

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології
та професійних хвороб

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 «Медицина»
спеціалізація 14.01.02 Внутрішні хвороби

на тему: **Особливості перебігу коронавірусної хвороби у хворих з анемічними станами (ретроспективне дослідження)**

Виконала: студентка 6 курсу 4 групи
Медичний факультет,
«Медицина», очна форма
Кравцова К.А.

Керівник: кандидат медичних наук,
доцент ЗВО кафедри внутрішньої
медицини, клінічної фармакології та
професійних хвороб
Павлюкович Н.Д.

Рецензенти:
доктор медичних наук, професор ЗВО
кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб
Присяжнюк В.П.
кандидат медичних наук, доцент ЗВО
кафедри внутрішньої медицини
Оліник О.Ю.

Чернівці
2024

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	3
Вступ	4
Розділ I. Огляд літератури	9
1.1. Історичні аспекти вивчення коронавірусів та еволюція їх епідеміологічного значення	9
1.2. Біологічні властивості та таксономія коронавірусів. Особливості SARS-CoV-2 як збудника пандемії COVID-19	12
1.3. COVID-19 у пацієнтів із супутніми захворюваннями: патогенез, клініка, прогноз	18
Розділ II. Матеріал і методи дослідження	28
Розділ III. Результати власних досліджень	32
3.1. Вікові та гендерні особливості частоти анемічного синдрому у хворих на коронавірусну хворобу	32
3.2. Структура та генез анемічного синдрому у хворих на коронавірусну хворобу ...	40
3.3. Патогенетичні маркери анемії хронічного запалення у пацієнтів з COVID-19 та їх прогностичне значення	46
Висновки	53
Список використаних джерел	55

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АС – анемічний синдром

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ЦД типу 2 – цукровий діабет типу 2

ЗЗЗС – загальна залізо зв'язувальна здатність сироватки крові

ВСТУП

Актуальність дослідження. Понад чотири роки після початку пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненої вірусом SARS-CoV-2, тривають дослідження щодо вивчення особливостей її перебігу, пошуку нових методів діагностики та лікування, а також віддалених її наслідків. Попри наявність значного обсягу досліджень, практичного досвіду медичного персоналу, розроблених вакцин та противірусних засобів, пандемія залишила по собі багато клінічних, біологічних, соціальних та етичних викликів. Станом на сьогодні вивчення COVID-19 не втратило своєї актуальності, а навпаки, трансформувалося з оперативної фази реагування на новий етап медичного аналізу, адаптації систем охорони здоров'я та прогнозування довготривалих наслідків.

Загальна актуальність дослідження COVID-19 зумовлена його масштабами, мінливістю, впливом на різні органи і системи, здатністю спричиняти важкий перебіг у окремих груп населення, а також потенційною появою нових варіантів вірусу, які, імовірно, здатні призвести до нової хвилі пандемії [1]. SARS-CoV-2 став одним із найбільш вивчених патогенів в історії не лише вірусології, але і імунології, епідеміології, молекулярної біології тощо.

На сьогоднішній день одним із головних досягнень є розшифрування механізмів патогенезу перебігу COVID-19. Так чітко встановлено, що вірус потрапляє до організму через рецептори ангіотензин-перетворювального ферменту, які експресуються в епітелії легень, клітинах міокарду, ендотелію судин, шлунково-кишкового тракту, нирок та інших органів і тканин [2, 3]. Після проникнення в клітину вірус спричиняє каскад імунних реакцій, що може супроводжуватися цитокіновим штормом [4], ураженням альвеол, ендотеліальною дисфункцією [5], тромбозами судин мікроциркуляторного русла та поліорганною недостатністю [4, 6]. Особливо тяжкий перебіг захворювання має місце у пацієнтів із супутніми захворюваннями серцево-судинної системи [7], цукровим діабетом типу 2 (ЦД) [8], хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) [9], онкологічною патологією [10], імуносупресивними станами [11]. Серед вагомих наукових досягнень щодо перебігу COVID-19 варто відзначити створення сучасних

високоєфективних вакцин, які суттєво знизили економічний тягар захворювання, розробку антивірусних препаратів прямої дії, а також покращення методів ранньої діагностики патології та моніторингу тяжкості перебігу інфекції.

Успіхом сучасної медицини стала розробка та глобальне впровадження вакцин проти COVID-19. Вакцинація значно знизила рівень госпіталізацій з приводу коронавірусної хвороби та летальності, особливо у хворих груп високого ризику [12, 13]. Розробка мРНК-вакцин (Pfizer-BioNTech, Moderna) стала проривом у біотехнологіях. Проте одночасно із вагомими досягненнями та успіхами людство стикається з новими викликами: як підтримувати належний рівень імунного захисту на фоні зменшення рівня антитіл [14], поява нових варіантів вірусу (наприклад, Omicron і його підваріантів), прояви Long COVID у значній кількості одужаних [15], попередження появи віддалених наслідків коронавірусної хвороби тощо.

Відомо, що SARS-CoV-2 здатен сприяти виникненню тривалого постінфекційного синдрому, відомого як постковідний або Long COVID. Останній включає комплекс симптомів, які тривають понад 12 тижнів після гострої фази хвороби: хронічну втому, когнітивні порушення, задишку, біль у м'язах, тривожні розлади тощо [15, 16]. Актуальним залишається вивчення механізмів розвитку постковідного синдрому, його імовірні взаємозв'язки із персистенцією вірусу, автоімунною відповіддю макроорганізму, дисбалансом мікробіоти товстого кишечника чи ушкодженням судин мікроциркуляторного русла. Відсутність уніфікованих підходів до лікування Long COVID є актуальною невирішеною клінічною проблемою на сьогоднішній день, яка потребує подальших досліджень.

Недостатньо дослідженим на сьогоднішній день є також вплив COVID-19 на наявні хронічні захворювання у пацієнта. Нез'ясованими до кінця є припущення щодо здатності вірусу спричиняти маніфестацію цукрового діабету, серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок чи психічних розладів. Є підстави вважати, що інфекція SARS-CoV-2 може бути тригером каскаду метаболічних змін та ремоделювання судин різного калібру, які лише через роки проявлятимуться клінічно [17].

Вивчення імунної відповіді на вірус SARS-CoV-2 залишається важливим напрямком наукового пошуку. Особливо актуальним є дослідження ролі Т-клітинної імунної пам'яті, імунної відповіді у пацієнтів з імуносупресією або після трансплантації органів і тканин, перехресний імунітет між різними варіантами вірусу тощо [18]. Все це має значення для оптимізації подальших стратегій вакцинації, визначення необхідності ревакцинації, розробки універсальних вакцин тощо.

Сучасні підходи до лікування COVID-19 також потребують постійного моніторингу та вдосконалення. У гострий період інфекції актуальним залишається застосування антивірусних препаратів (ремдесивіру [19], молнупіравіру [20], нірматрелвіру/ритонавіру [21]), глюкокортикоїдів, антицитокінової терапії (тоцилізумабу) [22], антикоагулянтів [23]. Однак ефективність та безпека даних груп препаратів залежить від термінів їх призначення, фенотипу пацієнта та наявності супутньої патології. Недостатньо вивчено, однак вкрай важливо, які саме біомаркери можуть передбачити перебіг хвороби, її ускладнення або відповідь хворого на призначену терапію.

Окрім медичних аспектів пандемія COVID-19 виявила системні проблеми охорони здоров'я, зокрема дефіцит медичних ресурсів, неготовність системи охорони здоров'я до масштабних інфекційних викликів, необхідність інтеграції телемедицини у рутинну клінічну практику, потребу в розвитку медичної інформатики та міждисциплінарного підходу до лікування пацієнтів [24]. Зазначені аспекти ще тривалий час будуть залишатися предметом вивчення та пошуку шляхів оптимізації для керівників сфери охорони здоров'я різних рівнів.

Серед невирішених наукових аспектів перебігу коронавірусної хвороби особливої уваги потребує вивчення впливу COVID-19 на систему крові, зокрема розвиток анемічних станів на тлі інфекції SARS-CoV-2. Дані клінічних спостережень свідчать, що у частини пацієнтів з COVID-19 розвивається нормоцитарна або гіпохромна анемія, яка може бути наслідком системного запального процесу, пригнічення еритропоезу або порушень метаболізму заліза [25]. Вважається, що активація прозапальних цитокінів, зокрема IL-6, стимулює продукцію гепсидину, який блокує вивільнення заліза з макрофагів та зменшує його засвоєння у кишківнику

[26]. У результаті формується так звана анемія хронічного захворювання. Припускають можливе руйнування еритроцитів імунного генезу або пригнічення кістково-мозкової функції як результат гіпоксемії, інтоксикації чи прямої пошкоджувальної дії вірусу на гемопоез [27]. Ці патогенетичні механізми потребують подальших досліджень з метою розробки ефективної терапевтичної тактики ведення пацієнтів із супутніми анемічними станами.

Таким чином, актуальність вивчення COVID-19 на сьогоднішній день обумовлена мультифакторною природою цього захворювання, його можливим потенційним довготривалим впливом на організм людини, суспільство, систему охорони здоров'я та науку загалом. Незважаючи на безумовний контроль над гострою фазою пандемії, багато аспектів патогенезу, діагностики, лікування, профілактики та соціальних наслідків коронавірусної інфекції досі залишаються відкритими. Подальші дослідження повинні бути міждисциплінарними, багатоцентровими й орієнтованими як на вирішення короткотермінових клінічних завдань, так і на попередження імовірних віддалених наслідків для здоров'я людства.

Мета дослідження: вивчити частоту, структуру, імовірний генез анемічного синдрому (АС) у хворих на коронавірусну хворобу, а також проаналізувати особливості перебігу інфекції COVID-19 на тлі супутньої анемії різного ступеня тяжкості

Предмет дослідження: клінічні особливості перебігу COVID-19 у хворих з анемічними станами

Об'єкт дослідження: хворі на COVID-19 з анемічними станами різного генезу

Завдання дослідження:

1. Встановити частоту анемічного синдрому серед госпіталізованих пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19.
2. Проаналізувати вікові та гендерні особливості перебігу анемії різного ступеня тяжкості у пацієнтів із COVID-19.
3. Дослідити вплив супутньої анемії на розвиток ускладнень коронавірусної хвороби, зокрема вірусно-бактеріальної пневмонії.

4. Оцінити морфологічні та біохімічні характеристики анемічного синдрому у хворих на COVID-19 (тип анемії, рівень заліза, феритину).
5. Проаналізувати імовірний зв'язок між ступенем тяжкості анемії, рівнем прокальцитоніну та тривалістю госпіталізації у хворих на COVID-19.

Практичне значення отриманих результатів. На основі отриманих даних дослідження були встановлені клініко-лабораторні предиктори тяжкого перебігу COVID-19 у пацієнтів з супутньою анемією, що дає можливість обґрунтувати необхідність ранньої ідентифікації таких хворих як групи підвищеного ризику. На підставі проведеного аналізу доцільним є вдосконалення стратифікації ризиків та індивідуалізація тактики лікування із врахуванням рівня гемоглобіну, феритину, заліза та прокальцитоніну. Отримані дані можуть бути використані у клінічній практиці для оптимізації ведення пацієнтів з COVID-19 і супутньою анемією, що, імовірно, сприятиме зниженню частоти ускладнень основного захворювання і скороченню тривалості госпіталізації.

РОЗДІЛ I

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Історичні аспекти вивчення коронавірусів та еволюція їх епідеміологічного значення

Коронавіруси (родина Coronaviridae) відомі людству з другої половини XX століття, однак їх справжнє значення як потенційно небезпечних патогенів стало очевидним лише на початку XXI століття. Перші науково підтверджені згадки про коронавіруси датуються 1960-ми роками, коли британські та американські дослідники Девід Тайрелл (David A. J. Tyrrell) та Малкольм Байн (Malcolm L. Bynoe) з Британської ради медичних досліджень (Medical Research Council) [28] незалежно один від одного ідентифікували два віруси, що викликали симптоми, подібні до звичайної застуди. Це були HCoV-229E і HCoV-OC43 – представники альфа- і бета-коронавірусів відповідно, які були виділені з носоглоткових змивів пацієнтів із легкими респіраторними захворюваннями. Морфологічна особливість цих вірусів, а саме наявність короноподібних шипів на поверхні віріона, зумовила назву інфекційних агентів цієї групи – коронавіруси (від латинського «согопа» – корона).

У наступні десятиліття коронавіруси розглядалися як відносно нешкідливі збудники, що викликають неускладнені форми гострих респіраторних вірусних інфекцій переважно у дітей та осіб з ослабленим імунітетом. Їх внесок у загальну структуру захворюваності на сезонні вірусні інфекції був відносно незначним і не перевищував 10-15%, а клінічні прояви захворювання були м'якими: ринорея, легкий кашель, субфебрилітет [29]. Через це інтерес до них серед науковців залишався незначним. Однак поява нових патогенних штамів, здатних викликати тяжкі форми пневмонії та системні ураження, радикально змінила ставлення науковців до цієї групи вірусів.

Перший серйозний епідеміологічний спалах, спричинений вірусами групи коронавірусів, був зафіксований у 2002 році в провінції Гуандун, Китай, де виникла епідемія тяжкого гострого респіраторного синдрому (Severe Acute Respiratory

Syndrome – SARS) [30]. Збудником пандемії виявився новий бета-коронавірус – SARS-CoV, який передавався від тварин (ймовірно, від цивет або кажанів) до людини. Новий вірусний агент викликав глибоке ураження нижніх дихальних шляхів з високим ризиком розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), що нерідко супроводжувалося летальним кінцем. Вірус швидко поширився за межі Китаю, епідемія охопила понад 30 країн світу, зокрема Канаду, В'єтнам, Сингапур та Гонконг [31, 32]. Загалом було зареєстровано близько 8 100 випадків інфікування, з яких понад 770 завершилися смертю хворого. Летальність становила приблизно 9,6% (<https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>), що стало першим серйозним сигналом для медичної спільноти щодо потенційної небезпеки нових штамів коронавірусів з високим епідемічним потенціалом.

Через десять років, у 2012 році, у Саудівській Аравії було зафіксовано випадок нового захворювання – Близькосхідного респіраторного синдрому (Middle East Respiratory Syndrome – MERS), викликаного коронавірусом MERS-CoV. Джерелом інфекції вважалися верблюди, тоді як первинним резервуаром – кажани [33]. MERS-CoV мав нижчу здатність до поширення серед населення, але значно вищу летальність (понад 35%). У більшості випадків перебіг захворювання був тяжким, із розвитком пневмонії, ГРДС і гострої ниркової недостатності [34, 35]. Даний спалах не набув глобального масштабу, однак ще раз засвідчив, що зоонозні коронавіруси становлять серйозну небезпеку для здоров'я людини.

Ключовим моментом у історії коронавірусних епідемій стало виникнення нового патогенного штаму – SARS-CoV-2 – наприкінці 2019 року в місті Ухань (Китай). Перші повідомлення стосувалися випадків появи атипової пневмонії невідомого походження [36-38]. Уже в січні 2020 року було секвеновано геном нового імовірного збудника, який виявив тісну філогенетичну спорідненість із SARS-CoV [39]. Вірус мав здатність передаватися від людини до людини повітряно-крапельним шляхом, а також шляхом контакту із забрудненими поверхнями. Високий рівень контагіозності, безсимптомне носійство, тривалий інкубаційний період (до 14 діб) і

широкий спектр клінічних проявів сприяли стрімкому поширенню вірусу як у Китаї, так і далеко за його межі [40].

Уже в березні 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила COVID-19 глобальною пандемією [41]. Це була перша пандемія, спричинена коронавірусом, і перша пандемія в новітній історії, що мала одночасний вплив на всі континенти, охопивши понад 200 країн. Наслідки пандемії виявилися непередбачуваними: криза систем охорони здоров'я, надмірне навантаження на медичний персонал, нестача ресурсів, зростання смертності серед окремих груп населення. Водночас пандемія спричинила глобальну економічну рецесію, масові соціальні потрясіння, обмеження мобільності населення, зниження рівня освіти та погіршення психоемоційного стану населення у зв'язку з ізоляцією.

Особливо тривожними були випадки повторних хвиль інфекції, поява нових варіантів вірусу з мутаціями у S-білку, що знижували ефективність природного імунітету та вакцин. У відповідь на ці виклики уряди різних країн запроваджували жорсткі карантинні заходи, масштабне тестування, обмеження на подорожі, впроваджували цифрові інструменти епідеміологічного моніторингу [42, 43]. Водночас безпрецедентно швидкими темпами почалася розробка вакцин та пошук ефективних терапевтичних стратегій боротьби з інфекцією. Уже в грудні 2020 року перші мРНК-вакцини були схвалені до екстреного використання, що стало історичним проривом у сфері імунопрофілактики [44].

Пандемія COVID-19 змусила наукову спільноту переглянути роль коронавірусів у структурі загальної інфекційної патології. Із групи «другорядних» патогенів вони перетворилися на один із найбільш досліджуваних класів вірусів. Було розгорнуто глобальні наукові ініціативи, спрямовані на вивчення їх еволюції, міжвидових бар'єрів, тропності до різних органів і тканин, механізмів імунної відповіді та можливостей специфічної імунотерапії та профілактики. Інфекція COVID-19 спричинила не лише медичну, але й політичну, економічну та соціальну кризу, яка виявила вразливість сучасної цивілізації перед новими біологічними загрозами.

1.2. Біологічні властивості та таксономія коронавірусів. Особливості SARS-CoV-2 як збудника пандемії COVID-19

Коронавіруси належать до родини Coronaviridae, яка разом із родинами Arteriviridae, Roniviridae та Mesoniviridae входить до ряду Nidovirales. Представники цієї родини є ондонитковими РНК-вмісними вірусами з позитивною полярністю геному [45]. Вони вирізняються значною геномною довжиною (майже 30 кілобаз), складною структурною організацією та високою частотою рекомбінацій, що зумовлює значну генетичну варіабельність і високий адаптаційний потенціал. Морфологічно віруси мають сферичну або овальну форму, їх віріони оточені ліпідною оболонкою, на поверхні якої розташовані характерні клубкоподібні шипи, що забезпечують впізнаваний типовий «короноподібний» вигляд у електронному мікроскопі [46].

Родина Coronaviridae поділяється на чотири основні роди – Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus та Deltacoronavirus – згідно з філогенетичним аналізом їх нуклеотидних послідовностей (<https://ictv.global/taxonomy>). Ці роди відрізняються як за спектром хазяїв, так і за патогенними властивостями. Альфа- і бета-коронавіруси здатні інфікувати ссавців, зокрема людину, тоді як гамма- та дельта-коронавіруси переважно уражають птахів та деяких інших тварин, але наразі немає даних щодо їх потенційної здатності уражати людей [47].

Серед потенційно небезпечних для людей коронавірусів найбільш поширеними є так звані «сезонні» або ендемічні штами, які можуть викликати неускладнені гострі респіраторні захворювання [48]. До них належать чотири основні представники [49]:

- HCoV-229E (альфа-коронавірус) – один із перших відкритих коронавірусів людини, циркулює в природі постійно, викликаючи легкі форми застуди;
- HCoV-NL63 (альфа-коронавірус) – був виявлений у 2004 році в Нідерландах, спричиняє ринофарингіти, ларингіти, у дітей може викликати круп;
- HCoV-OC43 (бета-коронавірус) – тісно пов'язаний з вірусами великої рогатої худоби, ймовірно набув здатності уражати людину внаслідок зоонозного переносу;

- HCoV-NKU1 (бета-коронавірус) – відкритий у 2005 році в Гонконгу, також викликає легкі інфекції верхніх дихальних шляхів.

Ці віруси здебільшого мають сезонну активність (переважно в осінньо-зимовий період), передаються повітряно-крапельним і контактним шляхами, й у більшості випадків спричиняють короткочасне захворювання у людини без тяжких наслідків. Вони набули глобального поширення, а їхня імуногенність обмежена, що обумовлює можливість багаторазового зараження впродовж життя.

Окрему категорію становлять високопатогенні коронавіруси, які належать до підродів роду Betacoronavirus [50]. До цієї групи зокрема належать:

- SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) – відкритий у 2002 році в Китаї. Ймовірним резервуаром вірусу є кажани, а проміжною ланкою передачі — цивети. Збудник спричиняє важке ураження нижніх дихальних шляхів із летальністю близько 10%
- MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) — виявлений у 2012 році в Саудівській Аравії. Джерелом вважаються одnogорбі верблюди, а резервуаром кажани. Захворювання характеризується високим рівнем летальності (понад 35%) та тяжким перебігом із розвитком гострої дихальної недостатності та порушення функції нирок
- SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) – збудник пандемії COVID-19. Його генетичний матеріал виявляє високу спорідненість із коронавірусами кажанів. Відрізняється високою здатністю до передачі від людини до людини, асимптомним носійством та широким спектром клінічних проявів. Переважає повітряно-крапельний шлях передачі, однак можливі також контактнo-побутовий та аерозольний механізми.

SARS-CoV, MERS-CoV і SARS-CoV-2 мають спільні риси в структурі геному, але характеризуються різною клінічною тяжкістю перебігу, патогенетичними відмінностями та суттєвими епідеміологічними наслідками [51]. Вони є прикладами високої адаптивності зоонозних вірусів до організму людини. Випадки міжвидового переходу демонструють складність еволюційних механізмів, що призводять до появи

нових патогенів із потенційно високим пандемічним потенціалом. Саме ця група коронавірусів перебуває нині в центрі уваги міжнародної вірусологічної спільноти.

Таким чином, класифікація коронавірусів відображає як їхню біологічну різноманітність, так і потенційну небезпеку для здоров'я людини. Від сезонних респіраторних патогенів до збудників тяжких інфекцій – спектр дії коронавірусів охоплює широкий діапазон клінічних форм. Ретельне вивчення їх таксономії, структури та механізмів еволюції є надзвичайно важливим для епідеміологічного прогнозування, біологічного захисту та формування політики вакцинації в умовах глобальної мобільності населення та постійних змін умов навколишнього середовища.

SARS-CoV-2, збудник захворювання COVID-19, є представником підроду Sarbecovirus роду Betacoronavirus родини Coronaviridae [52]. Це одноланцюговий позитивно спрямований РНК-вірус із ліпідною оболонкою, що має розміри приблизно 80-120 нанометрів у діаметрі (рис. 1). Він є одним із найбільших за геномною довжиною серед усіх відомих РНК-вірусів: його геном налічує приблизно 29 900 нуклеотидів і кодує як структурні, так і неструктурні білки [36]. Унікальні морфологічні та молекулярні характеристики SARS-CoV-2 безпосередньо пов'язані з його тропністю, високою інфекційною здатністю та патогенним потенціалом, що виявляється у широкому спектрі клінічних проявів захворювання.

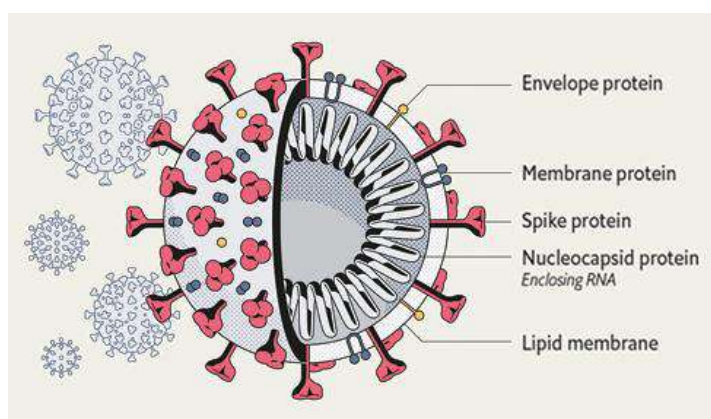


Рис. 1 Схема будови коронавірусу (<https://umj.com.ua/uk/publikatsia-175048-koronavirus-ta-inshi-emerdzhentni-infektsiyi>)

Зовнішню структуру вірусу формує ліпідна оболонка, у яку вбудовані три типи мембранних білків: S (spike), M (membrane) і E (envelope). Під оболонкою розташований нуклеокапсидний білок (N), який зв'язує вірусну РНК і стабілізує її під час складання нових віріонів [53]. Найбільше клінічне значення в процесі інфікування має S-білок – спайковий глікопротеїн, що утворює короноподібні виступи на поверхні віріона. Він відповідає за прикріплення до клітин-мішеней та ініціацію злиття вірусної оболонки з клітинною мембраною [54]. Структурно S-білок складається з двох субодиниць – S1 та S2. Субодиниця S1 містить рецепторзв'язувальний домен (RBD), який розпізнає ангіотензинперетворювальний фермент 2-го типу (ACE2) – основний рецептор на поверхні епітеліальних клітин людини, зокрема в клітинах легень, кишечника, нирок, серця та судин. Субодиниця S2 забезпечує злиття вірусної та клітинної мембран [55].

Після прикріплення вірусу до клітини-мішені через зв'язування S1 з ACE2 відбувається активація S-білка під дією клітинного протеазного ферменту TMPRSS2, що розщеплює білок у місці з'єднання S1/S2. Це дозволяє вірусу злитись із мембраною клітини-господаря та проникнути в її цитоплазму [53]. В подальшому в цитоплазмі розпочинається реплікаційний цикл: вивільнена РНК вірусу транслюється з утворенням поліпротеїнів, які розрізаються на функціональні білки, зокрема РНК-полімерази, геліказу, протеазу та білки реплікаційно-транскрипційного комплексу. Паралельно синтезуються нові копії РНК і відбувається складання віріонів у комплексі з N-білком [55]. Зібрані вірусні частинки екзоцитуються з клітини, спричиняючи її загибель і поширення інфекції на сусідні клітини.

Генетично SARS-CoV-2 кодує чотири структурні білки (S, M, E, N) та 16 неструктурних білків, які утворюються в результаті обробки двох великих відкритих рамок зчитування (ORF1a і ORF1b). Ці білки виконують важливі функції – від інгібування протівірусної відповіді клітини до реплікації вірусного геному [56]. Саме складність генетичної організації та пластичність SARS-CoV-2 забезпечили йому високий рівень адаптації, що сприяло поширенню та еволюції нових його варіантів.

Зв'язок морфологічної будови вірусу з клінічними проявами коронавірусної інфекції є принциповим для розуміння патогенезу розвитку захворювання. По-перше,

експресія рецептора ACE2, який вірус використовує для проникнення в клітини, визначає його тропність до різних тканин. Найвищий рівень експресії ACE2 має місце в клітинах альвеолярного епітелію II типу, що пояснює часте виникнення тяжких форм ураження легень [57]. Крім того, ACE2 наявний в ендотелії судин, кардіоміоцитах, клітинах паренхіми нирок, шлунково-кишковому тракті, що зумовлює поліорганність розвитку клінічної картини – від пневмонії до ентериту, нефриту та міокардиту вірусної етіології [58, 59].

По-друге, інтенсивне зв'язування S-білка з ACE2 викликає зниження функціональної активності цього рецептора, що призводить до дисбалансу ренін-ангіотензинової системи [60]: накопичення ангіотензину II та дефіциту ангіотензину-(1-7), якому притаманні вазодилатуючий та протизапальний ефекти. Унаслідок цього у хворих має місце погіршення ендотеліальної функції, підвищується проникність судин і активуються прозапальні цитокіни [61]. Таким чином, саме взаємодія S-білка з ACE2 спричиняє каскад реакцій, що призводять до набряку легень, локальної гіпоксії та вираженої запальної інфільтрації.

По-третє, взаємодія вірусу з імунною системою обумовлена активністю неструктурних білків SARS-CoV-2, які інгібують інтерферонну відповідь, блокують антигенпрезентувальні шляхи й активують продукцію прозапальних цитокінів. Такий імунний дисбаланс іноді трансформується в цитокіновий шторм, що є однією з провідних причин і механізмів тяжкого перебігу COVID-19 [62]. У таких пацієнтів розвивається системне запалення, ураження ендотелію, коагулопатії, у тому числі тромбози й тромбоемболії, що прямо корелює з присутністю вірусу в тканинах, багатих на ACE2.

Окрім того, особливості будови вірусу обумовлюють його варіабельність. S-білок є головною мішенню для нейтралізуючих антитіл, тому мутації в ділянці RBD можуть змінювати ефективність імунної відповіді й сприяти формуванню нових його варіантів [63]. Так, мутації, що підвищують афінність S-білка до ACE2, підвищують потенційну уражуючу здатність вірусу, тоді як мутації, які змінюють його антигенні властивості, можуть призводити до зниження ефективності вакцин. Це було підтверджено в дослідженнях варіантів «Альфа», «Дельта» та «Омікрон», яким були

притаманні підвищена швидкість передачі від людини до людини, феномен «іmunної втечі» та розвиток часткової стійкості до терапії моноклональними антитілами [64].

Таким чином, морфологічна і генетична будова SARS-CoV-2 безпосередньо обумовлює його епідеміологічні характеристики, механізм зараження та клінічну різноманітність проявів. Вірус демонструє здатність до швидкої адаптації, широкого тканинного тропізму, модуляції імунної відповіді й розвитку системного порушення функції органів та систем, що робить його одним із найнебезпечніших патогенів сучасності. Розуміння цих особливостей є основою для розробки ефективних стратегій діагностики, лікування, профілактики та контролю пандемії COVID-19.

1.3. COVID-19 у пацієнтів із супутніми захворюваннями: патогенез, клініка, прогноз

Коронавірусна хвороба COVID-19, спричинена вірусом SARS-CoV-2, є актуальною глобальною проблемою сучасної системи охорони здоров'я, яка зумовила численні клінічні, епідеміологічні та соціально-економічні наслідки. Вивчення клінічних особливостей перебігу хвороби, зокрема в осіб з ізольованим перебігом та на тлі супутньої патології, є надзвичайно важливим як для вдосконалення її діагностики, так і для розробки оптимальних підходів до лікування, ведення таких пацієнтів та профілактики розвитку ускладнень та віддалених наслідків захворювання.

Ізольований перебіг COVID-19 найчастіше спостерігається у молодих людей із задовільним станом здоров'я [65]. Типовими скаргами при такому перебігу є підвищення температури тіла (у межах 37,5-38,5°C), сухий кашель, іноді з виділенням незначної кількості слизистого харкотиння, біль у горлі, загальна слабкість, головний біль, м'язовий біль (міалгії), зрідка нудота або діарея. У частини пацієнтів з'являється аносмія (втрата нюху) та агевзія (втрата смаку), що вважаються характерними для COVID-19.

Об'єктивно при огляді у таких пацієнтів можна виявити помірне підвищення температури тіла, рідше – субфебрилітет. Задихи як правило немає, SpO_2 в межах 95-98%. Частота дихальних рухів не перевищує нормальних значень (до 20/хв). У легенях під час аускультації можуть вислуховуватись поодинокі сухі хрипи [66]. Загальний стан хворих залишається задовільним, госпіталізація не є обов'язковою, за винятком розвитку ускладнень або погіршення клінічної картини.

У хворих із супутніми хронічними захворюваннями внутрішніх органів клінічна картина характеризується низкою особливостей. Пацієнти з такими захворюваннями як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет типу 2, ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, хронічна хвороба нирок, онкологічна патологія різної локалізації, а також особи похилого віку мають підвищений ризик тяжкого перебігу COVID-19 [67, 68]. У таких пацієнтів вірусна

інфекція частіше ускладнюється розвитком супутньої вірусної пневмонії, важкої дихальної недостатності, тромбоемболічних ускладнень [69].

На відміну від ізольованого перебігу, клінічні прояви у хворих із супутніми захворюваннями є більш вираженими та небезпечними. Температура тіла часто перевищує $38,5^{\circ}\text{C}$, супроводжується вираженою інтоксикацією, значною загальною слабкістю, порушенням апетиту, задишкою змішаного характеру. У тяжких випадках може виникати сплутаність свідомості, гіпотензія, тахікардія. SpO_2 знижується нижче 94%, що свідчить про порушення оксигенації та є показом для кисневої дотації [65].

Об'єктивно у таких пацієнтів при аускультатії можуть вислуховуватися вологі хрипи, ознаки вогнищової або дифузної пневмонії. Дані комп'ютерної томографії підтверджують наявність ураження легеневої паренхіми, часто за типом «матового скла», з двобічною локалізацією та переважанням патологічних змін у базальних відділах легень. Індекс ураження легень часто перевищує 15 балів [70].

Поєднаний перебіг COVID-19 і цукрового діабету типу 2 (ЦД) характеризується суттєво важчим клінічним перебігом основного захворювання, підвищеним ризиком розвитку ускладнень та летальності. Пацієнти з ЦД належать до групи високого ризику інфікування SARS-CoV-2, що пояснюється поєднаним розвитком метаболічної та імунної дисфункції, характерних для діабету, і патофізіологічних змін, зумовлених власне вірусною інфекцією [71]. Основною імовірною причиною важчого клінічного перебігу коронавірусної інфекції у хворих на ЦД є хронічне системне запалення, характерне власне для діабету. У таких пацієнтів вже наявний підвищений рівень прозапальних цитокінів (IL-6 , $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$), що сприяє посиленню так званого цитокінового шторму при COVID-19 [4]. Гіперцитокінемія може призводити до дисфункції ендотелію, активації прокоагулянтної активності, посилення тромбоутворення та розвитку поліорганної недостатності. Таким чином, COVID-19 «накладається» на вже порушене метаболічне тло, що суттєво погіршує фізіологічну системну відповідь на інфекцію.

Іншим важливим механізмом поєднаного перебігу є імунна дисфункція при цукровому діабеті [4, 72]. У пацієнтів із ЦД спостерігається зниження активності Т-лімфоцитів, нейтрофілів та макрофагів, що призводить до недостатнього контролю

над вірусною реплікацією та підвищеного ризику приєднання вторинної бактеріальної флори. Це сприяє підвищеному ризику розвитку вторинної бактеріальної пневмонії, суттєвому подовженню періоду відновлення і більш частому розвитку вторинних, часто летальних, септичних ускладнень.

Окрім того, COVID-19 призводить до вираженого гормонального дисбалансу, зокрема підвищення рівня кортизолу та адреналіну внаслідок стресу, що посилює явище наявної інсулінорезистентності [73]. За умов інфекційного навантаження відбувається погіршення глікемічного контролю (зростає рівень глюкози крові, розвивається гостра гіперглікемія), що, в свою чергу, додатково пригнічує імунну відповідь та сприяє глікозиляції імуноглобулінів і рецепторів. У деяких випадках гіперглікемія переходить у діабетичний кетоацидоз, що вимагає проведення відповідної невідкладної терапії [74].

Особлива роль у розвитку важкого перебігу інфекції на тлі ЦД належить змінам з боку рецептора ACE2, через який SARS-CoV-2 проникає в клітини. Цей рецептор експресується не лише в легенях, а й у підшлунковій залозі – зокрема в β -клітинах острівців Лангерганса [60]. Теоретично, вірус здатен ушкоджувати ці клітини, погіршуючи продукцію інсуліну, що може призводити до декомпенсації наявного діабету або навіть провокувати маніфестацію ЦД, що, за даними літератури, мало місце у частини пацієнтів, госпіталізованих з приводу COVID-19.

Ще одним фактором ризику у хворих із поєднаним перебігом інфекції SARS-CoV-2 та ЦД є порушення мікроциркуляції у хворих на діабет, зумовлене діабетичною ангіопатією [72]. У поєднанні з гіпоксією, тромбозами та ендотеліальною дисфункцією при COVID-19, остання значно збільшує ризик розвитку гострого ураження легень, розвитку серцево-судинних ускладнень (інфаркту, аритмій) та гострого порушення функції нирок.

Таким чином, механізми ускладненого перебігу COVID-19 при наявності цукрового діабету включають хронічне запалення та цитокіновий дисбаланс, порушення клітинного імунітету, гіперглікемію та інсулінорезистентність, потенційне ураження β -клітин підшлункової залози, мікро- та макросудинні порушення. Всі ці чинники формують «вadne коло», що потребує посиленого

контролю глікемії у таких хворих, раннього профілактичного призначення антикоагулянтів, вчасної та достатньої оксигенотерапії та ретельного моніторингу за станом пацієнтів з ЦД, інфікованими SARS-CoV-2.

Коронавірусна хвороба COVID-19, спричинена вірусом SARS-CoV-2, є мультисистемною інфекцією, яка уражає не лише органи дихання, а й серцево-судинну систему. У пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями перебіг COVID-19, як правило, значно тяжчий, що зумовлено як прямими ефектами вірусу, так і вторинними механізмами, пов'язаними з імунною відповіддю, системним запаленням, гіпоксією, порушенням коагуляції та метаболічними розладами. Водночас сама коронавірусна інфекція може провокувати виникнення або загострення серцево-судинної патології у раніше здорових осіб.

Механізм взаємообтяження COVID-19 і захворювань серцево-судинної системи реалізується через декілька наступних ключових патогенетичних ланок. По-перше, SARS-CoV-2 взаємодіє з ангіотензинперетворювальним ферментом 2-го типу, який експресується в клітинах міокарда, ендотелію судин, клітинах нирок та легень [60]. Цей рецептор є входом для вірусу в клітину, і в результаті його зв'язування з SARS-CoV-2 порушується регуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що призводить до звуження судин, затримки натрію та води, розвитку артеріальної гіпертензії та ремоделювання міокарду лівого шлуночка. При цьому має місце зменшення кардіопротекторної дії ангіотензину-(1-7), що погіршує перебіг наявної у пацієнта ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності та артеріальної гіпертензії.

По-друге, важливим чинником тяжчого перебігу поєднаної патології є розвиток ендотеліальної дисфункції [75]. Після інфікування SARS-CoV-2 викликає ушкодження ендотелію – внутрішнього шару судинної стінки. Це призводить до зниження продукції вазодилататорів (зокрема оксиду азоту), підвищення проникності судин, активації прокоагулянтних механізмів та розвитку тромбоутворення [76]. У хворих із серцево-судинними захворюваннями ці процеси вже частково активовані, тому дія вірусу суттєво збільшує ризик розвитку інфаркту міокарда, інсульту, тромбозу судин легень та/або нижніх кінцівок.

Запальний компонент відіграє ключову роль у пошкодженні серця при COVID-19. Цитокінетичний шторм, що супроводжує тяжкий перебіг інфекції, зумовлює системне запалення та пошкодження міокарда [4]. У крові таких пацієнтів підвищуються рівні інтерлейкінів (IL-6, IL-1 β), факторів некрозу пухлини (TNF- α), С-реактивного протеїну, феритину, що асоціюється з розвитком міокардиту. Міокардит може перебігати безсимптомно або з проявами аритмії, серцевої недостатності, болю в грудях, кардіогенного шоку. У деяких випадках розвивається гостре пошкодження міокарда без ознак коронарної обструкції, що є наслідком запалення або гіпоксії.

Гіпоксія – ще один імовірний механізм декомпенсації серцево-судинної діяльності при COVID-19. При тяжкому ураженні легень (вірусна пневмонія, ГРДС) знижується насичення крові киснем, що створює додаткове навантаження на міокард [77]. У хворих з ішемічною хворобою серця або гіпертрофією міокарда це може спричинити ішемію, порушення скоротливої здатності, розвиток декомпенсованої серцевої недостатності. Потреба в підвищеному серцевому викиді на тлі гіпоксії не забезпечується адекватно, що веде до порушень системного кровообігу.

Ще одним важливим механізмом ускладненого поєднаного перебігу коронавірусної інфекції та захворювань серця є коагулопатія. SARS-CoV-2 активує тромботичний каскад, що реалізується через підвищення рівня D-димеру, фібриногену, тромбоцитів та інших факторів згортання крові [78]. Гіперкоагуляція створює умови для розвитку тромботичних ускладнень, включаючи інфаркти, емболії, ДВЗ-синдром [79]. При цьому пацієнти з серцево-судинною патологією мають вже підвищений базовий ризик тромбоемболічних ускладнень, тому ймовірність розвитку фатальних подій у такої категорії хворих суттєво зростає.

Не менш значущим є метаболічний компонент: у пацієнтів із серцево-судинною патологією часто наявна супутні розлади різних видів обміну речовин (ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія), що додатково ускладнює перебіг COVID-19. Порушення глікемічного контролю, як і надмірна вага, асоціюються з посиленням запального процесу, гіпоксією та структурно-функціональною декомпенсацією серця [76]. За таких умов навіть помірний ступінь тяжкості вірусної інфекції може швидко трансформуватись у тяжкий.

У пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями частіше розвиваються аритмії при COVID-19. Це пов'язано як з прямим ураженням провідної системи серця, так і з метаболічними порушеннями (гіпокаліємія, ацидоз), гіпоксією, прийомом певних медикаментів (наприклад, антибіотиків, протівірусних засобів, які можуть подовжувати інтервал QT) [80]. Відомо, що передсердна фібриляція, шлуночкові тахікардії, екстрасистолія фіксуються частіше у хворих на COVID-19 з уже наявною серцевою патологією [81].

Водночас важливим є те, що сам COVID-19 може бути імовірним тригерним фактором для виникнення нових випадків серцево-судинних захворювань. Зафіксовані випадки гострої серцевої недостатності, міокардиту, перикардиту, синдрому Такоцубо, інфаркту типу 2 (на фоні гіпоксії), які розвивалися у пацієнтів без попередньої кардіальної патології [82]. Тобто вірус може не лише ускладнювати вже існуючі захворювання серця і судин, а й виступати тригером для їх дебюту.

Таким чином, взаємообтяження COVID-19 і серцево-судинної патології є наслідком поєднання ендотеліального ураження, гіперзапалення, порушення оксигенації, метаболічного дисбалансу та активації тромбоутворення. Пацієнти з захворюваннями серця мають вищий ризик тяжкого перебігу коронавірусної інфекції, ускладнень та летальності при інфікуванні SARS-CoV-2.

Коронавірусна хвороба COVID-19, спричинена вірусом SARS-CoV-2, чинить системний вплив на організм людини і однією із найуразливіших систем є система крові. У пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, спостерігається широкий спектр гематологічних змін, що мають значне клінічне й прогностичне значення. Основні імовірні механізми ураження включають ендотеліальну дисфункцію, цитокіновий дисбаланс, гіперкоагуляцію, порушення в системі гемостазу, автоімунні реакції та пригнічення кровотворення. Всі ці фактори діють комплексно, спричиняючи як безпосередні ушкодження, так і опосередковані системні ускладнення.

Одним із найпоширеніших та найнебезпечніших наслідків COVID-19 є гіперкоагуляційний синдром, тобто схильність до надмірного згортання крові. У багатьох хворих виявляється підвищення рівня D-димеру, фібриногену, протромбінового часу, що є лабораторними ознаками активації коагуляційного

каскаду [83]. Клінічно це може проявлятися тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок, тромбоемболією легеневої артерії, ішемічним інсультом або інфарктом міокарда. Такий стан, відомий як COVID-асоційована коагулопатія, зумовлений поєднаним впливом ендотеліального ушкодження вірусом, активацією тромбоцитів, продукцією нейтрофільних позаклітинних пасток (NETs) та потужним запальним цитокіновим викидом, так званим «цитокіновим штормом» [84]. Ураження ендотелію вірусом через рецептор ACE2 призводить до локальної прокоагулянтної активності, що ініціює формування мікротромбів.

Паралельно з гіперкоагуляцією, у частини пацієнтів спостерігається тромбоцитопенія – зниження кількості тромбоцитів у периферичній крові. Це явище пояснюється кількома механізмами: прямим інгібуванням мегакаріоцитопоезу в кістковому мозку, підвищеним споживанням тромбоцитів у процесі тромбоутворення, їх секвестрацією в селезінці, а також імунною деструкцією тромбоцитів, подібною до імунної тромбоцитопенічної пурпури [85]. Наявність тромбоцитопенії корелює з тяжкістю перебігу хвороби і може бути раннім предиктором розвитку ускладнень.

Ще однією характерною гематологічною ознакою COVID-19 є лімфопенія – зниження кількості лімфоцитів, особливо Т-хелперів CD4⁺ та цитотоксичних Т-клітин CD8⁺. Це може бути наслідком прямої дії вірусу, цитокін-індукованого апоптозу або порушення диференціації лімфоцитів у кістковому мозку [86]. Лімфопенія пов'язана з порушенням імунної відповіді й підвищеним ризиком бактеріальних суперінфекцій, а також має негативне прогностичне значення: чим нижчий рівень лімфоцитів, тим більша ймовірність тяжкого перебігу захворювання [87]. Також характерним є підвищення нейтрофільно-лімфоцитарного індексу (NLR), що свідчить про системне запалення.

У деяких випадках у хворих на коронавірусну інфекцію може розвиватися тяжке ускладнення – вторинний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, який є формою гіперзапального синдрому [88]. Він проявляється високою температурою, гепатоспленомегалією, цитопенією, гіперферитинемією, порушенням коагуляції та поліорганною недостатністю. Ураження системи крові при цьому опосередковане

через масивну активацію макрофагів, які фагоцитують клітини крові та порушують гематопоез. Крім того у таких хворих спостерігається значне підвищення рівня запальних маркерів – С-реактивного білка, феритину, інтерлейкіну-6, D-димеру, що відображає тяжкість запального процесу і служить основою для моніторингу перебігу захворювання. Відомо також, що у пацієнтів із хронічними гематологічними захворюваннями (наприклад, гемофілією, лейкемією, анеміями) COVID-19 може перебігати значно тяжче і асоціюватися із підвищеним ризиком ускладнень [89].

Окрім порушень згортання та змін у лейкоцитарному та тромбоцитарному паростках крові, важливим аспектом впливу COVID-19 на гемопоез є розвиток анемічного синдрому. Анемія при коронавірусній інфекції може мати мультифакторіальну природу й виникати як у гострому періоді хвороби, так і бути проявом постковідного синдрому. Імовірні механізми розвитку анемії при COVID-19 включають як прямі вірусні ефекти, так і вторинні порушення, зумовлені імунною, запальною та метаболічною відповіддю організму на вірусну інвазію. При COVID-19 активується продукція інтерлейкіну-6 (IL-6), який стимулює синтез гепсидину – основного регулятора метаболізму заліза. Гепсидин у свою чергу блокує феропортин – білок, який транспортує залізо з макрофагів і ентероцитів у плазму, що призводить до функціонального дефіциту заліза, навіть за умов нормального його запасу в організмі [90]. У результаті порушується еритропоез, знижується рівень гемоглобіну, і формується нормоцитарна гіпохромна анемія.

Іншим імовірним механізмом розвитку АС може бути пригнічення еритропоезу в кістковому мозку внаслідок дії прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , які інгібують проліферацію та диференціацію еритроїдних клітин-попередників [91]. У деяких випадках SARS-CoV-2 потенційно здатен безпосередньо інфікувати клітини-попередники кровотворення або викликати гіпоплазію кісткового мозку. До цього додається вплив гіпоксії при тяжкому ураженні легень, що може змінювати регуляцію еритропоетину і призводити до дисбалансу в стимуляції еритропоезу. Високі концентрації медіаторів запалення також знижують чутливість еритроїдних клітин до еритропоетину, навіть при його підвищеній продукції [92].

У пацієнтів з коронавірусною хворобою, які перебувають на гемодіалізі або тривалій оксигенотерапії, може розвиватися гемоліз через механічне ушкодження еритроцитів або окислювальний стрес, спричинений запаленням [93]. Імунна система у відповідь на вірусну інфекцію в рідкісних випадках може продукувати аутоантитіла до еритроцитів, що призводить до аутоімунної гемолітичної анемії [94]. Нарешті, анемія у постковідному періоді часто пов'язана із виснаженням запасів заліза, вітаміну B₁₂ або фолієвої кислоти внаслідок катаболічного стресу, зниженого харчування, мальабсорбції чи тривалого прийому медикаментів (наприклад, антибіотиків або антацидів) [95].

Отже, анемія при COVID-19 може виникати внаслідок системного запалення, функціонального дефіциту заліза, порушення еритропоезу, імунного гемолізу або гіпоксії. Її наявність у хворого ускладнює перебіг основного захворювання, погіршує оксигенацію тканин та знижує толерантність до навантаження, що робить її діагностику та корекцію важливим компонентом лікування як у гострий, так і в постковідний період.

Таким чином, вплив COVID-19 на систему крові є глибоким, багатofакторним і клінічно значущим. Він включає порушення згортання крові, гіперзапальний синдром, цитопенії, коагулопатії та імунні дисфункції. Ці патологічні зміни відіграють важливу роль у формуванні тяжких форм перебігу хвороби та потребують своєчасного виявлення й лікування. Саме тому моніторинг гематологічних показників, призначення антикоагулянтів, протизапальної терапії та корекція імунної відповіді є невід'ємною складовою сучасного клінічного менеджменту пацієнтів із COVID-19.

Висновки.

Таким чином, аналіз клінічного перебігу COVID-19 свідчить про його поліморфізм, який залежить не лише від вірулентності штаму SARS-CoV-2, але й від індивідуальних особливостей організму пацієнта, його імунного статусу та наявності супутніх захворювань. Пацієнти з ізольованим перебігом хвороби частіше мають сприятливий прогноз, тоді як особи з супутньою патологією потребують ретельного

моніторингу, своєчасного виявлення ускладнень та активного лікування з залученням мультидисциплінарної команди фахівців.

Урахування клінічних особливостей перебігу COVID-19 залежно від супутньої патології має принципове значення для вибору тактики ведення хворих. Це стосується не лише медикаментозної терапії, але й тактики щодо госпіталізації хворих, інтенсивної терапії, реабілітації та подальшого медичного спостереження. У перспективі це дозволяє знизити рівень летальності, покращити якість надання медичної допомоги та забезпечити ефективне використання ресурсів системи охорони здоров'я в умовах пандемії.

Подальше детальне вивчення впливу анемії на перебіг COVID-19 є надзвичайно важливим у зв'язку з багатофакторною природою цього ускладнення та його негативним впливом на клінічний стан пацієнтів. Анемія, незалежно від етіології, знижує здатність крові транспортувати кисень, що, у свою чергу, поглиблює гіпоксію тканин, яка і без того часто супроводжує тяжкий перебіг COVID-19. Дані літератури свідчать, що анемія асоціюється з вищими показниками смертності, збільшенням частоти госпіталізацій до відділень інтенсивної терапії та подовженням терміну відновлення пацієнтів. Системне запалення, індуковане SARS-CoV-2, викликає порушення метаболізму заліза та пригнічує еритропоез. Особливої уваги потребують пацієнти з уже наявними анемічними станами або факторами ризику їх розвитку, оскільки COVID-19 може виступати тригером загострення або декомпенсації цих станів. Наразі існує обмежена кількість масштабних досліджень, які б системно оцінювали вплив анемії на перебіг як гострої фази захворювання, так і на розвиток постковідного синдрому. Тому актуальним є проведення проспективних клінічних досліджень, які дозволять краще зрозуміти патогенез анемії при COVID-19 та визначити оптимальні стратегії її моніторингу та лікування.

РОЗДІЛ II

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження ґрунтується на ретроспективному аналізі 870 історій хвороб пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу верифікованої коронавірусної хвороби (COVID-19) у терапевтичних відділеннях ОКНП «Чернівецький обласний госпіталь ветеранів війни» впродовж 2020-2021 років. Усі випадки COVID-19 були підтверджені за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), що відповідало протоколам, затвердженим МОЗ України та рекомендаціям ВООЗ.

У 2022 році Всесвітня організація охорони здоров'я оновила критерії класифікації випадків COVID-19, визначивши три основні категорії – підозрюваний, ймовірний та підтверджений випадок [96]. Ці класифікації застосовуються для цілей епідеміологічного нагляду, але не є підставою для прийняття клінічних рішень щодо лікування.

1. Підозрюваний випадок (Suspected case)

До категорії підозрюваних випадків належать особи, які відповідають принаймні одному з наступних критеріїв:

1.1 Клінічні або епідеміологічні критерії:

Гострий початок гарячки та кашлю

або

Гострий початок принаймні трьох із таких симптомів: гарячка, кашель, загальна слабкість, головний біль, біль у м'язах, біль у горлі, нежить, задишка, нудота/анорексія/діарея

або

Наявність епідеміологічного зв'язку: контакт з ймовірним/підтвердженим випадком або приналежність до кластеру

1.2 Пацієнти з тяжким гострим респіраторним захворюванням (SARI):

Гарячка $\geq 38^{\circ}\text{C}$ і кашель впродовж ≤ 10 днів, що потребує госпіталізації

2. Ймовірний випадок (Probable case)

До ймовірних випадків належать:

- Особи, які одночасно мають клінічні симптоми COVID-19 і були в контакті з ймовірним або підтвердженим випадком, або мають зв'язок із кластером COVID-19
- Смерть з неуточненою причиною у дорослого з попередньою дихальною недостатністю та епідеміологічним зв'язком з випадком COVID-19

3. Підтверджений випадок (*Confirmed case*)

Підтвердженим вважається випадок, якщо виконується хоча б один із критеріїв:

- Позитивний результат NAAT (наприклад, ПЛР-тесту) на наявність РНК SARS-CoV-2 – незалежно від симптоматики чи контактів

Позитивний результат антигенного швидкого тесту (Ag-RDT) у пацієнта з відповідними клінічними або епідеміологічними критеріями

Верифікація діагнозу COVID-19 для включення пацієнтів у дослідження здійснювалася відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я, викладених у документі «Public Health Surveillance for COVID-19 – Case Definitions (2022.1)» [96] та Наказом МОЗ України від 2.04.2020 № 762 «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» [97]. Підтвердженим випадком вважалась особа, яка відповідала одному з таких діагностичних критеріїв:

- наявність позитивного результату тесту на виявлення нуклеїнових кислот SARS-CoV-2, зокрема ПЛР (NAAT), незалежно від наявності клінічних симптомів або епідеміологічного зв'язку;
- наявність клінічних симптомів COVID-19 (гарячка, кашель, слабкість, головний біль, міалгії, біль у горлі, задишка, шлунково-кишкові симптоми) у поєднанні з позитивним результатом антигенного швидкого тесту на SARS-CoV-2 (Ag-RDT), затвердженого ВООЗ для професійного або самостійного використання;
- в окремих випадках – підтвердження COVID-19 на підставі поєднання клінічних критеріїв і епідеміологічного зв'язку (контакт з підтвердженим випадком або участь у кластері) та позитивного результату Ag-RDT.

Пацієнти, які відповідали виключно категорії «підозрюваного» або «ймовірного» випадку без лабораторного підтвердження (NAAT або Ag-RDT), до основної вибірки не включалися. Для усіх включених пацієнтів діагноз COVID-19 був верифікований лабораторно, що забезпечувало однорідність досліджуваної вибірки відповідно до епідеміологічних стандартів ВООЗ.

З метою забезпечення однорідності досліджуваної вибірки та мінімізації впливу супутніх патологій, що можуть самостійно впливати на стан еритропоезу та метаболізм заліза, з аналізу було виключено пацієнтів, які відповідали хоча б одному з наступних критеріїв:

- онкогематологічна патологія в анамнезі – зокрема, множинна мієлома, лімфопроліферативні захворювання, гострі або хронічні лейкемії, мієлодиспластичний синдром, апластична анемія
- хронічна хвороба нирок IV-V стадії, зокрема пацієнти, які перебували на програмному гемодіалізі або мали еритропоетинзалежну анемію нефрогенного генезу
- активна або нещодавно перенесена (впродовж ≤ 3 міс.) хіміотерапія чи променева терапія, що може впливати на кістковомозкове кровотворення
- масивна кровотеча в анамнезі або гостра крововтрата, що могла призвести до постгеморагічної анемії незалежно від інфекційного процесу
- встановлений дефіцит вітаміну B₁₂ або фолієвої кислоти, підтверджений лабораторно та потребуючий специфічного лікування
- хронічна аутоімунна гемолітична анемія або таласемії, які мають генетично зумовлений перебіг і не пов'язані з COVID-19.

За анемію вважали рівень гемоглобіну менше 130 г/л у чоловіків і менше 120 г/л у жінок. Середній вік пацієнтів у проаналізованих історіях хвороб становив $51,5 \pm 3,24$ роки (від 42 до 68 років). Гендерне співвідношення склало 540 (62,07%) чоловіків та 330 (37,93%) жінок. Усім пацієнтам у динаміці лікування проводили стандартні клініко-лабораторні обстеження, включаючи загальний аналіз крові з визначенням рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, гематокриту, середнього об'єму еритроцита (MCV), кольорового показника, кількості ретикулоцитів; а також

біохімічні показники – сироватковий феритин, сироваткове залізо, загальну заліозв'язувальну здатність сироватки (ЗЗЗС), рівень прокальцитоніну, С-реактивного білка. Оцінювали тривалість перебування хворого в стаціонарі з приводу основного захворювання залежно від наявності супутньої анемії.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel та Statistica 10.0. Кількісні показники вказували у вигляді середнього значення $\pm$ стандартного відхилення ($M \pm SD$). Для оцінки достовірності різниць між групами використовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок. Кореляційний аналіз проводили методом Пірсона. Рівень статистичної значущості встановлювали на рівні $p < 0,05$.

РОЗДІЛ III

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Вікові та гендерні особливості частоти анемічного синдрому у хворих на коронавірусну хворобу

Згідно з даними великих епідеміологічних досліджень, анемічний синдром реєструється у 14-79% пацієнтів із різними захворюваннями внутрішніх органів [98-100]. У випадку поєднаного перебігу коронавірусної хвороби та анемії рівень гемоглобіну у значної частини хворих може знижуватися до критичних значень (70-80 г/л), що суттєво погіршує оксигенацію тканин. При анемії, окрім гіпоксичних порушень, розвиваються виражені вторинні метаболічні розлади, що призводять до дисфункції фізіологічно активних речовин та посилюють ендогенну метаболічну інтоксикацію [26, 76]. Вираженість цього синдрому безпосередньо залежить від ступеня анемії та рівня гіпоксії, що є особливо значущим у контексті коронавірусної хвороби, яка сама по собі спричиняє системне запалення, оксидативний стрес та дисфункцію мікроциркуляторного русла.

Метою наших досліджень у даному підрозділі стало визначення поширеності анемічних станів (АС) у пацієнтів з верифікованою коронавірусною хворобою (COVID-19), які були госпіталізовані у зв'язку з основним захворюванням.

З цією метою було здійснено ретроспективний аналіз 870 історій хвороб пацієнтів, що перебували на стаціонарному лікуванні у терапевтичних відділеннях Чернівецького обласного госпіталю ветеранів війни (м. Чернівці) у період 2020-2021 років. Включення пацієнтів до дослідження здійснювалося відповідно до підтвердженого діагнозу COVID-19. Середній вік обстежених хворих становив $51,5 \pm 3,24$ роки, при цьому віковий діапазон коливався від 42 до 68 років. За анемію вважали рівень гемоглобіну нижче 130 г/л у чоловіків та 120 г/л у жінок (WHO's Recommendations).

Розподіл пацієнтів за віком представлений на рис. 3.1.1. Аналізували дані історій хвороб 152 пацієнтів середнього віку (42-59 років) – 17,47% та 718 пацієнтів

літнього віку (60-68 років) – 82,53%. В гендерному аспекті переважали чоловіки над жінками (62,07% проти 37,93% відповідно).

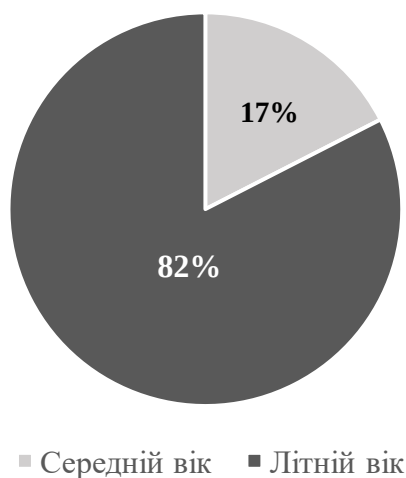


Рис. 3.1.1 Віковий розподіл хворих на коронавірусну хворобу, %

Узагальнені дані розподілу хворих за віком та статтю подані в таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1

Розподіл хворих на коронавірусну хворобу за статтю та віком

Показник	Середній вік (42-59 років)		Літній вік (60-68 років)	
	чол	жін	чол	жін
Абсолютна кількість	115	37	425	293
%	13,22	4,25	48,85	33,68

Серед усіх обстежених хворих АС був нами виявлений у 32,07% (279 випадків), що співпадає з даними літератури [68, 79, 89, 95]. Аналіз розподілу анемічного синдрому серед пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, виявив вікові та гендерні особливості частоти та ступеня тяжкості супутньої анемії.

Серед усіх пацієнтів з поєднаним перебігом COVID-19 та АС легкий ступінь анемії (Нв 90-120 г/л у жінок та 90-130 г/л у чоловіків) виявлено у 127 випадках (45,5%), середній (Нв 70-89 г/л) – у 91 випадку (32,6%), тяжкий (Нв менше 70 г/л) – у 61 випадку (21,9%) (рис. 3.1.2).

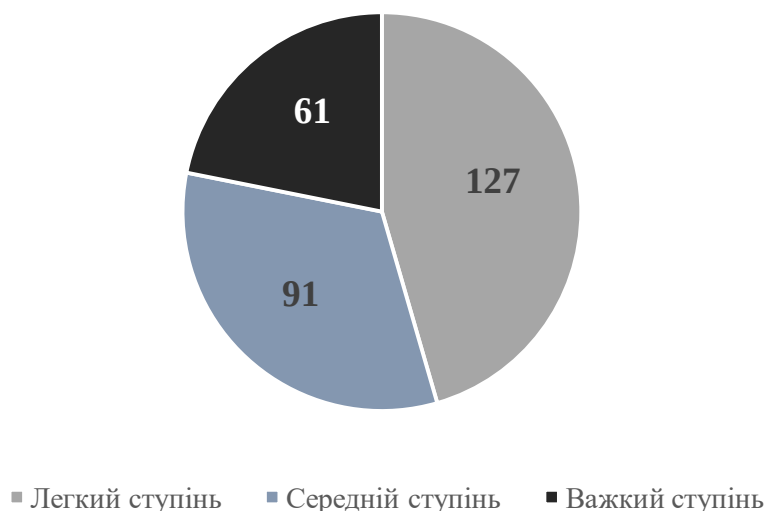


Рис. 3.1.2 Ступінь тяжкості супутньої анемії у хворих на коронавірусну хворобу

Переважання легкого та середнього ступенів тяжкості супутньої анемії у проаналізованих випадках може свідчити про своєчасну діагностику та ефективне коригування зниженого рівня гемоглобіну у вказаній категорії пацієнтів, що запобігає його прогресуванню до важкого ступеня. Тяжкі форми анемії трапляються рідше, проте вони можуть мати вагомий вплив на перебіг COVID-19, особливо у пацієнтів із вираженим запальним процесом і супутніми хронічними захворюваннями.

Аналіз розподілу ступенів тяжкості анемії серед пацієнтів різних вікових груп дозволив виявити певні закономірності, що можуть мати важливе клінічне значення. Так, серед хворих середнього віку на коронавірусну хворобу та супутню анемію (140 випадків) переважав легкий ступінь анемії, який було діагностовано у 67 пацієнтів (47,9%). Середній ступінь тяжкості супутнього АС виявлено у 40 випадках (28,6%), тоді як важкий ступінь зниження рівня гемоглобіну відмічено у 33 пацієнтів (23,6%). У групі літнього віку (139 випадків) частота легкого ступеня анемії була дещо нижчою і становила 60 випадків (43,2%), натомість зростала частота ускладнення коронавірусної хвороби анемією середнього ступеня тяжкості – 51 випадок (36,7%), а також важкого ступеня – 28 випадків (20,1%) (рис. 3.1.3)

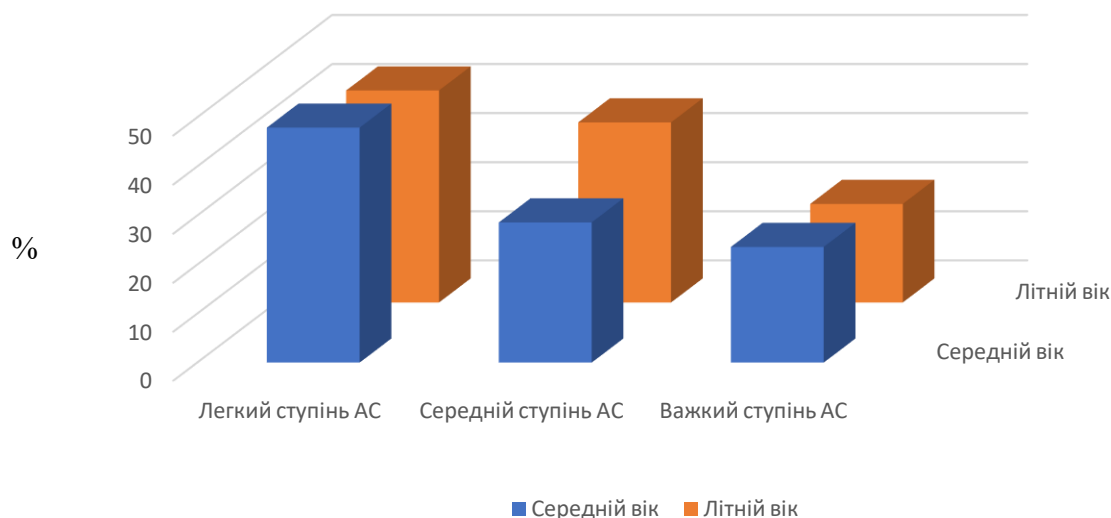


Рис. 3.1.3 Ступінь тяжкості супутньої анемії
у хворих на коронавірусну хворобу у віковому аспекті

Отримані дані свідчать, що у пацієнтів середнього віку анемія частіше перебігає у легкій формі, що може бути пов'язано з відносно збереженими резервними можливостями системи кровотворення, достатньою активністю еритропоезу та меншою частотою коморбідних станів. Водночас серед літніх пацієнтів відзначається тенденція до збільшення кількості випадків середнього та важкого ступеня анемії, що може бути зумовлено віковими змінами у метаболізмі заліза, порушенням механізмів його засвоєння та використання, зниженням активності еритропоєтину, а також наявністю супутніх хронічних захворювань, які можуть сприяти прогресуванню ступеня тяжкості анемічного синдрому. Важливим аспектом, на нашу думку, є той факт, що, незважаючи на загальну тенденцію до зростання частоти тяжких форм анемії у хворих на COVID-19 літнього віку, їх частка залишається відносно невисокою, що може свідчити про ефективне клінічне спостереження за такими пацієнтами та вчасну адекватну корекцію АС, зокрема за рахунок профілактичних заходів, контролю рівня гемоглобіну та своєчасної терапії супутніх хронічних захворювань.

Аналіз частоти ступеня тяжкості супутнього анемічного синдрому у гендерному аспекті у пацієнтів із коронавірусною хворобою COVID-19 виявив наступні закономірності. Загальна кількість випадків анемії серед чоловіків склала 148, тоді як

серед жінок було зафіксовано 131 випадок. У чоловічій популяції легкий ступінь анемії діагностовано у 67 пацієнтів (45,3%), середній ступінь у 45 випадках (30,4%), тоді як тяжкий ступінь анемії виявлено у 36 пацієнтів (24,3%). Аналогічний аналіз серед жінок показав, що легка форма анемії зустрічалася у 60 випадках (45,8%), середній ступінь у 46 пацієнток (35,1%), а тяжкий ступінь – у 25 випадках (19,1%) (рис. 3.1.4)

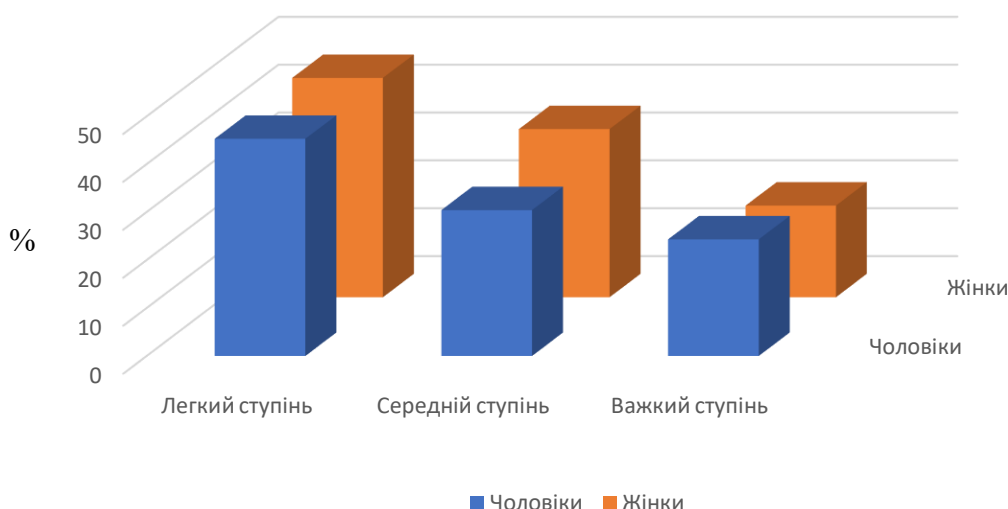


Рис. 3.1.4 Ступінь тяжкості супутньої анемії у хворих на коронавірусну хворобу у гендерному аспекті

Отримані результати свідчать про практично однакову поширеність анемії легкого ступеня серед чоловіків та жінок, що може бути зумовлено впливом загальних факторів ризику, характерних для поєданого перебігу анемії та COVID-19, зокрема хронічного запалення, порушень метаболізму заліза та оксидативного стресу. Водночас середній ступінь тяжкості АС частіше зустрічається у жінок, що, ймовірно, може бути обумовлено їхньою підвищеною фізіологічною потребою у залізі через регулярні крововтрати, вагітність та лактацію. Жінки частіше звертаються за медичною допомогою для профілактичних медичних оглядів, що сприяє ранньому виявленню як власне анемії, так і інших хронічних захворювань внутрішніх органів, що можуть супроводжуватися зниженим рівнем гемоглобіну та може, ймовірно, пояснити нижчу частоту виявлення тяжких форм анемії серед осіб жіночої статі.

Натомість чоловіки згідно проаналізованих карт стаціонарних хворих на коронавірусну хворобу мали вищу частоту анемії тяжкого ступеня (24,3% проти 19,1% у жінок), що, ймовірно, може бути зумовлено поєднанням кількох факторів. По-перше, відомо, що чоловіки загалом мають вищу частоту тяжкого перебігу COVID-19 [36], що може супроводжуватися більш вираженим порушенням з боку гемопоезу. По-друге, частка коморбідних захворювань, таких як серцево-судинні патології, хронічні захворювання нирок, печінки та органів травлення, серед чоловіків є вищою, що може супроводжуватися розвитком супутнього анемічного синдрому. Окрім того, одним із ключових механізмів патогенезу COVID-19 є оксидативний стрес, який в осіб чоловічої статі частіше перебігає більш агресивно [25], що може призводити до глибшого виснаження резервів заліза та еритропоезу.

Отже, виявлені гендерні відмінності у ступені тяжкості супутньої анемії серед пацієнтів із COVID-19 можуть бути пояснені як фізіологічними, так і патологічними факторами. У жінок коронавірусна хвороба частіше ускладнювалася анемічним синдромом середнього ступеня тяжкості, що може бути зумовлено підвищеною фізіологічною потребою в залізі та більшою увагою до профілактики і контролю стану здоров'я. Водночас у чоловіків тяжка форма анемії реєструвалася частіше, що, ймовірно, пов'язано з пізнішою діагностикою захворювання, вищою поширеністю супутніх хронічних патологій та схильністю до більш тяжкого перебігу коронавірусної інфекції в осіб чоловічої статі.

Аналіз отриманих даних засвідчив, що наявність анемії у пацієнтів із COVID-19 може бути суттєвим фактором, що підвищує ризик розвитку пневмонії. Зокрема, серед 279 пацієнтів із анемією, діагностованою за критеріями ВООЗ, легеневе ураження у вигляді вірусно-бактеріальної пневмонії було зареєстровано у 201 випадку, що відповідає 72% цієї групи (рис. 3.1.5). У той же час, серед пацієнтів без анемії (n=591) частота виявленої пневмонії становила лише 38% (224 випадки). Таким чином, порівняльний аналіз демонструє, що частота розвитку пневмонії серед осіб з анемією була майже вдвічі вищою порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем гемоглобіну.

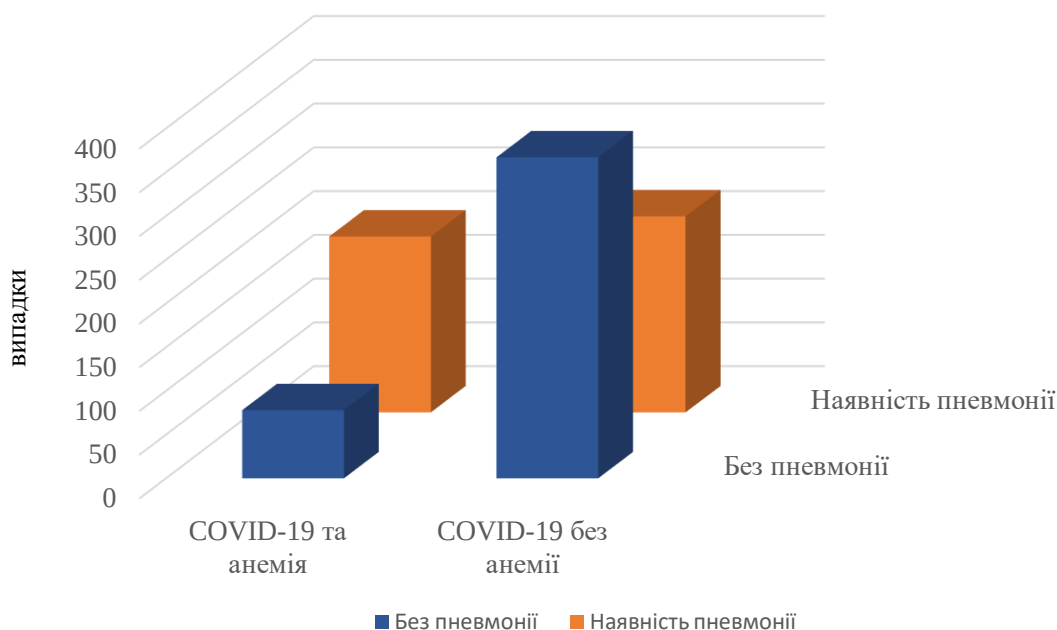


Рис. 3.1.5 Ускладнення інфекції COVID-19 пневмонією залежно від наявності супутньої анемії

Отримані результати дозволяють припустити, що анемія може бути незалежним предиктором несприятливого перебігу коронавірусної хвороби, зокрема щодо розвитку тяжкої вірусно-бактеріальної пневмонії. Це може пояснюватися тим, що зниження рівня гемоглобіну супроводжується порушенням оксигенації тканин, що, у свою чергу, призводить до прогресування гіпоксичних змін у легеневій паренхімі. В умовах гострого вірусного запалення це може, на нашу думку, сприяти більш агресивному ураженню альвеолярного апарату, розвитку дифузного альвеолярного пошкодження та формуванню дихальної недостатності.

Висновки до розділу 3.1:

1. У пацієнтів із верифікованим діагнозом коронавірусної хвороби анемічний синдром виявлено у 32,07% випадків, що свідчить про високу поширеність цього ускладнення при інфекційному процесі на тлі соматичної патології.
2. Серед проаналізованих медичних карт хворих на COVID-19 переважали легкий (45,5%) та середній (32,6%) ступені тяжкості анемії, тоді як тяжкий ступінь зниження рівня гемоглобіну спостерігався у 21,9% випадків.

3. У пацієнтів з коронавірусною хворобою середнього віку частіше реєструвалася анемія легкого ступеня тяжкості (47,9%), тоді як у хворих літнього віку відзначено вищу частоту анемії середнього (36,7%) та тяжкого (20,1%) ступенів, що вказує на значущий вплив вікових особливостей гемопоезу на частоту та ступінь вираженості анемічного синдрому.

4. Середній ступінь тяжкості анемії частіше був виявлений у жінок (35,1%), тоді як у чоловіків переважала тяжка форма АС (24,3%), що, ймовірно, пов'язано з вищою частотою тяжкого перебігу COVID-19 та наявністю коморбідної патології у чоловіків, а також із фізіологічними особливостями метаболізму заліза у жінок.

5. Встановлено закономірність між наявністю анемічного синдрому та частотою розвитку вірусно-бактеріальної пневмонії у хворих на COVID-19: у пацієнтів з анемією це ускладнення виникало у 72% випадків, тоді як серед осіб з нормальним рівнем гемоглобіну – лише у 38%, що дозволяє розглядати анемію як можливий предиктор несприятливого перебігу COVID-19.

3.2. Структура та генез анемічного синдрому у хворих на коронавірусну хворобу

Встановлення ймовірного генезу анемії у хворих на COVID-19 є ключовим етапом у формуванні індивідуалізованої тактики ведення пацієнтів та визначенні прогнозу захворювання. Враховуючи, що анемічний синдром при коронавірусній хворобі може бути зумовлений як дефіцитом заліза, так і хронічним запаленням, супутнім ураженням кісткового мозку чи гемолізом, ідентифікація його патогенетичних механізмів дозволяє підібрати найбільш ефективні методи терапії. Зокрема, при залізодефіцитній анемії доцільним є застосування препаратів заліза, тоді як при анемії хронічного запалення необхідно проводити корекцію системного запального процесу та оксидативного стресу. Крім того, правильна диференційна діагностика дозволяє своєчасно виявити приховані коморбідні стани, які можуть ускладнювати перебіг COVID-19 та знижувати ефективність терапії. Таким чином, визначення патогенетичного варіанту анемії сприяє оптимізації лікувальних підходів, підвищенню ефективності терапії та покращенню прогнозу пацієнтів із поєднаним перебігом COVID-19 та анемічного синдрому.

В результаті ретроспективного аналізу історій хвороб хворих із поєднаним перебігом COVID-19 та анемією встановлено, що клінічна картина супутнього АС характеризувалася комплексом симптомів, зумовлених недостатньою оксигенацією тканин, порушенням метаболічних процесів та компенсаторними реакціями серцево-судинної системи на анемічну гіпоксію. Основними скаргами пацієнтів були загальна слабкість, швидка втомлюваність, запаморочення, задишка при фізичному навантаженні, що, імовірно, могло свідчити про зниження кисневої ємності крові та порушення транспорту кисню до органів і тканин. Часто хворі відзначали серцебиття, відчуття перебоїв у роботі серця, схильність до артеріальної гіпотензії, що можна пояснити імовірним компенсаторним підвищенням серцевого викиду у відповідь на гіпоксію. У ряді випадків серед проаналізованих історій хвороб виявляли дані щодо блідості шкірних покривів, головного болю, зниження працездатності, що відображало системні прояви тканинної гіпоксії та дисциркуляторних змін.

Скарг та даних об'єктивного обстеження, що свідчили б про гемолітичний (часті інфекції в анамнезі, жовтяниця, спленомегалія, ретикулоцитоз, мікросфероцитоз тощо) чи апластичний характер анемічного синдрому при аналізі медичної документації нами виявлено не було. Вивчаючи скарги пацієнтів при поступленні в стаціонар, а також результати фізикального обстеження хворих на коронавірусну хворобу ми звертали увагу в тому числі на дані, які б свідчили на користь залізодефіцитного чи мегалобластного характеру анемії (таблиця 3.2.1)

Таблиця 3.2.1

Загальна характеристика скарг та об'єктивних даних, властивих для залізо- та В₁₂-дефіцитних анемій у хворих на коронавірусну хворобу

Клінічні ознаки	COVID-19 та анемія (n=279)	
	Абсолютна кількість випадків	Відсоток спостережень
Ламкість нігтів	3	1,07%
Койлоніхія	-	0%
Випадіння волосся	5	1,79%
Спотворення смаку	-	0%
Заїди	2	0,72%
Спотворення нюху	-	0%
“Блакитні склери”	-	0%
Щеміння язика	2	0,72%
Утруднення ковтання	-	0%
Відчуття ватних ніг	1	0,36%
Парестезії в кінцівках	9	3,22%
Жовтяниця	-	0%
Шаткість ходи	7	2,51%
Глосит Хантера (Hunter)	-	0%

Отримані результати свідчать про наявність в клінічній картині ознак так званого «загального анемічного синдрому» (циркуляторно-гіпоксичного синдрому). Натомість специфічні прояви найбільш поширених клініко-патогенетичних варіантів анемії (сидеропенічний синдром, фунікулярний мієлоз, гастроентерологічний синдром) носять поодинокий характер, причому вони можуть бути зумовлені негематологічними причинами (гіповітаміноз, гіпомікроелементоз, дисциркуляторна ішемічна енцефалопатія, фізіологічне старіння тощо).

Порівнюючи ступінь насичення еритроцитів гемоглобіном у проаналізованих картах стаціонарних хворих з коронавірусною хворобою, гіперхромний характер анемії ($KП > 1,05$) виявляли у 8 пацієнтів (2,87%), гіпохромний ($KП < 0,86$) – у 35 хворих (12,54%). У переважній кількості випадків анемія при коронавірусній хворобі носила нормохромний характер – 236 обстежених (84,59%) (рис. 3.2.1).

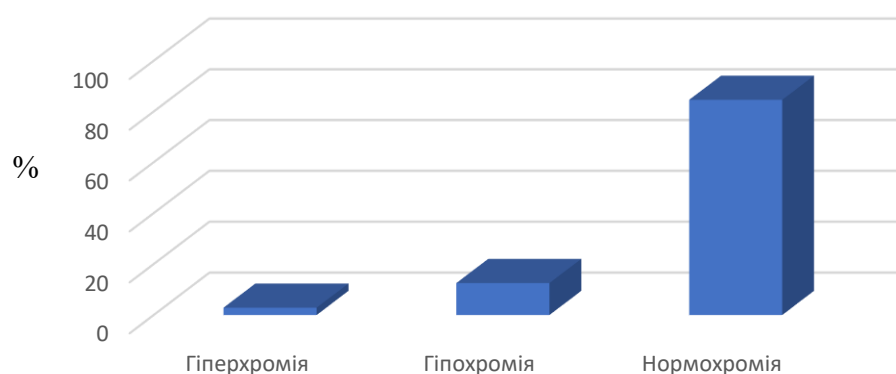


Рис. 3.2.1. Характер анемії у хворих на коронавірусну хворобу

Для встановлення морфологічної характеристики АС у хворих на COVID-19 обчислювали середній об'єм еритроцита (MCV). Легкий макроцитоз ($MCV = 95-108$ фл) був виявлений нами лише у поодиноких хворих – 5 осіб, що становило 1,79%, мікроцитоз ($MCV < 80$ фл) – у 41 хворого (14,69%), нормоцитоз відмічали у 233 пацієнтів (83,52%) (рис. 3.2.2)

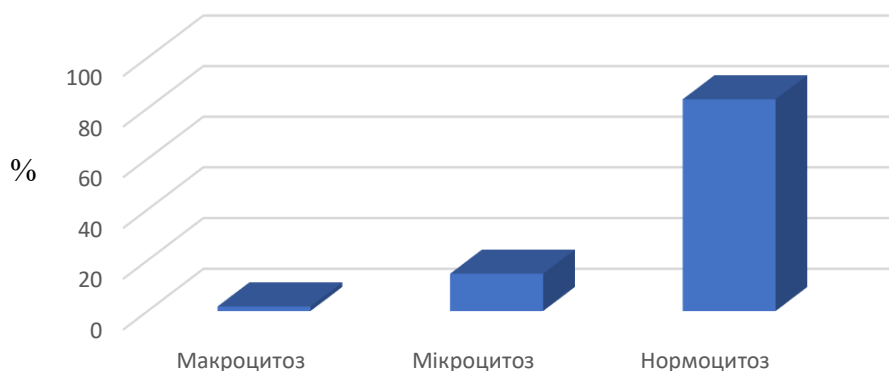


Рис. 3.2.2. Морфологічна характеристика анемічного синдрому у хворих на коронавірусну хворобу

Отримані результати свідчать, що у більшості пацієнтів із коронавірусною хворобою, які перебували на стаціонарному лікуванні, анемічний синдром мав нормохромний та нормоцитарний характер, що вказує на його переважно запальний генез. Враховуючи таку характеристику анемії, в обстежених хворих можна виключити клініко-патогенетичні варіанти малокрів'я, які супроводжуються гіперхромією та макроцитозом еритроцитів, насамперед мегалобластні анемії (B_{12} - та фолієводефіцитні анемії). Нормальні показники середнього об'єму еритроцитів та рівня гемоглобіну в еритроциті при пониженій загальній концентрації гемоглобіну є характерними для анемії хронічного захворювання, що розвивається внаслідок тривалого системного запального процесу. Основними механізмами розвитку такого типу анемії є порушення метаболізму заліза, недостатня відповідь еритропоєтину на гіпоксію, а також пригнічення еритропоезу під впливом прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6. COVID-19, як відомо, супроводжується гіперцитокінемією та системним запаленням, що обумовлює блокування мобілізації заліза з депо, розвиток функціонального дефіциту заліза та порушення процесу утворення еритроцитів у кістковому мозку. Відсутність виражених ознак мікроцитозу або макроцитозу вказує на те, що основним патогенетичним механізмом анемії у цих пацієнтів є саме запальне пригнічення еритропоезу, а не дефіцит заліза чи вітаміну B_{12} .

Серед усіх проаналізованих історій хвороб у найбільшій кількості випадків (78,85%) COVID-19 та анемія поєднувались з хронічним обструктивним захворюванням легень, 27,96% пацієнтів хворіли на виразкову хворобу шлунку та дванадцятипалої кишки, 4,31% хворих страждали на онкологічну патологію різноманітної локалізації, у 20,07% випадків анемія у проаналізованих пацієнтів перебігала ізольовано.

Аналізувались також показники метаболізму заліза у хворих на коронавірусну хворобу та анемію залежно від ступеня тяжкості останньої. Істотної різниці між досліджуваними величинами нами виявлено не було, у пацієнтів всіх груп рівень заліза плазми крові був знижений, суттєво не відрізняючись залежно від ступеня тяжкості анемічного синдрому ($p>0,05$) (рис. 3.2.3).

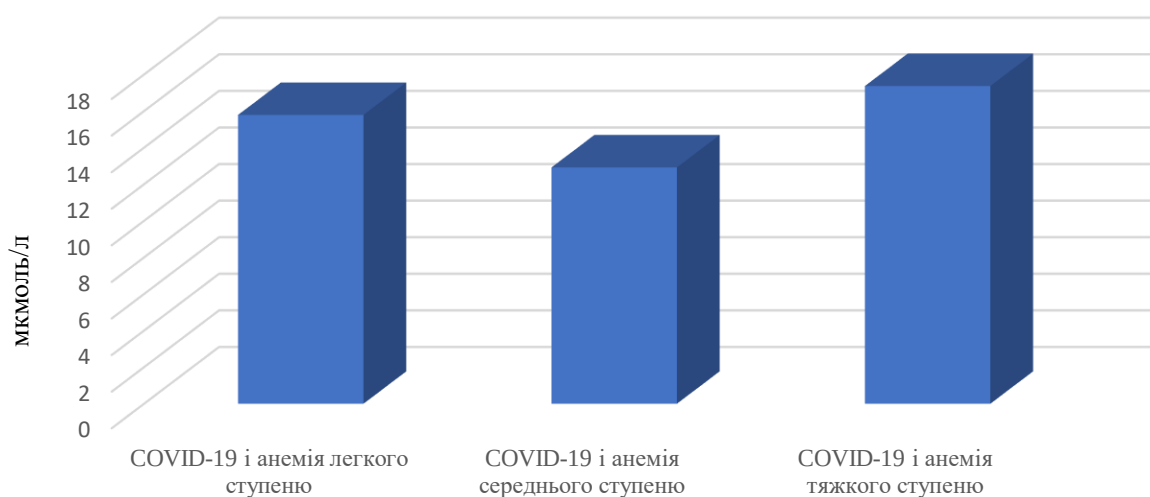


Рис. 3.2.3. Рівень сироваткового заліза у хворих на коронавірусну хворобу з супутньою анемією різного ступеня тяжкості

Показник загальної залізо зв'язувальної здатності сироватки крові (рис. 3.2.4) у хворих на коронавірусну хворобу та АС легкого ступеня склав $35,78 \pm 1,29$ мкмоль/л, у пацієнтів на COVID-19 та АС середнього ступеня тяжкості – $34,99 \pm 2,37$ мкмоль/л, а при поєднаному перебігу інфекції COVID-19 та анемії тяжкого ступеня – $34,73 \pm 2,54$ мкмоль/л ($p>0,05$ в усіх випадках), що складало нижче нормальних референтних

значень і дозволило заперечувати імовірний залізодефіцитний характер супутнього анемічного синдрому.

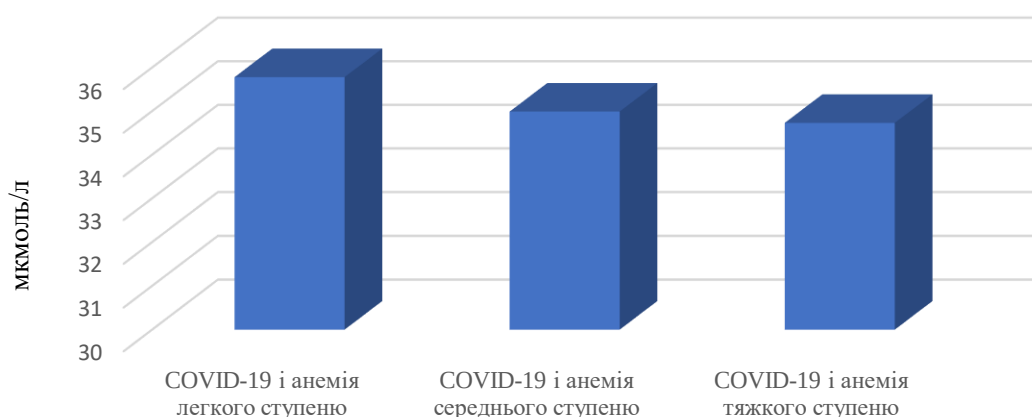


Рис. 3.2.4. Загальна залізо зв'язувальна здатність сироватки крові у хворих на коронавірусну хворобу з супутньою анемією різного ступеня тяжкості

Таким чином, у переважної більшості проаналізованих випадків поєднаного перебігу коронавірусної хвороби та анемії супутній анемічний синдром відповідав клініко-патогенетичному варіанту анемії хронічного захворювання.

Висновки до розділу 2.2:

1. Аналіз клінічної картини супутнього анемічного синдрому у хворих на COVID-19 засвідчив переважання неспецифічних симптомів загального анемічного синдрому циркуляторно-гіпоксичного типу.

2. Отримані результати підтверджують, що у більшості госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 супутня анемія має запальний характер і відповідає клініко-гематологічній характеристиці анемії хронічного захворювання.

3.3. Патогенетичні маркери анемії хронічного запалення у пацієнтів з COVID-19 та їх прогностичне значення

Анемія, що супроводжує перебіг коронавірусної хвороби, є важливим клініко-лабораторним маркером, який може істотно впливати на тяжкість перебігу захворювання, потребу в респіраторній підтримці та тривалість перебування хворого в стаціонарі з приводу основного захворювання. Установлення патогенетичного типу анемії має ключове значення для вибору раціональної терапевтичної тактики, оскільки механізми її розвитку при COVID-19 є неоднорідними. Серед них особливу роль відіграє анемія хронічного запалення, що формується внаслідок активації прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6, які пригнічують еритропоез та порушують метаболізм заліза. Одним із провідних лабораторних маркерів, що відображає системну запальну відповідь, є феритин – білок депонування заліза, рівень якого при COVID-19 часто суттєво перевищує норму. Підвищення концентрації феритину, за відсутності ознак абсолютного дефіциту заліза, свідчить про розвиток його функціонального дефіциту, що є характерним для анемії хронічного захворювання. У таких випадках традиційна залізозамісна терапія є неефективною, а ключовим напрямом лікування пацієнта залишається контроль системного запалення. Іншим показником, що може мати прогностичне значення, є прокальцитонін, рівень якого зростає пропорційно тяжкості анемії та інтенсивності запального процесу. Підвищений прокальцитонін також може відображати ризик приєднання вторинної бактеріальної інфекції. Комплексне вивчення рівнів феритину та прокальцитоніну дозволяє не лише оцінити характер анемії, а й прогнозувати її вплив на перебіг COVID-19. У цьому підрозділі роботи представлено результати аналізу біохімічних маркерів запалення та метаболізму заліза у пацієнтів із поєднаним перебігом коронавірусної хвороби та анемічного синдрому, а також їхній зв'язок із особливостями клінічного перебігу основного захворювання.

З 279 історій стаціонарних хворих визначення рівня феритину проводилося лише у 57 випадках (20,43%) в умовах приватних лабораторій м. Чернівці. Аналіз отриманих даних засвідчив підвищений рівень феритину практично в усіх

проаналізованих випадках (рис. 3.3.1), що обернено корелювало із рівнем гемоглобіну, $p < 0,05$ (рис. 3.3.2)

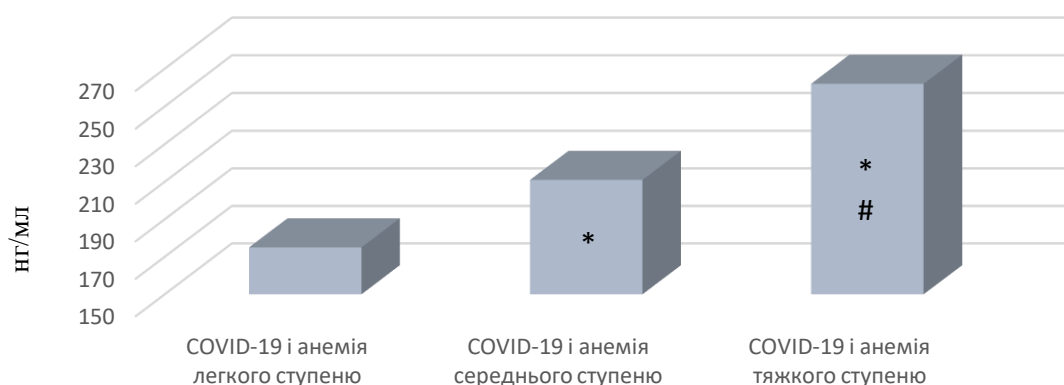


Рис. 3.3.1. Рівень феритину крові у хворих на коронавірусну хворобу з супутньою анемією різного ступеня тяжкості

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з хворими на COVID-19 з анемією легкого ступеню ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна у порівнянні з хворими на COVID-19 з анемією середнього ступеню ($p < 0,05$)

Отримані дані свідчать про типовий для анемії хронічного запалення патогенетичний механізм, за якого на тлі достатніх або підвищених запасів заліза розвивається функціональний його дефіцит унаслідок блокади утилізації. Зростання рівня феритину у даній когорті хворих відображає системну запальну відповідь, характерну для COVID-19, з активізацією гепсидину — ключового регулятора гомеостазу заліза. Під впливом прозапальних цитокінів гепсидин гальмує вивільнення заліза з депо та його транспортування до еритропоетичних клітин, що призводить до неефективного еритропоезу та зниження рівня гемоглобіну [26, 90]. Такий дисбаланс між рівнями феритину та гемоглобіну не є ознакою абсолютного дефіциту заліза, а свідчить про його функціональну недоступність, яка не піддається корекції стандартними препаратами заліза. У сукупності, виявлені зміни підтверджують імунозапальний генез анемії у хворих на COVID-19 та вказують на необхідність диференційованого підходу до її лікування.

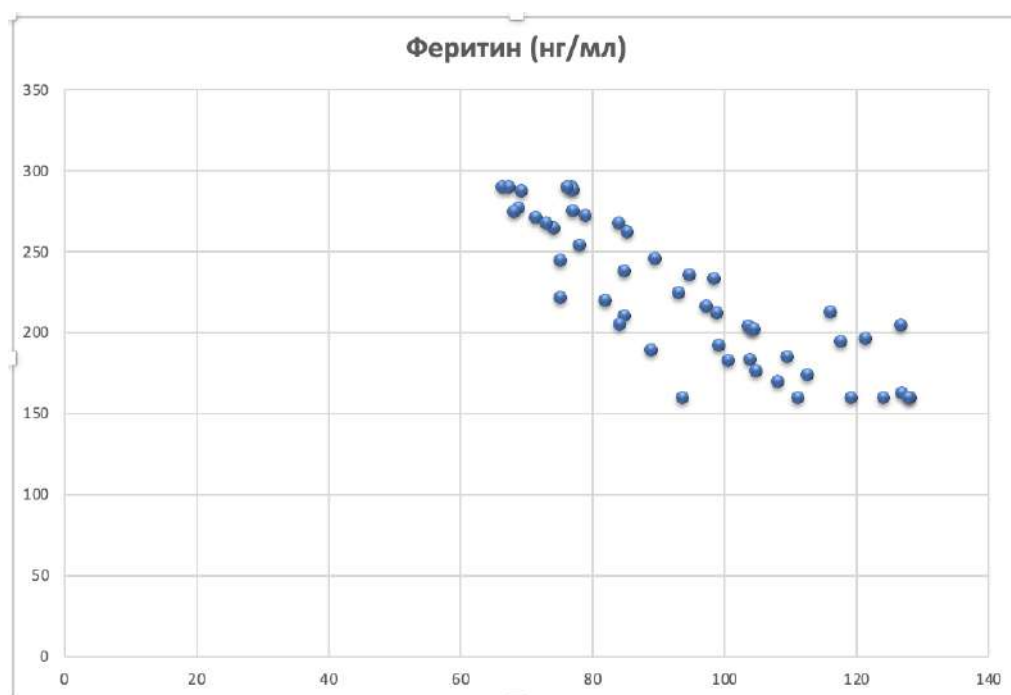


Рис. 3.3.2. Обернений кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну (г/л) та феритину (нг/мл) у пацієнтів із поєднаним перебігом анемічного синдрому та коронавірусної хвороби

Результати аналізу 89 історій хвороб пацієнтів із поєднаним перебігом анемічного синдрому та коронавірусної хвороби засвідчили статистично значущий ($p < 0,05$) зв'язок між рівнем прокальцитоніну та ступенем тяжкості анемії (рис. 3.3.3).

Встановлено, що середній рівень прокальцитоніну у хворих із легким ступенем анемії становив $4,2 \pm 0,5$ нг/мл, при середньотяжкій анемії – $5,5 \pm 0,7$ нг/мл, а у пацієнтів із тяжким ступенем анемії – $7,0 \pm 0,5$ нг/мл. Для порівняння, у хворих на COVID-19 без анемії середній рівень прокальцитоніну становив $3,0 \pm 0,4$ нг/мл, що є достовірно нижчим, ніж у групах з анемією ($p < 0,05$). Виявлені відмінності свідчать про прогресуюче підвищення рівня прокальцитоніну зі зростанням тяжкості анемії, що відображає взаємозв'язок між ступенем гіпоксії та інтенсивністю запального процесу у цих пацієнтів.

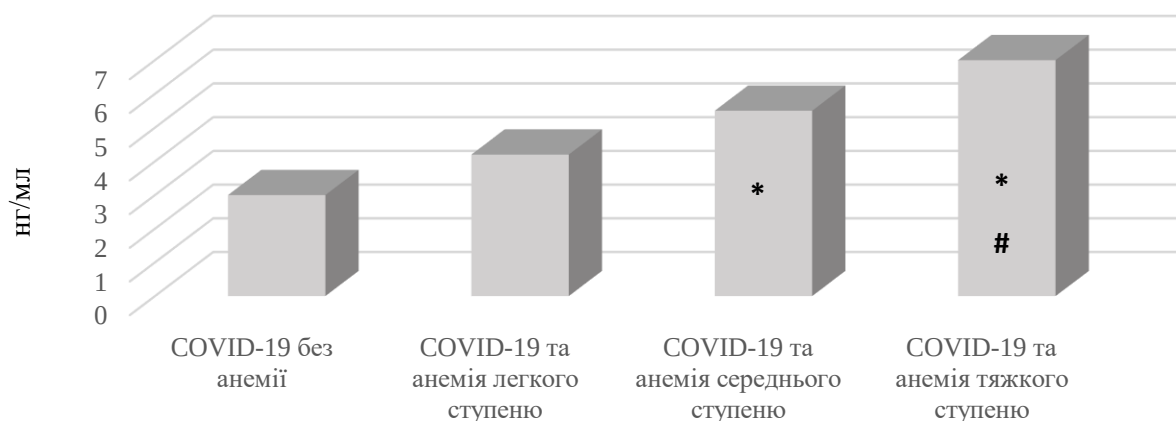


Рисунок 3.3.3. Рівень прокальцитоніну у хворих на коронавірусну хворобу залежно від ступеня тяжкості супутньої анемії

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з хворими на COVID-19 без анемії ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна у порівнянні з хворими на COVID-19 з анемією легкого ступеню ($p < 0,05$)

Підвищення рівня прокальцитоніну у хворих з анемією на фоні COVID-19 може бути пояснене кількома ключовими патогенетичними механізмами. По-перше, тяжча анемія супроводжується збільшенням ступеня гіпоксичного стресу, що сприяє активації прозапальних медіаторів, зокрема інтерлейкіну-6 (IL-6), який є основним індуктором синтезу прокальцитоніну. По-друге, у пацієнтів із більш вираженим дефіцитом гемоглобіну частіше реєструються вторинні бактеріальні ускладнення, що зумовлює додаткове зростання рівня прокальцитоніну, оскільки цей маркер є специфічним для бактеріальної інфекції. По-третє, анемія в умовах COVID-19 асоціюється із вираженим порушенням мікроциркуляції, що сприяє дисфункції ендотелію, підвищенню судинної проникності та виходу прозапальних білків у кровотік.

Аналіз отриманих результатів свідчить, що пацієнти із COVID-19 без анемії мають нижчий рівень прокальцитоніну, ніж особи з анемією, що підтверджує роль

анемічного синдрому як додаткового чинника гіперзапальної відповіді. Водночас, навіть при тяжкому ступені анемії рівень прокальцитоніну не перевищував 7,5 нг/мл, що дозволяє припустити відсутність приєднання вторинного бактеріального компонента, а натомість може свідчити про активацію вторинного системного запалення. Виявлена закономірність вказує на необхідність комплексного моніторингу хворих із COVID-19 та анемією, зокрема регулярного контролю рівня прокальцитоніну як одного з потенційних індикаторів ризику вторинних бактеріальних ускладнень. Це також підтверджує необхідність персоналізованого підходу до ведення таких пацієнтів, що включає не лише корекцію рівня гемоглобіну, а й активну стратегію контролю запальної відповіді.

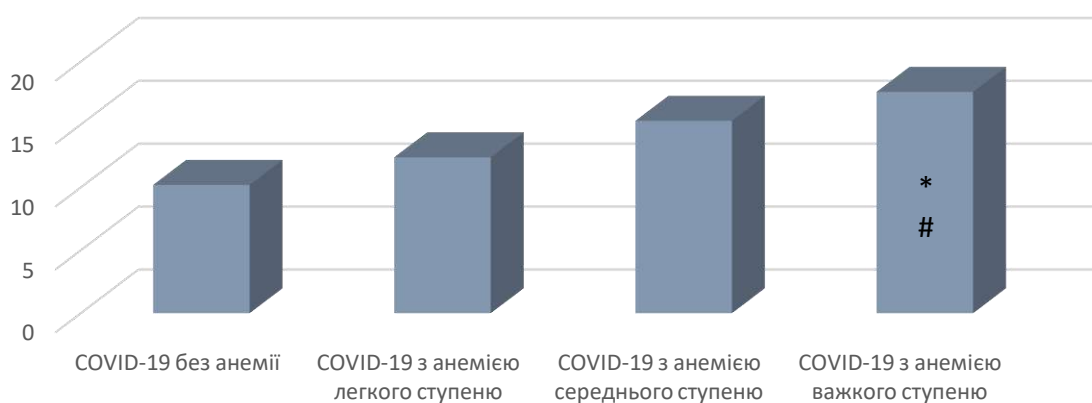


Рисунок 3.3.4. Середній ліжко-день перебування хворого в стаціонарі залежно від ступеня тяжкості супутньої анемії

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з хворими на COVID-19 без анемії ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна у порівнянні з хворими на COVID-19 з анемією легкого ступеню ($p < 0,05$)

У пацієнтів з коронавірусною хворобою та анемією середня тривалість перебування в стаціонарі становила $14,8 \pm 2,3$ днів, що статистично значуще перевищувало аналогічний показник у групі хворих на COVID-19 без анемії –

10,2±1,9 днів ($p<0,05$) відповідно. У хворих на COVID-19 з супутньою легкою анемією тривалість перебування в стаціонарі становила в середньому 12,4±1,6 днів. Тривалість стаціонарного лікування пацієнтів з супутньою анемією середнього ступеня тяжкості становила 15,3±2,1 днів, а за наявності тяжкої анемії цей показник досягав 17,6±2,9 днів (рис. 3.3.4). Виявлені закономірності вказують на істотний вплив дефіциту гемоглобіну на особливості клінічного перебігу COVID-19.

Встановлені закономірності свідчать про те, що анемія різного ступеня тяжкості погіршує перебіг COVID-19 та призводить до подовження часу перебування хворого в стаціонарі. На нашу думку виявлені зміни можна пояснити наступним чином. Відомо, що анемія зумовлює зниження транспорту кисню до тканин, є причиною розвитку гемічної гіпоксії, що в умовах ураження дихальної системи вірусом SARS-CoV-2 призводить до посилення існуючої тканинної гіпоксії. У пацієнтів на коронавірусну хворобу із супутнім зниженням рівня гемоглобіну зростає ризик розвитку дихальної недостатності, а отже і збільшується потреба у додатковій респіраторній підтримці. Такі обставини істотно ускладнюють перебіг основного захворювання, відтерміновують одужання та потребують продовженого клінічного моніторингу в умовах стаціонару.

Висновки до розділу 3.3:

1. При поєднаному перебігу коронавірусної хвороби та анемії встановлено вірогідне зростання рівня феритину, що обернено корелювало з концентрацією гемоглобіну ($p<0,05$) та свідчило про функціональну недостатність заліза на тлі системної запальної відповіді.

2. Підвищення рівня прокальцитоніну у пацієнтів із COVID-19 та анемією корелювало зі ступенем тяжкості останньої, що свідчить про прямий зв'язок між вираженістю анемічної гіпоксії та інтенсивністю системного запалення.

3. Встановлено, що наявність супутньої анемії супроводжується істотним подовженням тривалості стаціонарного лікування (14,8±2,3 днів проти 10,2±1,9 днів у пацієнтів без анемії, $p<0,05$) хворого з коронавірусною хворобою, що вказує на її негативний вплив на клінічний перебіг основного захворювання.

4. Отримані результати підтверджують необхідність комплексної лабораторної оцінки біомаркерів запалення (феритину, прокальцитоніну) при виявленні анемії у пацієнтів із COVID-19 з метою уточнення її патогенезу, прогнозування перебігу основного захворювання та вибору раціональної терапевтичної стратегії.

ВИСНОВКИ

В результаті виконання магістерської науково-кваліфікаційної роботи встановлено, що анемічний синдром є частим супутнім ускладненням у хворих на COVID-19, переважно має характер анемії хронічного захворювання, що свідчить про його імунозапальний генез. Наявність анемії, особливо середнього та важкого ступеня, зумовлює тяжчий перебіг коронавірусної інфекції, супроводжується підвищенням рівнів прозапальних біомаркерів та асоціюється з достовірним подовженням тривалості госпіталізації хворого з приводу основного захворювання.

1. Анемічний синдром приблизно у третині випадків ускладнює перебіг коронавірусної хвороби у пацієнтів, що госпіталізовані в стаціонар з інфекцією SARS-CoV-2, що свідчить про його високу поширеність серед хворих із тяжким перебігом COVID-19. Найчастіше серед проаналізованих історій хвороб був виявлений легкий (45,5%) та середній (32,6%) ступені тяжкості супутнього анемічного синдрому, що, ймовірно, можна пояснити своєчасною діагностикою анемії та ефективним коригуванням зниженого рівня гемоглобіну у вказаній категорії пацієнтів, що запобігає її прогресуванню до важкого ступеня.
2. Частота виявлення анемії середнього та важкого ступеня при COVID-19 була суттєво вищою у пацієнтів літнього віку (60-68 років), що імовірно може бути обумовлено віковими змінами нормального гематопоезу, метаболізму заліза, зниженням чутливості до еритропоєтину та вищою частотою хронічної супутньої патології у хворих старших вікових груп.
3. Наявність анемії у пацієнтів з COVID-19 асоціювалася з істотним зростанням частоти вірусно-бактеріальної пневмонії – 72% проти 38% у пацієнтів без анемії, що дозволяє розглядати анемію як можливий додатковий фактор ризику розвитку легеневих ускладнень. Це може бути зумовлено порушенням оксигенації легеневої паренхіми в умовах анемічної гіпоксії, розвитком гіпоксичного ушкодження альвеол та прогресуванням дихальної недостатності.
4. Серед проаналізованих історій хвороб анемії у більшості випадків носила нормоцитарний та нормохромний характер (понад 83% випадків), що свідчить

про переважно імовірно запальний характер анемії у хворих на COVID-19. Це підтверджується підвищеним рівнем феритину на тлі зниженого рівня сироваткового заліза та зниженої загальної залізоzv'язувальної здатності сироватки крові, що в сукупності є ознаками функціонального дефіциту заліза, характерного для анемії хронічного захворювання.

5. Анемія у хворих на COVID-19 асоціювалась зі статистично значущим збільшенням тривалості госпіталізації ($14,8 \pm 2,3$ днів проти $10,2 \pm 1,9$ днів, $p < 0,05$) пацієнтів з приводу основного захворювання, що корелювало із зростанням ступеня тяжкості анемії. Виявлена залежність пояснюється поглибленням гіпоксії на тлі анемічного синдрому, вищою частотою супутньої коморбідності, порушенням імунної відповіді та підвищеним ризиком розвитку ускладнень. Крім того, виявлене зростання рівня прокальцитоніну зі зниженням рівня гемоглобіну вказує на взаємозв'язок між анемією та інтенсивністю запального процесу, що обумовлює клінічну тяжкість стану пацієнтів.

З огляду на отримані результати дослідження:

- Анемію слід розглядати як клінічно значущий супутній стан у пацієнтів з COVID-19, що асоціюється з погіршенням перебігу захворювання та потребує обов'язкової уваги під час обстеження
- У разі виявлення анемічного синдрому у хворих на коронавірусну інфекцію необхідно проводити повноцінне обстеження пацієнтів для встановлення його ймовірного патогенетичного механізму з метою уточнення клінічного діагнозу.
- Тактика ведення пацієнтів із COVID-19 повинна включати активне виявлення, моніторинг та цілеспрямоване лікування анемічних станів відповідно до їх етіології та ступеня тяжкості

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Kamble, P., Daulatabad, V., Patil, R., John, N. A., & John, J. (2022). Omicron variant in COVID-19 current pandemic: a reason for apprehension. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 44(1), 89-96. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2022-0010>
2. Bourgonje, A.R., Abdulle, A.E., Timens, W., Hillebrands, J.L., ... van Goor, H. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Journal of pathology*, 251(3), 228-248. <https://doi.org/10.1002/path.5471>
3. Datta, P. K., Liu, F., Fischer, T., Rappaport, J., & Qin, X. (2020). SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy. *Theranostics*, 10(16), 7448-7464. <https://doi.org/10.7150/thno.48076>
4. Bhaskar, S., Sinha, A., Banach, M., Mittoo, S., Weissert, R., Kass, J. S., Rajagopal, S., Pai, A. R., & Kutty, S. (2020). Cytokine Storm in COVID-19- Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Frontiers in immunology*, 11, 1648. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01648>
5. Silva Andrade, B., Siqueira, S., de Assis Soares, W. R., de Souza Rangel, F., Santos, N. O., Dos Santos Freitas, A., Ribeiro da Silveira, P., Tiwari, S., Alzahrani, K. J., Góes-Neto, A., Azevedo, V., Ghosh, P., & Barh, D. (2021). Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*, 13(4), 700. <https://doi.org/10.3390/v13040700>
6. Leung, T.Y. M., Chan, A.Y. L., Chan, E.W., Chan, V.K.Y., ... Wong, I.C.K. (2020). Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 2190-2199. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1825914>

7. Alzoughool, F., Abumweis, S., Alanagreh, L., & Atoum, M. (2022). Associations of pre-existing cardiovascular morbidity with severity and the fatality rate in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Osong public health and research perspectives*, 13(1), 37-50. <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2021.0186>
8. Soto, B.A., Varella, A.C., Cavalcante, M.R.N., Romagnolli, C., Fedeli, L.M.G., de Oliveira, G.S.S., Bensenor, I.M., & Goulart, A.C. (2025). The influence of diabetes and hyperglycemia on short and long-term mortality after the first-ever known COVID-19 infection. *Diabetes research and clinical practice*, 222, 112100. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112100>
9. Lee, H., Kim, S.H., Jeong, C.Y., Chung, J.E., Kim, Y., Min, K.H., Yoo, K. H., Kim, J.S., & Moon, J.Y. (2025). COVID-19 and risk of long-term mortality in COPD: a nationwide population-based cohort study. *BMJ open respiratory research*, 12(1), e002694. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2024-002694>
10. Cheruiyot, I., Kipkorir, V., Ngure, B., Misiani, M., & Munguti, J. (2021). Cancer is associated with coronavirus disease (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *The American journal of emergency medicine*, 45, 179-184. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.08.025>
11. Loubet, P., Benotmane, I., Fourati, S., Malard, F., Vuotto, F., Blanchard, E., Raffi, F., Nguyen, S., de Prost, N., & Avouac, J. (2025). Risk of Severe COVID-19 in Four Immunocompromised Populations: A French Expert Perspective. *Infectious diseases and therapy*, 14(4), 671-733. <https://doi.org/10.1007/s40121-025-01124-3>
12. Huespe, I.A., Ferraris, A., Lalueza, A., Valdez, P.R., Peroni, M.L., ... Gómez-Varela, D. (2023). COVID-19 vaccines reduce mortality in hospitalized patients with oxygen requirements: Differences between vaccine subtypes. A multicontinental cohort study. *Journal of medical virology*, 95(5), e28786. <https://doi.org/10.1002/jmv.28786>
13. Whitaker, H.J., Tsang, R.S. M., Byford, R., Aspden, C., Button, E., ... Lopez Bernal, J. (2023). COVID-19 vaccine effectiveness against hospitalisation and death of people in clinical risk groups during the Delta variant period: English primary care

- network cohort study. *The Journal of infection*, 87(4), 315-327. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.08.005>
14. Chen, Z., Xie, F., Zhang, H., Li, D., Zhang, S., Zhang, D. (2025). Waning neutralizing antibodies through 180 days after homologous and heterologous boosters of inactivated COVID-19 vaccine. *Frontiers in public health*, 13, 1478627. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1478627>
 15. J,V.K., Koshy, J.M., S, D., Narreddy, S., Gowri S, M., Rupali, P., & Sathyendra, S. (2025). Prevalence and predictors of long COVID at 1 year in a cohort of hospitalized patients: A multicentric qualitative and quantitative study. *PloS one*, 20(4), e0320643. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0320643>
 16. Abrignani, M. G., Maloberti, A., Temporelli, P. L., Binaghi, G., Cesaro, A., Ciccirillo, F., Oliva, F., Gabrielli, D., Riccio, C., Gulizia, M.M., & Colivicchi, F. (2022). Long COVID: aspetti nosografici ed epidemiologia clinica [Long COVID: nosographic aspects and clinical epidemiology]. *Giornale italiano di cardiologia*, 23(9), 651-662. <https://doi.org/10.1714/3860.38447>
 17. Hanidziar, D., & Robson, S. C. (2021). Hyperoxia and modulation of pulmonary vascular and immune responses in COVID-19. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 320(1), L12-L16. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00304.2020>
 18. Soni, M.K., Migliori, E., Fu, J., Assal, A., Muranski, P.J. (2023). The prospect of universal coronavirus immunity: characterization of reciprocal and non-reciprocal T cell responses against SARS-CoV2 and common human coronaviruses. *Frontiers in immunology*, 14, 1212203. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1212203>
 19. Kuritzkes D. R. (2024). Remdesivir for Patients Hospitalized With COVID-19: Evidence of Effectiveness From Cohort Studies in the Omicron Era. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 79(Supplement 4), S127-S130. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae515>
 20. Pavlík, T., Jarkovský, J., Šanca, O., Kozíar Vašáková, M., Dlouhý, P., Černý, V., Štourač, P., Válek, V., & Dušek, L. (2024). Real Clinical Effectiveness of Molnupiravir Against 30-day Mortality Among 74 541 SARS-CoV-2-Positive

Patients: A Nationwide Cohort Study From the Czech Republic. *Open forum infectious diseases*, 11(12), ofae685. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae685>

21. Haslam, A., & Prasad, V. (2024). A Systematic Review of Nirmatrelvir/Ritonavir and Molnupiravir for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Open forum infectious diseases*, 11(9), ofae497. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae497>

22. Minihan, B., McAuliffe, E., Powell, J., Wong, S. L., Wilkie, K., Murphy, C., Maher, A., Power, L., O'Connell, N. H., & Dunne, C. P. (2022). Association between tocilizumab treatment of hyperinflammatory patients with COVID-19 in a critical care setting and elevated incidence of hospital-acquired bacterial and invasive fungal infections. *The Journal of hospital infection*, 126, 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2022.04.007>

23. Schulman, S., Sholzberg, M., Spyropoulos, A. C., Zarychanski, R., & International Society on Thrombosis and Haemostasis (2022). ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 20(10), 2214-2225. <https://doi.org/10.1111/jth.15808>

24. Oropallo, A., Lantis, J., Martin, A., Al Rubaiay, A., & Wang, N. (2021). Wound care during the COVID-19 pandemic: improving outcomes through the integration of telemedicine. *Journal of wound care*, 30(Sup2), S12-S17. <https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.Sup2.S12>

25. Duca, L., Ottolenghi, S., Coppola, S., Rinaldo, R., Dei Cas, M., Rubino, F. M., Paroni, R., Samaja, M., Chiumello, D. A., & Motta, I. (2021). Differential Redox State and Iron Regulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Acute Respiratory Distress Syndrome and Coronavirus Disease 2019. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(9), 1460. <https://doi.org/10.3390/antiox10091460>

26. Camaschella, C., Nai, A., & Silvestri, L. (2020). Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*, 105(2), 260-272. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232124>

27. Velasco Puyo, P., Christou, S., Campisi, S., Rodríguez-Sánchez, M. A., ... Mañú-Pereira, M. D. M. (2025). COVID- 19 in patients affected by red blood cell

disorders, results from the European registry ERN-EuroBloodNet. *Orphanet journal of rare diseases*, 20(1), 183. <https://doi.org/10.1186/s13023-025-03683-7>

28. Kronvall, G., & Nordenfelt, E. (2021). On the history of human coronaviruses. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 129(7), 381-383. <https://doi.org/10.1111/apm.13109>

29. Varghese, L., Zachariah, P., Vargas, C., LaRussa, P., Demmer, R. T., Furuya, Y. E., Whittier, S., Reed, C., Stockwell, M. S., & Saiman, L. (2018). Epidemiology and Clinical Features of Human Coronaviruses in the Pediatric Population. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 7(2), 151-158. <https://doi.org/10.1093/jpids/pix027>

30. Rui, J., Qu, H., Zhang, S., Liu, H., Wei, H., Abudunaibi, B., Li, K., Zhao, Y., Liu, Q., Fang, K., Gavotte, L., Frutos, R., & Chen, T. (2023). Assessment of transmissibility and measures effectiveness of SARS in 8 regions, China, 2002-2003. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 13, 1212473. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1212473>

31. Schneider E. (2012). Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Netter's Infectious Diseases*, 537–543. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0126-5.00089-6>

32. Al-Tawfiq, J. A., & Arabi, Y. (2020). Convalescent plasma therapy for coronavirus infection: experience from MERS and application in COVID-19. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 16(12), 2973-2979. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1793712>

33. Mohd, H.A., Al-Tawfiq, J.A., & Memish, Z.A. (2016). Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) origin and animal reservoir. *Virology journal*, 13, 87. <https://doi.org/10.1186/s12985-016-0544-0>

34. Yeung, M.L., Yao, Y., Jia, L., Chan, J.F., ... Yuen, K. Y. (2016). MERS coronavirus induces apoptosis in kidney and lung by upregulating Smad7 and FGF2. *Nature microbiology*, 1(3), 16004. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.4>

35. Cunha, C. B., & Opal, S. M. (2014). Middle East respiratory syndrome (MERS): a new zoonotic viral pneumonia. *Virulence*, 5(6), 650-654. <https://doi.org/10.4161/viru.32077>

36. Poon, L.L.M., & Peiris, M. (2020). Emergence of a novel human coronavirus threatening human health. *Nature medicine*, 26(3), 317-319. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0796-5>
37. Ralph, R., Lew, J., Zeng, T., Francis, M., ... Kelvin, A. A. (2020). 2019-nCoV (Wuhan virus), a novel Coronavirus: human-to-human transmission, travel-related cases, and vaccine readiness. *Journal of infection in developing countries*, 14(1), 3-17. <https://doi.org/10.3855/jidc.12425>
38. Mojica-Crespo, R., & Morales-Crespo, M. M. (2020). Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión [Pandemic COVID-19, the new health emergency of international concern: A review]. *Semergen*, 46 Suppl 1, 65-77. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.05.010>
39. Paraskevis, D., Kostaki, E.G., Magiorkinis, G., Panayiotakopoulos, G., Sourvinos, G., & Tsiodras, S. (2020). Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 79, 104212. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104212>
40. Salzberger, B., Buder, F., Lampl, B., Ehrenstein, B., Hitzentbichler, F., Holzmann, T., Schmidt, B., & Hanses, F. (2021). Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection*, 49(2), 233-239. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01531-3>
41. Cucinotta, D., & Vanelli, M. (2020). WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 91(1), 157-160. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>
42. Zeng, K., Bernardo, S. N., & Havins, W. E. (2020). The Use of Digital Tools to Mitigate the COVID-19 Pandemic: Comparative Retrospective Study of Six Countries. *JMIR public health and surveillance*, 6(4), e24598. <https://doi.org/10.2196/24598>
43. Anglemeyer, A., Moore, T.H., Parker, L., Chambers, T., Grady, A., Chiu, K., Parry, M., Wilczynska, M., Flemyng, E., & Bero, L. (2020). Digital contact tracing technologies in epidemics: a rapid review. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8(8), CD013699. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013699>

44. Oliver, S.E., Gargano, J.W., Marin, M., Wallace, M., Dooling, K. (2020). The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(50), 1922-1924. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6950e2>
45. Liao, Y., Wang, H., Liao, H., Sun, Y., Tan, L., Song, C., Qiu, X., & Ding, C. (2024). Classification, replication, and transcription of Nidovirales. *Frontiers in microbiology*, 14, 1291761. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1291761>
46. Barreto-Vieira, D.F., da Silva, M.A.N., Garcia, C.C., Miranda, M.D., Barth, O.M. (2021). Morphology and morphogenesis of SARS-CoV-2 in Vero-E6 cells. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 116, e200443. <https://doi.org/10.1590/0074-02760200443>
47. Bchetnia, M., Girard, C., Duchaine, C., & Laprise, C. (2020). The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. *Journal of infection and public health*, 13(11), 1601-1610. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.011>
48. Cimolai N. (2021). Complicating Infections Associated with Common Endemic Human Respiratory Coronaviruses. *Health security*, 19(2), 195-208. <https://doi.org/10.1089/hs.2020.0067>
49. Faye, M.N., Barry, M.A., Jallow, M.M., Wade, S.F., Dia, N. (2022). Epidemiology of Non-SARS-CoV2 Human Coronaviruses (HCoV) in People Presenting with Influenza-like Illness (ILI) or Severe Acute Respiratory Infections (SARI) in Senegal from 2012 to 2020. *Viruses*, 15(1), 20. <https://doi.org/10.3390/v15010020>
50. Gussow, A.B., Auslander, N., Faure, G., Wolf, Y.I., Zhang, F., & Koonin, E.V. (2020). Genomic determinants of pathogenicity in SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(26), 15193-15199. <https://doi.org/10.1073/pnas.2008176117>
51. Dhama, K., Patel, S. K., Sharun, K., Pathak, M., & Rodriguez-Morales, A.J. (2020). SARS-CoV-2 jumping the species barrier: Zoonotic lessons from SARS,

MERS and recent advances to combat this pandemic virus. *Travel medicine and infectious disease*, 37, 101830. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101830>

52. Ciotti, M., Ciccozzi, M., Terrinoni, A., Jiang, W.C., Wang, C.B., & Bernardini, S. (2020). The COVID-19 pandemic. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 57(6), 365-388. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1783198>

53. Boson, B., Legros, V., Zhou, B., Siret, E., Mathieu, C., Cosset, F. L., Lavillette, D., & Denolly, S. (2021). The SARS-CoV-2 envelope and membrane proteins modulate maturation and retention of the spike protein, allowing assembly of virus-like particles. *The Journal of biological chemistry*, 296, 100111. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.016175>

54. Ravi, V., Saxena, S., & Panda, P. S. (2022). Basic virology of SARS-CoV 2. *Indian journal of medical microbiology*, 40(2), 182-186. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2022.02.005>

55. Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Velesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281-292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>

56. Brant, A. C., Tian, W., Majerciak, V., Yang, W., & Zheng, Z.M. (2021). SARS-CoV-2: from its discovery to genome structure, transcription, and replication. *Cell & bioscience*, 11(1), 136. <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00643-z>

57. Sturrock, A., Zimmerman, E., Helms, M., Liou, T. G., & Paine, R., 3rd (2021). Hypoxia induces expression of angiotensin-converting enzyme II in alveolar epithelial cells: Implications for the pathogenesis of acute lung injury in COVID-19. *Physiological reports*, 9(9), e14854. <https://doi.org/10.14814/phy2.14854>

58. Chen, L., Li, X., Chen, M., Feng, Y., & Xiong, C. (2020). The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular research*, 116(6), 1097-1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>

59. Rabaan, A.A., Smajlović, S., Tombuloglu, H., Čordić, S., ... Al-Suhaimi, E. (2023). SARS-CoV-2 infection and multi-organ system damage: A review. *Biomolecules & biomedicine*, 23(1), 37-52. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2022.7762>

60. Gao, X., Zhang, S., Gou, J., Wen, Y., Fan, L., Zhou, J., Zhou, G., Xu, G., & Zhang, Z. (2022). Spike-mediated ACE2 down-regulation was involved in the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection. *The Journal of infection*, 85(4), 418-427. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.06.030>
61. Gao, X., Zhang, S., Gou, J., Wen, Y., Fan, L., Zhou, J., Zhou, G., Xu, G., & Zhang, Z. (2022). Spike-mediated ACE2 down-regulation was involved in the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection. *The Journal of infection*, 85(4), 418-427. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.06.030>
62. Bills, C. J., Xia, H., Chen, J. Y., Yeung, J., Kalveram, B. K., Walker, D., Xie, X., & Shi, P. Y. (2023). Mutations in SARS-CoV-2 variant nsp6 enhance type-I interferon antagonism. *Emerging microbes & infections*, 12(1), 2209208. <https://doi.org/10.1080/22221751.2023.2209208>
63. Jiahui Chen, Kaifu Gao, Rui Wang, Guo-Wei Wei et al. Prediction and mitigation of mutation threats to COVID-19 vaccines and antibody therapies. *Chem. Sci.*, 2021,12, 6929-6948. <https://doi.org/10.1039/D1SC01203G>
64. Tao, K., Tzou, P. L., Nouhin, J., Gupta, R. K., de Oliveira, T., Kosakovsky Pond, S. L., Fera, D., & Shafer, R. W. (2021). The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Nature reviews. Genetics*, 22(12), 757-773. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00408-x>
65. Bosco, S., Peng, A., Tuite, A.R., Simmons, A., & Fisman, D. N. (2025). Impact of adjustment for differential testing by age and sex on apparent epidemiology of SARS-CoV- 2 infection in Ontario, Canada. *BMC infectious diseases*, 25(1), 589. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-10968-6>
66. Fu, L., Wang, B., Yuan, T., Chen, X., ... Zou, H. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*, 80(6), 656-665. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041>
67. Ge, E., Li, Y., Wu, S., Candido, E., & Wei, X. (2021). Association of pre-existing comorbidities with mortality and disease severity among 167,500 individuals

- with COVID-19 in Canada: A population-based cohort study. *PloS one*, 16(10), e0258154. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258154>
68. Chudasama, Y.V., Zaccardi, F., Gillies, C. L., Razieh, C., & Khunti, K. (2021). Patterns of multimorbidity and risk of severe SARS-CoV-2 infection: an observational study in the U.K. *BMC infectious diseases*, 21(1), 908. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06600-y>
69. Xu, F., Xi, L., Tao, Y., Liu, J., Wang, D., Zhang, Z., Zhang, S., Gao, Q., & Zhai, Z. (2023). Risk factors for venous thromboembolism in patients with pneumonia in the pre-COVID-19 era: a meta-analysis and systematic review. *Journal of thoracic disease*, 15(12), 6697-6707. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-926>
70. Grillet, F., Behr, J., Calame, P., Aubry, S., & Delabrousse, E. (2020). Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology*, 296(3), E186-E188. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544>
71. Nazari, P., & Pozzilli, P. (2023). Type 2 diabetes and Covid-19: Lessons learnt, unanswered questions and hints for the future. *Diabetes research and clinical practice*, 204, 110896. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110896>
72. Thieulent, C.J., Balasuriya, U.B.R., Tseng, A., Crossland, N.A., Stephens, J.M., Dittmar, W., Staszkiwicz, J., Richt, J.A., & Carossino, M. (2025). Diabetes exacerbates SARS-CoV-2 replication through ineffective pulmonary interferon responses, delayed cell-mediated immunity, and disruption of leptin signaling. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 15, 1513687. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1513687>
73. Heshmati H. M. (2024). Interactions between COVID-19 infection and diabetes. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1306290. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1306290>
74. Zhang, J., Ma, Y., To, W. L., Chow, S., To Tang, H., Wong, H. K., Luo, J., Hoi Cheung, C., & Bian, Z. (2025). Impact of COVID-19 infection on mortality, diabetic complications and haematological parameters in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 15(3), e090986. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-090986>

75. Xu, S. W., Ilyas, I., & Weng, J. P. (2023). Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta pharmacologica Sinica*, 44(4), 695-709. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0>
76. Nappi, F., Nappi, P., Gambardella, I., & Avtaar Singh, S.S. (2022). Thromboembolic Disease and Cardiac Thrombotic Complication in COVID-19: A Systematic Review. *Metabolites*, 12(10), 889. <https://doi.org/10.3390/metabo12100889>
77. Evans C.E. (2022). Hypoxia-Inducible Factor Signaling in Inflammatory Lung Injury and Repair. *Cells*, 11(2), 183. <https://doi.org/10.3390/cells11020183>
78. Plášek, J., Gumulec, J., Máca, J., Škarda, J., Procházka, V., Grézl, T., & Václavík, J. (2022). COVID-19 associated coagulopathy: Mechanisms and host-directed treatment. *The American journal of the medical sciences*, 363(6), 465-475. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2021.10.012>
79. Ragnoli, B., Da Re, B., Galantino, A., Kette, S., Salotti, A., & Malerba, M. (2023). Interrelationship between COVID-19 and Coagulopathy: Pathophysiological and Clinical Evidence. *International journal of molecular sciences*, 24(10), 8945. <https://doi.org/10.3390/ijms24108945>
80. Lazzerini, P.E., Acampa, M., Laghi-Pasini, F., Bertolozzi, I., & Capecchi, P.L. (2020). Cardiac Arrest Risk During Acute Infections: Systemic Inflammation Directly Prolongs QTc Interval via Cytokine-Mediated Effects on Potassium Channel Expression. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 13(8), e008627. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008627>
81. Bhatla, A., Mayer, M.M., Adusumalli, S., Hyman, M.C., ... Deo, R. (2020). COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart rhythm*, 17(9), 1439-1444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.016>
82. Brogi, E., Marino, F., Bertini, P., Tavazzi, G., Corradi, F., & Forfori, F. (2022). Cardiac complications in patients with COVID-19: a systematic review. *Journal of anesthesia, analgesia and critical care*, 2(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s44158-022-00046-7>

83. Goshua, G., Pine, A.B., Meizlish, M.L., Chang, C.H., ... Lee, A. I. (2020). Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet. Haematology*, 7(8), e575-e582. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7)
84. Marietta, M., Coluccio, V., Cordella, S., & Luppi, M. (2025). Impact of viral infections on hemostatic system. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 10.1055/a-2601-9302. Advance online publication. <https://doi.org/10.1055/a-2601-9302>
85. Nguyen, H., Nguyen, M., & Olenik, A. (2023). Immune Thrombocytopenic Purpura Following COVID-19 Infection: A Case Report and Literature Review. *Cureus*, 15(5), e39342. <https://doi.org/10.7759/cureus.39342>
86. Zhang, S., Asquith, B., Szydlo, R., Tregoning, J. S., & Pollock, K. M. (2021). Peripheral T cell lymphopenia in COVID-19: potential mechanisms and impact. *Immunotherapy advances*, 1(1), ltab015. <https://doi.org/10.1093/immadv/ltab015>
87. Chau, A.S., Weber, A.G., Maria, N.I., Narain, S., Liu, A., Hajizadeh, N., Malhotra, P., Bloom, O., Marder, G., & Kaplan, B. (2021). The Longitudinal Immune Response to Coronavirus Disease 2019: Chasing the Cytokine Storm. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 73(1), 23-35. <https://doi.org/10.1002/art.41526>
88. Canny, S.P., Stanaway, I.B., Holton, S.E., Mitchem, M., O'Rourke, A.R., & Hamerman, J. A. (2024). Identification of biomarkers for COVID-19 associated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *bioRxiv: the preprint server for biology*, 2024.08.13.607855. <https://doi.org/10.1101/2024.08.13.607855>
89. Erdem, S., Ekinici, S.S., Özbalak, M. (2025). Impact of COVID-19 on Hematologic Disorders: Clinical Insights and Challenges. *Istanbul Medical Journal*, 26(1), 22-26. doi:10.4274/imj.galenos.2024.17092.
90. Ehsani S. (2020). COVID-19 and iron dysregulation: distant sequence similarity between hepcidin and the novel coronavirus spike glycoprotein. *Biology direct*, 15(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s13062-020-00275-2>
91. Crooks, C.J., West, J., Morling, J.R., Simmonds, M., & Fogarty, A.W. (2023). Anaemia of acute inflammation: a higher acute systemic inflammatory response is associated with a larger decrease in blood haemoglobin levels in patients

- with COVID-19 infection. *Clinical medicine* (London, England), 23(3), 201-205. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2022-0436>
92. Bergamaschi, G., Borrelli de Andreis, F., Aronico, N., Lenti, M. V., ... Internal Medicine Covid-19 Collaborators (2021). Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance. *Clinical and experimental medicine*, 21(2), 239-246. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00679-4>
93. Shah, M., Parikh, M., Patel, S., Kute, V., Bhende, P., Ganjiwale, J., Yajnik, K., Shah, U., Mannari, J., & Vaishnav, B. (2023). COVID-19: Clinical Course and Outcome of hospitalized Hemodialysis Patients: Single-center Experience. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 71(3), 11-12. <https://doi.org/10.5005/japi-11001-0199>
94. Chaudhary, M.H., Yennam, A.K., Bojanki, N.L.S.V.A., Dela Cruz, A.N.G., Chaudhary, N.K., Kinha, H., & Annepu, Y.R. (2023). Autoimmune Hemolytic Anemia Secondary to COVID-19 Vaccine: A Case Report. *Cureus*, 15(10), e46678. <https://doi.org/10.7759/cureus.46678>
95. Lechuga, G.C., Morel, C.M., & De-Simone, S.G. (2023). Hematological alterations associated with long COVID-19. *Frontiers in physiology*, 14, 1203472. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1203472>
96. Public Health Surveillance for COVID-19 – Case Definitions <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/360579/WHO-2019-nCoV-Surveillance-Case-Definition-2022.1-eng.pdf>
97. Наказ МОЗ України від 02.04.2020 № 762 «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» режим доступу <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-2042020-762-pro-zatverdzhennja-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>
98. de Las Cuevas Allende, R., Díaz de Entresotos, L., & Conde Díez, S. (2021). Anaemia of chronic diseases: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Anemia de las enfermedades crónicas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Medicina clinica*, 156(5), 235-242. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.07.035>

99. Xu, Y., Evans, M., Mazhar, F., Ärnlov, J., Cockburn, E., Barany, P., & Carrero, J. J. (2023). Poor recognition and undertreatment of anemia in patients with chronic kidney disease managed in primary care. *Journal of internal medicine*, 294(5), 628-639. <https://doi.org/10.1111/joim.13702>
100. Bianchi, V. E., & von Haehling, S. (2024). The treatment of chronic anemia in heart failure: a global approach. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 113(8), 1117-1136. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02275-4>