ показал наличие возможной связи между показателями: Д-димером, белком ST2, КФК-МВ и риском развития критического состояния, требующего ИВЛ у больных. Проведенное исследование показало, что заболевание COVID-19 имеет фазный характер, когда после первой фазы заболевания у части больных прогрессирует легочная фаза и гиперцитокинемия с развитием гипоксии, снижением SpO₂. Поэтому выявление маркеров прогрессирования болезни имеет существенное значение для прогнозирования течения и возможного предотвращения развития острого респираторного дистресс-синдрома с применением инвазивной ИВЛ.

Abstract. Clinical and laboratory markers of the new coronavirus disease SARS-CoV-2 COVID-19 in hospitalized patients. Shostakovych-Koretskaya L.R., Kireyeva T.V., Shevchenko-Makarenko O.P., Turchin M.O., Chumak V.I., Chortok V.O., Drobyshesvska O.M. The prognostic predictors of an unfavorable course of coronavirus disease (COVID-19) and its complications with manifestations of pneumonia and the need for oxygen support and connection to the invasive mechanical ventilation were studied. Clinical and laboratory associations in

hospitalized patients with COVID-19 were evaluated, the possible predictors of connection to the invasive mechanical ventilator in 37 patients were identified. Patients were hospitalized on day 6.65 ± 3.32 of the disease, blood oxygen saturation (SpO_2) depended on the severity of the disease and response to therapy. Positive significant correlations between the level of growth stimulating factor (ST2) and D-Dimer, creatine phosphokinase MB fraction (CPK-MB) and D-dimer, CPK-MB and ST2 were revealed, as well as of ferritin and D-Dimer with ST2. There were no significant associations with troponin. C-reactive protein (CRP) probably correlated with CPK-MB and ferritin. The International Normalized Ratio (INR) indicator had significant correlations with D-dimer, ST2 and CPK-MB. Cox regression analysis showed that the survival curve has a stepwise nature and the highest risk of deterioration, which requires mechanical ventilation, was noted on the 6th day of illness (95.0% CI = 0.9-1.0, with an average SpO_2 level = 87.3%). ROC analysis showed the presence of a possible relationship between D-Dimer, ST2 protein, CPK-MB and the risk of developing a critical condition requiring mechanical ventilation in patients. The study showed that COVID-19 disease has a phase nature, when after the first phase of the disease, the pulmonary phase and hypercytokinemia progress in some patients with the development of hypoxia, a decrease in SpO_2 . Therefore, the identification of markers of disease progression is essential for predicting the course and possible prevention of the development of acute respiratory distress syndrome with the use of invasive mechanical ventilation.

COVID-19 – інфекційне захворювання, викликане останнім з відкритих вірусів сімейства коронавірусів. До спалаху інфекції в Ухані (Китай, провінція Хубей) у грудні 2019 року про новий вірус і викликані ним захворювання відомо не було. Сьогодні спалах COVID-19 переріс у пандемію, що охопила багато країн світу [4, 5]. Це новий вірус, який ще недостатньо вивчений і суттєво відрізняється від інших респіраторних вірусів, у тому числі від вірусу грипу H1N1 [6]. Поведінка COVID-19 непередбачена, тому прогнози розвитку епідемії часто не підтверджуються, а моделі не працюють. На теперішній час нам ще не відомо багато епідеміологічних і патофізіологічних особливостей COVID-19 [10, 12]. Цей коронавірус є вірусом, який може бути контагіозним в інкубаційному періоді та може передаватись аерозольним й аерогенним шляхами з клінічною різноманітністю від повної відсутності симптомів до тяжкої поліорганної симптоматики, і не тільки легеневої, а також виділятися протягом тривалого часу [9]. З 11 березня 2020 р., коли ВООЗ оголосила про пандемію, викликану коронавірусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV), увівши термін «коронавірусна хвороба 2019» (COVID-19), було проведено багато досліджень, завдяки яким наші уявлення стосовно епідеміологічних, клінічних і патофізіологічних особливостей COVID-19 значно розширилися [6]. На теперішній час добре відомо, що клінічна картина COVID-19 може варіюватися, але частіше характеризується лихоманкою, сухим кашлем, задишкою, болем у м'язах, можлива діарея та висипання на шкірі, втрата нюху й смаку. Клінічні варіанти перебігу COVID-19 класифікуються як: легкий, помірної тяжкості (від незначних симптомів до легкої форми пневмонії) – 81%, тяжкий (задишка, гіпоксія, пневмонія з 50% і більше ураження легень) – 14%, критичний (респіраторна недостатність,

септичний шок або поліорганна недостатність) – 5% [2, 3, 6, 7].

Але клініцисти й науковці продовжують стикатися з нез'ясованими питаннями та викликами. Це стосується прогнозування перебігу інфекції та розвитку ускладнень у хворих на етапі госпітального лікування. Поліморфізм клінічних проявів, а також особливості реакції хворих на гіпоксію, які досить тривалий час можуть не скаржитися на проблеми з диханням, створюють певні труднощі для прогнозування несприятливого перебігу коронавірусної інфекції та її ускладнень з проявами пневмонії і необхідністю кисневої підтримки та підключення до апарату штучної вентиляції легень (ШВЛ) [8].

Метою роботи було визначити клініко-лабораторні асоціації в стаціонарних хворих на COVID-19, виявити можливі предиктори підключення до апарату ШВЛ і смерті.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами проведено дослідження й аналіз клініко-лабораторних показників 37 хворих, які надійшли на лікування в КНП „Міська клінічна лікарня № 21 ім. проф. Є.Г. Попкової” ДМР м. Дніпро з коронавірусною інфекцією COVID-19, ускладненою пневмонією. Обстеження й лікування пацієнтів проводилось відповідно до клінічних настанов та протоколів по веденню пацієнтів з COVID-19 (за Наказами МОЗ України № 722 від 28.03.2020 року та № 762 від 02.04.2020 року у чинній редакції зі змінами, згідно з наказом МОЗ України від 20.11.2020 року № 2693 та з урахуванням біоетичних норм згідно з Гельсінською декларацією. Усім хворим діагноз коронавірусної хвороби COVID-19 було підтверджено дослідженням назо- та фарингіального мазку методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на SARS-CoV-2 (COVID-19), пневмонію діагностували за допомогою методів комп'ютерної томографії (КТ) або

рентгенологічного дослідження. Лабораторне обстеження включало загальноклінічні аналізи, біохімічні аналізи крові (фібриноген, креатинін, міжнародне нормалізоване відношення (MHB – International Normalized Ratio (INR) та ін.) та спеціальні дослідження крові на маркери системного запалення та ураження серцево-судинної та легеневої системи – рівень Д-димеру (D-dimer, ng/ml), тропоніну (cardiac-specific troponin, ng/ml), феритину (Ferritin, ng/ml), С-реактивного протеїну (CRP), креатинфосфокінази фракції МВ (КФК-МВ, creatine phosphokinase, СРК-МВ, U/l), білка ST2 (стимулюючий фактор росту, IL1RL1 – члена сімейства рецепторів інтерлейкіну-1 (IL-1), ng/ml) – біомаркер ризику серцево-судинних ускладнень, серцево-судинної недостатності. Статистична обробка даних проводилася методами параметричної та непараметричної статистики за допомогою програмного продукту Statistica v.6.1® (StatSoft, США) (серійний номер AGAR909E415822FA) і пакета SPSS 23.0. (Free Trial Version режим доступу: <https://www.ibm.com/support/pages/downloading-ibm-spss-statistics-23>). Діагностичну цінність тестів і їх вплив на результат захворювання для оптимізації прогнозування ризиків та прогностичної значущості показників визначали за допомогою ROC-кривих (англ. Receiver Operating Characteristic) з розрахунком операційних характеристик ROC-аналізу [1]. Критичний рівень статистичної значущості приймався < 5% (p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед 37 госпіталізованих хворих було 20 жінок і 17 чоловіків. Середній вік хворих 59±3 роки (22-77 років). У всіх хворих при надходженні до лікарні був встановлений діагноз: коронавірусна хвороба, ускладнена двобічною полісегментарною пневмонією. За ступенем тяжкості серед хворих у 17 був середній ступінь тяжкості, у 20 – тяжка форма захворю-

вання. У частини хворих були такі коморбідні захворювання (n): хронічна патологія шлунково-кишкового тракту (11), Сг Pancreas T2NxM1, ст4 (1), Сг легенів, хронічне обструктивне захворювання легенів (3), дифузний зоб, тиреоїдит (4), системний червоний вовчак (1), хронічний пієлонефрит (5), цукровий діабет (9), ішемічна хвороба серця (9), варикозна хвороба кінцівок (8). Інші ускладнення хвороби були такі (n): артеріальний тромбоз (1), сепсис (2), септичний шок (3), поліорганна недостатність (7).

У лікуванні хворих застосовувалася терапія згідно з протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02.04.2020 р. № 762: дексаметазон (усі хворі), ремдесивір (11), тоцилізумаб (7), оксигенотерапія, антибіотики, симптоматична терапія. Сімох хворих було переведено до відділення інтенсивної терапії у зв'язку з прогресуванням хвороби, розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), септичного шоку й підключено до апарату інвазійної ШВЛ. Один хворий помер.

Аналіз терміну надходження до лікарні від початку симптомів захворювання показав, що більшість хворих надходила до лікарні на другому тижні захворювання. В основному хворі надходили до стаціонару на 6-7 день хвороби (від 2-го до 14-го дня) у зв'язку з наростанням дихальних розладів та лихоманкою, що в середньому становило 6,65±3,32 (M±SD) дня захворювання.

Усі хворі потребували кисневої підтримки при надходженні до лікарні, у більшості з них динаміка показників сатурації киснем крові (blood oxygen saturation – SpO2, %) залежала від тяжкості перебігу хвороби й відповіді на терапію (рис. 1). Киснева підтримка проводилася переважно через маску для обличчя з резервуарним мішком, швидкість потоку в середньому 10-15 л/хв.

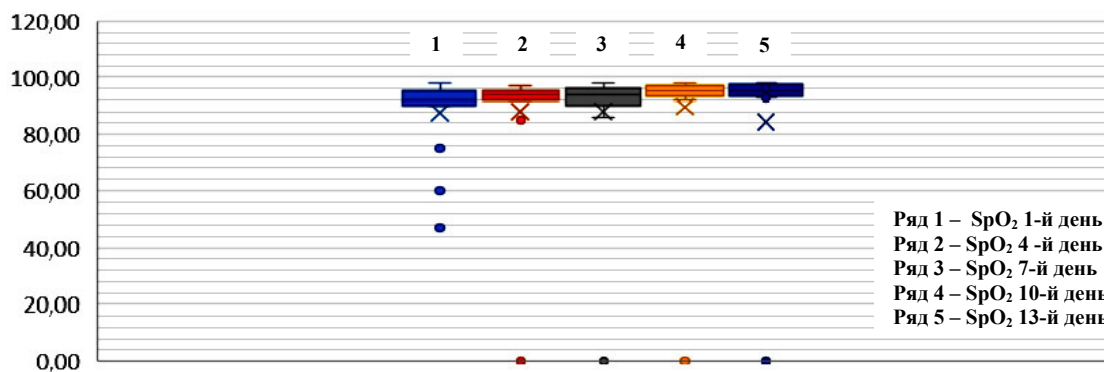


Рис. 1. Динаміка SpO₂ (%) хворих у стаціонарі залежно від терміну перебування в стаціонарі, де: ряди 1-5 на осі абсцис – 1-й, 4-й, 7-й, 10-й та 13-й день хвороби відповідно, вісь ординат – рівень SpO₂, %

Рисунок 1 демонструє в цілому позитивну динаміку рівня сатурації кисню на кисневій підтримці від першого до 13 дня лікування в стаціонарі, де найнижчий рівень SpO₂ у хворих був у перший день надходження до лікарні.

Було проведено зіставлення динаміки показників сатурації кисню відносно 1-го дня над-

ходження в лікарню та подальшого застосування (Так) або незастосування інвазійної ШВЛ (Ні) в процесі лікування (рис. 2).

Як можна побачити на рисунку 2, серед тих, хто в подальшому потребував ШВЛ (1), показники SpO₂ були більш низькими, особливо в перший день надходження до лікарні.

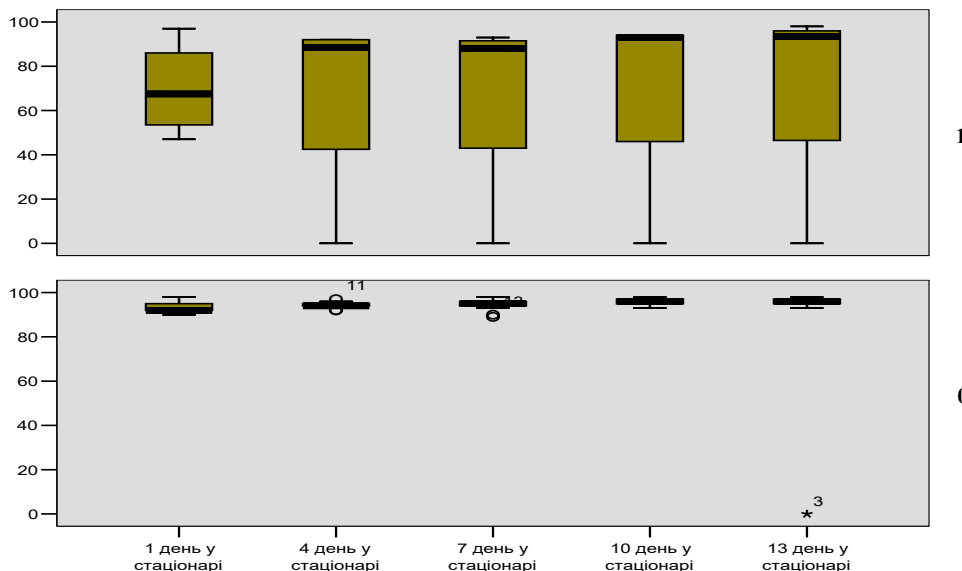


Рис. 2. Динаміка SpO₂ у хворих залежно від застосування ШВЛ на 1-й, 4-й, 7-й, 10-й та 13-й день перебування в стаціонарі, де 1 – застосування ШВЛ; 0 – незастосування ШВЛ, на осі ординат – SpO₂ (%), на осі абсцис – відповідні дні перебування в стаціонарі

Також рівень сатурації кисню залежав певною мірою від того, на який день від початку захворювання хворий поступив у лікарню. Суттєве зниження SpO₂ відмічалось у хворих, які поступали після 4 - 6-го дня після початку перших симптомів захворювання.

Було проведено дослідження кореляційних відношень між біохімічними маркерами системного ураження при запальних процесах (табл. 1),

яке показало такі вірогідні коефіцієнти: найбільш високий зв'язок був виявлений між рівнем ST2 і Д-димеру, КФК-МВ – з Д-димером, КФК-МВ і ST2, а також феритину й Д-димеру з ST2. Не виявлено вірогідних зв'язків з тропоніном. CRP вірогідно корелював з КФК-МВ і феритином. Показник INR мав вірогідні кореляції з Д-димером, ST2 і КФК-МВ.

Таблиця 1

Матриця коефіцієнтів кореляції між основними біохімічними показниками крові

Показники / Коефіцієнт кореляції	Д-димер, ng/ml	ST2, ng/ml	КФК-МВ, U/l	Тропонін, ng/ml	Феритин, ng/ml	CRP, mg/l	INR, ОД
Д-димер, ng/ml	1						
ST2, ng/ml	0,9*	1					
КФК-МВ, U/l	0,8*	0,75*	1				
Тропонін, ng/ml	0,1	0,1	0,1	1			
Феритин, ng/ml	0,5*	0,54*	0,3	0,04	1		
CRP, mg/l	0,38	0,4	0,7*	0,5	0,5*	1	
INR, ОД	0,7*	0,8*	0,5*	0,1	0,4	0,2	1

Примітки: * – коефіцієнти кореляції Спірмена (r) з вірогідністю p < 0,05; ST2 – стимулюючий фактор росту; КФК-МВ – креатинфосфокінази фракції МВ; CRP – С-реактивний протеїн; INR – міжнародне нормалізоване відношення

Проведено регресійний аналіз Кокса (рис. 3) з вивченням функції виживання, який показав, що крива виживання має ступінчастий характер і найбільший ризик погіршення стану, яке по-

требує в подальшому ШВЛ, відмічався на 6-й день захворювання (95,0% CI = 0,9-1,0, при середньому рівні SpO₂ = 87,3%).

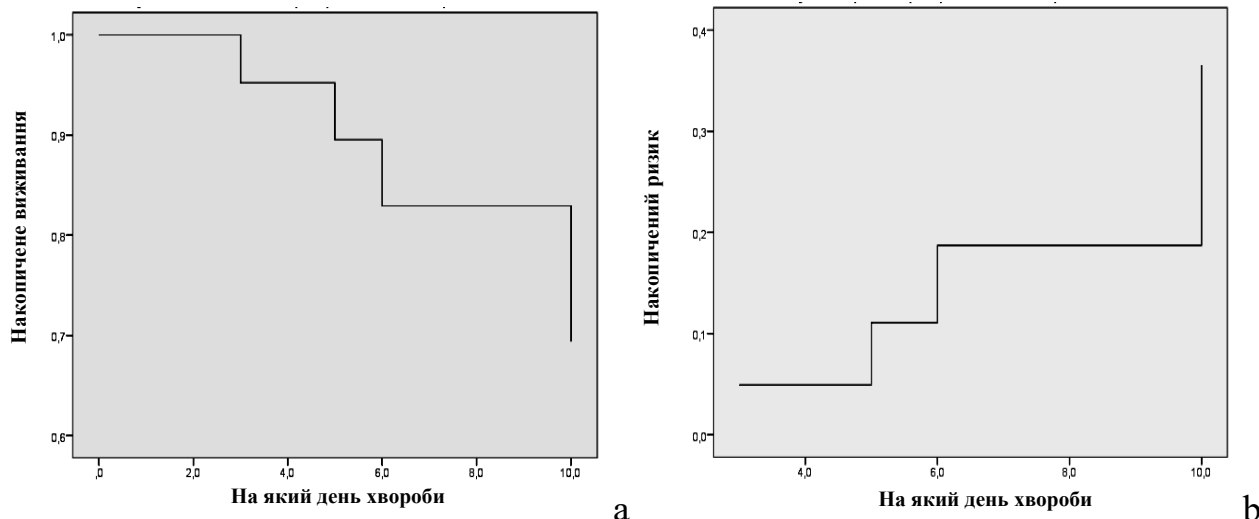


Рис. 3. Криві регресії Кокса щодо ризику прогресування хвороби і переведення хворого на ШВЛ залежно від дня захворювання та SpO₂, де на осі абсцис - відповідний день хвороби:

- a – функція виживання при середньому за коваріантами,
- b – функція ризику прогресування хвороби за SpO₂ при середньому за коваріантами

Визначено, що ризик збільшується майже в 2 рази до 6-го дня хвороби у хворих з новою коронавірусною хворобою, ускладненою пневмонією з прогресуючим зниженням SpO₂.

Було проведено ROC-аналіз з метою з'ясування взаємовідношень між ступенем зниження SpO₂ при надходженні й деякими маркерами запалення (рис. 4).

Рисунок 4 демонструє наявність вірогідного зв'язку між показниками Д-димеру при рівні > 840,8 нг/мл і ризиком розвитку критичного стану, який потребує ШВЛ у хворих, з високою чутливістю і специфічністю методу, з площею, обмеженою ROC-кривою AUC = 0,938±0,70 (95% CI = 0,801–1,074), що показує відмінну (високу) якість цього класифікатора.

Також виявлені чутливими й досить специфічними для прогнозу такі показники, як ST2, КФК-МВ (рис. 5). А саме, для ST2 при рівні > 112,0 нг/мл ROC-крива демонструє відмінну якість класифікатора з площею AUC = 0,923±0,074, для КФК-МВ при рівні > 40,0 Од/л – дуже добру якість класифікатора з площею AUC = 0,865±0,094. Що стосується феритину, то ROC-аналіз показав недостатню чутливість і специфічність, що, можливо, пов'язано з невеликою вибіркою хворих.

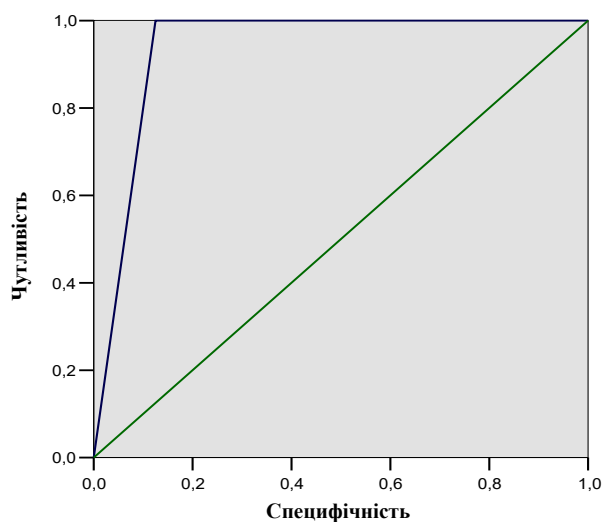
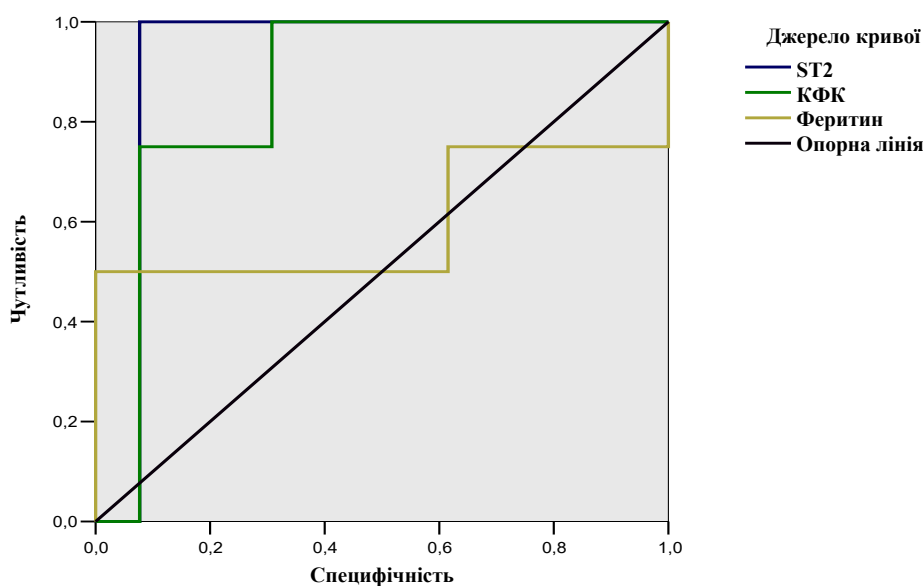


Рис. 4. ROC-крива визначення оптимального критерію прогнозування ризику переведення хворого на ШВЛ залежно від рівня Д-димеру (AUC = 0,938)

Для оцінка ролі такого коморбідного стану, як цукровий діабет, для ризику несприятливого перебігу коронавірусної хвороби було також застосовано ROC-аналіз (рис. 6).



Показник	Площа AUC	Стандартна помилка	Асимптотичне значення	95% довірчий інтервал	
				IQR: Q1	IQR: Q4
ST2	0,923	0,074	0,013	0,778	1,068
КФК-МВ	0,865	0,094	0,031	0,682	1,049
Феритин	0,596	0,218	0,571	0,169	1,023

Рис. 5. Порівняння ROC-кривих: прогностична значущість показників ST2, КФК-МВ, феритину для прогнозу підключення хворого до ШВЛ

ROC-крива з площею під кривою $AUC=0,712\pm 0,170$ демонструє наявність високого ризику ШВЛ у хворих на цукровий діабет з доброю якістю класифікатора моделі для прогнозу.

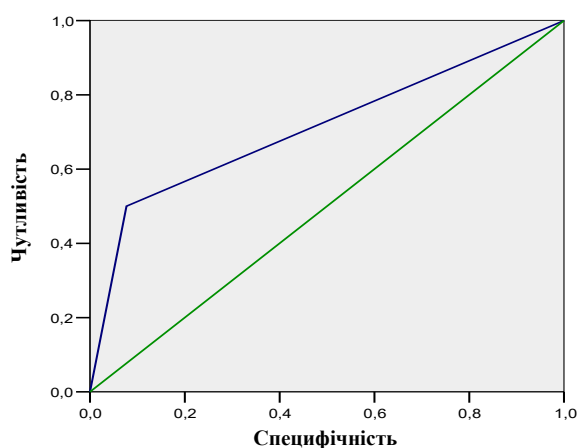


Рис. 6. ROC-крива прогнозування ризику переведення хворого на ШВЛ при надходженні до стаціонару за наявності у хворого цукрового діабету ($AUC = 0,712$)

Уже в перші місяці пандемії нової коронавірусної хвороби COVID-19 в Україні лікарі зіткнулися з проблемою непередбачуваності цієї інфекції, оскільки в більшості хворих на початку захворювання протягом 4-5 днів клінічна картина схожа на гостру респіраторну інфекцію, хоча й варіабельну, без суб'єктивних ознак кисневої недостатності. Але подальший перебіг захворювання складно прогнозувати, у 80% він сприятливий, у 15% стає тяжким з розвитком двобічної полісегментарної інтерстиціальної пневмонії, а в 5% – критичним [6]. Уважається, що перші 5-7 днів має місце вірусологічна фаза захворювання, яка на другому тижні захворювання змінюється на ранню легеневу фазу з початком активної імунологічної відповіді з боку клітинного й гуморального імунітету, яка або призводить до елімінації вірусу й одужання, або до прогресування хвороби, розвитку пневмоніту, ГРДС, септичного шоку. Основою цих тяжких ускладнень вважається розвиток так званого “цитокінового шторму”, з гіперцитокінемією, активацією макрофагів та інших клітин запалення [4, 7]. У нашому дослідженні отримані докази впливу терміну надходження до стаціонару, а

також рівень зниження SpO₂ при надходженні на подальший прогноз для хворого й ризику застосування інвазивної ШВЛ. У більшості хворих (73%) відмічалися коморбідні стани, які обтяжували перебіг коронавірусної хвороби, але найбільше значення має наявність у хворих цукрового діабету, що збігається зі спостереженнями інших авторів [10]. Найбільш інформативними маркерами для прогнозу ускладненого перебігу COVID-19 виявилися такі біохімічні показники: Д-димер, CRP- С-реактивний протеїн, INR – міжнародне нормалізоване відношення та маркери ураження серцево-судинної системи – ST2, КФК-МВ.

ВИСНОВКИ

1. Проведене дослідження на невеликій групі хворих, які надходили в період першої хвилі епідемії нової коронавірусної хвороби COVID-19, показало, що захворювання має фазний характер, коли після першої фази захворювання в частини хворих прогресує легенева фаза й гіперцитокінемія зі зниженням SpO₂ та розвитком гіпоксії.

2. Надходження до стаціонару після 6-го дня захворювання з показниками SpO₂ <90% у 2 рази

збільшує ризику прогресування захворювання й необхідності в подальшому застосування інвазивної штучної вентиляції легень.

3. Наявність у хворих з коронавірусною хворобою COVID-19 цукрового діабету можна вважати специфічним і чутливим маркером несприятливого подальшого перебігу хвороби.

4. Виявлення маркерів прогресування хвороби має суттєве значення для прогнозування перебігу й можливого запобігання розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому із застосуванням інвазивної штучної вентиляції легень. Існує вірогідний зв'язок між показниками Д-димеру при рівні >840,8 нг/мл і ризиком розвитку критичного стану, який потребує штучної вентиляції легень.

5. Чутливими й досить специфічними для прогнозу можна вважати такі показники, як ST2 при рівні >112,0 нг/мл, КФК-МВ КФК-МВ при рівні >40,0. Між цими маркерами, а також рівнем Д-димеру є вірогідний кореляційний зв'язок.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Халафян А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных. Москва: ООО «Бином-Пресс». 2010. 528 с.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection. Updated February 12, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
3. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / Fei Zhou et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395, Is. 10229. P. 1054-1062. ISSN 0140-6736. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
4. Clinical Features of COVID-19 in Uzbekistan / Kim K. et al. *J. Korean Med Sci*. 2020. 23 Nov. (Vol. 35, No. 45). e404. DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e404>
5. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / Chaolin Huang et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395, Is. 10223. P. 497-506, ISSN 0140-6736. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
6. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 28 / World Health Organization. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200217-sitrep-28-covid-19.pdf?sfvrsn=a19cf2ad_2.

7. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines / National Institutes of Health. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
8. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome / M. J. D. Griffiths et al. *BMJ Open Respir. Res*. 2019. 24 May. (Vol. 6, No. 1). P. e000420. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>
9. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020. Vol. 323, No. 18. P. 1775-1776. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
10. Ruscitti P., Berardicurti O., Iagnocco A., Giacomelli R. Cytokine storm syndrome in severe COVID-19. *Autoimmun Rev*. 2020. Jul. (Vol. 19, No. 7). P. 102562. Epub 2020 May 3. PMID: 32376400 F. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102562>
11. The Severity of COVID-19 and Its Determinants: A Systematic Review and Meta-Analysis in China / N. Zhang et al. *Sustainability*. 2021. Vol. 13, No. 9. P. 5305. DOI: <https://doi.org/10.3390/su13095305>
12. Torres Acosta M. A., Singer B. D. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *Eur Respir J*. 2020. 24 Sep. (Vol. 56, No. 3). P. 2002049. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.02049-2020>

REFERENCES

1. Xalafyan AA. [Statistica 6. Statistical data analysis]. Moskva: Binom-Press; 2010. p. 528.

2. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with

- Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection, Updated February 12, 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
3. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen, Bin Cao, Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-62, doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
 4. Kim K. et al. Clinical Features of COVID-19 in Uzbekistan. *J. Korean Med Sci*. 2020 Nov 23;35(45):e404. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e404>
 5. Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, Xiaoying Gu, Zhenshun Cheng, Ting Yu, Jiaan Xia, Yuan Wei, Wenjuan Wu, Xuelei Xie, Wen Yin, Hui Li, Min Liu, Yan Xiao, Hong Gao, Li Guo, Jungang Xie, Guangfa Wang, Rongmeng Jiang, Zhancheng Gao, Qi Jin, Jianwei Wang, Bin Cao, Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506, ISSN 0140-6736. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 6. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 28. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200217-sitrep-28-covid-19.pdf?sfvrsn=a19cf2ad_2.
 7. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
 8. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir. Res*. 2019. May 24;6(1):e000420. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>
 9. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775-6. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
 10. Ruscitti P, Berardicurti O, Iagnocco A, Giacomelli R. Cytokine storm syndrome in severe COVID-19. *Autoimmun Rev*. 2020 Jul;19(7):102562. Epub 2020 May 3. PMID: 3237400 F. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102562>
 11. Zhang N, Xie T, Ning W, He R, Zhu B, Mao Y. The Severity of COVID-19 and Its Determinants: A Systematic Review and Meta-Analysis in China. *Sustainability*. 2021;13(9):5305. doi: <https://doi.org/10.3390/su13095305>
 12. Torres Acosta MA, Singer BD. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *Eur Respir J*. 2020 Sep 24;56(3):2002049. PMID: 32747391; PMCID: PMC7397945. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.02049-2020>

Стаття надійшла до редакції
25.06.2021

