

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH SEVERE AND CRITICAL COVID-19

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

bodnar.vadym@gmail.com

The COVID-19 pandemic has caused a significant increase in hospitalizations and deaths, primarily due to pneumonia with multiorgan involvement; however, despite the vaccines and treatments developed, the number of patients with COVID-19 remains high, resulting in a high incidence of severe illness and death. This may also be due to the emergence of new variants of SARS-CoV-2 due to the constant mutation of the virus. The study aimed to characterize the clinical course of severe COVID-19 and identify prognostic markers of disease progression to death.

This retrospective study was based on data from 552 patients diagnosed with "acute respiratory disease COVID-19" who had a severe/critical course and were treated in the intensive care unit. Demographic, epidemiological, clinical and laboratory characteristics, as well as risk factors at the time of hospitalization were analyzed. Patients with a fatal outcome had a longer period from the first manifestation of the disease to hospitalization in the Department of Reanimation and Intensive Care, more often had dyspnea and dizziness, required invasive mechanical ventilation, and more often had indications for oxygen supply of more than 5 liters. In addition, patients who died from COVID-19 were more likely to suffer from cardiovascular diseases, including grade II hypertension, coronary heart disease and diffuse atherosclerosis, obesity, and solid organ malignancies; they had lower platelet and lymphocyte counts, higher LDH and creatinine values, and more pronounced signs of hypercoagulability.

This study has demonstrated some features of COVID-19 that should be considered to predict the possible progression of the disease to death.

Key words: acute respiratory disease COVID-19, severe/critical course, risk factors.

Connection of the publication with planned research works.

The article is a fragment of a research work financed by the Ministry of Health of Ukraine at the expense of the state budget and entitled: "Genetic variants and their potential connection with COVID-19 among the population of Ukraine" (state registration number 0121U107440).

Introduction.

With its emergence, the pandemic of the disease COVID-19, caused by the new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), caused a significant increase in the number of hospitalizations and deaths, primarily due to pneumonia with multiorgan involvement [1, 2, 3, 4]. More and more vaccines against COVID-19 and new treatments are being developed worldwide [5, 6, 7, 8]. However, the number of patients with COVID-19 remains high, leading to a high death rate. Another challenge for the global healthcare system may be the emergence of new SARS-CoV-2 variants associated with the constant mutation of the virus [9, 10]. So far, the World Health Organization has identified the following variants of SARS-CoV-2: alpha, beta, gamma, delta, epsilon, eta, iota, kappa, mu, zeta, and omicron, and is now closely monitoring all omicron sublines [11, 12]. The global risk associated with new variants of SARS-CoV-2, in the context of the COVID-19 pandemic and the displacement of large numbers of people due to the full-scale war in Ukraine, is determined to be very high [13].

Therefore, a retrospective analysis of the characteristics and prognostic signs of progression to a more severe/fatal course of the disease is essential and will lay the foundation for a better understanding of the principles of diagnostic and therapeutic tactics of COVID-19 with the emergence of new mutant strains of SARS-CoV-2.

The aim of the study.

To characterize the clinical course of severe forms of COVID-19 and to determine prognostic markers of disease progression to death.

Object and research methods.

This was a retrospective study conducted based on the data of 552 patients with a diagnosis of "Acute respiratory disease COVID-19" confirmed by the PCR method, who had a severe/critical course and were treated at the Department of Reanimation and Intensive Care of the Municipal enterprise "Poltava Regional Clinical Infectious Disease Hospital of Poltava Regional Council" from April 2020 to September 2022. We analyzed demographic, epidemiological, clinical and laboratory characteristics and risk factors at the time of hospital admission. Information about concomitant diseases was obtained from available medical documentation and personally from each patient or their relatives.

This study was approved by the Ethics and Bioethics Committee of the Municipal enterprise "Poltava Regional Clinical Infectious Disease Hospital of Poltava Regional Council". Before conducting any diagnostic procedures and prescribing treatment, we obtained written informed consent from each patient or their family members.

The severity of the disease was classified as follows: asymptomatic or presymptomatic, mild, moderate, severe, and critical course based on previously published guidelines and protocols for the diagnosis and treatment of COVID-19 [14].

Patients were divided into two groups for comparison: a group of patients who survived and a group of patients who died. Medians with interquartile ranges were reported for continuous variables and frequencies (%) for categorical variables for each group. For the analysis of continuous variables, we used the Student's T-test (with a normal distribution of values) and the

Mann-Whitney U-test (in cases where the distribution of values did not correspond to the normal), and for the assessment of categorical variables - Fisher's exact test. Two-sided values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. All statistical analyzes were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 17.0.

Research results and their discussion.

We analyzed the data of 552 patients with COVID-19 with a severe and critical course of the disease who were treated in the Department of Reanimation and Intensive Care (mean age 66.68 [median - 68, min - 17, max - 93] years, women - 312 (56.5%), men - 240 (43.5%)). It was established that COVID-19 had a typical course in most patients, while the leading syndromes were the following: respiratory (dry cough, shortness of breath), intoxication (pronounced weakness, decreased appetite, headache), fever (mainly up to 38°C). Of the 552 patients whose data were analyzed in this study, 174 patients survived and 378 patients died.

Demographic characteristics, leading symptoms, comorbidities, and basic laboratory data of the patients at the time of hospitalization, depending on the fatal/non-fatal outcome of the disease, are shown in tables 1, 2, and 3.

The analysis of demographic characteristics showed no significant difference between the groups by gender. The representation of both sexes in the groups was almost equal (see table 1). At the same time, the age of deceased patients was significantly higher (median 70.5 years, interquartile range 63-78 years, against 62 (54-70) years in the group of surviving patients ($p=0.000$). The duration of the period from the onset of the disease to hospitalization was the same in both groups - 8 (6-11) days, while the period from the onset of the disease to hospitalization in DRIC was significantly longer in the group of deceased patients - 13 (9-18) days against 11 (8-15) days in the group surviving patients ($p=0.000$).

The evaluation of clinical data showed that the disease had a typical course in most patients of both groups, while the leading syndromes were the following: respiratory syndrome (cough, shortness of breath), intoxication syndrome (pronounced weakness, decreased appetite, headache), fever (in most 38°C). Some pa-

tients experienced myalgia and arthralgia, loss (and/or distortion) of smell and taste, dyspeptic disorders (nausea, vomiting, diarrhea). A small number of patients had reactive mental disorders (excitation, depression, anxiety, insomnia, hallucinations (see table 1).

Almost all clinical symptoms and syndromes were reported equally frequently between groups. However, patients who died had significantly more dyspnea ($n=332$ (87.8%) vs $n=131$ (75.3%) patients who survived,

Table 1 – Demographic and clinical characteristics of patients depending on the outcome of the disease

	Surviving patients (n=174)	Patients who died (n=378)	Indication p
Sex, n (%):			
men	71 (40,8)	169 (44,7)	-
women	103 (59,2)	209 (55,3)	-
Age, years, median (IR)	62 (54-70)	70,5 (63-78)	0,000
Weight, kg, median (IR)	85 (71,75-100,00)	87 (78,00-100,00)	0,168
Period from the onset of the disease to hospitalization, days, median (IR)	8 (6-11)	8 (6-11)	0,795
The period from the onset of the disease to hospitalization in the DRIC, days, median (IR)	11 (8-15)	8 (6-11)	0,000
Length of stay in DRIC, days, median (IR)	7 (3,5-12)	5 (2-10)	0,007
The need for non-invasive IMV, cases (%)	120 (69,0)	304 (80,4)	0,003
Need for invasive IMV, cases (%)	8 (4,6)	272 (72,0)	0,000
Oxygen demand more than 5 L, cases (%)	134 (77,0)	315 (83,3)	0,077
Symptoms and syndromes, cases (%)			
weakness	161 (92,5)	352 (93,1)	0,801
decreased appetite	36 (20,7)	100 (26,5)	0,144
headache	25 (14,4)	43 (11,4)	0,320
myalgia	6 (3,4)	17 (4,5)	0,567
arthralgia	5 (2,9)	11 (2,9)	0,981
temperature 37-38°C	71 (40,8)	149 (39,4)	0,757
temperature 38-39°C	43 (24,7)	87 (23,0)	0,662
temperature over 39°C	3 (1,7)	4 (1,1)	0,516
loss of taste	5 (2,9)	8 (2,1)	0,586
loss of smell	4 (2,3)	8 (2,1)	0,891
sore throat	4 (2,3)	6 (1,6)	0,560
dry cough	101 (58,0)	253 (66,9)	0,043
wet cough	19 (10,9)	37 (9,8)	0,683
nasal congestion	2 (1,1)	1 (0,3)	0,189
rhinorrhea	1 (0,6)	0 (0)	0,140
chest pain	4 (2,3)	12 (3,2)	0,569
sputum with blood	4 (2,3)	8 (2,1)	0,891
shortness of breath	131 (75,3)	332 (87,8)	0,000
dizziness	19 (10,9)	73 (19,3)	0,014
insomnia	0 (0)	4 (1,1)	0,173
hallucinations	0 (0)	1 (0,3)	0,497
excitation	2 (1,1)	4 (1,1)	0,923
depression	0 (0)	5 (1,3)	0,128
anxiety	1 (0,6)	3 (0,8)	0,778
nausea	15 (8,6)	24 (6,3)	0,333
vomiting	7 (4,0)	9 (2,4)	0,285
diarrhea	9 (5,2)	13 (3,4)	0,333
hepatomegaly	3 (1,7)	4 (1,1)	0,516

Notes to tables 1-3: DRIC - intensive care unit, IR - interquartile range, ventilator - artificial lung ventilation, GIT - gastrointestinal tract, CVS - cardiovascular system, NS - nervous system, ALT - alanine aminotransferase, AST - aspartate aminotransferase, LDH - lactate dehydrogenase, CRP - C-reactive protein.

Table 2 – Associated pathology in patients depending on the outcome of the disease

	Surviving patients (n=174)	Patients who died (n=378)	Indication p
Associated pathology, cases (%)			
Respiratory diseases, in general	11 (6,3)	19 (5,0)	0,533
chronic bronchitis	6 (3,4)	7 (1,9)	0,250
chronic obstructive pulmonary disease	5 (2,9)	10 (2,6)	0,878
bronchial asthma	1 (0,6)	3 (0,8)	0,778
Diseases of the gastrointestinal tract, in general	46 (26,4)	72 (19,0)	0,049
non-alcoholic steatohepatitis	8 (4,6)	15 (4,0)	0,731
chronic calculous cholecystitis	7 (4,0)	7 (1,9)	0,132
chronic non-calculous cholecystitis	9 (5,2)	11 (2,9)	0,186
chronic pancreatitis	13 (7,5)	32 (8,5)	0,692
chronic gastritis	9 (5,2)	15 (4,0)	0,519
reactive hepatitis	5 (2,9)	4 (1,1)	0,118
chronic gastroduodenitis	3 (1,7)	2 (0,5)	0,169
gastric ulcer	5 (2,9)	4 (1,1)	0,118
duodenal ulcer	7 (4,0)	7 (1,9)	0,132
chronic colitis	2 (1,1)	1 (0,3)	0,189
gallstone disease	17 (9,8)	15 (4,0)	0,007
autoimmune hepatitis	3 (1,7)	2 (0,5)	0,169
Kidney disease, in general	24 (13,8)	46 (12,2)	0,594
chronic kidney disease	13 (7,5)	32 (8,5)	0,692
chronic pyelonephritis	3 (1,7)	7 (1,9)	0,917
chronic glomerulonephritis	1 (0,6)	1 (0,6)	0,573
urolithiasis	10 (5,7)	9 (2,4)	0,044
Diseases of the cardiovascular system, in general	125 (71,8)	341 (90,2)	0,000
hypertensive disease I st.	23 (13,2)	16 (4,2)	0,000
hypertensive disease II st.	81 (46,6)	233 (61,6)	0,001
hypertensive disease III st.	38 (21,8)	71 (18,8)	0,402
coronary heart disease	108 (62,1)	314 (83,1)	0,000
diffuse cardiosclerosis	97 (55,7)	272 (72,0)	0,000
angina pectoris	31 (17,8)	31 (8,2)	0,001
Diseases of NS, in general	37 (21,3)	59 (15,6)	0,103
dyscirculatory encephalopathy	32 (18,4)	34 (9,0)	0,002
polyneuropathy	2 (1,1)	1 (0,3)	0,189
acute violation of cerebral blood circulation in the anamnesis	19 (10,9)	27 (7,1)	0,136
Diseases of the endocrine system, in general	65 (37,4)	176 (46,6)	0,043
autoimmune thyroiditis	16 (9,2)	7 (1,9)	0,000
adiposity	65 (37,4)	176 (46,6)	0,043
diabetes I	4 (2,3)	10 (2,6)	0,810
diabetes II	36 (20,7)	88 (23,3)	0,498
diffuse goiter	3 (1,7)	11 (2,9)	0,410
euthyroidism	0 (0)	3 (0,8)	0,239
Malignant hematological diseases, in general	5 (2,9)	6 (1,6)	0,315
chronic lymphocytic leukemia	2 (1,1)	6 (1,6)	0,689
chronic myeloid leukemia	1 (0,6)	0 (0)	0,140
lymphoma	2 (1,1)	0 (0)	0,037
Malignant solid tumors, in general	1 (0,6)	18 (4,8)	0,012
malignant tumors of the gastrointestinal tract	1 (0,6)	7 (1,9)	0,246
malignant tumors of the nervous system	0 (0)	3 (0,8)	0,239
malignant tumors of the genitourinary system	1 (0,6)	12 (3,2)	0,061

p=0.000) and dizziness (n=19 (10.9%)) vs n=73 (19.3%) surviving patients, p=0.033). The majority of patients in both groups required mechanical ventilation. Patients who subsequently died were significantly more likely to require invasive IMV (n=272 (72.0%) vs n=8 (4.6%) of patients who survived, p=0.000). Also, patients who died during life more often indicated providing oxygen with a volume of more than 5 L with a tendency to statistical significance (n=315 (83.3%) vs n=134 (77.0%) of patients who survived, p=0.077).

As for concomitant pathology, the patients of both groups most often suffered from chronic diseases of the cardiovascular system, gastrointestinal tract, endocrine system, nervous system, kidneys, and respiratory organs. A small number of patients had malignancies of solid organs and blood (**see table 2**). As shown in **table 2**, a significant difference between groups was noted for the following pathological conditions. Patients who died significantly more often had diseases of the cardiovascular system, in particular, hypertensive disease of the II stage (n=233 (61.6%) vs n=81 (46.6%) of patients who survived, p=0.001), ischemic heart disease (n=314 (83.1%) vs n=108 (62.1%) of surviving patients, p=0.000), diffuse cardiosclerosis (n=272 (72.0%) vs n=97 (55.7%) of surviving patients, p=0.000). In contrast, stage I hypertension was significantly more frequently reported in surviving patients (n=23 (13.2%) vs n=16 (4.2%) deceased patients, p=0.000). In the context of diseases of the endocrine system, deceased patients were significantly more likely to suffer from obesity (n=176 (46.6%) vs n=65 (37.4%) of surviving patients, p=0.043). At the same time, autoimmune thyroiditis was more frequently reported in surviving patients (n=16 (9.2%) vs n=7 (1.9%) deceased patients, p=0.000). Patients who died were more likely to have solid organ malignancies (n=18 (4.8%) vs n=1 (0.6%) patient who survived, p=0.012). These neoplasms were most often represented by cancerous pathologies of the organs of the genitourinary system, GIT and NS (**see table 2**). Interestingly, chronic diseases of the gastrointestinal tract as a whole were significantly more often reported in patients who survived (n=46 (26.4%) vs n=72 (19.0%) of deceased patients, p=0.049), while these diseases were most often represented by gallstone disease, chronic pancreatitis, non-alcoholic steatohepatitis, chronic gastritis, etc. and their combinations (**see table 2**). Concomitant chronic diseases of other organs and systems were reported without significant difference between groups.

Regarding the results of laboratory tests on the day of admission to the hospital (see table 3), the following parameters had a significant difference between the groups. Evaluation of quantitative parameters showed that patients with a fatal outcome had higher values of LDH (1071.95 (703.35-1586.00) U/L vs 866.4 (632.35-1167.27) U/L for surviving patients, $p=0.023$), higher creatinine values (113.65 (96.00-140.96) $\mu\text{mol/L}$ vs 99.30 (87.08-119.92) $\mu\text{mol/L}$ for surviving patients, $p=0.000$), lower platelet count (195.5 (162-237) $\times 10^9/\text{L}$ vs 5 (179-238) $\times 10^9/\text{L}$ for surviving patients, $p=0.024$), lower number of lymphocytes (8.00 (5.00-12.00)% vs 10.00 (6.00-14.00)% for patients who survived, $p=0.017$), shorter prothrombin time (13.00 (11.15-15.00) sec vs 13.00 (12.00-15.00) sec for patients who survived, $p=0.031$), shorter activated partial thromboplastin time (30.00 (26.00-37.00) sec vs 33.00 (29.00-38.50) sec for patients who survived, $p=0.04$).

Assessment of qualitative indicators confirmed that patients with a fatal outcome more often had elevated creatinine levels ($n=256$ (67.7%) vs $n=82$ (47.1%) in surviving patients, $p=0.000$), thrombocytopenia ($n=139$ (36.8%) vs, 4%) in surviving patients, $p=0.017$), shortened prothrombin time ($n=83$ (22.0%) vs $n=23$ (13.2%) in surviving patients, $p=0.015$), and activated partial thromboplastin time ($n=73$ (19.3%) vs $n=19$ (10.9%), $p=0.014$). In addition, elevated AST was more commonly reported in patients who died ($n=251$ (66.4%) vs $n=100$ (57.5%) of surviving patients, $p=0.043$).

In this single-center retrospective study, we analyzed the demographic, epidemiologic characteristics, clinical signs, and laboratory data of patients with COVID-19 according to disease outcome and demonstrated that patients with fatal outcome had a longer period from

Table 3 – Results of laboratory tests in patients depending on the outcome of the disease

	Surviving patients (n=174)	Patients who died (n=378)	Indication p
Laboratory data			
Erythrocytes, $\times 10^{12}/\text{L}$, median (IR)	4,54 (4,18-4,90)	4,43 (4,08-4,86)	0,259
Hemoglobin, g/L, median (IR)	134 (123-144,25)	132 (118-143)	0,126
Leukocytes, $\times 10^9/\text{L}$, median (IR)	6,90 (4,73-8,83)	6,95 (4,89-10,00)	0,136
Lymphocytes, %, median (IR)	10 (6-14)	8 (5-12)	0,017
Monocytes, %, median (IR)	6 (4-8)	5 (3-8)	0,156
Platelets, $\times 10^9/\text{L}$, median (IR)	204,50 (179,00-238,00)	195,5 (162,00-237,00)	0,024
Leukocytosis, cases (%)	42 (24,1)	120 (31,7)	0,068
Leukopenia, cases (%)	21 (12,1)	56 (14,8)	0,387
Anemia, cases (%)	39 (22,4)	103 (27,2)	0,227
Thrombocytosis, cases (%)	13 (7,5)	21 (5,6)	0,384
Thrombopenia, cases (%)	46 (26,4)	139 (36,8)	0,017
Lymphopenia, cases (%)	148 (85,1)	334 (88,4)	0,279
Lymphocytosis, cases (%)	2 (1,1)	8 (2,1)	0,429
Monocytosis, cases (%)	14 (8,0)	36 (9,5)	0,574
Monopenia, cases (%)	23 (13,2)	62 (16,4)	0,336
Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$, median (IR)	11,80 (10,60-15,00); n=151	11,60 (10,30-13,65); n=357	0,468
AlAt, units/L, median (IR)	32,55 (23,00-58,52)	35,35 (24,07-55,77)	0,709
AsAt, units/L, median (IR)	47,20 (32,4-72,75)	52,80 (36,00-77,52)	0,152
LDH, g/L, median (IR)	866,40 (632,35-1167,27); n=56	1071,95 (703,35-1586); n=92	0,023
Glucose, mmol/L, median (IR)	5,40 (4,40-7,70); n=125	5,80 (4,60-8,12); n=278	0,171
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$, median (IR)	99,30 (87,08-119,92)	113,65 (96,00-140,96)	0,000
CRP, g/L median (IR)	24 (12-48); n=91	24 (12-48); n=178	0,270
D-dimer, ng/ml, median (IR)	2,22 (1,26-9,21); n=29	1,98 (0,84-7,50); n=103	0,419
Fibrinogen, g/L, median (IR)	5,55 (4,21-6,88)	5,73 (4,44-7,23)	0,104
Prothrombin time, sec, median (IR)	13 (12-15)	13 (11,15-15,00)	0,031
Prothrombin index, % median (IR)	100 (88-108)	96 (81,85-107)	0,005
Active partial thromboplastin time, sec, median (IR)	33 (29-38,5)	30 (26-37)	0,04
Bilirubin elevation, cases (%)	11 (7,3); n=151	26 (7,3); n=357	0,808
Increased ALT, cases (%)	65 (37,4)	154 (40,4)	0,450
Increase in AST, cases (%)	100 (57,5)	251 (66,4)	0,043
Increased LDH, cases (%)	55 (98,2); n=56	90 (97,8); n=92	0,531
Increased creatinine, cases (%)	82 (47,1)	256 (67,7)	0,000
Increased CRP, cases (%)	90 (98,9); n=91	175 (98,3); n=178	0,236
Hyperglycemia, cases (%)	54 (43,2); n=125	128 (46,0); n=278	0,511
Hypofibrinogenemia, cases (%)	3 (1,7)	3 (0,8)	0,327
Hyperfibrinogenemia, cases (%)	133 (77,3)	299 (79,9)	0,481
Prothrombin time shortening, cases (%)	23 (13,2)	83 (21,9);	0,015
Prolongation of prothrombin time, cases (%)	35 (20,1)	74 (19,6)	0,883
Decrease in prothrombin index, cases (%)	38 (21,8)	93 (24,6)	0,478
Increase in prothrombin index, cases (%)	25 (14,4)	42 (11,1)	0,276
Shortening of active partial thromboplastin time, cases (%)	19 (10,9)	73 (19,3)	0,014
Prolongation of active partial thromboplastin time, cases (%)	37 (21,4)	65 (17,2)	0,253

the first symptoms of the disease to hospitalization in the DRIC, were more likely to have dyspnea and dizziness, required invasive mechanical ventilation, and were more likely to have indications for oxygen supply of more than 5 liters.

In addition, patients who died from COVID-19 were more likely to suffer from cardiovascular diseases, including grade II hypertension, coronary heart disease

and diffuse cardiosclerosis, obesity, and solid organ malignancies; they had lower platelet and lymphocyte counts, higher LDH and creatinine values, and more pronounced signs of hypercoagulability.

Conclusions.

This study has demonstrated some features of COVID-19 that should be taken into account to predict the possible progression of the disease to death: severe dyspnea, cardiovascular disease (stage II hypertension, coronary heart disease, diffuse cardiosclerosis), obesity, solid organ malignancies, thrombocytopenia, lympho-

penia, leukocytosis, elevated levels of LDH, creatinine, and signs of hypercoagulability. Also, one of the most important factors in preventing the progression of COVID-19 to death is timely hospitalization in the DRIC and early initiation of appropriate medical treatment.

Prospects for further research.

Further analysis of clinical and laboratory biomarkers of COVID-19 will be important for a better understanding of the principles of diagnostic and therapeutic tactics in the event of the emergence of new mutant strains of SARS-CoV-2.

DOI 10.29254/2077-4214-2023-3-170-184-194

УДК 616.98:578.834-036.17-05

Боднар В. А., Коваль Т. І., Котелевська Т. М., Марченко О. Г.,

Прийменко Н. О., Сизова Л. М., Ізюмська О. М.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКИМ ТА КРИТИЧНИМ ПЕРЕБІГОМ COVID-19

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

bodnar.vadym@gmail.com

Пандемія захворювання COVID-19 спричинила значне збільшення кількості випадків госпіталізацій та смертей, зумовлених насамперед пневмонією з поліорганичним ураженням; однак, незважаючи на розроблені вакцини та методи лікування, кількість пацієнтів із COVID-19 залишається все ще високою, зумовлюючи високу частоту тяжкого перебігу та смертей. Це може бути також пов'язано з появою нових варіантів SARS-CoV-2 через постійну мутацію вірусу. Мета дослідження - охарактеризувати клінічний перебіг тяжких форм COVID-19 та визначити прогностичні маркери прогресування захворювання до смертельного наслідку. Це було ретроспективне дослідження, проведене на основі даних 552 пацієнтів з діагнозом «Гостра респіраторна хвороба COVID-19», які мали важкий/критичний перебіг та отримували лікування у відділенні інтенсивної терапії. Аналізувалися демографічні, епідеміологічні, клініко-лабораторні характеристики, а також фактори ризику на момент госпіталізації. Пацієнти зі смертельним наслідком мали довший період від перших проявів захворювання до госпіталізації в ВРІТ, частіше мали задишку та запаморочення, потребували проведення інвазивної ШВЛ та частіше мали показання до забезпечення киснем об'ємом більше 5 л. Крім того, пацієнти, які померли від COVID-19, частіше страждали на захворювання серцево-судинної системи, зокрема гіпертонічну хворобу II ступеню, ішемічну хворобу серця та дифузний кардіосклероз, ожиріння, зловиякісні захворювання солідних органів; мали меншу кількість тромбоцитів та лімфоцитів, вищі значення ЛДГ та креатиніну, а також більш виражені ознаки гіперкоагуляції.

Це дослідження продемонструвало деякі особливості перебігу COVID-19, які слід враховувати для прогнозування можливого прогресування хвороби до летального наслідку.

Ключові слова: гостра респіраторна хвороба COVID-19, важкий/критичний перебіг, фактори ризику.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи, яка фінансується Міністерством охорони здоров'я України за рахунок державного бюджету та має назву: «Генетичні варіанти та їх потенційний зв'язок з COVID-19 серед населення України» (номер державної реєстрації 0121U107440).

Вступ.

Зі своєю появою пандемія захворювання COVID-19, викликаного новим коронавірусом 2 важкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2), спричинила значне збільшення кількості випадків госпіталізацій та смертей, зумовлених насамперед пневмонією з поліорганичним ураженням [1, 2, 3, 4]. У всьому світі розробляється все більше вакцин проти COVID-19 та нових методів лікування [5, 6, 7, 8]. Однак кількість пацієнтів із COVID-19 залишається все ще високою, зумовлюючи високу частоту смертей. Черговим викликом для світової системи охоро-

ни здоров'я може стати поява нових варіантів SARS-CoV-2, пов'язана з постійною мутацією вірусу [9, 10]. Натепер Всесвітня організація охорони здоров'я ідентифікувала наступні варіанти SARS-CoV-2: альфа, бета, гамма, дельта, епсілон, ета, лота, каппа, мю, дзета та омікрон та уважно стежить зараз за всіма підлініями омікрон [11, 12]. Глобальний ризик, пов'язаний з новими варіантами SARS-CoV-2, у контексті пандемії COVID-19 і переміщення великої кількості людей унаслідок повномасштабної війни в Україні, визначений як дуже високий [13].

Тому, ретроспективний аналіз характеристик та прогностичних ознак прогресування до більш важкого/фатального перебігу захворювання має важливе значення та закладе основу для кращого розуміння принципів діагностичної та лікувальної тактики COVID-19 з появою нових мутантних штамів SARS-CoV-2.

Мета дослідження.

Охарактеризувати клінічний перебіг тяжких форм COVID-19 та визначити прогностичні маркери прогресування захворювання до смертельного наслідку.

Об'єкт і методи дослідження.

Це було ретроспективне дослідження, проведене на основі даних 552 пацієнтів з підтвердженням методом ПЛР діагнозом «Гостра респіраторна хвороба COVID-19», які мали важкий/критичний перебіг та отримували лікування у відділенні інтенсивної терапії Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня Полтавської обласної ради» з квітня 2020 року по вересень 2022 року. Ми аналізували демографічні, епідеміологічні, клініко-лабораторні характеристики, а також фактори ризику на момент госпіталізації у лікарню. Інформацію про супутні захворювання отримували з наявної медичної документації, а також особисто від кожного пацієнта або його родичів.

Це дослідження було схвалено Комітетом з етичних питань та Біоетики Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня Полтавської обласної ради». Перед проведенням будь-яких діагностичних процедур та призначення лікування від кожного пацієнта або членів його родини ми отримували письмову інформовану згоду.

Ступінь тяжкості захворювання був класифікований наступним чином: безсимптомний або передсимптомний, легкий, помірний, важкий та критичний перебіг на основі раніше опублікованих рекомендацій та протоколів щодо діагностики та лікування COVID-19 [14].

Пацієнти були розділені на дві групи для порівняння: група пацієнтів, що вижили, та група пацієнтів, що померли. Для кожної групи повідомлялося про медіани з міжквартильним розмахом – для безперервних змінних і частоти (%) – для категоріальних змінних. Для аналізу безперервних змінних ми використовували Т-критерій Стюдента (при нормальному розподілі величин) і U-критерій Манна-Уїтні (у випадках, якщо розподіл величин не відповідав нормальному), а для оцінки категоріальних змінних – точний критерій Фішера. Двосторонні значення $p < 0,05$ вважалися статистично значимими. Усі статистичні аналізи проводилися за допомогою IBM SPSS Statistics for Windows, версії 17.0.

Таблиця 1 – Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів залежно від наслідку хвороби

	Пацієнти, що вижили (n=174)	Пацієнти, що померли (n=378)	Значення р
Стать, n (%):			
чоловіки	71 (40,8)	169 (44,7)	-
жінки	103 (59,2)	209 (55,3)	-
Вік, роки., медіана (МКР)	62 (54-70)	70,5 (63-78)	0,000
Вага, кг, медіана (МКР)	85 (71,75-100,00)	87 (78,00-100,00)	0,168
Період від початку захворювання до госпіталізації, дні, медіана (МКР)	8 (6-11)	8 (6-11)	0,795
Період від початку захворювання до госпіталізації у ВРІТ, дні, медіана (МКР)	11 (8-15)	8 (6-11)	0,000
Тривалість перебування у ВРІТ, дні, медіана (МКР)	7 (3,5-12)	5 (2-10)	0,007
Потреба в неінвазивній ШВЛ, випадки (%)	120 (69,0)	304 (80,4)	0,003
Потреба в інвазивній ШВЛ, випадки (%)	8 (4,6)	272 (72,0)	0,000
Потреба в кисні більше 5 л, випадки (%)	134 (77,0)	315 (83,3)	0,077
Симптоми і синдроми, випадки (%)			
слабкість	161 (92,5)	352 (93,1)	0,801
зниження апетиту	36 (20,7)	100 (26,5)	0,144
головний біль	25 (14,4)	43 (11,4)	0,320
міалгія	6 (3,4)	17 (4,5)	0,567
артралгія	5 (2,9)	11 (2,9)	0,981
температура 37-38°C	71 (40,8)	149 (39,4)	0,757
температура 38-39°C	43 (24,7)	87 (23,0)	0,662
температура більше 39°C	3 (1,7)	4 (1,1)	0,516
втрата смаку	5 (2,9)	8 (2,1)	0,586
втрата нюху	4 (2,3)	8 (2,1)	0,891
біль у голі	4 (2,3)	6 (1,6)	0,560
кашель сухий	101 (58,0)	253 (66,9)	0,043
кашель вологий	19 (10,9)	37 (9,8)	0,683
закладення носу	2 (1,1)	1 (0,3)	0,189
ринорея	1 (0,6)	0 (0)	0,140
загрудинний біль	4 (2,3)	12 (3,2)	0,569
харкотиння з кровю	4 (2,3)	8 (2,1)	0,891
задишка	131 (75,3)	332 (87,8)	0,000
запаморочення	19 (10,9)	73 (19,3)	0,014
безсоння	0 (0)	4 (1,1)	0,173
галюцинації	0 (0)	1 (0,3)	0,497
збудження	2 (1,1)	4 (1,1)	0,923
депресія	0 (0)	5 (1,3)	0,128
тривога	1 (0,6)	3 (0,8)	0,778
нудота	15 (8,6)	24 (6,3)	0,333
блювання	7 (4,0)	9 (2,4)	0,285
діарея	9 (5,2)	13 (3,4)	0,333
гепатомегалія	3 (1,7)	4 (1,1)	0,516

Примітки до таблиць 1-3: ВРІТ – відділення реанімації та інтенсивної терапії, МКР – міжквартильний розмах, ШВЛ – штучна вентиляція легень, ШКТ – шлунково-кишковий тракт, ССС – серцево-судинна система, НС – нервова система, АЛАТ – аланінамінотрансфераза, АсАТ – аспаратамінотрансфераза, ЛДГ – лактатдегідрогеназа, СРБ – С-реактивний білок.

Результати дослідження та їх обговорення.

Ми проаналізували дані 552 пацієнтів з COVID-19 з важким та критичним перебігом захворювання, які лікувалися у відділенні інтенсивної терапії. (середній вік 66,68 [медіана – 68, мін – 17, макс – 93] років, жінок – 312 (56,5%), чоловіків – 240 (43,5%)). Встановлено, що COVID-19 мав типовий перебіг у більшості пацієнтів, при цьому провідними синдромами були

Таблиця 2 – Супутня патологія у пацієнтів залежно від наслідку хвороби

	Пацієнти, що вижили (n=174)	Пацієнти, що померли (n=378)	Значення р
Супутня патологія, випадки (%)			
Захворювання органів дихання, загалом	11 (6,3)	19 (5,0)	0,533
хронічний бронхіт	6 (3,4)	7 (1,9)	0,250
хронічне обструктивне захворювання легень	5 (2,9)	10 (2,6)	0,878
бронхіальна астма	1 (0,6)	3 (0,8)	0,778
Захворювання ШКТ, загалом	46 (26,4)	72 (19,0)	0,049
неалкогольний стеатогепатит	8 (4,6)	15 (4,0)	0,731
хронічний калькульозний холецистит	7 (4,0)	7 (1,9)	0,132
хронічний некалькульозний холецистит	9 (5,2)	11 (2,9)	0,186
хронічний панкреатит	13 (7,5)	32 (8,5)	0,692
хронічний гастрит	9 (5,2)	15 (4,0)	0,519
реактивний гепатит	5 (2,9)	4 (1,1)	0,118
хронічний гастродуоденіт	3 (1,7)	2 (0,5)	0,169
виразкова хвороба шлунку	5 (2,9)	4 (1,1)	0,118
виразкова хвороба 12типалої кишки	7 (4,0)	7 (1,9)	0,132
хронічний коліт	2 (1,1)	1 (0,3)	0,189
жовчнокам'яна хвороба	17 (9,8)	15 (4,0)	0,007
аутоімунний гепатит	3 (1,7)	2 (0,5)	0,169
Захворювання нирок, загалом	24 (13,8)	46 (12,2)	0,594
хронічна хвороба нирок	13 (7,5)	32 (8,5)	0,692
хронічний пієлонефрит	3 (1,7)	7 (1,9)	0,917
хронічний гломерулонефрит	1 (0,6)	1 (0,6)	0,573
сечокам'яна хвороба	10 (5,7)	9 (2,4)	0,044
Захворювання ССС, загалом	125 (71,8)	341 (90,2)	0,000
гіпертонічна хвороба I ст.	23 (13,2)	16 (4,2)	0,000
гіпертонічна хвороба II ст.	81 (46,6)	233 (61,6)	0,001
гіпертонічна хвороба III ст.	38 (21,8)	71 (18,8)	0,402
ішемічна хвороба серця	108 (62,1)	314 (83,1)	0,000
дифузний кардіосклероз	97 (55,7)	272 (72,0)	0,000
стенокардія напруги	31 (17,8)	31 (8,2)	0,001
Захворювання НС, загалом	37 (21,3)	59 (15,6)	0,103
дисциркуляторна енцефалопатія	32 (18,4)	34 (9,0)	0,002
полінейропатія	2 (1,1)	1 (0,3)	0,189
гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі	19 (10,9)	27 (7,1)	0,136
Захворювання ендокринної системи, загалом	65 (37,4)	176 (46,6)	0,043
аутоімунний тиреоїдит	16 (9,2)	7 (1,9)	0,000
ожиріння	65 (37,4)	176 (46,6)	0,043
цукровий діабет I	4 (2,3)	10 (2,6)	0,810
цукровий діабет II	36 (20,7)	88 (23,3)	0,498
дифузний зоб	3 (1,7)	11 (2,9)	0,410
еутиреоз	0 (0)	3 (0,8)	0,239
Злоякісні гематологічні захворювання, загалом	5 (2,9)	6 (1,6)	0,315
хронічний лімфолейкоз	2 (1,1)	6 (1,6)	0,689
хронічний мієлолейкоз	1 (0,6)	0 (0)	0,140
лімфома	2 (1,1)	0 (0)	0,037
Злоякісні солідні пухлини, загалом	1 (0,6)	18 (4,8)	0,012
злоякісні пухлини ШКТ	1 (0,6)	7 (1,9)	0,246
злоякісні пухлини НС	0 (0)	3 (0,8)	0,239
злоякісні пухлини сечостатевої системи	1 (0,6)	12 (3,2)	0,061

наступні: респіраторний (сухий кашель, задишка), інтоксикаційний (виражена слабкість, зниження апетиту, головний біль), лихоманка (переважно до 38°C). Із 552 пацієнтів, дані яких проаналізовані в цьому дослідженні, 174 пацієнти вижили і 378 пацієнтів померли.

Демографічна характеристика, провідні симптоми, супутні захворювання та основні лабораторні дані пацієнтів на момент госпіталізації залежно від смертельного/несмертельного наслідку хвороби наведені в **таблицях 1, 2 та 3**.

Аналіз демографічних характеристик показав, що за статтю значимої різниці між групами не було. Представництво обох статей в групах було майже рівномірним (**див. таблицю 1**). У той же час вік померлих пацієнтів був достовірно вищим (медіана 70,5 років, міжквартильний розмах 63-78 років, проти 62 (54-70) років у групі пацієнтів, що вижили (p=0,000). Тривалість періоду від початку захворювання до госпіталізації був однаковим в обох групах – 8 (6-11) днів. Тоді як період від початку захворювання до госпіталізації в ВРІТ був значимо довший у групі померлих пацієнтів – 13 (9-18) днів проти 11 (8-15) днів у групі пацієнтів, що вижили (p=0,000).

Оцінка клінічних даних показала, що захворювання мало типовий перебіг у більшості пацієнтів обох груп, при цьому провідними синдромами були наступні: респіраторний синдром (кашель, задишка), інтоксикаційний синдром (виражена слабкість, зниження апетиту, головний біль), лихоманка (у більшості – до 38 °C). Деякі пацієнти відчували міалгію та артралгію, втрату (та/або спотворення) нюху та смаку, диспептичні розлади (нудота, блювання, діарея). Невелика кількість пацієнтів мали реактивні психічні розлади (збудження, депресія, тривога, безсоння, галюцинації (**див. таблицю 1**)).

Майже про всі клінічні симптоми та синдроми повідомлялося практично з однаковою частотою між групами. Однак пацієнти, що померли, значимо частіше мали задишку (n=332 (87,8%) проти n=131 (75,3%) пацієнтів, що вижили, p=0,000) та запаморочення (n=19 (10,9%) проти n=73 (19,3%) пацієнтів, що вижили, p=0,033). Переважна кількість пацієнтів обох груп потребували проведення ШВЛ. Пацієнти, що згодом померли, значимо частіше потребували проведення інвазивної ШВЛ (n=272 (72,0%) проти n=8 (4,6%) пацієнтів, які вижили,

$p=0,000$). Також померлі пацієнти при житті частіше мали показання до забезпечення киснем об'ємом більше 5 л з тенденцією до статистичної значимості ($n=315$ (83,3%) проти $n=134$ (77,0%) пацієнтів, які вижили, $p=0,077$).

Щодо супутньої патології, найчастіше пацієнти обох груп страждали на хронічні захворювання серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, ендокринної системи, нервової системи, нирок та органів дихання. Невелика кількості пацієнтів мала злоякісні захворювання солідних органів і крові (див. таблицю 2). Як показано в таблиці 2, достовірна різниця між групами відмічалася за наступними патологічними станами. Пацієнти, що померли, значимо частіше мали захворювання серцево-судинної системи, зокрема гіпертонічну хворобу II ступеню ($n=233$ (61,6%) проти $n=81$ (46,6%) пацієнтів, які вижили, $p=0,001$), ішемічну хворобу серця ($n=314$ (83,1%) проти $n=108$ (62,1%) пацієнтів, які вижили, $p=0,000$), дифузний кардіосклероз ($n=272$ (72,0%) проти $n=97$ (55,7%) пацієнтів, які вижили, $p=0,000$). Натомість про гіпертонічну хворобу I ступеню значимо частіше повідомлялося у пацієнтів, які вижили ($n=23$ (13,2%), проти $n=16$ (4,2%) померлих пацієнтів, $p=0,000$). В контексті захворювань ендокринної системи, померлі пацієнти значимо частіше страждали на ожиріння ($n=176$ (46,6%) проти $n=65$ (37,4%) пацієнтів, які вижили, $p=0,043$). У той же час, про аутоімунний тиреоїдит частіше повідомлялося у пацієнтів, які вижили, ($n=16$ (9,2%) проти $n=7$ (1,9%) померлих пацієнтів, $p=0,000$). Пацієнти, що померли, частіше страждали на злоякісні захворювання солідних органів ($n=18$ (4,8%) проти $n=1$ (0,6%) пацієнта, який вижив, $p=0,012$). Ці новоутворення найчастіше були представлені раковими патологіями органів сечо-статевої системи, ШКТ та НС (див. таблицю 2). Представляє інтерес той факт, що хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту в своїй

Таблиця 3 – Результати лабораторних тестів у пацієнтів залежно від наслідку хвороби

	Пацієнти, що вижили (n=174)	Пацієнти, що померли (n=378)	Значення р
Лабораторні дані			
Еритроцити, $\ast 10^{12}$ /л, медіана (МКР)	4,54 (4,18-4,90)	4,43 (4,08-4,86)	0,259
Гемоглобін, г/л, медіана (МКР)	134 (123-144,25)	132 (118-143)	0,126
Лейкоцити, $\ast 10^9$ /л, медіана (МКР)	6,90 (4,73-8,83)	6,95 (4,89-10,00)	0,136
Лімфоцити, %, медіана (МКР)	10 (6-14)	8 (5-12)	0,017
Моноцити, %, медіана (МКР)	6 (4-8)	5 (3-8)	0,156
Тромбоцити, $\ast 10^9$ /л, медіана (МКР)	204,50 (179,00-238,00)	195,5 (162,00-237,00)	0,024
Лейкоцитоз, випадки (%)	42 (24,1)	120 (31,7)	0,068
Лейкопенія, випадки (%)	21 (12,1)	56 (14,8)	0,387
Анемія, випадки (%)	39 (22,4)	103 (27,2)	0,227
Тромбоцитоз, випадки (%)	13 (7,5)	21 (5,6)	0,384
Тромбопенія, випадки (%)	46 (26,4)	139 (36,8)	0,017
Лімфопенія, випадки (%)	148 (85,1)	334 (88,4)	0,279
Лімфоцитоз, випадки (%)	2 (1,1)	8 (2,1)	0,429
Моноцитоз, випадки (%)	14 (8,0)	36 (9,5)	0,574
Монопенія, випадки (%)	23 (13,2)	62 (16,4)	0,336
Заг. білірубін, мкмоль/л, медіана (МКР)	11,80 (10,60-15,00); n=151	11,60 (10,30-13,65); n=357	0,468
АлАт, Од/л, медіана (МКР)	32,55 (23,00-58,52)	35,35 (24,07-55,77)	0,709
АсАт, Од/л, медіана (МКР)	47,20 (32,4-72,75)	52,80 (36,00-77,52)	0,152
ЛДГ, г/л, медіана (МКР)	866,40 (632,35-1167,27); n=56	1071,95 (703,35-1586); n=92	0,023
Глюкоза, ммоль/л, медіана (МКР)	5,40 (4,40-7,70); n=125	5,80 (4,60-8,12); n=278	0,171
Креатинін, мкмоль/л, медіана (МКР)	99,30 (87,08-119,92)	113,65 (96,00-140,96)	0,000
СРБ, г/л медіана (МКР)	24 (12-48); n=91	24 (12-48); n=178	0,270
D-димер, нг/мл, медіана (МКР)	2,22 (1,26-9,21); n=29	1,98 (0,84-7,50); n=103	0,419
Фібриноген, г/л, медіана (МКР)	5,55 (4,21-6,88)	5,73 (4,44-7,23)	0,104
Протромбіновий час, сек, медіана (МКР)	13 (12-15)	13 (11,15-15,00)	0,031
Протромбіновий індекс, % медіана (МКР)	100 (88-108)	96 (81,85-107)	0,005
Активний частковий тромбопластиновий час, сек, медіана (МКР)	33 (29-38,5)	30 (26-37)	0,04
Підвищення білірубіну, випадки (%)	11 (7,3); n=151	26 (7,3); n=357	0,808
Підвищення АлАт, випадки (%)	65 (37,4)	154 (40,4)	0,450
Підвищення АсАт, випадки (%)	100 (57,5)	251 (66,4)	0,043
Підвищення ЛДГ, випадки (%)	55 (98,2); n=56	90 (97,8); n=92	0,531
Підвищення креатиніну, випадки (%)	82 (47,1)	256 (67,7)	0,000
Підвищення СРБ, випадки (%)	90 (98,9); n=91	175 (98,3); n=178	0,236
Гіперглікемія, випадки (%)	54 (43,2); n=125	128 (46,0); n=278	0,511
Гіпофібриногенемія, випадки (%)	3 (1,7)	3 (0,8)	0,327
Гіперфібриногенемія, випадки (%)	133 (77,3)	299 (79,9)	0,481
Вкорочення протромбінового часу, випадки (%)	23 (13,2)	83 (21,9);	0,015
Подовження протромбінового часу, випадки (%)	35 (20,1)	74 (19,6)	0,883
Зменшення протромбінового індексу, випадки (%)	38 (21,8)	93 (24,6)	0,478
Збільшення протромбінового індексу, випадки (%)	25 (14,4)	42 (11,1)	0,276
Вкорочення активного часткового тромбопластинового часу, випадки (%)	19 (10,9)	73 (19,3)	0,014
Подовження активного часткового тромбопластинового часу, випадки (%)	37 (21,4)	65 (17,2)	0,253

сукупності значимо частіше повідомлялися у пацієнтів, які вижили ($n=46$ (26,4%), проти $n=72$ (19,0%) померлих пацієнтів, $p=0,049$), при цьому ці захворювання найчастіше були представлені жовчно-кам'яною хворобою, хронічним панкреатитом, неалкогольним стеатогепатитом, хронічним гастритом тощо та їх комбінаціями (див. таблицю 2). Про супутні хронічні захворювання інших органів і систем повідомлялося без значимої різниці між групами.

Щодо результатів лабораторних аналізів на день надходження в лікарню (див. таблицю 3), то значимі різниці між групами мали наступні параметри. Оцінка кількісних показників показала, що пацієнти з смертельним наслідком мали вищі значення ЛДГ (1071,95 (703,35-1586,00) Од/л проти 866,4 (632,35-1167,27) Од/л для пацієнтів, що вижили, $p=0,023$), вищі значення креатиніну (113,65 (96,00-140,96) мкмоль/л проти 99,30 (87,08-119,92) мкмоль/л для пацієнтів, які вижили, $p=0,000$), меншу кількість тромбоцитів ($195,5$ ($162-237$) $\times 10^9$ /л проти $204,5$ ($179-238$) $\times 10^9$ /л для у пацієнтів, які вижили, $p=0,024$), меншу кількість лімфоцитів (8,00 (5,00-12,00)% проти 10,00 (6,00-14,00)% для пацієнтів, які вижили, $p=0,017$), коротший протромбіновий час (13,00 (11,15-15,00) сек проти 13,00 (12,00-15,00) сек для пацієнтів, які вижили, $p=0,031$), коротший активований частковий тромбoplastиновий час (30,00 (26,00-37,00) сек проти 33,00 (29,00-38,50) сек для пацієнтів, які вижили, $p=0,04$). Оцінка якісних показників підтвердила, що пацієнти з смертельним наслідком частіше мали підвищені рівні креатиніну ($n=256$ (67,7%) проти $n=82$ (47,1%) у пацієнтів, які вижили, $p=0,000$), тромбоцитопенію ($n=139$ (36,8%) проти $n=46$ (26,4%) у пацієнтів, які вижили, $p=0,017$), вкорочення протромбінового часу ($n=83$ (22,0%) проти $n=23$ (13,2%) у пацієнтів, які вижили, $p=0,015$), та активованого часткового тромбoplastинового часу ($n=73$ (19,3%) проти $n=19$ (10,9%), $p=0,014$). Крім того, про підвищення АсАТ частіше повідомлялося у пацієнтів, які померли ($n=251$ (66,4%) проти $n=100$ (57,5%) пацієнтів, які вижили, $p=0,043$).

У цьому одноцентровому ретроспективному дослідженні ми проаналізували демографічні, епідеміологічні характеристики, клінічні ознаки та лабораторні дані пацієнтів з COVID-19 залежно від наслідку хвороби та продемонстрували, що пацієнти зі смертельним наслідком мали довший період від перших проявів захворювання до госпіталізації у ВРІТ, частіше мали задишку та запаморочення, потребували проведення інвазивної ШВЛ та частіше мали показання до забезпечення киснем об'ємом більше 5 л. Крім того, пацієнти, які померли від COVID-19, частіше страждали на захворювання серцево-судинної системи, зокрема гіпертонічну хворобу II ступеню, ішемічну хворобу серця та дифузний кардіосклероз, ожиріння, зловживання курінням, захворюванням печінки; мали меншу кількість тромбоцитів та лімфоцитів, вищі значення ЛДГ та креатиніну, а також більш виражені ознаки гіперкоагуляції.

Висновки.

Це дослідження продемонструвало деякі особливості перебігу COVID-19, які слід враховувати для прогнозування можливого прогресування хвороби до летального наслідку: виражена задишка, захворювання серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба II ступеню, ішемічна хвороба серця, дифузний кардіосклероз), ожиріння, зловживання курінням, захворюванням печінки, тромбоцитопенія, лімфопенія, лейкоцитоз, підвищені рівні ЛДГ, креатиніну та ознаки гіперкоагуляції. Також одним з найважливіших факторів попередження прогресування COVID-19 до смертельного наслідку є своєчасна госпіталізація у ВРІТ та ранній початок відповідного медикаментозного лікування.

Перспективи подальших досліджень.

Подальший аналіз клініко-лабораторних біомаркерів COVID-19 матиме важливе значення для кращого розуміння принципів діагностичної та лікувальної тактики при появі нових мутантних штамів SARS-CoV-2.

References / Література

- Rabaan AA, Smajlović S, Tombuloglu H, Ćordić S, Hajdarević A, Kudić N, et al. SARS-CoV-2 infection and multi-organ system damage: A review. *Biomol Biomed*. 2023 Feb 1;23(1):37-52. DOI: [10.17305/bjbm.2022.7762](https://doi.org/10.17305/bjbm.2022.7762).
- Ufuk F, Savaş R. COVID-19 pneumonia: lessons learned, challenges, and preparing for the future. *Diagn Interv Radiol*. 2022 Nov;28(6):576-585. DOI: [10.5152/dir.2022.221881](https://doi.org/10.5152/dir.2022.221881).
- Zhou A, Song Q, Peng Y, Liao X, Huang P, Liu W, et al. Symptoms at disease onset predict prognosis in COVID-19 disease. *Libyan J Med*. 2022;17(1):2010338. DOI: [10.1080/19932820.2021.2010338](https://doi.org/10.1080/19932820.2021.2010338).
- Izmailova O, Shlykova O, Kabaliev A, Vatsenko A, Ivashchenko D, Dudchenko M, et al. Polymorphism of tmprss2 (rs12329760) but not ace2 (rs4240157), tmprss11a (rs353163) and cd147 (rs8259) is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population. *Acta Biomed*. 2023;94(1):e2023030. DOI: [10.23750/abm.v94i1.13543](https://doi.org/10.23750/abm.v94i1.13543).
- Martín Sánchez FJ, Martínez-Sellés M, Molero García JM, Moreno Guillén S, Rodríguez-Artalejo FJ, Ruiz-Galiana J, et al. Insights for COVID-19 in 2023. *Rev Esp Quimioter*. 2023 Apr;36(2):114-124. DOI: [10.37201/req/122.2022](https://doi.org/10.37201/req/122.2022).
- Chi WY, Li YD, Huang HC, Chan TEH, Chow SY, Su JH, et al. COVID-19 vaccine update: vaccine effectiveness, SARS-CoV-2 variants, boosters, adverse effects, and immune correlates of protection. *J Biomed Sci*. 2022 Oct 15;29(1):82. DOI: [10.1186/s12929-022-00853-8](https://doi.org/10.1186/s12929-022-00853-8).
- Yuan Y, Jiao B, Qu L, Yang D, Liu R. The development of COVID-19 treatment. *Front Immunol*. 2023 Jan 26;14:1125246. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1125246](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1125246).
- Li G, Hilgenfeld R, Whitley R, De Clercq E. Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned. *Nat Rev Drug Discov*. 2023 Jun;22(6):449-475. DOI: [10.1038/s41573-023-00672-y](https://doi.org/10.1038/s41573-023-00672-y).
- Dhama K, Nainu F, Frediansyah A, Yatoo MI, Mohapatra RK, Chakraborty S, et al. Global emerging Omicron variant of SARS-CoV-2: Impacts, challenges and strategies. *J Infect Public Health*. 2023 Jan;16(1):4-14. DOI: [10.1016/j.jiph.2022.11.024](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.11.024).
- Rana R, Kant R, Huiem RS, Bohra D, Ganguly NK. Omicron variant: Current insights and future directions. *Microbiol Res*. 2022 Dec;265:127204. DOI: [10.1016/j.micres.2022.127204](https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127204).
- World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 Variants. [cited 2023 Sep 06]. Available from: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
- Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. 2022 Apr 26 [cited 2023 Sep 06]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>.
- Tsentr hromads'koho zdorov'ya. Tyzhnevyy zvit pro ryzyky dlya hromads'koho zdorov'ya. [cited 2023 Sep 06]. Dostupno: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/risk_2023_10.pdf. [in Ukrainian]

14. National Institutes of Health. Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection. Last Updated: 2023 March 6 [cited 2023 Sep 06]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКИМ ТА КРИТИЧНИМ ПЕРЕБІГОМ COVID-19

Боднар В. А., Коваль Т. І., Котелевська Т. М., Марченко О. Г., Приймєнко Н. О., Сизова Л. М., Ізюмська О. М.

Резюме. Пандемія COVID-19 стала справжнім викликом для світової системи охорони здоров'я, спричиняючи суттєве збільшення кількості випадків госпіталізацій та смертей, що було зумовлено насамперед пневмонією з множинними поліорганими ураження. На сьогодні розроблено багато вакцин та методів лікування COVID-19, лікарі набули великого досвіду; однак, незважаючи на це, кількість пацієнтів із COVID-19 залишається все ще високою, зумовлюючи високу частоту тяжкого перебігу, ускладнень та смертельних випадків. Це може бути також пов'язано з появою нових варіантів SARS-CoV-2 через постійну мутацію вірусу.

Метою дослідження було охарактеризувати клінічний перебіг тяжких форм COVID-19 та визначити прогностичні маркери прогресування захворювання до смертельного наслідку. Задля цього було проведено ретроспективне дослідження на основі даних 552 пацієнтів з діагнозом «Гостра респіраторна хвороба COVID-19», які мали важкий/критичний перебіг та отримували лікування у відділенні інтенсивної терапії Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня Полтавської обласної ради» з квітня 2020 року по вересень 2022 року. У пацієнтів аналізувалися демографічні, епідеміологічні, клініко-лабораторні характеристики, а також фактори ризику на момент госпіталізації.

Проведені дослідження показали, що COVID-19 мав типовий перебіг у більшості пацієнтів, при цьому провідними синдромами були: респіраторний синдром (кашель, задишка), інтоксикаційний синдром (виражена слабкість, зниження апетиту, головний біль), лихоманка (у більшості – до 38°C). Пацієнти зі смертельним наслідком мали довший період від перших проявів захворювання до госпіталізації в ВРІТ, частіше мали задишку та запаморочення, потребували проведення інвазивної ШВЛ та частіше мали показання до забезпечення киснем об'ємом більше 5 л. Крім того, пацієнти, які померли від COVID-19, частіше страждали на захворювання серцево-судинної системи, зокрема гіпертонічну хворобу II ступеню, ішемічну хворобу серця та дифузний кардіосклероз, ожиріння, злоякісні захворювання солідних органів; мали меншу кількість тромбоцитів та лімфоцитів, вищі значення ЛДГ та креатиніну, а також більш виражені ознаки гіперкоагуляції, що слід враховувати для прогнозування можливого прогресування хвороби до летального наслідку.

Ключові слова: гостра респіраторна хвороба COVID-19, важкий/критичний перебіг, фактори ризику.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH SEVERE AND CRITICAL COVID-19

Bodnar V. A., Koval T. I., Kotelevska T. M., Marchenko O. H., Pryimenko N. O., Syzova L. M., Izyumska O. M.

Abstract. The COVID-19 pandemic has become a real challenge for the global health system, causing a significant increase in hospitalizations and deaths. This was primarily due to pneumonia with multiple multiple organ lesions. Many vaccines and treatments for COVID-19 have been developed; doctors have gained a lot of experience; however, despite this, the number of patients with COVID-19 remains high, causing a high incidence of severe disease, complications and deaths. This may also be due to the emergence of new variants of SARS-CoV-2 due to the constant mutation of the virus.

The purpose of the study is to characterize the clinical course of severe forms of COVID-19 and to determine prognostic markers of disease progression to death. To do this, we conducted a retrospective study based on data from 552 patients diagnosed with Acute Respiratory Disease COVID-19 who had a severe/critical course and received treatment in the intensive care unit of the Municipal Enterprise «Poltava Regional Clinical Infectious Diseases Hospital of the Poltava Regional Council» since April 2020 years until September 2022. In patients, we analyzed demographic, epidemiological, clinical and laboratory characteristics, as well as risk factors at the time of hospitalization.

Studies have shown that COVID-19 had a typical course in most patients. The leading syndromes were: respiratory syndrome (cough, shortness of breath), intoxication syndrome (severe weakness, decreased appetite, headache), fever (mostly up to 38°C). Patients with a fatal outcome had a longer period from the first manifestations of the disease to hospitalization in ICU; such patients more often had shortness of breath and dizziness, required invasive ventilation and more often had indications for providing oxygen to a volume of more than 5 L. In addition, patients who died from COVID-19 were more often suffer from diseases of the cardiovascular system, in particular, grade II hypertension, coronary heart disease and diffuse cardiosclerosis, obesity, malignant diseases of solid organs; such patients had a lower number of platelets and lymphocytes, higher values of LDH and creatinine, as well as more pronounced signs of hypercoagulation. This should be taken into account to predict the possible progression of the disease to death.

Key words: acute respiratory disease COVID-19, severe/critical course, risk factors.

ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Bodnar V. A.: [0000-0002-1277-9344](https://orcid.org/0000-0002-1277-9344) ^{ABCDE}

Koval T. I.: [0000-0003-2685-8665](https://orcid.org/0000-0003-2685-8665) ^{ADEF}

Kotelevska T. M.: [0000-0001-7508-4876](https://orcid.org/0000-0001-7508-4876) ^{BD}

Marchenko O. H.: [0000-0003-2300-1287](https://orcid.org/0000-0003-2300-1287) ^{BCD}

Pryimenko N. O.: [0000-0002-8265-1143](https://orcid.org/0000-0002-8265-1143) ^{BD}

Syzova L. M.: [0000-0002-8335-3295](https://orcid.org/0000-0002-8335-3295) ^{BD}

Izyumska O. M.: [0000-0002-9480-8988](https://orcid.org/0000-0002-9480-8988) ^{BD}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The Authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Bodnar Vadym Anatoliyovych / Боднар Вадим Анатолійович

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36011, Poltava, 23 Shevchenko str. / Адреса: Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Tel.: +380677879510 / Тел.: +380677879510

E-mail: bodnar.vadym@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 22.03.2023 / Стаття надійшла 22.03.2023 року
Accepted 28.08.2023 / Стаття прийнята до друку 28.08.2023 року

DOI 10.29254/2077-4214-2023-3-170-194-203

UDC 616.832-004.2-092-071

Delva M. Yu., Skoryk K. S., Kryvchun A. M.

FEATURES OF THE NOCICEPTIVE FLEXOR REFLEX IN NEUROPATHIC DYSESTHETIC PAIN IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

k.s.skoryk@gmail.com

Neuropathic dysesthetic pain (NDP) is the most common type of neuropathic pain seen in patients with multiple sclerosis (MS).

The study aims to determine the characteristics of the nociceptive flexor reflex (NFR) at the onset and features of the course of NDP in patients with MS.

Two hundred forty-one patients with MS were included in the prospective study. Each patient received the Pain-DETECT questionnaire and was instructed on the rules for filling it out. In cases of diagnosis of NDP (according to the PainDETECT questionnaire >18 points), patients were invited to the clinic for an initial examination of NFR, which tentatively corresponded to the debut of NDP. A repeated study of NFR was carried out after 1 month. Patients who reported NDP during the 1-month study were invited to the next 3-month NFR study. As a control, an NFR study was conducted in 10 MS patients who had no pain during the last month. The neurophysiological study was performed using the Neurosoft MVP-2 electroneuromyography. Among patients with MS, NDP was associated with a significant decrease in NFR pain threshold and NFR threshold compared with patients without pain. The course of NDP was accompanied by a further decrease in NFR pain and NFR threshold at 1 and 3 months compared to the initial value. In addition, at the 3-month follow-up, patients with NDP still present had a significant reduction in NFR threshold compared with patients without NDP at that time. A decrease in the NFR threshold of 20% or more 1 month after the onset of NDP appeared to be a reliable prognostic marker of future NDP chronicity.

Key words: multiple sclerosis, neuropathic pain, neuropathic dysesthetic pain, nociceptive flexor reflex, chronicity.

Connection of the publication with planned research works.

The work is a fragment of the SRW "Optimization of diagnosis, prognosis and prevention of neuropsychological disorders in organic nervous system diseases", state registration number 0120U104165.

Introduction.

In recent years, scientists and clinical neurologists have paid much attention to various aspects of neurodegenerative and neuroinflammatory pathology [1]. In particular, the problem of neuropathic pain is of particular importance in patients with multiple sclerosis (MS), the prevalence of which among this population is more than 22% [2]. Among the types of neuropathic pain, neuropathic dysesthetic pain (NDP) is the most common (from 12% to 28%) in patients with MS [3]. NDP in MS has a central genesis and arises as a result of damage to the somato-sensory system of the brain and (or) spinal cord [4].

Among the neurophysiological methods of studying pain phenomena, considerable attention is paid to the nociceptive flexor reflex (NFR) [5, 6, 7, 8]. NFR is an objective and reliable tool for studying both the nociceptive spinal system (the reflex arc of the NFR closes in the spinal cord) and the mechanisms of descending supraspinal nociceptive (antinociceptive) control [5, 6]. However, until now, the neurophysiological features of the occurrence and subsequent course of NDP in patients with MS have not been studied, although these data can be a theoretical basis for a deeper understanding of the etiopathogenetic mechanisms of the phenomenon of NDP in MS.

The aim of the study.

To determine the characteristics of NFR at the onset and peculiarities of the course of NDP in patients with MS.

Object and research methods.