

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кафедра інфекційних хвороб та епідеміології

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 «Медицина»

на тему:

**«ВПЛИВ КОМОРБІДНИХ СТАНІВ НА ПЕРЕБІГ
КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ»**

Виконала:

здобувач вищої освіти

VI курсу, групи 9

медичного факультету №2

222 "Медицина", магістр

Гурська Крістіна-Рахель Тарасівна

Керівник:

доцент закладу вищої освіти кафедри

інфекційних хвороб та епідеміології

к.мед.н. Баланюк І.В.

Рецензенти:

доцент закладу вищої освіти кафедри

інфекційних хвороб та епідеміології

к.мед.н. Сорохан В.Д.

доцент закладу вищої освіти кафедри

педіатрії та дитячих інфекційних хвороб,

к.мед.н. Горбатюк І.Б.

Чернівці – 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
ВСТУП	6
ОСНОВНА ЧАСТИНА	9
РОЗДІЛ 1	9
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	9
1.1 Роль коморбідних станів у патогенезі та тяжкості перебігу COVID-19	9
1.2 Серцево-судинні захворювання як ключові коморбідні стани при COVID-19: поширеність і клінічне значення	11
1.2.1 Артеріальна гіпертензія як фактор ризику тяжкого перебігу COVID-19: патогенетичні механізми та суперечності	12
1.2.2 Роль ішемічної хвороби серця як коморбідного стану у формуванні гострого коронарного синдрому у хворих на COVID-19	15
1.3 Цукровий діабет як фактор ризику тяжкого перебігу COVID-19: біохімічні, імунологічні та клінічні аспекти	17
1.4 Ожиріння як ключовий фактор ризику тяжкого перебігу COVID-19: епідеміологія, патофізіологія та клінічні наслідки	21
1.5 Хронічна обструктивна хвороба легень як фактор ризику тяжкого перебігу COVID-19: клінічні та молекулярні аспекти	24
1.6 Хронічна хвороба нирок як фактор ризику тяжкого перебігу COVID-19: патофізіологічні механізми та клінічні виклики	26
РОЗДІЛ 2	30
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	30
2.1. Матеріали та методи.	30
2.2. Методи статистичного аналізу	31

	3
2.3. Дотримання принципів біоетики	32
РОЗДІЛ 3	34
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ З КОМОРБІДНИМИ СТАНАМИ	34
3.1. Аналіз результатів власних досліджень	34
3.1.1 Аналіз коморбідних захворювань у пацієнтів із COVID-19: вікові та статеві особливості	37
3.1.2 Узагальнення порівняння коморбідних захворювань у пацієнтів із COVID-19 за віком і статтю	48
3.1.3 Аналіз взаємозв'язку між кількістю коморбідних станів і тяжкістю перебігу COVID-19	49
РОЗДІЛ 4	56
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	56
Вступ	56
Актуальність власного дослідження	56
Аналіз та узагальнення власних досліджень	57
Висновок	59
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	60
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ	65
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	68

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АГ** – артеріальна гіпертензія
- АПФ** – ангіотензинперетворюючий фермент
- АПФ2** – ангіотензинперетворюючий фермент 2
- БРА** – блокатор рецепторів ангіотензину
- ВООЗ** – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ГКС** – гострий коронарний синдром
- ГНН** – гостра ниркова недостатність
- ГПМК** – гостре порушення мозкового кровообігу
- ГРДС** – гострий респіраторний дистрес-синдром
- ІАПФ** – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту
- ІМТ** – індекс маси тіла
- ІНЛ** – індекс «нейтрофіли/лімфоцити»
- ІХС** – ішемічна хвороба серця
- мРНК** – матрична рибонуклеїнова кислота
- ОКНП** – обласне комунальне некомерційне підприємство
- ПКТ** – прокальцитонін
- РНК** – рибонуклеїнова кислота
- СН** – серцева недостатність
- СРБ** – С-реактивний білок
- ССЗ** – серцево-судинне захворювання
- ТІА** – транзиторна ішемічна атака
- ХНН** – хронічна ниркова недостатність
- ХОЗЛ** – хронічне обструктивне захворювання легень
- ХХН** – хронічна хвороба нирок
- ЦД** – цукровий діабет
- CI** – confidence interval – довірчий інтервал
- HR** – hazard ratio – відношення ризиків
- IL-1** – interleukin-1 – інтерлейкін-1

IL-6 – interleukin-6 – інтерлейкін-6

M – mean – середнє значення

M±m – mean ± error margin – середнє значення ± похибка

OR – odds ratio – шанси (відношення шансів)

RR – relative risk (or risk ratio) – відносний ризик (або коефіцієнт ризику)

SARS-CoV-2 – вірус SARS-CoV-2

SD – standard deviation – стандартне відхилення

SEM – standard error of the mean – стандартна похибка середнього

TMPRSS2 – transmembrane protease, serine 2 – трансмембранна серинова протеаза 2

TNF α – tumor necrosis factor – фактор некрозу пухлини альфа

ВСТУП

У грудні 2019 року в китайському місті Ухань, Хубей, КНР було зафіксовано перший випадок коронавірусної інфекції, спричиненої новим типом коронавірусу SARS-CoV-2. Хвороба, що отримала назву COVID-19, швидко поширилася по всьому світу, викликаючи значну кількість госпіталізацій та смертей, стала однією з найзначніших глобальних криз охорони здоров'я 21 століття. Вперше в Україні цей вірус виявили в Чернівцях 3 березня 2020 року. У березні 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила пандемію, що підкреслило серйозність ситуації. З моменту свого першого спалаху COVID-19 мав глибокий вплив на системи охорони здоров'я, економіку та суспільства в усьому світі.

На сьогоднішній день відомо, що коронавірусна інфекція може протікати у різних формах: від безсимптомних випадків до важких станів, що потребують інтенсивної терапії. У той час як більшість людей, інфікованих SARS-CoV-2, відчують респіраторні симптоми від легкого до помірного, у значної частини розвиваються серйозні та потенційно смертельні ускладнення. Одним з найважливіших факторів, що визначають перебіг та результат хвороби, є супутні захворювання, або коморбідні стани. До них відносяться артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, хронічні захворювання легень, серцево-судинні патології, ожиріння та інші стани, які можуть посилювати перебіг COVID-19 та збільшувати ризик несприятливого результату. Дослідження та розуміння впливу цих супутніх станів на перебіг COVID-19 має важливе значення для адаптації ефективних втручань у сфері охорони здоров'я та стратегій ефективного лікування, діагностики та профілактики.

Коморбідність означає наявність одного або кількох додаткових станів, що виникають одночасно з основним захворюванням. У контексті COVID-19 люди з уже наявними захворюваннями часто виявляють підвищену сприйнятливність до важкої інфекції, тривалого перебування в лікарні, госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії та вищої смертності. Дані свідчать, що хворі, які перебували

у відділенні інтенсивної терапії, мали вищу поширеність супутніх захворювань (72,2%) порівняно з тими, хто лікувався в амбулаторних умовах або в медичних відділеннях (37,3%). Це підтверджує пряму залежність важкості протікання коронавірусної хвороби та невтішного прогнозу від наявності коморбідних станів [12].

Взаємодія між COVID-19 і супутніми захворюваннями створює серйозну проблему для постачальників медичних послуг, оскільки це ускладнює діагностику, лікування та розподіл ресурсів. Лише 5 травня 2023 року ВООЗ заявила, що коронавірусна хвороба 2019 більше не вважається глобальною надзвичайною ситуацією міжнародного значення в галузі охорони здоров'я. Навіть у випадку повного припинення пандемії, сама хвороба COVID-19 найближчими роками навряд чи припинить своє існування, що залишає за собою потребу в дослідженнях, які з'ясовують механізми, через які супутні захворювання впливають на прогресування COVID-19, а також необхідність у розробці цільових терапевтичних і профілактичних заходів для вразливих груп населення.

Актуальність

Актуальність цієї роботи зумовлена тим, що COVID-19 продовжує залишатися серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я. Незважаючи на розробку вакцин та методів лікування, вірус залишається загрозою, особливо для вразливих груп населення із супутніми захворюваннями. За даними ВООЗ, пацієнти з коморбідними станами мають значно вищий ризик розвитку важких ускладнень та летального результату. Саме тому розуміння ролі супутніх захворювань у прогресуванні COVID-19 має велике значення для розробки ефективніших стратегій лікування та профілактики.

Додаткову важливість тема набуває за умов обмежених ресурсів охорони здоров'я, коли необхідно чітко визначати пріоритетні групи ризику. У світлі цього вивчення впливу коморбідних станів протягом коронавірусної інфекції може допомогти оптимізувати використання медичних ресурсів, а також

підвищити ефективність клінічних рекомендацій і протоколів. Крім того, отримані дані можуть бути корисними для створення індивідуалізованих планів лікування та зниження навантаження на систему охорони здоров'я в цілому.

Таким чином, дослідження взаємозв'язку між супутніми захворюваннями та перебігом COVID-19 має не лише наукове, а й практичне значення. Воно дозволяє як поліпшити якість медичної допомоги пацієнтам, а й знизити смертність, що робить це дослідження актуальним і соціально значимим.

Актуальність цього дослідження полягає в нагальній необхідності звернути увагу на підвищений ризик, з яким стикаються люди з супутніми захворюваннями під час пандемії COVID-19. Виявлення механізмів, за допомогою яких ці стани впливають на прогресування захворювання, має вирішальне значення для покращення результатів лікування пацієнтів, оптимізації протоколів лікування та формування політики громадської охорони здоров'я. Оскільки глобальне старіння населення та поширеність хронічних захворювань зростають, взаємодія між COVID-19 і супутніми захворюваннями, ймовірно, залишатиметься серйозною проблемою протягом наступних років. Повне розуміння цих взаємодій не тільки посилить поточні зусилля з реагування на пандемію, але й покращить готовність до майбутніх спалахів інфекційних захворювань.

Крім того, досліджуючи вплив супутніх захворювань, це дослідження має на меті надати інформацію, яка може допомогти у стратифікації ризиків і пріоритетності ресурсів охорони здоров'я. Уразливі групи, включаючи людей похилого віку та тих, хто має численні хронічні захворювання, потребують особливої уваги, щоб знизити рівень захворюваності та смертності. Ця наукова робота прагне зробити внесок у сукупність знань, які зрештою сприятимуть розробці більш ефективних і справедливих стратегій охорони здоров'я, тим самим покращуючи результати для тих, хто входить до групи ризику.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Роль коморбідних станів у патогенезі та тяжкості перебігу COVID-19

Коморбідні стани є одним з факторів, що визначає тяжкість протікання Covid-19 та ускладнень, що виникають після даного вірусного захворювання. Відповідно до певних статистичних даних близько 75% госпіталізованих з приводу COVID-19 пацієнтів мали бодай одне супутнє захворювання [1]. Згідно з даними досліджень к. мед. н. Максиметь Т. А. та асистентки Магійович С. Р., кафедри терапії №1, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького найбільш поширеними коморбідними станами у госпіталізованих з приводу SARS-CoV-2 пацієнтів є гіпертонічна хвороба – 70%, ішемічна хвороба серця – 44,9% та цукровий діабет другого типу – 22,2%. В даному дослідженні було також встановлено, що супутні паталогії значно частіше зустрічались у пацієнтів, хворих на коронавірус, які мали ниркову дисфункцію як ще один коморбідний стан. Автори пояснюють це тим, що відсоток артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця був більшим у інфікованих коронавірусом пацієнтів, функція нирок яких була порушена, саме тому, що нирки є органом-мішенню при гіпертонічній хворобі, а в основі патогенезу як ішемічної хвороби серця, так і ниркової дисфункції лежить запалення та дисліпідемія [2].

У Франції було досліджено поширеність коморбідних паталогій у 134 209 госпіталізованих хворих на коронавірус та було визначено гіпертонію найбільш поширеним супутнім захворюванням (49,4%), другим за поширеністю був діабет, що становив 24,0% [38].

Наступними після захворювань серцево-судинної системи та цукрового діабету найбільш поширеними коморбідними станами, на основі огляду літератури, було визначено захворювання травної системи та онкологічні

захворювання [1-2, 14-16]. Хоча, дослідження проведені у Сполучених Штатах, які описали 7 162 випадки інфікування SARS-CoV-2, виявили дещо інакше відсоткове співвідношення. Найбільш поширеним супутнім захворюванням було визначено діабет 10,9%, наступне за поширенням – хронічні захворювання легень 9,2%, та серцево-судинні захворювання 9,0% [39].

Саме патогенез коронавірусної інфекції та особливості взаємодії вірусу з органами та системами відіграють ключову роль у визначенні які саме супутні паталогії виступають предикторами важкого перебігу COVID-19. Відомо, що вірусна частинка SARS-CoV-2 складається з таких структурних компонентів, як нуклеокапсид – N, мембрана – M, оболонка – E та спайк-білок або глікопротеїн S [3]. Саме цей спайк білок зв'язується з активним сайтом S1 ангіотензинперетворюючого ферменту 2 типу (АПФ2), який експресують різні клітини людського організму [4]. Такі клітини знаходяться не лише в епітеліальних клітинах легень, а й в печінці, мозку, серці, кишечнику та в нирках [5, 7]. Також потраплянню вірусу в клітину сприяє трансмембранна серинова протеаза - поверхневий білок ендотеліальних клітин TMPRSS2 [4]. Для ініціювання розвитку інфекції необхідно щоб АПФ2 та TMPRSS2 експресувались в одній клітині [6]. Після того як вірус потрапляє в клітину вірусна мРНК починає процес трансляції, що призводить до вироблення вірусних білків, які в свою чергу збираються та утворюють нові вірусні частинки. Щойно утворені вірусні частинки, зливаючись з плазматичною мембраною клітини-хазяїна, виходять із неї та потрапляють у міжклітинний простір, де процес починається знову: нові вірусні частинки інфікують інші клітини [8].

Необхідно підкреслити, що після проникнення вірусу в клітини через рецептори АПФ2, він сприяє зниженню експресії самого АПФ2, в результаті чого знижується позитивна дія цього ферменту на організм [9]. Отже, внаслідок інфікування клітини та зниження продукції АПФ2, який компенсує шкідливі ефекти ангіотензину II, послаблюються його корисні властивості, такі як

вазодилатуючий, протизапальний та антифіброзний ефекти [10]. Це призводить до зниження захисту серцево-судинної системи, легень, нирок та інших органів.

Важливість розуміння взаємодії вірусу з клітиною дозволяє також попередити призначення препаратів, які можуть погіршити стан пацієнта. В даному випадку мова йде про лікарські засоби для лікування супутніх захворювань, які можуть збільшити експресію АПФ2, що підвищує вірусне навантаження на організм та може призвести до тяжкого перебігу коронавірусної хвороби [5]. Наприклад, інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) підвищують кількість рецепторів АПФ2 (як компенсаторний механізм) на поверхні клітин, які мають цей фермент на своїй поверхні. Це викликає занепокоєння щодо того, що індуковане ІАПФ і БРА підвищення рівня АПФ2 може сприяти проникненню COVID-19 у клітини міокарда та альвеол, збільшуючи вірусне навантаження на організм [11]. На фоні коморбідних станів, які вимагають необхідності застосування даних препаратів, це може призвести до більш тяжкого перебігу коронавірусної хвороби.

1.2 Серцево-судинні захворювання як ключові коморбідні стани при COVID-19: поширеність і клінічне значення

До гострих серцево-судинних захворювань як коморбідних станів у хворих на коронавірусну хворобу пацієнтів належить нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда, транзиторна ішемічна атака (ТІА), гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за тромбоішемічним типом, крововилив у мозок, гостра лівошлуночкова недостатність, гострий тромбоз периферичних судин. До найбільш поширених хронічних супутніх патологій серцево-судинної системи належить артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність (СН), аритмії, післяінфарктний кардіосклероз, перенесений інсульт, захворювання периферичних артерій та захворювання вен [13]. Дослідження, що були проведені у Шеньчжені, Китай, виявили, що з відібраних 888 (31,5%) випадків супутньої хронічної патології у коронавірусних хворих

13,3% становили хворі на гіпертонічну хворобу, а 8,3% становили інші серцево-судинні та церебро-васкулярні захворювання [14]. Схоже дослідження було проведено в Ухані, Китай, де серед 138 госпіталізованих хворих на COVID-19 було визначено такі найпоширеніші супутні захворювання: артеріальна гіпертензія (31,2%), інші ССЗ (14,5%), злаякісні новоутворення (17,2%) та цукровий діабет (10,1%) [12]. Інші дослідження з Уханю, серед 191 пацієнта виявили таке відсоткове співвідношення 58 осіб, тобто 30% мали артеріальну гіпертензію, 36 (19%) – цукровий діабет та 15 (8%) мали ішемічну хворобу серця як супутню паталогію [15]. Наступні дослідження, проведені в Ухані, серед 140 пацієнтів так само виявили артеріальні гіпертензію найбільш поширену коморбідну паталогію (30%), друге місце за поширеністю в даному дослідженні зайняв цукровий діабет (12,1%) [16].

1.2.1 Артеріальна гіпертензія як фактор ризику тяжкого перебігу COVID-19: патогенетичні механізми та суперечності

На основі огляду літератури, виявлено, що одним із найпоширеніших супутніх серцевосудинних захворювань у хворих на коронавірус пацієнтів є артеріальна гіпертензія [14 – 16]. У Китаї був проведений мета-аналіз, що дозволив встановити та оцінити взаємозв'язок між артеріальною гіпертензією та тяжкістю протікання інфекції SARS-CoV-2. Дані цих досліджень показують, що пацієнти з гіпертонією та інфекцією SARS-CoV-2 мають у 2,27 разів вищий ризик тяжкості порівняно з випадками COVID-19 без гіпертонії як коморбідної паталогії. Пояснити зв'язок та механізм впливу артеріальної гіпертензії на тяжкість протікання коронавірусної хвороби можливо саме через патогенез самого вірусу, що пов'язане з дією АПФ2.

SARS-CoV-2 заражає клітини, зв'язуючи свій спайковий білок з рецептором АПФ2, який в свою чергу виступає ключовим ферментом, монокарбоксипептидазою, яка розщеплює пептиди у ренін-ангіотензиновій системі, тим самим відіграючи важливу роль у регуляції артеріального тиску. Ця

взаємодія вірусу та ферменту може погіршити захисну роль АПФ2, потенційно призводячи до ускладнень, пов'язаних з гіпертензією [17].

Дослідження, що включало 6560 випадків, підтвердило той факт, що у пацієнтів з COVID-19 артеріальна гіпертензія є важливим фактором підвищення тяжкості перебігу інфекції SARS-CoV-2 [18].

В Івано-Франківську було також проведено дослідження з приводу впливу артеріальної гіпертензії на тяжкість протікання коронавірусної хвороби. Було обстежено 135 хворих на COVID-19 невакцинованих пацієнтів. Основна група складалася з 106 осіб з артеріальною гіпертензією, в той час, коли 29 пацієнтів не мали даного коморбідного стану, що дозволило цю групу визначити як контрольну. Відповідно до результатів було підтверджено негативний вплив АГ на перебіг та прогноз одужання хворих на COVID-19. Крім того автор зазначає, що у пацієнтів, заражених SARS-CoV-2, які мають артеріальну гіпертензію, на час виписки рівні сечовини та креатиніну були вищими ніж в контрольній групі. Це може свідчити про більший шанс погіршення функції нирок у пацієнтів з АГ, хворих на коронавірус, ніж у тих заражених осіб, які не мають артеріальну гіпертензію [19].

Повертаючись до патогенезу коронавірусної хвороби, а саме до взаємодії SARS-CoV-2 з рецептором АПФ2 клітини-мішені, можна припустити взаємозв'язок між прийомом препаратів, які застосовуються в лікуванні артеріальної гіпертензії, а саме інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину, та тяжкістю перебігу коронавірусної хвороби у хворих на АГ. Негативна дія даних препаратів полягає в здатності інгібіторів АПФ підвищувати експресію АПФ2, що збільшує вірусне навантаження на організм та погіршує прогноз COVID-19 [5, 11]. Дані факти були дещо заперечені проведеним в Італії дослідженням, де після корекції деяких факторів, а саме старший вік пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ та БРА, застосування даних препаратів не мало значного впливу на відсоток летальності та тяжкого перебігу коронавірусної хвороби [20].

Остаточно вплив інгібіторів АПФ та БРА на тяжкість перебігу коронавірусу не з'ясований, оскільки дані досліджень є досить суперечливими. Існують навіть дослідження, що заперечують сам факт пригнічення АПФ2 інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, так як АПФ та АПФ2 є різними ферментами [21]. З приводу впливу БРА існують дослідження, що підтверджують їхній вплив на регуляцію АПФ2, а саме підвищують синтез даного ферменту. Дане вивчення було проведено на експериментальних тваринах, що остаточно не може підтвердити наявності цих фактів у клінічних випадках хворих на COVID-19 людей з артеріальною гіпертензією [22].

Також сумніву можна піддавати вплив наявної артеріальної гіпертензії на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби. Відомо, що артеріальна гіпертензія частіше всього співіснує з іншими факторами ризику ССЗ та старшим віком. Підвищений ризик тяжкого перебігу COVID-19 продемонстрований у людей похилого віку, та в пацієнтів, що уражені іншими супутніми патологіями, окрім гіпертензії, а саме, діабет, інші ССЗ, ожиріння, ХОЗЛ та цереброваскулярні захворювання.

Дійсно, підвищений ризик зараження SARS-CoV-2 і гірші результати COVID-19, що полягають у вищому ризику госпіталізації, доступу до відділень інтенсивної терапії та смертності, були продемонстровані у людей похилого віку та в осіб, уражених іншими супутніми захворюваннями, ніж гіпертензія, така як діабет, попередні серцево-судинні (ССЗ) і цереброваскулярні захворювання, ожиріння та хронічні легеневі захворювання. Це може стати причиною виключення незалежної ролі гіпертонії в тяжкості протікання коронавірусу [23].

Отже, огляд літератури підтверджує, що гіпертонічна хвороба є поширеною супутньою патологією при COVID-19, пов'язаною з вищим у 2,27 рази ризиком важкого захворювання. Це може бути наслідком взаємодії SARS-CoV-2 з рецептором АПФ2, що впливає на регуляцію артеріального тиску. Дослідження підтверджують гірші результати перебігу коронавірусної інфекції, включаючи випадки дисфункції нирок, у пацієнтів з гіпертонією.

Роль інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) залишається неясною — деякі дослідження припускають, що вони підвищують експресію АПФ2, тоді як інші не виявляють істотного впливу.

Незалежна роль гіпертонії в тяжкості COVID-19 незрозуміла, оскільки вона часто співіснує з іншими факторами ризику, такими як діабет, інші серцево-судинні захворювання, ожиріння та хронічні захворювання легенів, усі вони сприяють гіршим результатам. Автори наголошують на необхідності подальших досліджень, щоб визначити, чи сама гіпертонія безпосередньо погіршує COVID-19, чи її наслідки переплітаються з цими супутніми захворюваннями.

1.2.2 Роль ішемічної хвороби серця як коморбідного стану у формуванні гострого коронарного синдрому у хворих на COVID-19

Дослідження, проведені в Італії пояснюють механізми, які призводять до виникнення гострого коронарного синдрому, в хворих на коронавірусну хворобу, які мають ішемічну хворобу серця як коморбідну паталогію. Були представлені такі механізми розвитку ГКС: ендотеліальна дисфункція, розрив бляшки, цитотоксична дія Т-клітин, гіперкоагуляційний стан, пряме ураження міокарда та тахіаритмії [24].

Роль ендотеліальної дисфункції в даному випадку полягає в порушенні вироблення ендотеліальними клітинами оксиду азоту та простагландинів I₂, що в свою чергу призводить до звуження судин, пошкодженню тканин та тромбозу. Даний стан посилює так званий «цитокіновий шторм», а саме прозапальні цитокіни IL-1 і TNF α , що призводить до прогресування вже існуючої ішемічної хвороби серця аж до виникнення гострого коронарного синдрому [26].

Також значну роль відіграє розрив бляшки та коронарний тромбоз, який виникає на фоні запалення, яке створює прокоагуляційні фактори [25]. Макрофаги при COVID-19 виробляють ферменти та прокоагулянти, які послаблюють атеросклеротичні бляшки, викликаючи розрив і утворення тромбу, що також може призвести до ГКС [27].

У деяких випадках ГКС бляшки залишаються неушкодженими, але в зоні ураження виявляють велику кількість цитотоксичних CD8⁺ Т-клітин. Оскільки ці клітини відіграють ключову роль у захисті від вірусів, підозрюють, що вони дестабілізують бляшки під час COVID-19 та призводять до розвитку ГКС [24].

COVID-19 викликає стан гіперкоагуляції через запалення, пошкодження ендотелію та підвищення рівня прокоагулянтів, збільшуючи ризик утворення тромбів. Лікування антикоагулянтами показало кращі результати у пацієнтів з COVID-19, що дозволило виокремити цей механізм як один із провідних у виникненні ГКС [28].

Пряме ураження міокарда зумовлене здатністю SARS-CoV-2 проникати в клітини серця через АПФ2, викликаючи міокардит [29]. Це збільшує серцеве навантаження та потребу серцевого м'язу в кисні, що створює ризик пошкодження міокарда та потенційного прогресування ІХС до ГКС. Тахіаритмії внаслідок міокардиту ще більше підвищують цей ризик. Запальні цитокіни при COVID-19 можуть блокувати калієві канали, подовжувати інтервал QT і викликати аритмії. Електролітний дисбаланс, включаючи гіпокаліємію, пов'язану з вірусом, додатково підвищує ризик злоякісних аритмій аж до зупинки серця [24].

Отже, дослідження підтверджують зв'язок COVID-19 із розвитком ГКС у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Цей зв'язок полягає в ендотеліальній дисфункції, розриві бляшок, цитотоксичній Т-клітинній активності, гіперкоагуляції та в прямому ураженні міокарда та виникненні тахіаритмії. Ендотеліальна дисфункція в свою чергу знижує вироблення оксиду азоту та простагландину I₂, що призводить до вазоконстрикції, тромбозу та посиленого цитокінового шторму. Розрив бляшки викликається запаленням, спричиненим макрофагами, тоді як цитотоксичні CD8⁺ Т-клітини можуть сприяти дестабілізації бляшки. Гіперкоагуляційний стан ще більше підвищує ризик тромбоутворення, що наголошує про необхідність проведення антикоагулянтної терапії. Пряме ураження міокарда є результатом проникнення SARS-CoV-2 у

клітини серця через АПФ2, що призводить до міокардиту, збільшення потреби в кисні та аритмій. COVID-19 також порушує калієві канали, подовжуючи інтервал QT і підвищуючи ризик злоякісних аритмій і зупинки серця.

Ці дані підкреслюють комплекс серцево-судинних ризиків у пацієнтів з COVID-19 і підкреслюють важливість цілеспрямованих стратегій лікування.

1.3 Цукровий діабет як фактор ризику тяжкого перебігу COVID-19: біохімічні, імунологічні та клінічні аспекти

Таку патологію як цукровий діабет можна вважати як супутнім захворюванням так і ускладненням, що може бути викликане інфікуванням SARS-CoV-2 [37]. Відповідно до раніше розглянутих джерел стало відомим те, що цукровий діабет є наступним найбільш поширеним коморбідним станом після захворювань серцево-судинної системи [1, 2, 12, 16]. На основі досліджень, проведених у Франції, де було вивчено коморбідні стани у 134 209 госпіталізованих хворих на коронавірус, було виявлено вдвічі вищий рівень госпіталізації у відділення інтенсивної терапії у хворих на цукровий діабет, ніж у контрольній популяції (14,6 проти 8,9%) [38].

Пояснити дане явище можливо дослідивши біохімічні характеристики хворих на COVID-19 та супутній цукровий діабет, яке показало, що люди з діабетом мають значно меншу кількість лімфоцитів, ніж люди без діабету, тоді як кількість нейтрофілів значно більша. У деяких ретроспективних дослідженнях, які оцінювали клінічні параметри пацієнтів із діабетом і без діабету COVID-19, також було виявлено підвищений рівень відношення нейтрофілів до лімфоцитів, або індекс «нейтрофіли/лімфоцити» (ІНЛ), прокальцитоніну (ПКТ) і С-реактивного білка (СРБ) [31]. Також деякі дослідження підтверджують факт підвищеного інтерлейкіну ІЛ-6, який в багатьох випадках є найвищим серед інших маркерів запалення [33, 34]. Отже, діабет можна вважати прозапальним синдромом, який характеризується підвищеною реакцією цитокінів [31]. Наслідком даних біохімічних змін є

підвищення сили та рівня запалення у коронавірусних хворих на цукровий діабет, що у свою чергу призводить до швидкого погіршення протікання інфекції SARS-CoV-2. Боротьба з інфекціями у хворих на цукровий діабет ускладнена саме притаманним для діабету хронічним запаленням, що викликає значну кількість нових судинних та метаболічних проблем [36].

Необхідно також брати до уваги саму взаємодію вірусу з β -клітинами підшлункової залози, на поверхні яких розташовуються згаданий вище АПФ2. SARS-CoV-2 в свою чергу знижує регуляцію АПФ2 чим посилює цитокіновий шторм та фіброз підшлункової залози, зменшує секрецію інсуліну та панкреатичний кровотік. Цей механізм знижує активність підшлункової залози, що негативно впливає на цукровий діабет як коморбідну паталогію [35].

В лікарні Аль-Кувейт у Дубаї, Об'єднаних Арабських Еміратах було проведено дослідження щодо цукрового діабету як супутнього захворювання у хворих на COVID-19. Було обстежено 350 хворих на коронавірус людей, 111 з яких мали цукровий діабет як коморбідну паталогію, а інші 239 виступали в ролі контрольної групи. Дані показали, що легкий/помірний перебіг коронавірусної хвороби був у пацієнтів без діабету 46% проти 25% хворих на діабет, а критичний перебіг коронавірусу був у 18% пацієнтів без діабету проти 40% хворих на діабет. Також було виявлено більший відсоток випадків госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (43% у хворих на діабет проти 19% хворих, що не мали діабету) і випадків смерті (36% у хворих на діабет проти 10% хворих, що не мали діабету). Автори визначили, що у хворих на цукровий діабет спостерігалися більш серйозні симптоми COVID-19, що призвело до критичних клінічних наслідків, таких як госпіталізація у відділення інтенсивної терапії та до смертельних випадків [30].

В наступному дослідженні до уваги було взято обстеження 174 хворих на коронавірусну хворобу, 24 з яких мали цукровий діабет. Була підтверджена думка про те, що цукровий діабет варто розглядати як фактор ризику швидкого прогресування та негативного прогнозу коронавірусної хвороби [31].

Наступне дослідження охопило 66 хворих на коронавірус осіб, 22 з яких мали цукровий діабет як супутню паталогію. Було виявлено, що у семи пацієнтів з цукровим діабетом (31,82%) діагностували важкі випадки SARS-CoV-2, що перевищувало дані з групи хворих без діабету, де було лише 4 випадки важкого перебігу (9,09%) [32].

Окрім діабету, найвищий рівень госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії та смертність відзначається для розглянутої вище гіпертонії, яка часто асоціюється з діабетом [37].

Ключовим обтяжуючим фактором підвищеного ризику важкої форми захворювання COVID-19 у хворих на діабет порівняно з пацієнтами без діабету було визначено діабетичний кетоацидоз [1]. На даний час існує припущення щодо кореляції між коронавірусом та появою діабетичного кетоацидозу [40]. Основним механізмом виникнення даного стану в інфікованих коронавірусом хворих так само вважають взаємодію вірусу з рецептором АПФ2 [41]. Також відомо, що діабетичний кетоацидоз є фактором ризику розвитку негативних наслідків, пов'язаних із COVID-19, не лише через зміни рівня глюкози в плазмі, але й через те, що він впливає на інші патології [42]. Було описано випадок підкіркового крововиливу інфікування SARS-CoV-2, що могло бути наслідком ускладнень, пов'язаних з діабетичним кетоацидозом у 23-річного хворого на коронавірус чоловіка [43].

Також характерне для діабетиків хворих на коронавірус зниження експресії АПФ2, який міститься в альвеолах, призводить до підвищення ризику виникнення гострого респіраторного дистрес синдрому та значного ураження легень, що значно ускладнює стан хворих. Це відбувається внаслідок зниження рівня АПФ2 та розчепленого ним ангіотензину II на пептиди ангіотензин 1-7 та, певною мірою, ангіотензину I, розчепленого на пептиди ангіотензин 1-9. Внаслідок цього знижується їхній ефект усунення запалення та окислювального стресу [35].

Попередні дослідження показали, що суб'єкти COVID-19 із цукровим діабетом мали вищі значення D -димеру, ніж ті, хто не хворів на цукровий діабет, що, ймовірно, свідчить про надмірну активацію системи гемостазу [31]. Гіперактивація коагуляційного каскаду при COVID-19 у контексті попереднього протромботичного гіперкоагуляційного стану, посиленого простою наявністю ЦД, може призвести до тяжких тромбоемболічних наслідків і кінцевої смертності [44].

Більше того деякі автори зазначають, що активація прозапальних моноцитів і активація тромбоцитів пов'язана зі зниженням рівня глюкози в крові, і всі ці процеси пов'язані з більшим серцево-судинним ризиком у пацієнтів з діабетом [45].

Цукровий діабет пов'язаний зі зниженою експресією ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2), ферменту, який міститься в епітеліальних клітинах альвеол, тонкої кишки, ендотелію судин і інших органів людини. За нормальних фізіологічних умов АПФ2 розщеплює ангіотензин-II і, меншою мірою, ангіотензин-I на менші пептиди, відомі як ангіотензин (1-7) і ангіотензин (1-9) відповідно. Як АПФ2, так і ангіотензини 1–7 мають сприятливий ефект для усунення запалення та окислювального стресу. Як наслідок, підвищена поширеність ГРДС і значне ураження легенів, пов'язане з цим катастрофічним станом, можна пояснити зниженням експресії АПФ2 при ЦД [35].

Отже, попередні дослідження підтверджують негативний вплив цукрового діабету на наслідки COVID-19. Автори визначили що такий коморбідний стан збільшує тяжкість перебігу коронавірусної інфекції, рівень госпіталізації та смертність. Дослідження підтверджують, що пацієнти з цукровим діабетом відчувають сильніші запальні реакції, порушення імунної функції та вищий ризик таких ускладнень, як діабетичний кетоацидоз, ГРДС та тромбоемболію. Взаємодія SARS-CoV-2 з β -клітинами підшлункової залози порушує секрецію інсуліну, що ще більше посилює метаболічну нестабільність.

Ключовим фактором поганих результатів є зниження експресії АПФ2, що посилює пошкодження легень і системне запалення. Враховуючи ці ризики, цільові стратегії лікування — оптимізований контроль глікемії, протизапальні втручання та антикоагуляція — є важливими для покращення прогнозу. Потрібні подальші дослідження, щоб удосконалити підходи до лікування та пом'якшити вплив COVID-19 на хворих з цукровим діабетом.

1.4 Ожиріння як ключовий фактор ризику тяжкого перебігу COVID-19: епідеміологія, патофізіологія та клінічні наслідки

Ожиріння є широко поширеним хронічним захворюванням, яке досягло рівня пандемії та продовжує швидко зростати. За деякими даними приблизно 650 мільйонів дорослих людей і приблизно 340 мільйонів дітей і підлітків (5–19 років) страждають від ожиріння. Як правило, воно більш поширено серед жінок і старших вікових груп, ніж серед чоловіків і молодших вікових груп. Патофізіологічні процеси ожиріння полягають в надмірному збільшенні та проліферації жирової тканини через постійний енергетичний дисбаланс. ВООЗ виділяє три групи ожиріння: клас I (ІМТ 30,0–34,9 кг/м²), клас II (35,0–39,9 кг/м²; тяжке ожиріння) та клас III (ІМТ >40,0 кг/м²; морбідне ожиріння) [46-47].

Проспективне когортне дослідження, проведене в одному академічному медичному центрі в Нью-Йорку та Лонг-Айленді, проаналізувало результати 5279 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 у період з 1 березня по 8 квітня 2020 року. Дослідження мало на меті визначити клінічні та лабораторні характеристики, пов'язані з тяжкістю захворювання. Результати показали, що вік і супутні захворювання, зокрема серцева недостатність, хронічна хвороба нирок і ожиріння (ІМТ >40), значно підвищують ризик госпіталізації та важких захворювань [48].

Ретроспективне дослідження, проведене в Бронксі, штат Нью-Йорк, проаналізувало характеристики та ранні результати 200 госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, зосередившись саме на впливі ожиріння. Середній вік

пацієнта становив 64 роки, а середній ІМТ становив 30 кг/м². Найчастішими супутніми захворюваннями були артеріальна гіпертензія (76%), гіперліпідемія (46,2%) та цукровий діабет (39,5%). Загальний рівень внутрішньолікарняної смертності становив 24%, причому найвищий рівень смертності спостерігався у пацієнтів із тяжким ожирінням (ІМТ $\geq$ 35 кг/м², 34,8%). Багатофакторний аналіз виявив важке ожиріння (OR: 3,78; 95% CI: 1,45-9,83; $p = 0,006$), чоловічу стать (OR: 2,74; 95% CI: 1,25-5,98; $p = 0,011$) та збільшення віку (OR: 1,73; 95% CI: 1,13-2,63; $p = 0,011$) як незалежні предиктори вищої внутрішньолікарняної смертності. Крім того, серйозне ожиріння, чоловіча стать і старший вік були значущими предикторами підвищеної потреби в оксигенації та необхідності інтубації. Ці результати підкреслюють роль ожиріння як ключового фактора, що сприяє гіршим результатам перенесення інфекційної хвороби COVID-19 [49].

Наступне дослідження, яке було опубліковане в *Diabetes Care*, також вивчало роль ожиріння як фактора ризику важких наслідків COVID-19. З огляду на те, що ожиріння, як відомо, загострює респіраторні захворювання, дослідники мали на меті визначити, чи впливає воно ізольовано на гірший прогноз COVID-19. Висновки підтвердили, що ожиріння значно підвищує ризик важкого перебігу коронавірусної хвороби, госпіталізації та потреби в інтенсивній терапії. Дослідження підкреслило, що надлишок жирової тканини може призвести до посилення запальних реакцій і порушення функції легень, що посилює тяжкість захворювання. Ці результати підкреслюють важливість розгляду ожиріння як основного фактора стратифікації ризику COVID-19 та управління ним [50].

Для того щоб краще зрозуміти вплив ожиріння на перебіг коронавірусної хвороби необхідно зрозуміти сам механізм цього впливу. У статті «Роль адипоцитів та адипоцитоподібних клітин у тяжкості перебігу інфекцій COVID-19» досліджується вплив жирових клітин та подібних їм клітин на розвиток та тяжкість COVID-19. Автори стверджують, що адипоцити та легеневі ліпофібробласти можуть відігравати важливу роль у патогенезі SARS-CoV-2. У пацієнтів з ожирінням та діабетом експресія ангіотензин-перетворюючого

ферменту 2 (АПФ2), який є функціональним рецептором для SARS-CoV, підвищена в адипоцитах, що перетворює жирову тканину на потенційну мішень та резервуар для вірусних частин. Це може пояснити, чому ожиріння та діабет є потенційними супутніми захворюваннями при інфекціях COVID-19. Легеневі ліпофібробласти, розташовані в альвеолярній інтерстиції і тісно пов'язані з класичними адипоцитами, здатні трансформуватися в міофібробласти, які відіграють ключову роль у розвитку легеневого фіброзу. Це може значно посилити місцеву реакцію на SARS-CoV-2 у легенях та підвищити ризик розвитку пневмонії [51].

Наступні дослідження підтверджують негативний вплив ожиріння на тяжкий перебіг COVID-19. Автори пов'язують це з хронічним запаленням, метаболічною дисфункцією та такими частими поєднаними з ожирінням станами, як діабет і гіпертонія, які погіршують результати коронавірусної хвороби. Дослідження показують, що пацієнти з вищим ІМТ мають більшу ймовірність розвитку критичних захворювань і ризику тромбоемболії.

Ключовим фактором автори так само виділяють ангіотензинперетворюючий фермент 2 (АПФ2), який є основним рецептором SARS-CoV-2. Жирова тканина має більшу експресію АПФ2, ніж легенева тканина, що робить людей із ожирінням більш сприйнятливими до інфекції. Крім того, жирова тканина може служити резервуаром вірусу, подовжуючи прогресування захворювання [52].

Отже, попередні дослідження підкреслили сильний зв'язок між ожирінням і тяжкістю перебігу COVID-19. Було визначено, що ожиріння є основним фактором ризику тяжких наслідків коронавірусної хвороби, що впливає як на сприйнятливості до інфекції, так і на прогресування хвороби. Враховуючи ці ризики, постачальники медичних послуг повинні надавати пріоритет скринінгу та профілактичним заходам для пацієнтів із ожирінням. Розуміння механізмів, що лежать в основі цього зв'язку, має важливе значення для розробки ефективних стратегій профілактики та лікування.

1.5 Хронічна обструктивна хвороба легень як фактор ризику тяжкого перебігу COVID-19: клінічні та молекулярні аспекти

Хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ) — це прогресуюче захворювання дихальної системи, що характеризується постійним обмеженням повітряного потоку та хронічним запаленням дихальних шляхів. Розуміння впливу ХОЗЛ на перебіг COVID-19 має важливе значення через високу поширеність обох станів та спільне ураження дихальної системи.

Пацієнти з ХОЗЛ вже мають порушену функцію легень, яка може ще більше посилюватися інфекцією SARS-CoV-2, що призводить до більш серйозної дихальної недостатності та погіршення клінічних результатів. Систематичний огляд і мета-аналіз 15 досліджень за участю 2473 пацієнтів з підтвердженням COVID-19 показали, що, хоча поширеність ХОЗЛ серед випадків інфікованих COVID-19 була низькою (2%), постраждалі особи зіткнулися зі значно вищим ризиком важкого перебігу коронавірусного захворювання (63%) і смертності (60%). Сукупний відносний ризик важкого перебігу коронавірусу становив 1,88 для пацієнтів з ХОЗЛ [53].

Аналіз 1590 госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 на території Китаю показав, що супутні захворювання, зокрема ХОЗЛ, значно підвищують ризик важких клінічних наслідків. ХОЗЛ був пов'язаний із значно підвищеним ризиком (HR 2,681; 95% ДІ: 1,424–5,048) госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, проведення інвазивної вентиляції легенів або смерті [54].

Багатоцентрове дослідження за участю 476 пацієнтів з COVID-19 у Китаї продемонструвало сильний зв'язок між супутніми захворюваннями, зокрема ХОЗЛ, і тяжкістю коронавірусної інфекції. Примітно, що 62,5% важких випадків коронавірусної інфекції і 25% померлих від неї пацієнтів мали в анамнезі ХОЗЛ, порівняно з лише 15,3% і 2,8% серед неважких випадків і тих, хто вижив, відповідно. Це підкреслює, що ХОЗЛ є значним фактором ризику поганих клінічних результатів при COVID-19 [55].

Хоча люди з ХОЗЛ можуть не мати значно більшого ризику зараження COVID-19, вони, як правило, відчувають більш важкі наслідки після інфікування. Нові дані свідчать про те, що як пацієнти з ХОЗЛ, так і курці можуть демонструвати змінену експресію ключових клітинних компонентів, які беруть участь у проникненні SARS-CoV-2. Як і його попередник SARS-CoV, вірус SARS-CoV-2 використовує спайковий білок (S), який активується сериною протеазою клітини господаря TMPRSS2, що дозволяє вірусу зв'язуватися з клітинами та проникати в них через рецептор ангіотензинперетворюючого ферменту 2 [56].

Результати досліджень, що проводили аналіз експресії генів епітеліальних клітин бронхів у трьох незалежних когортах, виявили значно вищу експресію АПФ2 у пацієнтів із ХОЗЛ порівняно зі здоровими контрольними групами [57]. Крім того, курці продемонстрували підвищені рівні АПФ2 порівняно з особами, які ніколи не курили — ця модель підтверджена кількома незалежними дослідженнями з використанням зразків легеневої тканини та епітелію дихальних шляхів [58-59].

Підсумовуючи попередні дослідження, слід зазначити, що наявність ХОЗЛ помітно підвищує ризик важких наслідків інфікування COVID-19, включаючи госпіталізацію у відділення інтенсивної терапії, інвазивну вентиляцію легень та летальні випадки. Численні дослідження незмінно демонструють, що ХОЗЛ є значним незалежним фактором ризику поганого прогнозу у пацієнтів з COVID-19. Підвищена вразливість може бути пов'язана не лише з порушенням базової функції легенів, але також із підвищеною експресією рецепторів АПФ2 і відповідних механізмів проникнення вірусу в респіраторний епітелій пацієнтів з ХОЗЛ і курців. Ідентифікація ХОЗЛ як супутнього захворювання високого ризику дає змогу раніше втручатися, адаптувати стратегії лікування та покращити розподіл ресурсів у закладах охорони здоров'я. Вивчення цієї взаємодії має вирішальне значення для оптимізації догляду та зниження смертності серед цієї вразливої групи населення.

1.6 Хронічна хвороба нирок як фактор ризику тяжкого перебігу COVID-19: патофізіологічні механізми та клінічні виклики

Хронічна хвороба нирок (ХХН), особливо на пізніх стадіях, на якій пацієнти потребують гемодіаліз або трансплантацію нирки, тісно пов'язана зі збільшенням смертності від COVID-19. Застосування противірусної та симптоматичної терапії під час лікування COVID-19 у пацієнтів із ХХН має бути ретельно скориговано через змінену фармакокінетику та потенційну токсичність. Це підкреслює нагальну потребу в цілеспрямованих клінічних дослідженнях для створення безпечних і ефективних стратегій профілактики та лікування COVID-19 у осіб із порушеннями функції нирок [60].

Нові дані свідчать про двонаправлений зв'язок між хронічною хворобою нирок (ХНН) і COVID-19. Наявна ХНН підвищує сприйнятливість до інфекції SARS-CoV-2 і пов'язана з вищим ризиком прогресування захворювання, гострого ураження нирок (ГНН) і смертності. І навпаки, у тих, хто пережив COVID-19, можуть виникнути довгострокові ускладнення з боку нирок, у тому числі розвиток ХХН, навіть за відсутності явного гострого пошкодження нирок під час гострої фази коронавірусної інфекції. Ризик дисфункції нирок після COVID-19 корелює з тяжкістю початкового захворювання [64].

Варто знову згадати патофізіологічні механізми коронавірусної інфекції аби краще зрозуміти процеси, що погіршують клінічний перебіг даної хвороби, особливо в пацієнтів, у яких вже є наявна коморбідна паталогія, а саме хронічна хвороба нирок. SARS-CoV-2 є одноланцюговим РНК-вірусом із оболонкою, здатним заражати людей. Проникнення вірусу ініціюється зв'язуванням спайкового (S) білка з рецептором ангіотензинперетворюючого ферменту 2 на клітинах господаря. Цій взаємодії сприяє протеолітичне розщеплення білка S трансмембранною сериною протеазою 2 (TMPRSS2) або іншими протеазами хазяїна, що забезпечує злиття мембрани та проникнення вірусу. Потрапляючи в клітину хазяїна, SARS-CoV-2 активує вроджені імунні шляхи, що може обмежити реплікацію вірусу на ранніх стадіях. Однак у деяких випадках виникає

нерегульована імунна відповідь, яка сприяє цитокиновому шторму, що призводить до широкого пошкодження тканин і дисфункції багатьох органів [61].

Комплексний огляд, який включає 69 систематичних оглядів і 66 первинних досліджень, вивчав зв'язок між хронічною хворобою нирок (ХХН) і наслідками COVID-19. Поширеність ХХН серед пацієнтів із COVID-19 сильно варіювалася в різних дослідженнях, коливаючись від 0,4% до 49%. Дані одного систематичного огляду свідчать про значно підвищений ризик госпіталізації пацієнтів із ХХН із COVID-19 (RR = 1,63; 95% CI: 1,03–2,58). Ризик смертності також був стабільно підвищеним, зведені оцінки з первинних досліджень показали коефіцієнт ризику (HR) 1,48, коефіцієнт шансів (OR) 1,77 і відносний ризик (RR) 1,6. Ці результати підкреслюють підвищену вразливість пацієнтів із ХХН до поганих результатів COVID-19 і підкреслюють необхідність цілеспрямованих стратегій профілактики та лікування серед цієї групи населення [62].

Мета-аналіз 73 досліджень показав, що в пацієнтів з ХХН майже вдвічі частіше розвивався важкий перебіг інфекції SARS-CoV-2 (OR 1,84; 95% CI: 1,47–2,30). В даних дослідженнях, було визначено, що реципієнти трансплантованої нирки мають особливо високий ризик важкого перебігу коронавірусної інфекції, хоча необхідні подальші дослідження, щоб повністю з'ясувати їхній прогноз [63].

Отримані дані систематичного огляду та мета-аналізу, що охоплював 348 досліджень і понад 1,1 мільйона осіб з хронічною хворобою нирок (ХХН), які були інфіковані COVID-19, свідчать про те, що захворюваність на COVID-19 найвища серед пацієнтів, які перебувають на підтримуючому діалізі (105 на 10 000 людино-тижнів (англ. person-week)), за якими йдуть реципієнти після трансплантації та ті, у кого ХХН не залежить від діалізу. Крім того, у людей із ХХН та COVID-19 спостерігався значно вищий рівень смертності (32 на 1000

людино-тижнів) порівняно з тими, хто страждав лише ХХН, із коефіцієнтом захворюваності 10,26 [65].

Зв'язок між ХХН і тяжкістю COVID-19 є не просто випадковим, а скоріше підкріплюється складним набором патофізіологічних механізмів. ХХН характеризується стійким системним запаленням, імунною дисфункцією та метаболічними порушеннями, які можуть синергічно загострювати перебіг вірусних інфекцій, таких як COVID-19. В цій когорті пацієнтів було виявлено аномалії функцій нейтрофілів і дендритних клітин, що призводить до порушення імунної відповіді на інвазію коронавірусної інфекції. [66]. Інфекція SARS-CoV-2 може викликати надмірну імунну відповідь, відому як цитокіновий шторм. У пацієнтів із ХХН ця відповідь часто посилюється, що призводить до поширеного запалення, ендотеліальної дисфункції та ураження багатьох органів, включаючи гостре ураження нирок [67]. Вірус використовує рецептор АПФ2, який у великій кількості експресується в клітинах проксимальних каналців і подоцитах нирок, щоб проникнути в клітини. Це сприяє прямій вірусній інвазії та цитопатичному впливу на ниркову тканину, сприяючи розвитку гострого пошкодження нирок та погіршенню вже існуючої ХХН [62]. COVID-19 асоціюється з порушеннями згортання крові, що призводить до утворення мікротромбів. Ці мікросудинні ускладнення можуть порушувати ниркову перфузію, посилюючи ураження нирок у пацієнтів із ХХН [67].

Підсумовуючи попередній огляд літератури можна зазначити, що хронічна хвороба нирок (ХХН), особливо на пізніх стадіях, що потребує діалізу або трансплантації, є добре встановленим фактором ризику важких наслідків COVID-19, включаючи частішу госпіталізацію, розвиток гострого ураження нирок і летальні наслідки. Взаємозв'язок між ХХН і COVID-19 є двонаправленим: наявна ХХН не тільки схиляє людей до гіршого прогресування захворювання, але сама інфекція COVID-19 може спровокувати або прискорити ниркову недостатність, навіть за відсутності явного гострого ураження нирок. Ця підвищена вразливість зумовлена як спільними патофізіологічними

механізмами, такими як системне запалення, імунна дисрегуляція та ендотеліальна дисфункція, так і прямим вірусним вторгненням у ниркову тканину через рецептори АПФ2. Гіперзапальний і гіперкоагуляційний стан, характерний для COVID-19, сприяє мультиорганній дисфункції, ще більше посилюючи вразливість людей із уже наявною хворобою нирок. Пацієнти з ХХН також стикаються з терапевтичними проблемами через змінений метаболізм ліків і підвищений ризик токсичності, що підкреслює необхідність ретельно індивідуальних схем лікування. Постійно підвищені ризики, які спостерігаються під час широкомасштабних мета-аналізів і клінічних оглядів, вказують на нагальну потребу в цілеспрямованих клінічних випробуваннях, посиленому постгострому моніторингу та спеціалізованих стратегіях профілактики, спрямованих на зменшення тягаря COVID-19 у цій популяції високого ризику.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали та методи.

Власні дослідження були проведені на базі інфекційного відділення ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», де було опрацьовано 135 історій хвороби пацієнтів, які були госпіталізовані з приводу коронавірусної хвороби COVID-19 у період з 2021 по 2022 роки. З кожної історії хвороби було отримано та проаналізовано такі параметри: вік пацієнтів, стать, характер ураження легень (двобічна чи одnobічна пневмонія), тяжкість перебігу (середньої тяжкості/важкий), температура тіла на час госпіталізації та на момент виписки, рівень сатурації SpO₂ при поступленні та виписці, з кисневою маскою та без неї, дані Д-димеру, прокальцитоніну, С-реактивного білка, інтерлейкіну 6, а також наявність коморбідних станів.

Було враховано наявність таких коморбідних станів: ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, метаболічна кардіоміопатія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіпотиреоз, хронічний пієлонефрит, подагра, панкреатит, хронічна виразкова хвороба шлунка/дванадцятипалої кишки, ожиріння, онкологічні захворювання, розсіяний склероз, хвороба Альцгеймера, міокардитичний міокардіофіброз, фібриляція передсердь, діабетична нефропатія, хронічна хвороба нирок, дифузний кардіосклероз, ХОЗЛ, хронічний бронхіт, псоріаз, екстрасистолічна аритмію, ревматична хвороба серця, гепатит, в тому числі й гострий гепатит В, церебральний токсоплазмоз, шлунково-кишкова кровотеча, анемія, холецистит, епілепсія, тромбофлебіт нижніх кінцівок, церебральний атеросклероз.

Слід зазначити, що у межах даного дослідження до уваги не бралися пацієнти з легким перебігом коронавірусної хвороби, оскільки об'єктом дослідження були саме пацієнти, які проходили стаціонарне лікування. Хворі з легким перебігом COVID-19, відповідно до клінічних протоколів, отримували

амбулаторне лікування, що зумовило їх виключення з даної вибірки. Також важливою умовою включення пацієнтів до вибірки була наявність супутньої паталогії, що було необхідним для аналізу впливу коморбідних станів на перебіг коронавірусної хвороби.

2.2. Методи статистичного аналізу

У цьому дослідженні було проведено комплексний статистичний аналіз з використанням стандартних методів дослідження для оцінки клінічних та демографічних характеристик госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, а також для оцінки зв'язку між супутніми захворюваннями та тяжкістю захворювання. Аналіз проводився з використанням Microsoft Word для документування та Microsoft Excel для організації даних, розрахунків та графічного представлення. Ці інструменти були обрані завдяки їх доступності та універсальності в обробці медичних даних та виконанні статистичних операцій.

Статистичні методи включали як описові, так і висновкові підходи. Описову статистику використовували для узагальнення основних характеристик когорти пацієнтів. Це включало обчислення середніх значень, стандартних відхилень (SD) та стандартних похибка середнього значення (SEM) для безперервних змінних, таких як вік, температура тіла, насичення киснем (SpO_2) та лабораторні показники (наприклад, С-реактивний білок, прокальцитонін, D-димер). Категоричні змінні, такі як стать, тяжкість захворювання та вікова група, були представлені у вигляді абсолютних чисел та відсотків, щоб надати уявлення про структуру популяції.

Для глибшого аналізу було проведено демографічну стратифікацію для групування пацієнтів за статтю, віковими діапазонами (18–24, 25–54, 55–64 та 65+ років) та клінічною тяжкістю COVID-19 (середній або важкий). Це дозволило оцінити, як різні вікові та гендерні групи постраждали від захворювання та як вони корелювали з кількістю супутніх захворювань.

Аналіз супутніх захворювань включав розрахунок частоти конкретних хронічних захворювань у загальній вибірці та в різних вікових групах. Пацієнтів було розділено на три групи на основі кількості супутніх захворювань (1–2, 3–4 та ≥ 5), що дозволило порівняти тягар поліморбідності та його вплив на прогресування захворювання.

Для кореляційного аналізу було використано коефіцієнт рангової кореляції Спірмена, щоб визначити силу та напрямок зв'язку між окремими супутніми захворюваннями та клінічними результатами, такими як тяжкість захворювання та ступінь ураження легень. Цей метод був особливо корисним для виявлення станів, які з більшою ймовірністю пов'язані з важкими або легкими формами COVID-19.

Нарешті, для оцінки статистичної значущості зв'язку між кількістю супутніх захворювань та тяжкістю COVID-19 були застосовані методи висновкової статистики з використанням критерію χ^2 Пірсона (χ^2). Результат тесту показав дуже значущий зв'язок, що свідчить про те, що пацієнти з більшою кількістю хронічних захворювань мали більшу ймовірність розвитку тяжкої форми захворювання.

Усі розрахунки та табличну обробку даних виконували в Microsoft Excel, що дозволило дослідникам ефективно керувати наборами даних, виконувати статистичні функції та створювати візуальні представлення результатів. Для узагальнення результатів, структурування тексту та чіткого та зв'язного представлення статистичних інтерпретацій для дослідницької роботи використовувався Microsoft Word.

2.3. Дотримання принципів біоетики

Це дослідження проводилося у суворому дотриманні міжнародно визнаних етичних стандартів, що регулюють біомедичні дослідження за участю людей. Були повністю дотримані основоположні принципи, викладені в Гельсінській декларації (Всесвітня медична асоціація, 1964 р. та наступні перегляди до 2013

р.). Ці принципи наголошують на повазі до особистості, благодійності, ненавмисності та справедливості, забезпечуючи дотримання гідності, прав, безпеки та благополуччя всіх учасників дослідження.

Крім того, дослідження відповідало положенням рекомендацій Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) щодо належної клінічної практики (GCP) [J. Sweatman, “Good clinical practice: a nuisance, a help or a necessity for clinical pharmacology?,” *Br J Clin Pharmacol*, vol. 55, no. 1, с. 1–5, січень 2003 р., doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01713.x.], які забезпечують єдиний стандарт для розробки, проведення, реєстрації та звітності про клінічні випробування. Ці рекомендації гарантують достовірність отриманих даних та захист прав і конфіденційності учасників дослідження.

Етичні рамки цього дослідження були сформовані Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину (Ов'єдська конвенція, 1997 р.) та додатковими протоколами до неї, які містять юридично обов'язкові норми щодо застосування біології та медицини. Дослідження також врахувало рекомендації та етичні позиції, видані Комітетом з біоетики при Президії Національної академії медичних наук України (2002 р.), які відповідають міжнародним стандартам, водночас враховуючи конкретні національні контексти та реалії охорони здоров'я.

Усі процедури, що стосуються людей, були переглянуті та схвалені відповідною інституційною етичною радою. Дослідження проводилося на кафедрі інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету (завідувач кафедри – професор В.Д. Москалюк) під інституційним наглядом ректора, професора І.В. Геруша. Було докладено всіх зусиль для забезпечення добровільної участі, інформованої згоди та конфіденційності особистої медичної інформації відповідно до етичних та правових вимог.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ З КОМОРБІДНИМИ СТАНАМИ

3.1. Аналіз результатів власних досліджень

У результаті аналізу даних медичних карт 135 стаціонарних хворих, що поступили в інфекційне відділення ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» з діагнозом коронавірусна хвороба COVID-19, було визначено, що пацієнти з важким перебігом SARS-CoV-2 становили 17,8% (24 особи), інші 82,2% (111 осіб) мали середню важкість перебігу коронавірусної хвороби. Серед досліджуваних стаціонарних хворих чоловіки становлять 40% (54 особи), а жінки 60% (81 особа), наймолодшому пацієнту 18 років, найстаршому – 89 років, середній вік становить 60,5, похибка середнього (SD) 1,27, тобто $60,5 \pm 1,27$, стандартне відхилення для вибірки 14,8. Аналіз температури тіла встановив, що середня температура тіла при поступленні становить $37,52 \pm 0,11$, SD=1,23, при виписці $36,6 \pm 0,01$, SD=1,15. Середнє значення SpO₂ при поступленні становить $92,5 \pm 0,5$, SD=5,9, при виписці $97,64 \pm 0,09$, SD=1,11. 25 хворих були на дотації кисню, середнє значення SpO₂ з кисневою маскою становить $94,92 \pm 1,08$, SD=5,42, без дотації кисню $79,96 \pm 1,27$, SD=6,37. Відомо дані Д-димеру для 65 пацієнтів, середнє значення $22,60 \pm 15,14$, SD=122,09. С-реактивний білок був визначений в 76 пацієнтів, його середнє значення становить $32,91 \pm 1,64$, SD=14,33, прокальцитонін був визначений для 25 пацієнтів, його середнє значення становить $2,10 \pm 1,97$, SD=9,83. На жаль, IL-6 був визначений лише в двох пацієнтів, середнє його значення $2,10 \pm 1,97$, SD=9,83.

Когорта дослідження була стратифікована на чотири групи на основі вікового розподілу населення. Зокрема, 2,2% (n=3) пацієнтів були класифіковані як люди раннього працездатного віку (18-24 роки), 27,4% (n=37) належали до групи осіб основного працездатного віку (25-54 роки), 27,4% (n=37) представляли групу зрілого працездатного віку (55-64 роки), а 43% (n=58) були віднесені до категорії літніх людей (65 років і старший). Ці дані вказують на те,

що найбільшу частку досліджуваної популяції (43%) складали люди похилого віку.

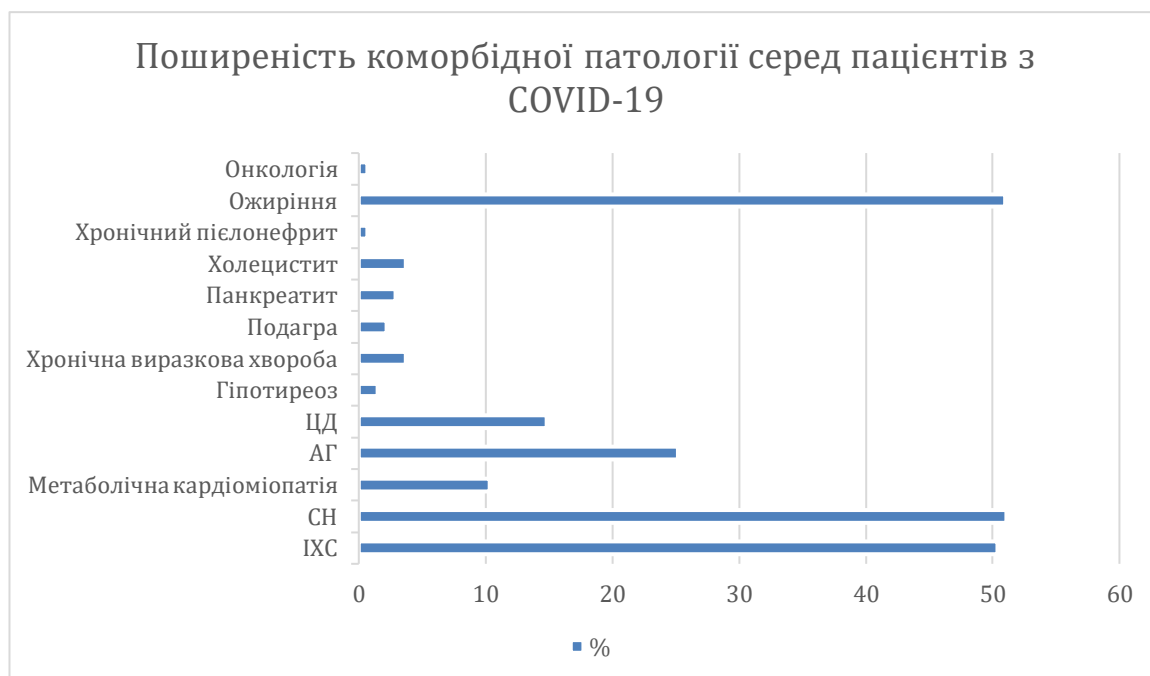
При аналізі жіночої підгрупи серед жінок раннього працездатного віку випадків не виявлено (0%). Жінки основного працездатного віку становили 22,2% (n=18), зрілого працездатного віку – 30,9% (n=25), а група похилого віку становила 46,9% (n=38) жіночої когорти. За ступенем тяжкості захворювання у більшості пацієнтів жіночої статі (79,1%, n=64) COVID-19 перебіг середньої тяжкості, а у 20,9% (n=17) — тяжкий перебіг.

У чоловічій підгрупі розподіл дещо відрізнявся. Чоловіки раннього працездатного віку становили 5,5% (n=3), основного працездатного віку – 35,2% (n=19), зрілого працездатного віку – 22,2% (n=12), похилого віку – 37,1% (n=20). Що стосується тяжкості захворювання, то 87,1% (n=47) пацієнтів чоловічої статі мали середньотяжкий клінічний перебіг, тоді як 12,9% (n=7) мали тяжкий перебіг COVID-19.

Було також проведено аналіз самої коморбідної паталогії. Виявлено, що хворі на ішемічну хворобу серця становили 50,4% (n=68), хворі з коморбідним станом серцева недостатність становлять 51,1% (n=69), метаболічна кардіоміопатія 10,3% (n=14), артеріальна гіпертензія 25,2% (n=34), цукровий діабет 14,8% (n=20), гіпотиреоз 1,5% (n=2), хронічна виразкова хвороба 3,7% (n=5), подагра 2,2% (n=3), панкреатит 2,9% (n=4), холецистит 3,7% (n=5), хронічний пієлонефрит 0,7% (n=1), ожиріння 51% (n=69), онкологія 0,7% (n=1), розсіяний склероз 0,7% (n=1), хвороба Альцгеймера 0,7% (n=1), дифузний кардіосклероз 46,6% (n=63), фібриляція передсердь 2,9% (n=4), гострий кохлеарний неврит 0,7% (n=1), хронічне обструктивне захворювання легень 0,7% (n=1), аномалії розвитку нирок 1,5% (n=2), черепно-мозкова травма 0,7% (n=1), хронічний бронхіт 1,5% (n=2), церебральний атеросклероз 1,5% (n=2), псоріаз 0,7% (n=1), екстрасистолічна аритмія 0,7% (n=1), ревматична хвороба серця 0,7% (n=1), синдром Жильбера 0,7% (n=1), гепатит В 0,7% (n=1), церебральний токсоплазмоз 0,7% (n=1), анемія 1,5% (n=2), шлунково-кишкова

кровотеча 0,7% (n=1), хронічний гепатит 0,7% (n=1), епілесія 0,7% (n=1), тромбофлебіт 1,5% (n=2), полікістоз нирок 0,7% (n=1), хронічна ниркова недостатність 1,5% (n=2) (діаграма 3.1).

Діаграма 3.1



Отже, проведений аналіз коморбідної патології серед пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні з приводу COVID-19, висвітлює виражений тягар серцево-судинних захворювань, метаболічних розладів та хронічних системних захворювань, які ймовірно сприяли середньотяжкому та важкому перебігу коронавірусної хвороби. При цьому ішемічна хвороба серця була виявлена у 50,4% випадків, а серцева недостатність була у 51,1% пацієнтів. Крім того, 46,6% померлих мали дифузний кардіосклероз, а 25,2% - артеріальну гіпертензію.

Ожиріння було задокументовано в 51% випадків, що підкреслює роль метаболічного синдрому як значного внеску в тяжке прогресування COVID-19. Цукровий діабет, інший ключовий метаболічний фактор ризику, був присутній у 14,8% пацієнтів. Інші хронічні неінфекційні захворювання також були поширеними, включаючи хронічну виразкову хворобу (3,7%), панкреатит (2,9%) і холецистит (3,7%), що відображає широкий спектр основних супутніх

захворювань, які можуть загострити системну запальну відповідь, що спостерігається при COVID-19.

Значно рідше, але також мали місце такі коморбідні стани, як гіпотиреоз (1,5%), подагра (2,2%), хронічний пієлонефрит (0,7%), хронічне обструктивне захворювання легень (0,7%) та онкологічна патологія (0,7%), що підкреслює різноманітність клінічного фону цієї групи пацієнтів. Також були зареєстровані неврологічні захворювання, включаючи розсіяний склероз (0,7%), хворобу Альцгеймера (0,7%) та епілепсію (0,7%), що вказує на складну мультиморбідність, типову більше для літніх та хронічно хворих пацієнтів.

Наявність рідкісних захворювань, таких як церебральний токсоплазмоз (0,7%), синдром Жильбера (0,7%) та гострий кохлеарний неврит (0,7%), свідчить про необхідність індивідуального підходу при веденні COVID-19 у пацієнтів із рідкісними або менш типовими супутніми захворюваннями. Виявлене поєднання серцево-судинної патології, метаболічних розладів і системних хронічних захворювань підтверджує багатофакторну природу важкого перебігу COVID-19 і підкреслює важливість комплексного скринінгу супутніх захворювань і цілеспрямованих стратегій лікування в групах високого ризику.

3.1.1 Аналіз коморбідних захворювань у пацієнтів із COVID-19: вікові та статеві особливості

Для підвищення глибини аналізу когорту пацієнтів було розподілено на підгрупи за статевою ознакою, що дозволило оцінити частоту та структуру коморбідних станів окремо у жінок і чоловіків.

Для групи пацієнтів жіночої статі були отримані такі результати: ішемічну хворобу серця становили 51,8% (n=42), хворі з коморбідним станом серцева недостатність становлять 54,3% (n=44), метаболічна кардіоміопатія 12,3% (n=10), артеріальна гіпертензія 27,2% (n=22), цукровий діабет 16,1% (n=13), гіпотиреоз 1,2% (n=1), хронічна виразкова хвороба 6,2% (n=5), подагра 1,2% (n=1), панкреатит 3,7% (n=3), холецистит 4,9% (n=4), хронічний пієлонефрит 0%

(n=0), ожиріння 53,1% (n=43), онкологія 0% (n=0), розсіяний склероз 1,2% (n=1), хвороба Альцгеймера 0% (n=0), дифузний кардіосклероз 46,9% (n=38), фібриляція передсердь 3,7% (n=3), гострий кохлеарний неврит 0% (n=0), хронічне обструктивне захворювання легень 1,2% (n=1), аномалії розвитку нирок 2,5% (n=2), черепно-мозкова травма 0% (n=0), хронічний бронхіт 0% (n=0), церебральний атеросклероз 2,5% (n=2), псоріаз 1,2% (n=1), екстрасистолічна аритмія 0% (n=0), ревматична хвороба серця 0% (n=0), синдром Жильбера 0% (n=0), гепатит В 0% (n=0), церебральний токсоплазмоз 0% (n=0), анемія 2,5% (n=2), шлунково-кишкова кровотеча 1,2% (n=1), хронічний гепатит 0% (n=0), епілепсія 0% (n=0), тромбофлебіт 2,5% (n=2), полікістоз нирок 1,2% (n=1), хронічна ниркова недостатність 2,5% (n=2) (таблиця 3.1)

Таблиця 3.1

Віковий розподіл супутніх захворювань у пацієнтів жіночої статі.

Коморбідна паталогія	Ранній працевдатний вік (18-24 роки)	Осередкований працевдатний вік (25-54 роки)	Зрілий працевдатний вік (55-64 роки)	Літні люди (65 років та старше)
Ішемічна хвороба серця	0	4	13	25
Серцева недостатність	0	7	13	24
Метаболічна кардіоміопатія	0	6	0	4
Артеріальна гіпертензія	0	5	9	8
Цукровий діабет	0	2	7	4
Гіпотиреоз	0	0	1	0

Хронічна виразкова хвороба	0	2	1	2
Подагра	0	0	1	0
Панкреатит	0	0	0	3
Холецистит	0	0	0	4
Хронічний пієлонефрит	0	0	0	0
Ожиріння	0	12	13	1 8
Онкологія	0	0	0	0
Розсіяний склероз	0	1	0	0
Хвороба Альцгеймера	0	0	0	0
Дифузний кардіосклероз	0	6	11	2 1
Фібриляція передсердь	0	0	1	2
Кохлеарний неврит	0	0	0	0
ХОЗЛ	0	0	1	0
Аномалії нирки	0	0	1	1
ЧМТ	0	0	0	0
Хронічний бронхіт	0	0	0	0
Церебральний атеросклероз	0	0	1	1
Псоріаз	0	0	1	0
Екстрасистолія	0	0	0	0
Ревматична хвороба серця	0	0	0	0
Хвороба Жильбера	0	0	0	0
Гепатит В	0	0	0	0
Токсоплазмоз	0	0	0	0

Анемія	0	1	0	1
Шлунково-кишкова кровотеча	0	1	0	0
Хронічний гепатит	0	0	0	0
Епілепсія	0	0	0	0
Тромбофлебіт	0	0	0	2
Полікістоз нирок	0	0	0	1
Хронічна ниркова недостатність	0	0	0	2

Можна зробити висновок, що у досліджуваній когорті пацієнтів жіночої статі найбільш поширеними серцево-судинними та метаболічними супутніми захворюваннями були ішемічна хвороба серця, яка вражала 51,8% (n=42), та серцева недостатність, яка спостерігалася у 54,3% (n=44). Також високою поширеністю було ожиріння, зареєстроване у 53,1% (n=43) випадків, що підкреслює значну роль метаболічних розладів у цій групі. Додатковими частими діагнозами були дифузний кардіосклероз у 46,9% (n=38) та артеріальна гіпертензія у 27,2% (n=22). Метаболічна кардіоміопатія була діагностована у 12,3% (n=10) пацієнтів, тоді як цукровий діабет був присутній у 16,1% (n=13), що підкреслює взаємозв'язок між серцево-судинними та метаболічними захворюваннями. Менш поширені супутні захворювання включали: гіпотиреоз – 1,2% (n=1), хронічна виразкова хвороба – 6,2% (n=5), подагра, хронічна обструктивна хвороба легень, розсіяний склероз, фібриляція передсердь, церебральний атеросклероз, анемія, тромбофлебіт, полікістоз нирок і хронічна ниркова недостатність – від 1,2% до 3,7%. Слід зазначити, що деякі захворювання, такі як онкологічні захворювання, хвороба Альцгеймера, хронічний пієлонефрит, епілепсія та синдром Жильбера, не були зареєстровані в цій групі.

Ці дані підкреслюють високий тягар серцево-судинних і метаболічних розладів серед жінок-пацієнок, особливо підкреслюючи часте співіснування ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності та ожиріння, які суттєво впливають на перебіг і лікування первинних хворобливих процесів, включаючи COVID-19.

Для групи пацієнтів чоловічої статі були отримані такі результати: ішемічна хвороба серця 48,1% (n=26), серцева недостатність становлять 46,2% (n=25), метаболічна кардіоміопатія 7,4% (n=4), артеріальна гіпертензія 22,2% (n=12), цукровий діабет 12,9% (n=7), гіпотиреоз 1,8% (n=1), подагра 3,7% (n=2), панкреатит 1,8% (n=1), холецистит 1,8% (n=1), хронічний пієлонефрит 1,8% (n=1), ожиріння 48,1% (n=26), онкологія 1,8% (n=1), розсіяний склероз 0% (n=0), хвороба Альцгеймера 1,8% (n=1), дифузний кардіосклероз 46,2% (n=25), фібриляція передсердь 1,8% (n=1), гострий кохлеарний неврит 1,8% (n=1), хронічне обструктивне захворювання легень 0% (n=0), аномалії розвитку нирок 0% (n=0), черепно-мозкова травма 1,8% (n=1), хронічний бронхіт 3,7% (n=2), церебральний атеросклероз 0% (n=0), псоріаз 0% (n=0), екстрасистолічна аритмія 1,8% (n=1), ревматична хвороба серця 1,8% (n=1), синдром Жильбера 1,8% (n=1), гепатит В 1,8% (n=1), церебральний токсоплазмоз 1,8% (n=1), анемія 0% (n=0), шлунково-кишкова кровотеча 0% (n=0), хронічний гепатит 1,8% (n=1), епілепсія 1,8% (n=1), тромбофлебіт 0% (n=0), полікістоз нирок 0% (n=0), хронічна ниркова недостатність 0% (n=0) (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

Віковий розподіл супутніх захворювань у пацієнтів чоловічої статі.

Коморбідна паталогія	Ранній працездатний вік (18-24 роки)	Основний працездатний вік (25-54 роки)	Зрідлий працездатний вік (55-64 роки)	Літні люди (65 років та старше)
Ішемічна хвороба серця	0	8	5	13
Серцева недостатність	1	8	4	12
Метаболічна кардіоміопатія	0	3	0	1
Артеріальна гіпертензія	0	4	4	4
Цукровий діабет	0	2	2	3
Гіпотиреоз	0	0	0	1
Хронічна виразкова хвороба	0	0	0	0
Подагра	0	1	0	1
Панкреатит	0	0	1	0
Холецистит	0	0	1	0
Хронічний пієлонефрит	0	1	0	0
Ожиріння	1	12	4	9
Онкологія	0	0	0	1
Розсіяний склероз	0	0	0	0
Хвороба Альцгеймера	0	0	0	1
Дифузний кардіосклероз	0	9	4	12

Фібриляція передсердь	0	0	0	1
Кохлеарний неврит	0	0	1	0
ХОЗЛ	0	0	0	0
Аномалії нирки	0	0	0	0
ЧМТ	0	1	0	0
Хронічний бронхіт	0	0	1	1
Церебральний атеросклероз	0	0	0	0
Псоріаз	0	0	0	0
Екстрасистолія	0	0	0	1
Ревматична хвороба серця	1	0	0	0
Хвороба Жильбера	1	0	0	0
Гепатит В	0	1	0	0
Токсоплазмоз	0	1	0	0
Анемія	0	0	0	0
Шлунково-кишкова кровотеча	0	0	0	0
Хронічний гепатит	0	0	1	0
Епілепсія	1	0	0	0
Тромбофлебіт	0	0	0	0
Полікістоз нирок	0	0	0	0
Хронічна ниркова недостатність	0	0	0	0

Отже, у проаналізованій групі пацієнтів чоловічої статі ішемічна хвороба серця була присутня у 48,1% (n=26), а серцева недостатність — у 46,2% (n=25), що вказує на те, що майже половина чоловічої когорти зазнала значного серцево-судинного навантаження. Подібним чином ожиріння спостерігалось у 48,1%

(n=26) пацієнтів, що підкреслює сильний метаболічний компонент у профілях супутньої патології. До інших частих коморбідних станів в цій групі належать: дифузний кардіосклероз – 46,2% (n=25), артеріальна гіпертензія – 22,2% (n=12), цукровий діабет – 12,9% (n=7). Менш поширеними супутніми захворюваннями були: метаболічна кардіоміопатія – 7,4% (n=4), хронічний бронхіт – 3,7% (n=2), подагра – 3,7% (n=2).

Ряд інших станів був зареєстрований у 1,8% (n=1) пацієнтів чоловічої статі, включаючи гіпотиреоз, панкреатит, холецистит, хронічний пієлонефрит, онкологію, хворобу Альцгеймера, фібриляцію передсердь, гострий кохлеарний неврит, черепно-мозкову травму, екстрасистолічну аритмію, ревматичну хворобу серця, синдром Жильбера, гепатит В, церебральний токсоплазмоз, хронічний гепатит та епілепсія.

Слід зазначити, що в цій групі були відсутні хронічне обструктивне захворювання легень, вади розвитку нирок, церебральний атеросклероз, псоріаз, анемія, шлунково-кишкова кровотеча, тромбофлебіт, полікістоз нирок, хронічна ниркова недостатність.

Ці результати підкреслюють подібну картину домінування серцево-судинної системи в когорті чоловіків, зокрема щодо ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності та ожиріння. Це посилює потребу в оцінці серцево-судинного ризику та веденні пацієнтів чоловічої статі, особливо в контексті супутніх захворювань, таких як COVID-19.

Порівняльний аналіз коморбідних станів у групах пацієнтів чоловічої та жіночої статі виявляє як схожість, так і помітні відмінності в поширеності серцево-судинних і метаболічних захворювань.

В обох групах серцево-судинні захворювання були найпоширенішими супутніми захворюваннями. Серцева недостатність частіше зустрічалася серед жінок (54,3%), ніж чоловіків (46,2%), як і ішемічна хвороба серця, яка спостерігалася у 51,8% жінок проти 48,1% чоловіків. Подібним чином, дифузний

кардіосклероз був дещо більш поширеним у жіночій групі (46,9%) порівняно з чоловіками (46,2%).

Ожиріння показало високу поширеність в обох групах — 53,1% у жінок і 48,1% у чоловіків, що свідчить про сильний метаболічний компонент незалежно від статі. Цукровий діабет і артеріальна гіпертензія також частіше зустрічалися у жінок (16,1% і 27,2% відповідно), ніж у чоловіків (12,9% і 22,2%).

Що стосується менш частих супутніх захворювань, то жінки мали ширший спектр хронічних захворювань, включаючи шлунково-кишкові розлади (наприклад, хронічна виразкова хвороба – 6,2%, холецистит – 4,9%), неврологічні розлади (наприклад, розсіяний склероз – 1,2%) та запальні стани (наприклад, псоріаз – 1,2%). Група пацієнтів чоловічої статі відразнялась наявністю більш рідкісних захворювань, таких як епілепсія, синдром Жильбера та хвороба Альцгеймера, кожне з яких вражало 1,8% чоловічого населення. Примітно, що певні умови були відсутні в одній або обох групах. Так, у жінок не зареєстровано хронічного пієлонефриту та хронічної ниркової недостатності, у чоловіків – церебрального атеросклерозу та анемії.

Аналіз коморбідної патології у пацієнтів чоловічої статі за віковими групами виявляє стійку та клінічно значущу кореляцію між збільшенням віку та поширеністю хронічних захворювань. Дані відображають прогресуюче зростання серцево-судинних та метаболічних захворювань у пацієнтів похилого віку, що відповідає встановленим клінічним картинам.

Ранній працездатний вік (18–24 роки)

Ця група продемонструвала найнижчий рівень коморбідності. Виявлено лише поодинокі випадки, серед яких: серцева недостатність, ожиріння, ревмокардит, синдром Жильбера, епілепсія – по 1 випадку.

Ці результати свідчать про мінімальний тягар хронічних захворювань у молодших людей, що є типовим для цієї демографічної групи. Однак наявність будь-якого хронічного захворювання в цьому віці підкреслює важливість раннього скринінгу та профілактичних стратегій.

Основний працездатний вік (25–54 роки)

Ця категорія демонструє помітне збільшення серцево-судинних та метаболічних захворювань: ішемічна хвороба серця – 8 випадків; серцева недостатність – 8 випадків; ожиріння – 12 випадків (найбільша поширеність серед усіх вікових груп); дифузний кардіосклероз – 9 випадків; артеріальна гіпертензія – 4 випадки.

Були також окремі випадки цукрового діабету, панкреатиту, гепатиту В, черепно-мозкової травми, подагри та токсоплазмозу. Ця вікова група може бути особливо вразливою до раннього розвитку метаболічного синдрому та його серцево-судинних наслідків.

Зрілий працездатний вік (55–64 роки)

Хоча загальна кількість супутніх захворювань дещо нижча, ніж у попередній групі, ця демографічна група все ще має значний тягар захворювань: ІХС – 5 випадків, СН – 4 випадки, ожиріння – 4 випадки, дифузний кардіосклероз – 4 випадки.

Крім того, деякі захворювання виникли вперше в цій віковій групі, включаючи панкреатит, холецистит, хронічний гепатит і хронічний бронхіт, що відображає поступове накопичення органоспецифічних патологій з часом.

Люди похилого віку (65 років і старше)

Ця група продемонструвала найбільшу загальну кількість супутніх захворювань, як і очікувалося: ІХС – 13 випадків (найбільше серед усіх груп), СН – 12 випадків, дифузний кардіосклероз – 12 випадків, ожиріння – 9 випадків

На додаток до цих провідних станів, у цій групі унікально присутні кілька інших, таких як гіпотиреоз, онкологія, хвороба Альцгеймера, фібриляція передсердь і екстрасистолічна аритмія, що відображає багатофакторну складність старіння.

Населення похилого віку несе найбільший тягар супутніх захворювань, що вимагає комплексного та мультидисциплінарного підходу до лікування, особливо в контексті важких інфекцій, таких як COVID-19.

Ожиріння особливо поширене серед дорослих працездатного віку, що може служити передвісником більш серйозної серцево-судинної патології та підкреслює необхідність раннього втручання у спосіб життя. Ішемічна хвороба серця, серцева недостатність і дифузний кардіосклероз є найпоширенішими супутніми захворюваннями в усіх вікових групах, починаючи з 25 років, що посилює їхню роль як основних факторів клінічної складності у пацієнтів чоловічої статі.

У той час як молоді люди (18–24 роки) рідко виявляють хронічні супутні захворювання, поява окремих випадків підкреслює цінність раннього виявлення та профілактичної медичної допомоги, навіть для молодшого населення.

Дані свідчать про прогресуюче збільшення поширеності супутніх захворювань серед пацієнтів жіночої статі з похилим віком, особливо пов'язаних із серцево-судинними та метаболічними захворюваннями.

Ранній працездатний вік (18–24 роки)

У цій віковій групі не виявлено супутніх захворювань, що вказує на дуже низький тягар хронічних захворювань у молодих пацієнтів.

Основний працездатний вік (25–54 роки)

Найпоширенішими коморбідними станами були: ожиріння – 12 випадків, серцева недостатність – 7 випадків, дифузний кардіосклероз – 6 випадків, метаболічна кардіоміопатія – 6 випадків.

Це свідчить про ранній початок метаболічних і серцевих проблем, зокрема ожиріння, навіть у молодих осіб жіночої статі.

Зрілий працездатний вік (55–64 роки)

Спостерігалось значне збільшення супутніх захворювань: ішемічна хвороба серця (ІХС) – 13 випадків, серцева недостатність (СН) – 13 випадків, ожиріння – 13 випадків, дифузний кардіосклероз – 11 випадків, артеріальна гіпертензія (АГ) – 9 випадків.

Ці результати підкреслюють прискорене накопичення серцево-судинних ризиків на цьому етапі життя.

Люди похилого віку (65+ років)

Ця група продемонструвала найвищу загальну поширеність супутніх захворювань: ІХС – 25 випадків (найбільше з усіх вікових груп), СН – 24, ожиріння – 18, дифузний кардіосклероз – 21.

Це підтверджує, що супутні серцево-судинні захворювання переважають у літніх пацієнтів, а ожиріння залишається поширеним фактором, що сприяє цьому.

Поширеність супутніх захворювань помітно зростає з віком, особливо після 55 років.

Ожиріння стабільно присутнє в усіх вікових групах, за винятком наймолодшої, що підкреслює його ранній початок і стійкість. Найбільш значні концентрації ІХС, СН, артеріальної гіпертензії та кардіосклерозу виявлені у віковій групі 65+.

Певні захворювання (наприклад, хвороба Альцгеймера, епілепсія, хронічний бронхіт) були рідкісними або відсутніми, можливо, через обмеження вибірки або низьку поширеність у цій популяції.

3.1.2 Узагальнення порівняння коморбідних захворювань у пацієнтів із COVID-19 за віком і статтю

Аналіз коморбідної патології у пацієнтів чоловічої та жіночої статі, розподілений за віком, виявляє як спільні тенденції, так і ключові відмінності. У групах чоловіків і жінок поширеність супутніх захворювань значно зростає з віком, особливо після 55 років. Серцево-судинні захворювання, включаючи ішемічну хворобу серця (ІХС), серцеву недостатність (СН), дифузний кардіосклероз, є домінуючою патологією в усіх старших вікових групах.

Ожиріння широко поширене серед обох статей, з'являючись в основній групі працездатного віку (25–54 роки) з 12 випадками як в групі пацієнтів чоловічої статі, так і жіночої. У групі осіб похилого віку (65+) ожиріння

залишається поширеним серед обох статей, але є дещо вищим у жінок (18 випадків), ніж у чоловіків (9 випадків).

У той час як обидві статі демонструють високі показники ІХС і СН у літніх людей, жінки мали вищі абсолютні показники в групі 65+ (ІХС – 25, СН – 24), а чоловіки – нижчі показники (ІХС – 13, СН – 12) у цій же віковій категорії. Це свідчить про більший кумулятивний серцево-судинний тягар у пацієнтів літнього віку, зокрема у пацієнтів жіночої статі.

В основній та зрілій групах працездатного віку (25–64 роки): у чоловіків була дещо більш різноманітна патологія, включаючи більш поодинокі випадки таких станів, як подагра, гепатит В і токсоплазмоз. У жінок спостерігався більш ранній початок ключових кардіометаболічних захворювань, таких як метаболічна кардіоміопатія та кардіосклероз.

Обидві групи показали дуже низьку або нульову поширеність неврологічних розладів (наприклад, епілепсії, хвороби Альцгеймера), хронічних легеневих захворювань і патологій нирок. Вони були або нехарактерними для вибірки, або не були зафіксовані протягом періоду дослідження.

Отже, вік є основним фактором розвитку супутніх захворювань в обох статей, із різким зростанням тягаря захворювань після 55 років. Ці висновки підкреслюють необхідність стратегій профілактики та лікування хворих на коронавірусну інфекцією, у яких наявна коморбідна паталогія, з урахуванням статі та віку, особливо в управлінні кардіометаболічними ризиками у літніх людей.

3.1.3 Аналіз взаємозв'язку між кількістю коморбідних станів і тяжкістю перебігу COVID-19

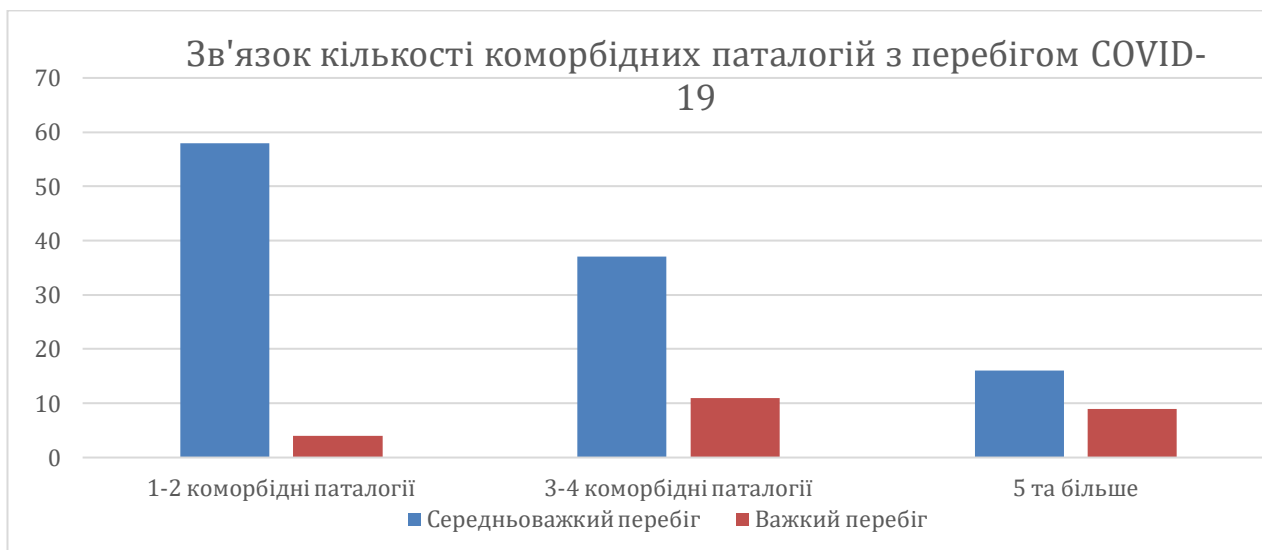
У ході дослідження було також проведено аналіз розподілу коморбідних станів серед пацієнтів із різними ступенями тяжкості COVID-19, (таблиця 3.3). Зокрема, було визначено кількість пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, які мали 1–2, 3–4, 5 і більше супутніх патологій. Паралельно підраховано

кількість пацієнтів із середньотяжким перебігом захворювання, які мали однакові діапазони супутніх захворювань. Крім того, було оцінено загальний розподіл супутніх патологій серед усіх пацієнтів у досліджуваній популяції, розділивши їх на вищезазначені групи (1–2, 3–4 та ≥ 5 супутніх захворювань) (діаграма 3.2)

Таблиця 3.3

Кількість коморбідних паталогій	Середньоважкий перебіг	Важкий перебіг	Загальна кількість пацієнтів
1-2	58	4	62
3-4	37	11	48
5 та більше	16	9	25

Діаграма 3.2



Розподіл супутніх захворювань за різними ступенями тяжкості COVID-19 у досліджуваній популяції виявив помітні тенденції. Серед пацієнтів із середньотяжким перебігом коронавірусної інфекції 58 осіб мали 1–2 супутні захворювання, 37 – від 3 до 4 супутніх паталогій, 16 осіб мали 5 і більше супутніх

захворювань. Натомість серед пацієнтів із тяжким перебігом 4 пацієнти мали 1–2 супутні захворювання, 11 осіб – 3–4, 9 пацієнтів – 5 і більше супутніх захворювань. Загалом це відповідає 62 пацієнтам із 1–2 супутніми захворюваннями, 48 пацієнтам із 3–4 та 25 пацієнтам із п'ятьма чи більше супутніми захворюваннями. Ці результати свідчать про потенційну кореляцію між кількістю супутніх захворювань і тяжкістю COVID-19, причому більший тягар супутніх захворювань.

Щоб дослідити зв'язок між тягарем супутніх захворювань і тяжкістю захворювання, було проведено стратифікований аналіз на основі кількості супутніх захворювань на одного пацієнта. Пацієнти були згруповані в три категорії: з 1–2, 3–4 та ≥ 5 супутніми захворюваннями. Для кожної групи було розраховано частку пацієнтів, у яких розвинувся тяжкий перебіг захворювання, відносно загальної кількості осіб у цій групі.

Цей пропорційний аналіз дозволив оцінити відносну частоту тяжких наслідків у кожній категорії супутніх захворювань, а не покладатися виключно на абсолютну кількість випадків. Роблячи це, я мала на меті контролювати розмір кожної підгрупи та уникнути неправильного тлумачення через різний розмір вибірки.

Результати продемонстрували поступове збільшення частки важких випадків із більшою кількістю супутніх захворювань:

6,5% пацієнтів із 1–2 супутніми захворюваннями перенесли тяжке захворювання,

22,9% у групі 3–4 супутніх захворювань та

36% у групі з ≥ 5 супутніми захворюваннями, (діаграма 3.3).

Діаграма 3.3



Ця тенденція вказує на те, що люди з більшим тягарем супутніх захворювань мають непропорційно більше шансів перенести важку форму COVID-19, що підкреслює важливість мультиморбідності як прогностичного фактора.

Щоб дослідити потенційний вплив тягаря супутньої патології на тяжкість COVID-19, було також проведено статистичний аналіз за допомогою тесту хі-квадрат Пірсона (χ^2). Пацієнти так само були розподілені на три групи залежно від кількості підтверджених супутніх захворювань: 1–2, 3–4 та 5 або більше супутніх захворювань.

Тест χ^2 виявив статистично значущий зв'язок між кількістю супутніх захворювань і тяжкістю захворювання, зі значенням χ^2 21,17, ступенями свободи = 2 і р-значенням < 0,001. Ці дані вказують на надійну кореляцію між збільшенням тягаря супутньої патології та ймовірністю тяжкого перебігу COVID-19.

Примітно, що найбільша частка важких випадків спостерігалася в групі з п'ятьма або більше супутніми захворюваннями, що підкреслює комплексний вплив кількох хронічних захворювань на клінічні результати. Це свідчить про те,

що кількість супутніх захворювань може служити важливим прогностичним фактором у прогнозуванні тяжкості COVID-19.

Відповідно до того, що дані мають порядковий характер, коморбідна паталогія є категоріальною змінною, а тяжкість перебігу коронавірусу – порядковою змінною, було вирішено виміряти кореляцію зі застосуванням коефіцієнта Спірмана. Даний коефіцієнт дозволяє більш точно оцінити, чи зростає тяжкість коронавірусної хвороби зі зростанням кількості коморбідних паталогій, (діаграма 3.4).

Найсильнішу позитивну кореляцію з більш тяжким перебігом захворювання показали такі супутні захворювання:

Тромбофлебіт: $\rho = 0,26$

Хронічна серцева недостатність (ХСН/СН): $\rho = 0,26$

Ішемічна хвороба серця (ІХС): $\rho = 0,23$

Хронічний пієлонефрит / ХОЗЛ / ЧМТ / Хронічна ниркова недостатність (ХНН): $\rho \approx 0,19$

Дифузний кардіосклероз (ДКС): $\rho = 0,18$

Негативна (хоча і слабка) кореляція спостерігалася для деяких станів, таких як холецистит, панкреатит і гіпотиреоз, що вказує на те, що ці стани можуть бути дещо більш поширеними у пацієнтів із помірним захворюванням.

Також було визначено зв'язок із типом пневмонії (одностороння /двостороння):

Більшість кореляцій тут були слабкими. Однак найбільш важлива кореляція між коморбідним станом та двостороннім ураженням легень характерна для:

Ішемічної хвороби серця (ІХС): $\rho = 0,21$

Дифузного кардіосклерозу (ДКС): $\rho = 0,13$

Цукрового діабету (ЦД): $\rho = 0,10$

Діаграма 3.4



Такі стани, як травма голови, хронічний бронхіт і ревматична хвороба серця, мали негативну кореляцію ($\rho = -0,23$), що свідчить про те, що вони дещо більш поширені у пацієнтів з односторонньою пневмонією.

Результати цього аналізу чітко демонструють значний зв'язок між кількістю супутніх захворювань та тяжкістю перебігу COVID-19. Пацієнти з більшим тягарем супутніх захворювань мали значно більшу ймовірність розвитку важких форм захворювання, що підтверджується як пропорційними тенденціями, так і статистичними тестами. Зокрема, частка важких випадків прогресивно зростала з кількістю супутніх захворювань — від 6,5% у пацієнтів з 1–2 супутніми захворюваннями до 36% у тих, хто мав п'ять або більше. Цю закономірність додатково підтверджував статистично значущий результат тесту хі-квадрат ($\chi^2 = 21,17$, $p < 0,001$), що підтверджує силу цього зв'язку.

Крім того, кореляційний аналіз Спірмена надав глибше розуміння того, як специфічні хронічні захворювання, такі як тромбофлебіт, хронічна серцева недостатність та ішемічна хвороба серця, позитивно пов'язані з більшою тяжкістю захворювання та двосторонньою пневмонією. Ці результати свідчать про те, що не лише кількість, але й характер супутніх захворювань відіграють вирішальну роль у клінічних результатах.

Загалом, ці дані підтверджують висновок про те, що навантаження супутніх захворювань є ключовим прогностичним фактором тяжкості COVID-19. Розпізнавання та стратифікація пацієнтів на основі їхніх профілів супутніх захворювань може допомогти в оцінці ризиків, прийнятті клінічних рішень та визначенні пріоритетів у лікуванні та розподілі ресурсів під час спалахів.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вступ

Пандемія COVID-19 підкреслила критичну роль супутніх захворювань у впливі на клінічний перебіг та результати лікування пацієнтів, уражених вірусом SARS-CoV-2. Оскільки захворювання непропорційно вражає людей з уже існуючими захворюваннями, розуміння взаємодії між хронічними супутніми захворюваннями та тяжкістю COVID-19 є важливим для цілеспрямованого клінічного ведення пацієнтів та стратегій охорони здоров'я. Це дослідження було проведено в інфекційному відділенні Чернівецької обласної клінічної лікарні та включало ретроспективний аналіз історій хвороби 135 пацієнтів з 2021 по 2022 рік. Метою було оцінити вплив різних супутніх захворювань на прогресування та тяжкість COVID-19. Дані пацієнтів, включаючи вік, стать, тип пневмонії, тяжкість захворювання, життєво важливі показники, запальні біомаркери та наявність супутніх захворювань, були проаналізовані для встановлення закономірностей та кореляцій, які могли б допомогти в оцінці клінічного ризику.

Актуальність власного дослідження

Це дослідження є надзвичайно актуальним у контексті поточних глобальних зусиль щодо покращення результатів лікування пацієнтів з COVID-19, особливо тих, хто має численні хронічні захворювання. Дослідження підкреслює тягар серцево-судинних, метаболічних та системних захворювань серед госпіталізованих пацієнтів та їх зв'язок з тяжкістю захворювання. Зокрема, було виявлено, що такі стани, як ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, ожиріння та цукровий діабет, значно підвищують ризик тяжкого перебігу COVID-19. Завдяки стратифікації даних за віком та статтю, а також кореляції кількості супутніх захворювань з результатами захворювання за допомогою надійних статистичних методів, дослідження надає цінну інформацію про поліморбідність як прогностичний фактор. Результати підтверджують

необхідність раннього виявлення та комплексного ведення пацієнтів високого ризику, що зрештою допомагає медичним працівникам краще розподіляти ресурси та персоналізувати стратегії догляду під час спалахів інфекційних захворювань.

Аналіз та узагальнення власних досліджень

Наше дослідження, засноване на ретроспективному аналізі 135 медичних карток пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19 до інфекційного відділення Чернівецької обласної клінічної лікарні протягом 2021–2022 років, виявило значні закономірності щодо супутніх захворювань, тяжкості захворювання та демографічних особливостей, що сприяє загальному розумінню клінічної складності COVID-19, особливо у пацієнтів з хронічними захворюваннями.

Ключовим висновком є сильна кореляція між супутніми захворюваннями та середнім або тяжким перебігом COVID-19. Серцево-судинна патологія стала найпоширенішою та найважчою супутньою патологією. Ішемічна хвороба серця та серцева недостатність були діагностовані у понад половини пацієнтів, причому дифузний кардіосклероз був особливо поширеним серед померлих пацієнтів. Ці результати підтверджують, що наявні серцево-судинні захворювання значно підвищують ризик тяжких ускладнень, поганих результатів та підвищеної смертності у пацієнтів з COVID-19.

Не менш важливою є висока поширеність метаболічних порушень. Ожиріння було виявлено у 51% усіх пацієнтів, що підкреслює його роль як основного фактора ризику тяжкості захворювання. Цукровий діабет був присутній у 14,8% пацієнтів, що ще більше підкреслює зв'язок між метаболічним синдромом та несприятливими наслідками COVID-19. Висока частота ожиріння, особливо серед дорослих працездатного віку, може сигналізувати про ранній метаболічний дисбаланс та підкреслює нагальну потребу в ранніх втручаннях у спосіб життя та стратегіях профілактики.

Віковий стратифікований аналіз продемонстрував пряму кореляцію між збільшенням віку та накопиченням супутніх захворювань. У пацієнтів віком 65 років і старше спостерігалася найвища поширеність ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, дифузного кардіосклерозу та ожиріння. Ці результати узгоджуються з глобальними даними, які вказують на те, що люди похилого віку несуть непропорційно великий тягар ускладнень COVID-19 через існуючі хронічні захворювання. Однак помітні результати спостерігалися також у молодших групах, де були зареєстровані окремі, але клінічно значущі супутні захворювання, такі як епілепсія, ожиріння та синдром Жильбера. Це свідчить про те, що навіть молоді люди з хронічними захворюваннями потребують пильного моніторингу під час інфекційних спалахів.

Стратифікація за статтю дала додаткове розуміння. Хоча загальна картина переважання серцево-судинних та метаболічних захворювань спостерігалася в обох статей, у жінок спостерігалися дещо вищі показники серцевої недостатності (54,3% проти 46,2%) та ожиріння (53,1% проти 48,1%) порівняно з чоловіками. Крім того, деякі хронічні захворювання, включаючи шлунково-кишкові, неврологічні та аутоімунні захворювання, частіше спостерігалися у пацієнтів жіночої статі. Тим часом у пацієнтів чоловічої статі спостерігався ширший спектр рідкісних супутніх захворювань, таких як церебральний токсоплазмоз, хвороба Альцгеймера та епілепсія.

Дослідження також підкреслює багатофакторну та системну природу COVID-19. Наявність супутніх захворювань, таких як хронічний бронхіт, гепатит В, панкреатит та анемія, навіть за нижчої поширеності, демонструє необхідність індивідуалізованих стратегій ведення пацієнтів. COVID-19 вражає численні системи органів, і його перебіг часто посилюється основними проблемами зі здоров'ям. Тому раннє виявлення та комплексне лікування супутніх захворювань, особливо серцево-судинних та метаболічних захворювань, має бути основним компонентом протоколів лікування COVID-19.

Висновок

Підсумовуючи, проведене дослідження підкреслює значний вплив віку, статі та особливо супутніх захворювань на клінічний перебіг COVID-19. Пацієнти похилого віку та особи із серцево-судинними та метаболічними розладами є найбільш вразливими групами, що вимагає посилених профілактичних заходів, раннього терапевтичного втручання та міждисциплінарних підходів до лікування. Отримані результати також свідчать про те, що ефективне лікування хронічних захворювань та зміна способу життя у населення загалом можуть знизити ризик тяжких наслідків інфекційних захворювань у майбутньому.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Пандемія COVID-19 мала безпрецедентний глобальний вплив на здоров'я людей різних вікових категорій, незалежно від статі, рівня імунологічного захисту, наявності хронічних захворювань, соціального статусу чи способу життя. Коронавірусна хвороба підкреслила критичну важливість розуміння факторів ризику, що сприяють несприятливим результатам клінічного перебігу. Одним із найважливіших висновків глобальних досліджень є роль супутніх захворювань у прогресуванні, тяжкості та смертності від COVID-19. Ця наукова робота була спрямована на дослідження впливу супутніх захворювань на клінічний перебіг COVID-19, з особливою увагою до серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, ожиріння, хронічної обструктивної хвороби легень (ХОЗЛ) та хронічної хвороби нирок (ХХН). Результати цього дослідження підкреслюють складну, багатофакторну взаємодію між інфекцією SARS-CoV-2 та наявними хронічними захворюваннями.

Дані, зібрані в результаті міжнародних та національних досліджень, послідовно демонструють, що пацієнти з одним або кількома супутніми захворюваннями мають значно вищий ризик розвитку важких ускладнень. Наприклад, гіпертензія та ішемічна хвороба серця не тільки поширені серед госпіталізованих пацієнтів, але й корелюють зі збільшенням ймовірності госпіталізації до відділення інтенсивної терапії (ВІТ), тромбоемболічних подій та смерті. Цей зв'язок опосередковується такими механізмами, як ендотеліальна дисфункція, гіперкоагуляція, цитокіновий шторм та пряме пошкодження міокарда. Аналогічно, цукровий діабет посилює тяжкість COVID-19 через метаболічну дисрегуляцію, порушення імунної відповіді та підвищену схильність до вторинних ускладнень, таких як діабетичний кетоацидоз та гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС).

Ожиріння стало незалежним та потужним фактором ризику поганих результатів COVID-19. Воно пов'язане з порушенням механіки дихання, хронічним запаленням низького ступеня та вищою експресією рецепторів АПФ2

у жировій тканині, що може сприяти проникненню вірусу. Наявність ХОЗЛ ще більше підвищує вразливість через порушення функції легень та посилену експресію шляхів проникнення вірусу в дихальні шляхи. Ці фактори разом сприяють вищим показникам штучної вентиляції легень та смертності серед цієї групи населення.

Хронічна хвороба нирок є одним з найважчих супутніх захворювань у контексті COVID-19. Пацієнти з ХХН, особливо ті, хто має термінальну стадію ниркової недостатності, стикаються з подвійною загрозою: вони не тільки мають підвищений ризик розвитку важких інфекцій через імуносупресію та системне запалення, але й сам COVID-19 може погіршити функцію нирок або спровокувати гостре ураження нирок. Двонаправлений характер цього зв'язку ускладнює лікування та вимагає персоналізованих, міждисциплінарних підходів до лікування.

Практичні наслідки цих висновків є далекосяжними. У закладах охорони здоров'я з обмеженими ресурсами точна ідентифікація груп високого ризику є важливою для ефективного розподілу ресурсів, своєчасного втручання та запобігання перевантаженню системи. Розуміння того, які супутні захворювання несуть найбільший ризик, також дозволяє розробляти індивідуальні клінічні рекомендації та протоколи лікування. Такі стратегії особливо важливі для захисту вразливих груп населення та зниження загальної смертності під час поточних та майбутніх спалахів інфекційних захворювань.

Крім того, результати цієї дисертації сприяють зростанню обсягу знань, необхідних для формування політики охорони здоров'я. Вони підкреслюють необхідність профілактичних заходів, таких як суворіший моніторинг та рання вакцинація серед осіб з хронічними захворюваннями. Не менш важливою є потреба в продовженні досліджень, спрямованих на з'ясування точних патофізіологічних механізмів, що лежать в основі взаємодії між COVID-19 та різними супутніми захворюваннями.

На завершення, це дослідження підтверджує, що супутні захворювання суттєво впливають на клінічний перебіг та прогноз COVID-19. Усунення цих ризиків шляхом раннього виявлення, стратифікації ризику, цілеспрямованого лікування та профілактичного догляду є життєво важливим для покращення результатів лікування пацієнтів. Оскільки населення світу продовжує старіти, а хронічні захворювання стають дедалі поширенішими, взаємозв'язок інфекційних захворювань та супутніх захворювань залишатиметься ключовою проблемою сучасної медицини, яка вимагає як наукового розуміння, так і стратегічного планування.

Наше дослідження, засноване на аналізі 135 історій хвороби пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19 у Чернівецькій обласній клінічній лікарні, виявляє чітку та послідовну закономірність: супутні захворювання, особливо серцево-судинні та метаболічні розлади, відіграють вирішальну роль у тяжкості та прогресуванні коронавірусної інфекції. Найчастішими супутніми захворюваннями в когорті були ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, ожиріння та дифузний кардіосклероз. Ці стани були значно частіше поширені у людей похилого віку, особливо у групі віком 65 років і старше, де часто співіснували численні хронічні захворювання, що погіршувало клінічний перебіг COVID-19.

Ожиріння стало основним фактором, що сприяє розвитку захворювання, у всіх вікових групах (крім наймолодшої), причому найвища захворюваність спостерігалася серед людей працездатного віку. Цей висновок підкреслює нагальну потребу в стратегіях раннього втручання, спрямованих на зміну способу життя та метаболічне здоров'я. Крім того, часто зустрічалися цукровий діабет, артеріальна гіпертензія та метаболічна кардіоміопатія, що підкреслює взаємозв'язок між метаболічним синдромом та серцево-судинною вразливістю в контексті COVID-19.

Порівняння за статтю показало, що жінки, особливо у групі людей похилого віку, мали тенденцію до вищої абсолютної поширеності серцевих

захворювань, серцевої недостатності та ожиріння, ніж чоловіки. Тим часом у чоловіків спостерігався дещо ширший спектр рідкісніших супутніх захворювань, включаючи епілепсію, гепатит та синдром Жильбера, що відображає різноманітний клінічний фон.

Віковий стратифікований аналіз показав прогресуюче накопичення хронічних захворювань з віком у обох статей. У той час як молодші особи (18–24 роки) мали мало або взагалі не мали супутніх захворювань, ранні ознаки метаболічних та серцево-судинних порушень вже були виявлені в основній групі працездатного віку (25–54 роки). Ці закономірності підкреслюють важливість раннього скринінгу та проактивного лікування хронічних захворювань, особливо у тих, хто має підвищений ризик через вік або стать.

На завершення, дослідження підтверджує, що COVID-19 непропорційно вражає осіб з уже існуючими супутніми захворюваннями, зокрема серцево-судинними та метаболічними розладами. Результати дослідження підкреслюють необхідність комплексної оцінки пацієнтів після госпіталізації та підтримують впровадження персоналізованих планів лікування, які враховують не лише гостру вірусну інфекцію, але й основний стан здоров'я. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам похилого віку та тим, хто має численні супутні захворювання, оскільки ці особи стикаються з найбільшим ризиком ускладнень та смертності. Профілактичні заходи охорони здоров'я, спрямовані на зменшення тягаря хронічних захворювань, можуть відіграти життєво важливу роль у покращенні результатів майбутніх пандемій.

Аналіз наукової літератури та результати наших власних досліджень чітко демонструють, що супутні захворювання відіграють вирішальну роль у перебігу та результаті коронавірусної хвороби. Літературні джерела послідовно наголошують на тому, що серцево-судинна патологія (така як ішемічна хвороба серця та серцева недостатність), ожиріння, цукровий діабет та хронічні захворювання дихальних шляхів значно підвищують ризик тяжкого перебігу COVID-19, ускладнень та смертності. Ці стани послаблюють здатність організму

реагувати на вірусну інфекцію та пов'язані з посиленням запальних реакцій, імунною дисрегуляцією та порушенням функції органів.

Наше власне дослідження, засноване на аналізі 135 історій хвороби пацієнтів Чернівецької обласної клінічної лікарні, підтвердило ці висновки. Найпоширенішими супутніми захворюваннями у госпіталізованих пацієнтів були серцево-судинні захворювання та ожиріння, особливо серед людей похилого віку та пацієнтів працездатного віку. У жінок була дещо вища поширеність певних серцево-судинних та метаболічних розладів, тоді як рідкісні патології частіше спостерігалися у чоловіків. Молоді пацієнти рідко мали супутні захворювання, але поодинокі випадки підкреслюють важливість ранньої профілактики.

Узгодженість між даними літератури та нашими клінічними дослідженнями підкреслює актуальність комплексних підходів до ведення пацієнтів з COVID-19. Своєчасне виявлення супутніх захворювань та індивідуалізований підхід до лікування пацієнтів можуть значно покращити прогноз, зменшити навантаження на системи охорони здоров'я та врятувати життя під час майбутніх хвиль респіраторних пандемій.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ

Результати магістерської кваліфікаційної роботи на тему «Вплив коморбідних станів на перебіг коронавірусної хвороби» мають значний потенціал для впровадження у клінічну практику, навчальний процес, наукові дослідження та формування політики громадської охорони здоров'я.

У сфері клінічної практики результати дослідження можуть бути використані для ранньої стратифікації ризиків. Встановлені кореляції між кількістю коморбідних станів (зокрема п'ятьма і більше) та тяжкістю перебігу COVID-19 дозволяють розробити алгоритми для виявлення груп високого ризику, таких як пацієнти похилого віку, особи із серцево-судинними захворюваннями, ожирінням чи цукровим діабетом. Це сприятиме пріоритизації клінічного моніторингу та своєчасному призначенню інтенсивної терапії.

Також результати дослідження обґрунтовують доцільність персоналізованого підходу до лікування. Зокрема, рекомендується здійснювати ретельний контроль глікемії у пацієнтів із цукровим діабетом, призначати антикоагулянтну терапію для хворих із тромбофлебітом або ішемічною хворобою серця, а також впроваджувати зміни способу життя у пацієнтів із ожирінням. На основі отриманих даних можливо адаптувати клінічні протоколи для закладів охорони здоров'я з обмеженими ресурсами, застосовуючи прості діагностичні маркери, такі як рівень С-реактивного білка чи глюкози.

У контексті громадської охорони здоров'я ці дані можуть бути корисними для розробки профілактичних стратегій, спрямованих на зниження ризику тяжкого перебігу захворювання у вразливих груп. Це включає вакцинацію, регулярний скринінг супутніх захворювань і просвітницькі кампанії, що популяризують здоровий спосіб життя, зокрема контроль артеріального тиску та зниження ваги. Отримані результати також можна використати для оптимізації розподілу медичних ресурсів під час епідемічних хвиль, зокрема шляхом їхнього спрямування на підтримку осіб з високим рівнем коморбідності. У сфері політики охорони здоров'я ці результати можуть бути інтегровані у національні

рекомендації з інфекційного контролю, акцентуючи необхідність комплексного підходу до ведення пацієнтів із хронічними неінфекційними захворюваннями.

У навчальному процесі результати дослідження можуть бути включені до програм підготовки лікарів у рамках дисциплін з внутрішньої медицини, інфекційних хвороб, епідеміології та клінічної фармакології. Дані магістерської роботи можуть стати основою для кейсів і практичних занять, що ілюструють процес стратифікації ризиків і вибір терапевтичної тактики для пацієнтів із COVID-19 і супутніми захворюваннями. Крім того, ключові висновки доцільно включити до навчально-методичних матеріалів для студентів та інтернів, особливо в контексті патофізіологічних механізмів взаємодії SARS-CoV-2 з коморбідними станами.

У напрямку подальших наукових досліджень результати роботи відкривають перспективи для поглибленого аналізу механізмів впливу окремих хронічних захворювань, таких як хронічна хвороба нирок чи хронічне обструктивне захворювання легень, на перебіг COVID-19. Особливої уваги заслуговує вивчення ролі цитокінового шторму та ендотеліальної дисфункції у цих пацієнтів. Окремим напрямом є дослідження впливу медикаментозної терапії, зокрема інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та блокаторів рецепторів ангіотензину, на перебіг захворювання, з фокусом на дозозалежні ефекти та комбінації препаратів. Важливим є також проведення проспективних когортних (лонгітюдних) досліджень з оцінки довгострокових наслідків COVID-19 у пацієнтів із супутньою патологією, включно з постковідним синдромом та прогресуванням хронічних хвороб. Для встановлення унікальності локальних закономірностей доцільно провести порівняльний аналіз із результатами аналогічних досліджень у різних регіонах України та за кордоном.

Нарешті, результати дослідження можуть бути використані для розробки алгоритмів ризик-стратифікації, які варто інтегрувати в електронні медичні системи. Це забезпечить оперативну ідентифікацію пацієнтів групи ризику та

покращить якість надання медичної допомоги під час спалахів респіраторних інфекцій, включаючи COVID-19.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Silaghi-Dumitrescu R, Patrascu I, Lehene M, Bercea I. Comorbidities of COVID-19 patients. *Medicina* (Kaunas). 2023;59(8):1393. doi:10.3390/medicina59081393.
Магийович СР, Максимець ТА.
2. Коморбідність у госпіталізованих пацієнтів з коронавірусною хворобою та ураженням легень: фокус на нирковій дисфункції. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023;(4):126-31. doi:10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13313.
3. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, Natt B, Bhattacharya D, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *Geroscience*. 2020;42(2):505-14. doi:10.1007/s11357-020-00186-0.
4. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation*. 2020;141(23):1903-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349.
5. Singh MK, Mobeen A, Chandra A, Joshi S, Ramachandran S. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19, which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? *Comput Biol Med*. 2021;130:104219. doi:10.1016/j.compbimed.2021.104219.
6. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666-87. doi:10.1093/cvr/cvaa106.
7. Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther*. 2010;128(1):119-28. doi:10.1016/j.pharmthera.2010.06.003.

8. de Vries AAF. SARS-CoV-2/COVID-19: a primer for cardiologists. *Neth Heart J*. 2020;28(7-8):366-83. doi:10.1007/s12471-020-01475-1.
9. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-9. doi:10.1056/NEJMSr2005760.
10. Arroyo M, Gamboa-Sales C, Goerdts L, et al. Application of microbial enzymes as drugs in human therapy and healthcare. In: *Biotechnology of Microbial Enzymes*. Academic Press; 2023. p. 341-73. doi:10.1016/B978-0-12-822655-1.00002-1.
11. Ferrari CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605-10. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
12. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
13. Самчук ОО, Капустинська ОС, Склярів ЄЯ. Поширеність деяких коморбідних станів при коронавірусній хворобі. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(4):66-72. doi:10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.8.
14. Fang Z, Yi F, Wu K, Lai K, Sun X, et al. Clinical characteristics of coronavirus pneumonia 2019 (COVID-19): an updated systematic review. *medRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.03.07.20032573.
15. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

16. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-41. doi:10.1111/all.14238.
17. Zhang J, Wu J, Sun X, Xue H, Shao J, Cai W, et al. Association of hypertension with the severity and fatality of SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e106. doi:10.1017/S095026882000117X.
18. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-8. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
19. Скакун ОЗ. Особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19, ускладненої пневмонією, у невакцинованих пацієнтів із артеріальною гіпертензією. *Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка ПУЛЬС*. 2022;(16-17):71-83. doi: 10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17(61-62)-71-83
20. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M, et al. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: results of the SARS-RAS study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension*. 2020;76(2):366-72. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324.
21. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension*. 2020;75(6):1382-5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.
22. Wang X, Ye Y, Gong H, Wu J, Yuan J, Wang S, et al. The effects of different angiotensin II type 1 receptor blockers on the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang(1-7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;97:180-90. doi:10.1016/j.yjmcc.2016.05.015.

23. Gallo G, Calvez V, Savoia C. Hypertension and COVID-19: current evidence and perspectives. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022;29(2):115-23. doi:10.1007/s40292-022-00506-3.
24. Shafeghat M, Aminorroaya A, Rezaei N. How stable ischemic heart disease leads to acute coronary syndrome in COVID-19? *Acta Biomed.* 2021;92(5):e2021268. doi:10.23750/abm.v92i5.11318
25. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(3):247-50. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.013.
26. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038-44. doi:10.1093/eurheartj/ehaa623.
27. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):543-58. doi:10.1038/s41569-020-0413-9.
28. Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):751-3. doi:10.1001/jamacardio.2020.1105.
29. Covino M, De Matteis G, Burzo ML, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and prognosis of hypertensive patients hospitalised with COVID-19. *Intern Med J.* 2020;50(12):1483-91. doi:10.1111/imj.15078.
30. Elemam NM, Hannawi H, Salmi IA, Naeem KB, Alokaily F, Hannawi S. Diabetes mellitus as a comorbidity in COVID-19 infection in the United Arab Emirates. *Saudi Med J.* 2021;42(2):170-80. doi:10.15537/smj.2021.2.25700
31. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(7):e3319. doi:10.1002/dmrr.3319.
32. Wu J, Zhang J, Sun X, Wang L, Xu Y, Zhang Y, et al. Influence of diabetes mellitus on the severity and fatality of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(10):1907-14. doi:10.1111/dom.14105.

33. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102537. doi:10.1016/j.autrev.2020.102537.
34. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe COVID-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001343. doi:10.1136/bmjdr-2020-001343.
35. Sharma P, Behl T, Sharma N, Singh S, Grewal AS, Albarrati A, et al. COVID-19 and diabetes: association intensify risk factors for morbidity and mortality. *Biomed Pharmacother.* 2022;151:113089. doi:10.1016/j.biopha.2022.113089.
36. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):575-84. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.005.
37. Jedrzejak AP, Urbaniak EK, Wasko JA, Ziojla N, Borowiak M. Diabetes and SARS-CoV-2: is there a mutual connection? *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:913305. doi:10.3389/fcell.2022.913305.
38. Bailly L, Fabre R, Courjon J, Carles M, Dellamonica J, Pradier C. Obesity, diabetes, hypertension and severe outcomes among inpatients with coronavirus disease 2019: a nationwide study. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(1):114-23. doi:10.1016/j.cmi.2021.09.010.
39. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(13):382-6. doi:10.15585/mmwr.mm6913e2.
40. Chamorro-Pareja N, Parthasarathy S, Annam J, Hoffman J, Coyle C, Kishore P. Unexpected high mortality in COVID-19 and diabetic ketoacidosis. *Metabolism.* 2020;110:154301. doi:10.1016/j.metabol.2020.154301.

- 41.Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(1):11-30. doi:10.1038/s41574-020-00435-4.
- 42.de Sá-Ferreira CO, da Costa CHM, Guimarães JCW, Sampaio NS, Silva LML, de Mascarenhas LP, et al. Diabetic ketoacidosis and COVID-19: what have we learned so far? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2022;322(1):E44-53. doi:10.1152/ajpendo.00244.2021.
- 43.Cavalcanti DD, Raz E, Shapiro M, Dehkharghani S, Yaghi S, Lillemoe K, et al. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(8):1370-6. doi:10.3174/ajnr.A6644.
- 44.Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108142. doi:10.1016/j.diabres.2020.108142.
- 45.Iqbal A, Prince LR, Novodvorsky P, Bernjak A, Thomas MR, Birch L, et al. Effect of hypoglycemia on inflammatory responses and the response to low-dose endotoxemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(4):1187-99. doi:10.1210/jc.2018-01168.
- 46.Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med.* 2021;136:104754. doi:10.1016/j.combiomed.2021.104754.
- 47.Sørensen TIA, Martinez AR, Jørgensen TSH. Epidemiology of obesity. In: Eckel J, Clément K, editors. *From obesity to diabetes. Handbook of Experimental Pharmacology.* Vol. 274. Cham: Springer; 2022. p. 1-28. doi:10.1007/164_2022_581.
- 48.Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279

- people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. doi:10.1136/bmj.m1966.
49. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19. *Metabolism*. 2020;108:154262. doi:10.1016/j.metabol.2020.154262.
 50. Gao F, Zheng KI, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, et al. Obesity is a risk factor for greater COVID-19 severity. *Diabetes Care*. 2020;43(7):e72-4. doi:10.2337/dc20-0682.
 51. Kruglikov IL, Scherer PE. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1187-90. doi:10.1002/oby.22856.
 52. Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev*. 2020;21(6):e13034. doi:10.1111/obr.13034.
 53. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almehmadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233147. doi:10.1371/journal.pone.0233147.
 54. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547. doi:10.1183/13993003.00547-2020.
 55. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1380-8. doi:10.1164/rccm.202002-0445OC.
 56. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-4. doi:10.1038/nature02145.

57. Leung JM, Yang CX, Tam A, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000688. doi:10.1183/13993003.00688-2020.
58. Li G, He X, Zhang L, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020;112:102463. doi:10.1016/j.jaut.2020.102463.
59. Zhang H, Rostami MR, Leopold PL, et al. Expression of the SARS-CoV-2 ACE2 receptor in the human airway epithelium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(2):219-29. doi:10.1164/rccm.202003-0541OC.
60. Brogan M, Ross MJ. COVID-19 and kidney disease. *Annu Rev Med*. 2023;74:1-13. doi:10.1146/annurev-med-042420-104753.
61. Diamond MS, Kanneganti TD. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. 2022;23(2):165-76. doi:10.1038/s41590-021-01091-0.
62. Jdiaa SS, Mansour R, El Alayli A, Gautam A, Thomas P, Mustafa RA. COVID-19 and chronic kidney disease: an updated overview of reviews. *J Nephrol*. 2022;35(1):69-85. doi:10.1007/s40620-021-01206-8.
63. Pecly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP, et al. COVID-19 and chronic kidney disease: a comprehensive review. *J Bras Nefrol*. 2021;43(3):383-99. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2020-0203.
64. Schiffl H, Lang SM. Long-term interplay between COVID-19 and chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2023;55(8):1977-84. doi:10.1007/s11255-023-03528-x.
65. Chung EYM, Palmer SC, Natale P, Krishnan A, Cooper TE, Saglimbene VM, et al. Incidence and outcomes of COVID-19 in people with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(6):804-15. doi:10.1053/j.ajkd.2021.07.003.
66. Martins MP, de Oliveira RB. COVID-19 and chronic kidney disease: a narrative review. *COVID*. 2023;3(8):1092-105. doi:10.3390/covid3080080.

67. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyan S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, et al. Covid-19 and kidney injury: pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol.* 2021;31(3):e2176. doi:10.1002/rmv.2176

