

**Т. О. Перцева, К. Ю. Гашинова, В. В. Рудакова, В. В. Родіонова, В. В. Дмитриченко, О. Ю. Коваленко, О. В. Кравець, Н. О. Бут, Н. В. Лакша, Л. А. Глиняна, О. Ф. Михайленко, С. П. Новіков**  
**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ СМЕРТІ У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ПОТРЕБУВАЛИ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ У ТРЕТЮ ХВИЛЮ COVID-19 В УКРАЇНІ: ОДНОЦЕНТРОВЕ РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро  
 Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради, м. Дніпро

**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ СМЕРТІ У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ПОТРЕБУВАЛИ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ У ТРЕТЮ ХВИЛЮ COVID-19 В УКРАЇНІ: ОДНОЦЕНТРОВЕ РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**Т. О. Перцева, К. Ю. Гашинова, В. В. Рудакова, В. В. Родіонова, В. В. Дмитриченко, О. Ю. Коваленко, О. В. Кравець, Н. О. Бут, Н. В. Лакша, Л. А. Глиняна, О. Ф. Михайленко, С. П. Новіков**

Резюме

Серпень 2021 року в Україні ознаменувався початком катастрофічної за рівнем госпіталізації та смертності третьої хвилі COVID-19, коли, за даними Міністерства охорони здоров'я, штам Дельта був домінуючим варіантом вірусу. На той час вже було встановлено, що клінічні характеристики хворих та рівні маркерів запалення відрізнялися між варіантами Дельта та не-Дельта.

*Мета роботи* — аналіз антропометричних, клініко-анамнестичних та лабораторних характеристик пацієнтів із COVID-19, що потребували госпіталізації у третю хвилю епідемії в Україні, задля визначення предикторів ризику летального виходу.

*Матеріали та методи.* В ході ретроспективного одноцентрового когортного дослідження вивчалася медична документація 632 дорослих пацієнтів з підтвердженим діагнозом COVID-19, які були госпіталізовані з 01.08.2021 по 31.10.2021 до Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради. З первинної документації досліджуваних пацієнтів були отримані та проаналізовані наступні дані: ступень тяжкості на момент надходження згідно COVID-19 Severity Index, демографічні характеристики, супутня патологія, симптоми на момент госпіталізації, вітальні ознаки, лабораторні показники при надходженні, результати комп'ютерної томографії органів грудної порожнини, лікувальні заходи та їх результат.

*Результати.* Медіана віку пацієнтів становила 63 роки; 38,8 % були чоловіки. Госпітальна летальність склала 23,58 %. Медіана ліжко-днів — 9 [6, 12]. Серед симптомів при надходженні превалювали лихоманка (76,3 %), задишка (85,4 %), кашель (79,8 %) та загальна слабкість (49,5 %). Серед померлих відсоток осіб із коморбідними станами був достовірно більшим (96,0 % vs. 56,1%). Найрозповсюдженішими були кардіо- та нейрометаболічних захворювання. Медіана SpO<sub>2</sub> при надходженні була менше серед померлих — 86 [75, 90]. Лікування в умовах відділення інтенсивної терапії (БІТ) проходило 25,44 %, а кисневу підтримку отримувало 57,23 % з усіх госпіталізованих пацієнтів. Регресійний аналіз показав, що вік > 57 років (HR 3,198, 95 % CI 1,992–5,134), нейроп'язові симптоми (HR 2,033, 95 % CI 1,358–3,045) та біль за грудиною (HR 1,867, 95 % CI 1,055–3,306), наявність супутньої патології (HR 26,678, 95 % CI 8,498–83,750), в першу чергу гіпертонічної хвороби (HR 3,945, 95 % CI 2,725–5,712), ішемічної хвороби серця (HR 7,619, 95 % CI 5,155–11,259), серцевої недостатності (HR 2,823, 95 % CI 2,020–3,944), цукрового діабету (HR 2,966, 95 % CI 2,095–4,200), аритмії (HR 2,247, 95 % CI 1,524–3,312), гостре порушення мозкового кровообігу у гостру фазу (HR 2,746, 95 % CI 1,725–4,372) були достовірними предикторами смерті при COVID-19. В той же час, після проведення регресійного аналізу ініціальних лабораторних показників були визначені додаткові прогностичні фактори ризику: рівень лімфоцитів ≤ 0,66 (HR 1,81, 95 % CI 1,19–2,76), рівень АСТ > 50,2 (HR 1,86, 95 % CI 1,15–3,02), рівень

**CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF CORONAVIRUS DISEASE AND RISK FACTORS OF LETHAL OUTCOME IN PATIENTS WHO REQUIRED HOSPITALIZATION DURING THE THIRD WAVE OF COVID-19 IN UKRAINE: A SINGLE-CENTER RETROSPECTIVE STUDY**

**T. O. Pertseva, K. Y. Gashynova, V. V. Rudakova, V. V. Rodionova, V. V. Dmytrychenko, O. Y. Kovalenko, O. V. Kravets, N. O. But, N. V. Laksha, L. A. Hlyniyana, O. F. Mykhailenko, S. P. Novikov**

Abstract

August 2021 in Ukraine marked the beginning of the third wave of COVID-19, catastrophic in terms of hospitalization and mortality, when, according to the Ministry of Health, the Delta strain was the dominant variant of the virus. By that time, it had already been established that clinical characteristics of patients and levels of inflammatory markers differed between Delta and non-Delta variants.

*The aim of the study* was to analyze the anthropometric, clinical, anamnestic and laboratory characteristics of patients with COVID-19 who required hospitalization during the third wave of the epidemic in Ukraine, in order to determine the risk predictors of fatal outcome.

*Materials and methods.* The study was a single-center retrospective analysis conducted on an original cohort of 632 patients who were admitted with confirmed COVID-19 to Public Non-profit Organization "City Clinical Hospital № 4" Dnipro City Council during August-October 2021. The following data were obtained and analyzed from the medical records of the studied patients: degree of severity at the time of admission according to the COVID-19 Severity Index, demographic characteristics, comorbidity, presentation, vital signs and laboratory parameters at admission, results of chest computed tomography, treatment options and the outcomes.

*Results.* The patients' median age was 63 years, 38,8 % were male. Hospital mortality rate was 23,58%. The median of bed count days — 9 [6, 12]. Fever (76,3 %), dyspnea (85,4 %), cough (53,3 %) and fatigue (49,5 %) were the most common clinical manifestations on admission. The percentage of patients with comorbidities was significantly higher among deceased (96,0 % vs. 56,1 %). The most prevalent were cardio- and neurometabolic comorbidities. The median SpO<sub>2</sub> on admission was significantly lower among deceased — 86 [75, 90]. There were 25,44 % and 57,23 % of all hospitalized patients who received ICU care and oxygen therapy, respectively. The regression analysis revealed the age older than 57 years (HR 3,198, 95 % CI 1,992–5,134), neuromuscular symptoms (HR 2,033, 95 % CI 1,358–3,045) and chest pain (HR 1,867, 95 % CI 1,055–3,306), the presence of co-morbidity (HR 26,678, 95% CI 8,498–83,750), primarily arterial hypertension (HR 3,945, 95 % CI 2,725–5,712), coronary heart disease (HR 7,619, 95% CI 5,155–11,259), heart failure (HR 2,823, 95% CI 2,020–3,944), diabetes (HR 2,966, 95 % CI 2,095–4,200), arrhythmia (HR 2,247, 95 % CI 1,524–3,312), cerebrovascular diseases (HR 2,746, 95% CI 1,725–4,372) were reliable predictors of fatal outcome in COVID-19. At the same time, after conducting the regression analysis of initial laboratory parameters, the additional prognostic risk factors were revealed: lymphocyte level ≤ 0,66 (HR 1,81, 95 % CI 1,19–2,76), AST > 50,2 (HR 1,86, 95 % CI 1,15–3,02), total protein ≤ 66,1 (HR 1,55, 95% CI 1,02–2,36), creatinine > 102,7 (HR 2,57, 95 % CI 1,51–4,34), urea > 7,54 (HR 2,30, 95 % CI 1,41–3,75), CRP > 46,8 (HR 4,37, 95 % CI 2,48–7,68).

© Перцева Т. О., Гашинова К. Ю., Рудакова В. В., Родіонова В. В., Дмитриченко В. В., Коваленко О. Ю., Кравець О. В., Бут Н. О., Лакша Н. В., Глиняна Л. А., Михайленко О. Ф., Новіков С. П., 2022

[www.search.crossref.org](http://www.search.crossref.org)

DOI: 10.31215/2306-4927-2022-30-4-6-18

загального білка  $\leq 66,1$  (HR 1,55, 95 % CI 1,02–2,36), рівень креатиніну  $> 102,7$  (HR 2,57, 95 % CI 1,51–4,34), рівень сечовини  $> 7,54$  (HR 2,30, 95 % CI 1,41–3,75), рівень CRP  $> 46,8$  (HR 4,37, 95 % CI 2,48–7,68).

**Висновок.** Третю хвилю пандемії коронавірусної хвороби в Україні відрізняє більша кількість пацієнтів з тяжким перебігом та нижчим рівнем оксигенації крові при надходженні; відповідно більша кількість пацієнтів, що потребують кисневої підтримки (57,23 %), лікування у ВПІТ (25,44 %) та вищий рівень летальності (23,58 %). Для вчасного виявлення пацієнтів групи ризику серед хворих на COVID-19 з метою прицільного моніторингу та ранньої зміни чи інтенсифікації лікувальної тактики, були визначені наступні потенційні фактори ризику: вік  $> 57$  років, наявність болю за грудиною та нейром'язові симптоми при надходженні у лікарню, більше 2-х супутніх захворювань, в першу чергу артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, цереброваскулярні захворювання, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність та аритмія, а також ряд лабораторних показників, таких як рівень лімфоцитів  $\leq 0,66$ , рівень АСТ  $> 50,2$ , рівень загального білка  $\leq 66,1$ , рівень креатиніну  $> 102,7$ , рівень сечовини  $> 7,54$  та рівень CRP  $> 46,8$ .

**Ключові слова:** COVID-19, госпіталізовані хворі, фактори ризику смерті.

**Укр. пульмонол. журнал. 2022;30(4):6–18.**

Перцева Тетяна Олексіївна  
Дніпровський державний медичний університет  
Ректор  
Академік НАМН України, професор  
9, вул. Дзержинського, м. Дніпро, 49044, Україна  
Тел.: 38056 713-52-57, dsma@dsma.dp.ua

**Conclusion.** The third wave of the coronavirus disease pandemic in Ukraine is characterized by a larger number of patients with a severe course and a lower level of blood oxygenation upon admission; accordingly, a more significant number of patients requiring oxygen support (57,23%), treatment in the intensive care unit (25,44%) and a higher mortality rate (23,58%). For the timely identification of a high-risk group of patients with COVID-19 with the purpose of targeted monitoring and early change or intensification of treatment tactics, the following potential risk factors were determined: age  $> 57$  years, presence of chest pain, and neuromuscular symptoms on admission to the hospital, more than 2 comorbidities, primarily, arterial hypertension, diabetes, cerebrovascular diseases, coronary heart disease, heart failure, and arrhythmia, as well as some laboratory indicators: lymphocyte level  $\leq 0,66$ ; AST  $> 50,2$ ; total protein  $\leq 66,1$ ; creatinine  $> 102,7$ ; urea  $> 7,54$ ; CRP  $> 46,8$ .

**Key words:** COVID-19, hospitalized patients, risk factors for lethal outcome

**Ukr. Pulmonol. J. 2022;30(4):6–18.**

Tetyana O. Pertseva  
Dnipro State Medical University  
Rector  
Academician of NAMS of Ukraine, professor  
9, Dzerzhynskogo str., Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
Tel.: 38056 713-52-57, dsma@dsma.dp.ua

## Вступ

Наприкінці 2019 року новий коронавірус був ідентифікований як причина спалахів пневмонії в Ухані — місті в китайській провінції Хубей. Швидке поширення призвело до епідемії по всьому Китаю з наступним збільшенням кількості випадків захворювання в інших країнах світу, що стало надзвичайною ситуацією у сфері охорони здоров'я та викликало міжнародне занепокоєння. 30 січня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я визнала існування нового захворювання — коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19), та визначила його етіологічний чинник — коронавірус (SarsCov2), що спричиняє тяжкий гострий респіраторний синдром [1].

З моменту оголошення 11 березня 2020 року Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) пандемії COVID-19 по 1 червня 2022 року в Україні було зареєстровано понад п'ять мільйонів підтверджених випадків COVID-19, у тому числі 112 459 смертей [2]. За 2020–2022 роки вірус SARS-CoV-2 зазнавав постійних мутаційних змін в геномі, що призвело до появи різноманітних його варіантів. Через домінування в різні періоди часу та вплив на виникнення кількох хвиль пандемії із певними клінічними особливостями, слід виділити такі основні штами SARS-CoV-2, як Альфа (B.1.1.7), Бета (B.1.351), Дельта (B.1.614.2) та Омікрон (B.1.1.529) [3].

За статистичними даними ВООЗ та Університету Джонса Гопкінса, Україна пройшла через чотири хвилі пандемії [4, 5, 6]. Станом на 23 червня 2021 року в Україні було зафіксовано два випадки коронавірусної хвороби, викликані новим штамом Дельта (лінія Pango — B.1.617.2 [7]) [8], який був вперше виявлений в Махараштрі (Індія) у жовтні 2020 року, та набув швидкого розповсюдження у більш ніж 100 країнах [9].

Серпень 2021 року в Україні ознаменувався початком катастрофічної за рівнем госпіталізації та смертності

третьої хвилі COVID-19, коли, за даними Міністерства охорони здоров'я, штам Дельта був домінуючим варіантом вірусу.

З часів попередніх хвиль було відомо про високий (17,6 %) рівень госпітальної летальності від COVID-19 [10]. Але саме третя хвиля пандемії призвела до шокуючих наслідків через панування Дельта варіанту, що пояснюється його вищою трансмісивністю [11], частковою втечею від вакцини [12, 13], більш високим ризиком госпіталізації та смертністю [14, 12, 15], порівняно з диким штамом, Альфа [16, 17, 14, 18], та Омікрон варіантами [19]. В той же час встановлено, що клінічні характеристики хворих та рівні маркерів запалення також відрізнялися між варіантами Дельта та не-Дельта [20].

Метою роботи став аналіз антропометричних, клініко-анамнестичних та лабораторних характеристик пацієнтів із COVID-19, що потребували госпіталізації у третю хвилю епідемії в Україні, задля визначення предикторів ризику летального виходу.

## Матеріали та методи дослідження

В ході ретроспективного одноцентрового когортного дослідження вивчалася медична документація дорослих ( $\geq 18$  років) пацієнтів з підтвердженим діагнозом COVID-19, які були госпіталізовані з 01.08.2021 по 31.10.2021 до Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради. Підтвердження діагнозу та оцінка ступеню тяжкості проводилися згідно з Клінічною настановою «Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19» Міністерства охорони здоров'я України [21], а також настанови ВООЗ «Clinical management of COVID-19: interim guidance» [22].

З первинної документації досліджуваних пацієнтів («Медична карта стаціонарного хворого» (форма N

003/о)), були отримані та проаналізовані наступні дані: ступень тяжкості на момент надходження згідно COVID-19 Severity Index [23], демографічні характеристики (стать та вік), супутня патологія, симптоми на момент госпіталізації, вітальні ознаки (частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, частота дихальних рухів, сатурація кисню у капілярній крові ( $SpO_2$ )), лабораторні показники при надходженні (клінічний аналіз крові, біохімія крові, коагулограма), результати комп'ютерної томографії органів грудної клітки (% ураження легеневої тканини), лікувальні заходи (додаткова киснева підтримка, антибіотикотерапія, глюкокортикоїди, імуноглобуліни, протигрибкові та ін.) та їх результат, що відстежувався до 3 листопада 2021 року.

Статистичний аналіз виконувався в програмі «STATISTICA» (StatSoftInc, США, № AGAR909E415822FA). Кількісні показники були представлені як медіана з міжквартильним розмахом (Me (IQR)) із максимальними та мінімальними значеннями при неправильному розподілі. Якісні змінні представлялися як абсолютні числа та відсоткове відношення (n, %). Розподіл змінних аналізували за допомогою тесту Шапіро-Франсія. Критерій Хі-квадрат застосовувався для порівняння двох незалежних бінарних вибірок. Для порівняння двох незалежних вибірок з кількісними даними використовувався критерій Манна-Уїтні при неправильному розподілі. Регресія Кокса (модель пропорційних ризиків) була використана для визначення прогностичних факторів із відношенням ризиків (Hazard Ratio (HR)) з розрахунком довірчого інтервалу (95 % CI), при цьому  $p \leq 0,05$  вважався значущим.

## Результати

Після остаточного відбору у дослідження включено 632 Медичні карти стаціонарного хворого (форма N

003/о), пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні із діагнозом COVID-19. Встановлено, що 483 пацієнти одужали, 149 померло під час госпіталізації. Госпітальна летальність таким чином склала 23,58 %.

Пацієнти надходили до лікарні на 7 [4, 7] день від початку захворювання. Цікаво, що 32 (5,06 %) пацієнти мали епізод повторного захворювання на COVID-19. Медіана днів після попереднього епізоду склала 146,5 [99,5, 237]; max — 314; min — 44 доби.

Медіана ліжко-днів склала 9 [6, 12]. Загальна кількість днів від початку захворювання до виписки/летального виходу становила 16 [12, 19]. Загальна характеристика досліджуваних наведена у таблиці 1.

Результати дослідження показали, що серед госпіталізованих пацієнтів було дещо більше жінок, хоча різниці за статтю у групах тих, хто одужав, та померлих не було. Медіана віку в групі померлих була достовірно вищою, ніж у групі вилікуваних. Розподіл вилікуваних та померлих пацієнтів за віковими групами відображено на рисунку 1. Встановлено, що відсоток померлих серед госпіталізованих пацієнтів збільшується з віком, досягаючи максимуму у хворих 70–79 років.

Респіраторні та/або кардіальні симптоми були наявні у переважної більшості пацієнтів, проте частота задишки не відрізнялася у групі одужавших та померлих, що підтверджує необ'єктивність оцінки свого стану хворими на COVID-19. В той же час, кашель був більше розповсюджений у групі одужавших, а біль за грудною — серед пацієнтів із несприятливим виходом. Загальна слабкість, запаморочення та симптоми з боку нервової системи були частішими у хворих, які померли. Симптоми з боку шлунково-кишкового тракту зустрічалися у семи відсотків пацієнтів. Втім, їх частота не відрізнялася в групах одужавших та померлих. При аналізі вітальних ознак виявлено, що медіана  $SpO_2$  була

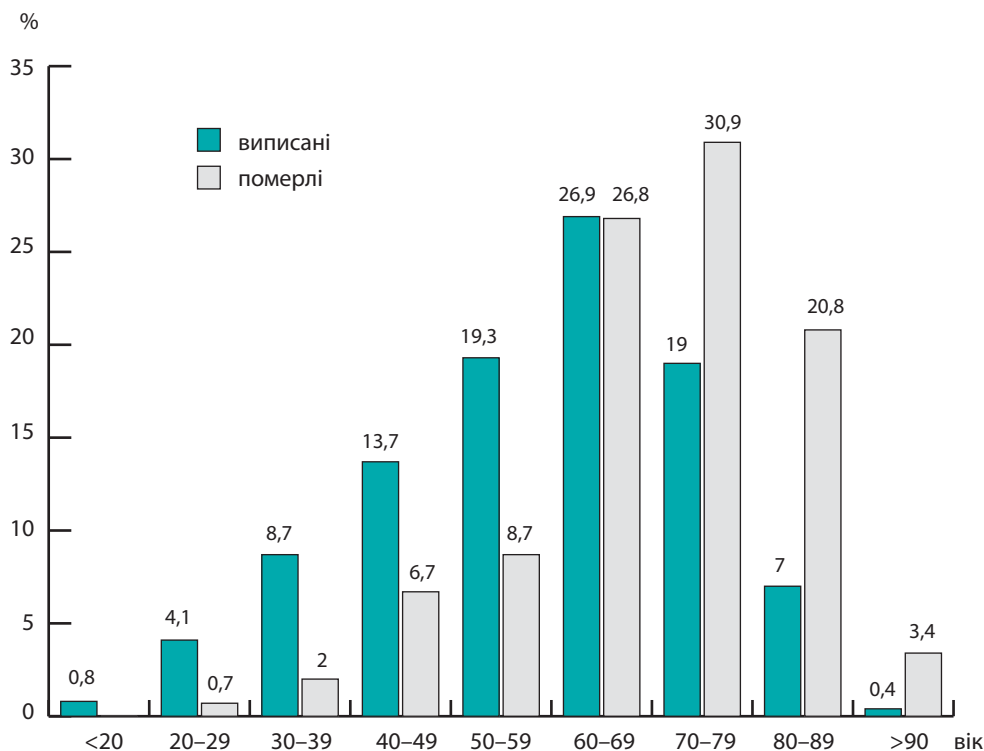


Рис. 1. Розподіл вилікуваних та померлих пацієнтів за віковими групами

Таблиця 1

## Антропометричні характеристики, скарги та вітальні ознаки госпіталізованих пацієнтів із COVID-19

Показники, одиниці вимірювання	Усі пацієнти (n = 632)	Померлі (n = 149)	Вилікувані (n = 483)	p value
Чоловіки, n (%)	245 (38,8 %)	64 (43 %)	180 (37,3 %)	0,213
Вік, Me (IQR)	63 (50, 72)	71 (62, 79)	61 (47, 70)	<0,001
<b>Симптоми при надходженні</b>				
Лихоманка, n (%)	482 (76,3 %)	108 (72,5 %)	437 (77,4 %)	0,215
Респіраторні та кардіальні симптоми, n (%)	598 (94,6 %)	127 (82,5 %)	471 (97,5 %)	<0,001
задишка, n (%)	537 (85,4 %)	123 (82,6 %)	414 (85,7 %)	0,345
кашель, n (%)	502 (79,8 %)	88 (59 %)	414 (85,7 %)	<0,001
біль за грудиною, n (%)	31 (4,9 %)	13 (8,7 %)	18 (3,7 %)	0,014
катаральні явища, n (%)	17 (2,7 %)	5 (3,4 %)	12 (2,5 %)	0,566
Нейром'язові симптоми, n (%)	356 (56,3 %)	103 (69,1 %)	253 (52,4 %)	<0,001
загальна слабкість, n (%)	313 (49,5 %)	87 (58,5 %)	226 (46,9 %)	0,014
головний біль, n (%)	32 (5,1 %)	7 (4,7 %)	25 (5,2 %)	0,817
запаморочення, n (%)	30 (4,8 %)	12 (8 %)	18 (3,7 %)	0,030
інші симптоми з боку нервової системи, n (%)	32 (5,1 %)	16 (10,7 %)	16 (3,3 %)	<0,001
Гастроінтестинальні симптоми, n (%)	44 (7 %)	10 (6,7 %)	34 (7 %)	0,891
нудота, n (%)	32 (5,1 %)	4 (2,7 %)	28 (5,8 %)	0,130
блювота, n (%)	19 (3 %)	6 (4 %)	13 (2,7 %)	0,405
діарея, n (%)	12 (1,9 %)	1 (0,7 %)	11 (2,3 %)	0,210
абдомінальний біль, n (%)	6 (1 %)	2 (1,3 %)	4 (0,8 %)	0,572
<b>Вітальні ознаки при надходженні</b>				
Температура, медіана (IQR), °C	37,5 (37, 38)	37,5 (37, 38)	37,5 (37, 38)	0,176
<37°C, n (%)	114 (18 %)	29 (19,5 %)	85 (17,6 %)	0,704
37-38°C, n (%)	394 (62,34 %)	93 (62,4 %)	301 (62,31 %)	0,983
>38°C, n (%)	88 (13,92 %)	15 (10 %)	73 (15,1 %)	0,120
SpO <sub>2</sub> , Me (IQR), %	93 (88, 96)	86 (75, 90)	94 (92, 96)	<0,001
<90, n (%)	172 (27,25 %)	100 (67,1 %)	72 (14,9 %)	<0,001
≥90, n (%)	450 (71,2 %)	46 (30,9 %)	404 (83,64 %)	<0,001
Систолічний артеріальний тиск, Me (IQR), мм рт. ст.	130 (120, 130)	130 (120, 130)	130 (120, 130)	0,630
Діастолічний артеріальний тиск, Me (IQR), мм рт. ст.	80 (80, 80)	80 (70, 80)	80 (80, 80)	0,068
Частота серцевих скорочень, Me (IQR), уд./хв	90 (84, 95)	90 (84, 98)	90 (84, 94)	0,057
Частота дихальних рухів, Me (IQR), вд./хв	18 (17, 20)	20 (18, 22)	17 (17, 19)	<0,001
<18, n (%)	256 (40,5 %)	20 (13,4 %)	236 (48,86%)	<0,001
18-23, n (%)	288 (45,6%)	83 (55,7%)	205 (42,44%)	0,005
≥24, n (%)	26 (4,1 %)	14 (9,4 %)	12 (2,5 %)	<0,001
У свідомості, n (%)	585 (93,15 %)	114 (76,5 %)	471 (97,5 %)	<0,001

достовірно нижча, а частота дихальних рухів — вища у групі померлих. Відсоток пацієнтів у свідомості при надходженні був вище серед вилікуваних пацієнтів. Інші вітальні ознаки (температура тіла, артеріальний тиск, частота серцевих скорочень) достовірно не відрізнялись між двома групами.

Детальні дані щодо характеристики супутньої патології в пацієнтів з COVID-19 надані в таблиці 2. Більше половини хворих, що були госпіталізовані, мали принаймні одне супутнє захворювання. Втім, серед померлих відсоток осіб із коморбідними станами був достовірно більшим (96 % vs. 56,1 %). Значущі відміни між померлими та тими, хто вижив, встановлені за часткою хворих із гіпертонічною хворобою, ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю, цукровим діабетом, порушенням серцевого ритму та провідності, захворюваннями нервової системи (в першу чергу, порушенням мозкового кровообігу у гострому періоді), анемію, онкологічними захворюваннями та хронічними захворюваннями печінки. Більш того, у групі пацієнтів із летальним виходом була більша кількість пацієнтів з ≥2 супутніми захворюваннями (див. таблицю 2). Особливо слід зазначити, що відсоток хворих із патоло-

гією дихальної системи серед госпіталізованих через COVID-19 був незначним та не відрізнявся у групі померлих та тих, хто вижив.

Були проаналізовані результати лабораторних досліджень крові під час надходження до стаціонару (таблиця 3). Рівень лейкоцитів та абсолютний рівень нейтрофілів був вище, а абсолютний та відносний рівень лімфоцитів, а також відносний рівень моноцитів — нижче у групі померлих у порівнянні з групою вилікуваних. Щодо основних гематологічних індексів, нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (НЛС) було вище, а співвідношення лімфоцитів до С-реактивного білка (ЛСС) — нижче у групі померлих. У той же час рівень еритроцитів, гемоглобіну та тромбоцитів значимо не відрізнявся між двома групами. Додатково, рівень аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази, загального білірубину, креатиніну крові, сечовини, глюкози, С-реактивного протеїну, прокальцитоніну, Д-дімеру, міжнародного нормалізованого відношення, активованого часткового тромбопластинового часу були вище, але рівень загального білку, протромбіну по Квіку, тромбінового часу був нижче у групі померлих ніж у групі вилікуваних.

Таблиця 2

## Супутня патологія у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19

Наявна супутня патологія, n (%)	Усі пацієнти (n = 632)	Померлі (n = 149)	Вилікувані (n = 483)	p value
Загалом	414 (65,8 %)	143 (96 %)	271 (56,1 %)	<0,001
Гіпертонічна хвороба	254 (40,4 %)	107 (71,8 %)	147 (30,4 %)	<0,001
Ішемічна хвороба серця	193 (30,7 %)	113 (75,8 %)	80 (16,6 %)	<0,001
Серцева недостатність	129 (20,5 %)	67 (45 %)	62 (12,8 %)	<0,001
Цукровий діабет	106 (16,9 %)	51 (34,2 %)	55 (11,4 %)	<0,001
Порушення серцевого ритму та провідності	71 (11,3 %)	36 (24,2 %)	35 (7,2 %)	<0,001
Захворювання нервової системи	60 (9,5 %)	23 (15,4 %)	37 (7,66 %)	0,005
Гостре порушення мозкового кровообігу (гострий період)	45 (7,2 %)	22 (14,8 %)	23 (4,8 %)	<0,001
Захворювання шлунково-кишкового тракту	40 (6,4 %)	11 (7,4 %)	29 (6 %)	0,546
Анемія	28 (4,5 %)	14 (9,4 %)	14 (2,9 %)	<0,001
Хронічна хвороба нирок	25 (4 %)	8 (5,4 %)	17 (3,5 %)	0,312
Гострий коронарний синдром/інфаркт міокарда	24 (3,8 %)	9 (6 %)	15 (3,1 %)	0,102
Онкологічні захворювання	32 (5,06 %)	13 (8,72 %)	21 (4,34 %)	0,039
Гіпотиреоз	16 (2,6 %)	1 (0,7 %)	15 (3,1 %)	0,099
Варикозна хвороба нижніх кінцівок	14 (2,2 %)	2 (1,3 %)	12 (2,5 %)	0,408
Урологічна патологія	14 (2,2 %)	1 (0,7 %)	13 (2,7 %)	0,143
Хронічний гепатит	12 (1,9 %)	6 (4,02 %)	6 (1,24 %)	0,030
Хронічне обструктивне захворювання легень	11 (1,8 %)	3 (2 %)	8 (1,7 %)	0,771
Бронхіальна астма	8 (1,3 %)	2 (1,3 %)	6 (1,2 %)	0,924
1 супутнє захворювання, n (%)	118 (18,7 %)	15 (10 %)	103 (21,3 %)	0,003
≥2 супутніх захворювань, n (%)	294 (46,5 %)	128 (85,9 %)	166 (34,4 %)	<0,001

Таблиця 3

## Лабораторні показники пацієнтів із COVID-19 при надходженні до стаціонару

Показники, одиниці вимірювання	Усі пацієнти (n = 632)	Померлі (n = 149)	Вилікувані (n = 483)	p value
Клінічний аналіз крові				
Лейкоцити, Me (IQR)	6,4 (4,7, 9,2)	8,7 (6,2, 11,3)	6,1 (4,6, 8,3)	<0,001
<3,5, n (%)	59 (9,3 %)	9 (6 %)	50 (10,35 %)	0,114
>9,5, n (%)	125 (19,8 %)	53 (35,6 %)	73 (15,11 %)	<0,001
Нейтрофіли, x Me (IQR)	4,7 (3, 7,3)	7,4 (4,9, 9,8)	4,16 (2,9, 6,3)	<0,001
Нейтрофіли, %	74,6 (61,1, 84,9)	86 (77, 90)	69,4 (58,4, 81)	0,117
Лімфоцити, x Me (IQR)	1,02 (0,64, 1,51)	0,7 (0,4, 1,1)	1,1 (0,7, 1,7)	<0,001
<1,1, n (%)	300 (47,5 %)	93 (62,4 %)	207 (42,85 %)	<0,001
Лімфоцити, %, Me (IQR)	16 (8,3, 28,2)	8 (5, 13)	21 (11,5, 31,2)	<0,001
Моноцити, x Me (IQR)	0,4 (0,27, 0,65)	0,4 (0,2, 0,6)	0,42 (0,28, 0,67)	0,019
Моноцити, %, Me (IQR)	6,3 (4, 9,1)	5 (3, 6,7)	7,1 (4,7, 10)	<0,001
Еритроцити, x Me (IQR)	4,5 (4, 4,8)	4,4 (3,8, 4,7)	4,5 (4,1, 4,9)	0,061
Hb, г/л, Me (IQR)	138 (125, 148)	134,5 (150, 118)	139 (126, 148)	0,116
Тромбоцити, x Me (IQR)	222 (173, 275)	220,5 (176,5, 273)	222 (170, 275)	0,630
<125, n (%)	43 (6,8 %)	15 (10,06 %)	28 (5,8 %)	0,071
>350, n (%)	41 (6,5 %)	7 (4,7 %)	34 (7,03 %)	0,311
НЛС, Me (IQR)	4,6 (3,9, 5,1)	10,8(8,8,12,4)	3,3 (3, 3,9)	<0,001
ЛСС, Me (IQR)	23,2 (19,4, 27,1)	9,4 (7,4, 12,1)	35,6 (27,3, 43,5)	<0,001
Біохімічний аналіз крові				
ALT, Од/л, Me (IQR)	35,9 (22,5, 54)	42,4 (25,2, 62,8)	33,6 (21, 52,6)	0,006
>150, n (%)	17 (2,7%)	8 (5,36%)	9 (1,86%)	0,021
AST, Од/л, Me (IQR)	40,1 (27,15, 59,85)	51,8 (29,7, 84)	37,6 (26,1, 53,9)	<0,001
>120, n (%)	26 (4,1 %)	14 (9,4 %)	12 (2,5 %)	<0,001
Загальний білірубін, мкмоль/л, Me (IQR)	12,7 (8,9, 17)	14,2 (10,8, 18,4)	12,2 (8,3, 16,4)	<0,001
Загальний білок, г/л, Me (IQR)	68,9 (63,9, 74)	65,1 (61,7, 71,3)	69,3 (65,4, 74,3)	<0,001
Креатинін крові, ммоль/л, Me (IQR)	100 (75,6, 132)	132,5 (104, 175,5)	93,7 (73,1, 119,6)	<0,001
Сечовина, ммоль/л, Me (IQR)	6,1 (4,7, 8,3)	10 (7,1, 17,9)	5,6 (4,5, 7,4)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л, Me (IQR)	6,6 (5,3, 8,8)	7,8 (6, 11,2)	6,3 (5,25, 8,3)	<0,001
С-реактивний протеїн, мг/л, Me (IQR)	47,4 (15, 81,4)	82,1 (52,5, 96)	32 (10,1, 73,6)	<0,001
>10, n (%)	409 (64,7 %)	108 (72,5 %)	301 (62,3 %)	0,024
Прокальцитонін, нг/мл, Me (IQR)	0,11 (0,07, 0,21)	0,25 (0,14, 0,37)	0,1 (0,06, 0,21)	0,037

Коагулограма				
Протромбіновий час, сек, Me (IQR)	13,8 (13, 14,9)	14 (13, 15,2)	13,7 (13, 14,8)	0,251
Протромбін по Квіку, %, Me (IQR)	94,2 (85,6, 101,6)	89 (82,8, 96,3)	95,3 (86,9, 102,7)	<0,001
Міжнародне нормалізоване Відношення, Me (IQR)	1,04 (0,98, 1,14)	1,1 (1,2, 1)	1,03 (0,96, 1,12)	<0,001
Активований частковий тромбoplastиновий час, сек, Me (IQR)	28,9 (26,3, 33,1)	32 (27,2, 36,4)	28,5 (25,9, 32,2)	<0,001
Тромбіновий час, сек, Me (IQR)	19 (16,2, 22,3)	16,7 (14,8, 21,2)	19,2 (16,9, 22,9)	<0,001
Д-дімер, нг/мл, Me (IQR)	344,5 (195, 696)	550 (257, 1070)	312 (175, 607)	0,018

Таблиця 4

## Лікування та киснева підтримка госпіталізованих пацієнтів із COVID-19

Показники, одиниці вимірювання	Усі пацієнти (n = 632)	Померлі (n = 149)	Виписані (n = 483)	p value
Лікування в умовах ВІТ, n (%)	160 (25,44 %)	115 (77,2 %)	45 (9,3 %)	<0,001
Киснева підтримка, n (%)	360 (57,23 %)	135 (90,6 %)	225 (46,6 %)	<0,001
CPAP, n (%)	76 (12,08 %)	69 (46,3 %)	7 (1,45 %)	<0,001
ШВЛ, n (%)	74 (11,76 %)	73 (49 %)	1 (0,2 %)	<0,001
Медикаментозне лікування, n, (%)				
Противірусне, n, (%)	126 (19,93 %)	32 (21,5 %)	94 (19,46 %)	0,591
Антибактеріальне, n, (%)	481 (76,1 %)	100 (67,11 %)	381 (78,88 %)	0,004
Глюкокортикоїди, n, (%)	450 (71,2 %)	114 (76,5 %)	336 (69,56 %)	0,102
Антикоагулянти, n, (%)	534 (84,5 %)	117 (78,5 %)	417 (86,3 %)	0,022
Імуноглобуліни, n, (%)	33 (5,22 %)	11 (7,38 %)	22 (4,55 %)	0,175
Противігрибкова терапія	62 (9,81 %)	27 (18,12 %)	35 (7,24 %)	<0,001

Примітка: CPAP — Continuous Positive Airway Pressure (штучна вентиляція легень під постійним позитивним тиском); ШВЛ — штучна вентиляція легень.

Результати комп'ютерної томографії показали різницю в проценті ураження легеневої тканини (25 [12;40] vs. 45 [30;60]) між групою одужавших та померлих ( $p = <0,001$ ).

Лікування в умовах відділення інтенсивної терапії (ВІТ) проходило 160 (25,44 %) з усіх госпіталізованих пацієнтів. В групі померлих більша кількість пацієнтів була госпіталізована одразу при надходженні чи переведена з соматичних відділень до ВІТ. Кисневу підтримку отримувало 360 (57,23 %) пацієнтів, більша кількість — в групі померлих, зокрема інвазивну штучну вентиляцію легень та неінвазивну в режимі CPAP (постійного позитивного тиску). Антибіотикотерапію та антикоагулянтну терапію отримувало більше пацієнтів у групі викуваних, але противірибкову терапію — у групі померлих (таблиця 4).

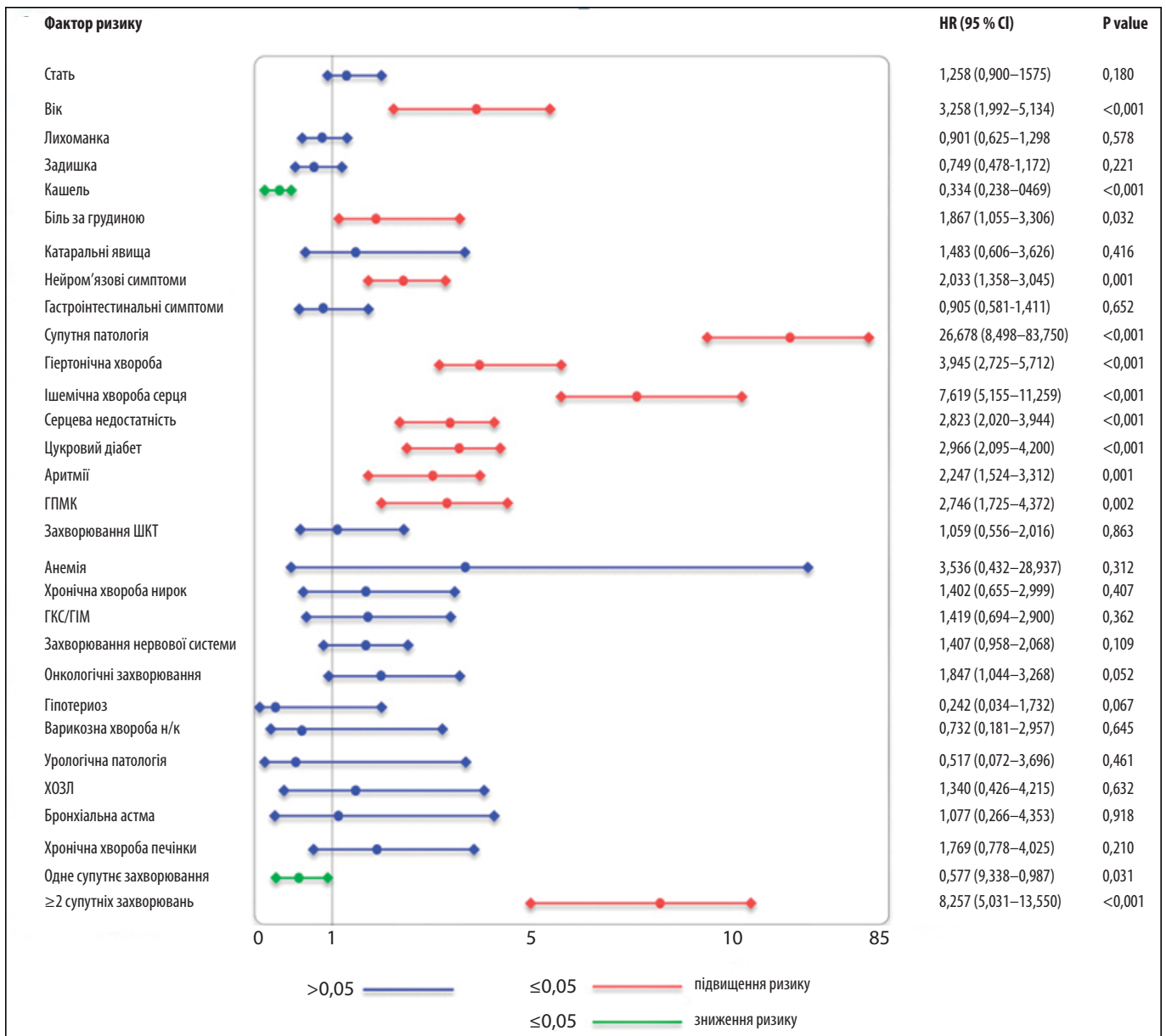
Враховуючи виявлені відмінності між групами померлих та тих, хто одужав, регресія Кокса була використана для визначення прогностичних факторів ризику несприятливого перебігу COVID-19 (рисунок 2). За допомогою ROC-аналізу вік 57 років був визначений як точка відсікання (cut-off point), або межа, перевищення якої можна розцінювати як фактор ризику. Регресійний аналіз показав, що похилий вік (HR 3,198, 95 % CI 1,992–5,134), нейром'язові симптоми (HR 2,033, 95 % CI 1,358–3,045) та біль за грудиною (HR 1,867, 95 % CI 1,055–3,306), наявність супутньої патології (HR 26,678, 95% CI 8,498–83,750), в першу чергу гіпертонічної хвороби (HR 3,945, 95 % CI 2,725–5,712), ішемічної хвороби серця (HR 7,619, 95 % CI 5,155–11,259), серцевої недостатності (HR 2,823, 95 % CI 2,020–3,944), цукрового діабету (HR 2,966, 95 % CI 2,095–4,200), аритмії (HR 2,247, 95 % CI 1,524–3,312), гостре порушення мозкового кровообігу у гостру фазу

(HR 2,746, 95 % CI 1,725–4,372) були достовірними предикторами смерті при COVID-19. Натомість, виходячи з результатів аналізу, такі симптоми, як лихоманка та кашель знижували ризик смерті. Треба зазначити, що наявність  $\geq 2$  супутніх захворювань виступало у якості фактору ризику несприятливого виходу захворювання.

В той же час, після проведення регресійного аналізу ініціальних лабораторних показників були визначені додаткові прогностичні фактори ризику: рівень лімфоцитів  $\leq 0,66$  (HR 1,81, 95 % CI 1,19–2,76), рівень АСТ  $> 50,2$  (HR 1,86, 95 % CI 1,15–3,02), рівень загального білка  $\leq 66,1$  (HR 1,55, 95 % CI 1,02–2,36), рівень креатиніну  $> 102,7$  (HR 2,57, 95 % CI 1,51–4,34), рівень сечовини  $> 7,54$  (HR 2,30, 95 % CI 1,41–3,75), рівень CRP  $> 46,8$  (HR 4,37, 95 % CI 2,48–7,68).

## Обговорення

В представленому дослідженні ми ретроспективно проаналізували клінічні характеристики пацієнтів з різними виходами захворювання (смерть і одужання з наступною випискою зі стаціонару) та описали хронологію клінічного перебігу захворювання (кількість днів до госпіталізації, кількість ліжко-днів, час від початку захворювання до виходу захворювання), лабораторні показники та напрямки лікування під час госпіталізації. Встановлено, що третя хвиля епідемії COVID-19 характеризувалася високим відсотком летальних випадків із стрімким прогресуванням захворювання. Результати аналізу показали, що вікова медіана у групі померлих була вищою (пацієнти були старші), ніж у групі викуваних, та більшість пацієнтів були старше за 60 років у групі померлих. Частота лейкоцитозу з лімфопенією та нейтрофілією в групі померлих була значно вища, ніж у



П р и м і т к а : ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ШКТ – шлунково-кишковий тракт; ГКС – гострий коронарний синдром; ГІМ – гострий інфаркт міокарда; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

**Рис. 2. Регресійний аналіз факторів ризику, що асоційовані зі смертю госпіталізованих пацієнтів з COVID-19**

групі вилікуваних. Більше пацієнтів у групі померлих при надходженні до лікарні мали підвищені неспецифічні інфекційні маркери, ненормальні показники функції нирок та печінки та показники коагуляційного профілю, що не виходили за рамки норми. Регресія Кокса також показала, що похилий вік, ряд симптомів при надходженні та супутня патологія були предикторами смерті.

Wang et al. раніше повідомляли про клінічні характеристики 293 пацієнтів інфікованих SARS-Cov2 у першу хвилю пандемії. Результати показали, що маніфестація захворювання включала лихоманку, кашель, задишку, біль у грудній клітці, загальну слабкість, анорексію та діарею [24]. В даній когорті, ми виявили, що більшість пацієнтів була представлена з лихоманкою, респіраторними та нейром'язовими симптомами при надходженні у лікарню. На відміну від результатів дослідження Wang et al., виявлена статистично значуща різниця у частоті

виникнення кашлю, болю за грудиною, нейром'язових симптомів між групами померлих та вилікуваних. Однак між групами не було виявлено різниці у числі пацієнтів з наступними симптомами: лихоманка, задишка, катаральні явища, головний біль, нудота, блювота, діарея, абдомінальний біль. Регресійний аналіз Кокса також підтвердив, що наявність болю за грудиною та нейром'язових симптомів, таких як загальна слабкість, запаморочення, інші симптоми з боку ЦНС/ПНС, визначались як фактори несприятливого прогнозу, імовірно як ознаки ускладнень з боку нервової та серцево-судинної систем при інфікуванні SARS-Cov2. Натомість наявність кашлю зменшувала ймовірність смерті пацієнтів. В той же час лихоманка, задишка, катаральні явища, головний біль та гастроінтестинальні симптоми не можуть бути використані як прогностичні фактори перебігу захворювання. Однак потрібна більша кількість досліджень для перевірки цих даних.

У групі померлих більша кількість пацієнтів при надходженні перебувала без свідомості та мала ознаки гострого пошкодження легень, а саме перебувала в стані гіпоксії з більшою частотою дихальних рухів та процентом ураження легеневої тканини за результатами КТ. Середні цифри температури тіла, частоти серцевих скорочень та артеріального тиску не виходили за рамки норми та не відрізнялись між групами. Виходячи з аналізу низки ретроспективних досліджень клінічних характеристик пацієнтів, дані щодо вітальних ознак в перші дві хвили COVID-19 співвідносяться з отриманими нами [24–27]. Відмінність полягає в цифрах температури тіла, які були вище в групі померлих в перші хвили пандемії. Натомість за нашими результатами, температура тіла не впливала на прогноз захворювання.

Мета-аналіз проведений Zelalem G. Dessie et al., що ґрунтувався на дослідженні більш ніж 420,000 пацієнтів повідомляв про несприятливий перебіг захворювання на COVID-19 з розвитком тяжкого респіраторного дистрес-синдрому та інших ускладнень у осіб похилого віку з коморбідними станами [28]. Ризик смерті серед пацієнтів похилого віку за нашими результатами був у 2–3 рази більший, ніж повідомлений у зазначеному раніше мета-аналізі. Вірогідною причиною може бути деякі пов'язані з віком хронічні медичні стани та/чи порушення імунітету [29]. Щодо гендерних відмінностей, результати великого мета-аналізу проведеного Biswas M. et al. оснований на даних 6 мільйонів пацієнтів з COVID-19 вказали, що чоловіки мали значно більший ризик смерті за жінок [30]. Всупереч цим даним, в нашому дослідженні ми спостерігали більшу кількість госпіталізованих жінок, але відсутність статеві різниці між померлими та вилікуваними.

Разом з тим, більше половини усіх госпіталізованих пацієнтів та практично усі в групі померлих мали супутні захворювання, здебільшого кардіоваскулярні, цереброваскулярні та цукровий діабет. Попередні дослідження структури супутніх захворювань у пацієнтів з COVID-19 та їх впливу на прогноз видужання чи смерті показали, що саме гіпертензія, цукровий діабет, кардіо- та цереброваскулярні, онкологічні захворювання, ХОЗЛ та ендотеліальна дисфункція займали провідні позиції щодо підвищення ризику смерті [31–34].

Очікувано, наші результати повністю співставні з вищеописаними даними мета-аналізів та підтверджуються регресією Кокса: похилий вік (> 57 років за даними ROC-аналізу) та наявність коморбідностей, включаючи гіпертонічну хворобу, ішемічну хворобу серця, серцеву недостатність, цукровий діабет, аритмії та гостре порушення мозкового кровообігу можуть виступати потужними факторами ризику несприятливого виходу захворювання.

Дані свідчать, що пацієнти з двома та більше супутніми захворюваннями мають значно підвищений ризик досягнути несприятливої кінцевої точки (лікування у ВРІТ, вентиляційної підтримки та смерті), ніж пацієнти з одним захворюванням, та в більшому ступеню у порівнянні з пацієнтами без супутніх захворювань [35]. Наше дослідження парадоксально показало, що наявність лише одного захворювання знижує ризик смерті пацієнтів. Натомість наявність двох та більше супутніх захворю-

вань мало сильний негативний прогностичний вплив на перебіг коронавірусної інфекції. Після детального аналізу виявлено, що 60 з 118 пацієнтів з однією супутньою патологією (50,84%) в структурі захворювань мали захворювання кардіометаболічної групи, що підвищували ризик смерті пацієнтів з COVID-19 за результатами регресії Кокса. Це підтверджує дані, що саме такі захворювання є факторами ризику несприятливого перебігу та виходу COVID-19.

Прийнято вважати, що SARS-Cov2 має мультисистемний характер ураження тканин та клітин організму та потенціює вплив супутніх кардіометаболічних захворювань на різні ланки патогенезу коронавірусної хвороби, що підвищує вірогідність появи життєзагрозливих ускладнень, таких як респіраторна недостатність, серцева недостатність, аритмії, венозний тромбоемболізм та гостре пошкодження серця [36–37].

Точний механізм, що сприяє ураженню серця у людей з COVID-19, невідомий, але передбачається, що він пов'язаний з АПФ-2 [38], важким системним запаленням, що збільшує ризик руйнування атеросклеротичної бляшки [39] та коагулопатією [40–41].

Досі дискусійним є питання, чи неконтрольоване підвищення АТ є фактором ризику зараження та смерті від COVID-19, але об'єднаний аналіз продемонстрував у 2,5 рази більший ризик летального результату при перебігу коронавірусної хвороби із високим АТ, переважно у пацієнтів літнього віку. Адаже під час інфекції рецептор ACE-2 опосередковує проникнення вірусу в легені, і пацієнти з високим кров'яним тиском мають більш руйнівні результати, ніж інші клінічні стани [42].

Одним з найбільш поширених і значущих неврологічних проявів, що спостерігаються у пацієнтів з COVID-19, є гостре цереброваскулярне захворювання, що також виступає сильним фактором летального виходу [42–44].

Потенційні патофізіологічні механізми, що лежать в основі цереброваскулярного ураження при COVID-19 включають інактивацію вірусом АПФ2 рецепторів з постішемичним запаленням та зниженням перфузії; вірус-індуковане ураження серця, що приводить до міокардіальної ішемії, аритмії та кардіоемболізму; коагулопатії з розвитком артеріального тромбозу *in situ* та парадоксального емболізму; васкуліту ЦНС та ендотеліїт з судинним стенозом; гіпоксія та ішемічна енцефалопатія [45]. Зважаючи на вичерпні на сьогодні дані щодо патогенезу коронавірусної хвороби з супутніми кардіометаболічними станами, ГПМК можна вважати прикладом, коли цереброваскулярні захворювання потрібно розглядати як природний хід коронавірусної хвороби.

Цукровий діабет є однією з головних причин смертності, що спричиняє величезний тягар для фінансової та системи охорони здоров'я у всьому світі [46]. Наявні дані показують, що цукровий діабет підвищує схильність до розвитку інфекційних захворювань респіраторної, сечовивідної системи та м'яких тканин, а також збільшує ризик смертності від пневмонії [47–50]. Це обумовлено посиленням запального процесу, пов'язаного з цукровим діабетом, поряд зі зниженням імунної відповіді та розвитком більш важкої інфекції [51]. Результати нашої роботи співставні з результатами попередніх дослід-



жень, де діабет виступав одним з основних, незалежних від віку факторів ризику несприятливого перебігу COVID-19 [52–55].

На сьогодні накопичилося багато публікацій, які повідомляють про прогностичну цінність ХОЗЛ та бронхіальної астми (БА) щодо визначення ускладненого перебігу захворювання у пацієнтів з COVID-19. Таким чином, за даними великого мета-аналізу проведеного Firoozeh V. Gerayeli et al., в більшості досліджень наявність ХОЗЛ підвищувала ризик госпіталізації, лікування в умовах ВПІТ та смерті [56]. За нашими даними ХОЗЛ не мав впливу на рівень смерті у пацієнтів. Однак автори відзначають деякі обмеження для формулювання остаточного висновку: відсутність основних діагностичних підходів та об'єктивних критеріїв для постановки діагнозу ХОЗЛ, тобто діагноз базувався на самозвіті або діагнозі лікаря. У нашому дослідженні також виявлені подібні недоліки діагностування ХОЗЛ, тому у подальшому потрібне детальне вивчення цього питання з більш об'єктивними даними. Також можливо, такий результат можна пояснити припущенням, що хворі із підтвердженим раніше ураженням бронхолегеневої системи більш ретельно дотримувалися санітарно-гігієнічних заходів профілактики та були більш прихильними до базисної терапії.

Щодо астми, за повідомленням великого мета-аналізу проведеного Anthony P. Sunjaya et al., наявність БА не підвищувало ризик інфікування SARS-Cov-2, госпіталізації, лікування в умовах ВПІТ та смерті [57]. Результати нашого дослідження відповідали світовим даним та свідчили про відсутність різниці між вилікованими та померлими щодо наявності БА, що могло погіршувати прогноз. Невизначені досі фактори можуть впливати на подібний результат, але наразі вже є дані ряду рандомізованих контрольованих досліджень щодо впливу будесоніду та циклесоніду (інгаляційних кортикостероїдів, що часто призначаються пацієнтам з БА у якості першої лінії терапії) на перебіг захворювання на COVID-19. Великий мета-аналіз проведений Griesel M. et al вказав на можливість використання інгаляційних кортикостероїдів для зменшення ризику госпіталізації, смерті та прискорення видужання [58]. Наші дані показали відсутність впливу інгаляційних кортикостероїдів на смертність, але цей результат лімітований кількістю пацієнтів з БА у дослідженні).

Незважаючи на багаточисельні дані та рекомендації міжнародних організацій щодо необхідності пильного моніторингу стану пацієнтів з супутніми захворюваннями та їх менеджменту [59, 34, 60], на жаль, лише половина пацієнтів до надходження у стаціонар отримувала базисну терапію щодо основних захворювань, здебільшого антигіпертензивну, цукрознижувачу, нейротропну та антикоагулянтну. Невідомо лише про системність прийому препаратів через ретроспективність даних. Однак виявлено, що за період лікування під наглядом сімейних лікарів всупереч Клінічної настанови «Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19» МОЗ України [21], більш ніж третині пацієнтів була призначена антибіотикотерапія на ранніх етапах захворювання. Вищезазначені факти ще раз підтверджують велику роль першого (амбулаторного)

етапу медичної допомоги в підвищенні прихильності пацієнтів до своєчасного лікування та профілактики хронічних захворювань, що значно знижує ризик смерті від усіх причин, зокрема полегшення перебігу COVID-19.

Отримані нами ініціальні дані лабораторних показників пацієнтів при надходженні та їх прогностичний потенціал щодо виходу захворювання співвідносяться з повідомленими раніше результатами багатьох досліджень [61–66]. Зокрема, аналіз показав картину початкових проявів запального процесу з абсолютною лімфопенією та нейтрофілією, зниженням ЛСС поряд з підвищенням НЛС, С-реактивного протеїну та прокальцитоніну що може бути асоційовано з вторинною інфекцією. Попередні дослідження продемонстрували, що пацієнти з тяжким перебігом захворювання дійсно мали вищий рівень НЛС поряд з низьким ЛСС, що відображає активний системний запальний процес та використовуються як прогностичні засоби при сепсисі та COVID-19 [67–72].

Додатково виявлена тенденція до зниження загального білку та підвищення печінкових ферментів, сечовини та креатиніну у крові, що опосередковано може вказувати на початкові прояви мультиорганного ураження, перш за все гепаторенального синдрому. Раніше вважалося, що SARS-Cov2 здебільшого викликає тяжку пневмонію та РДС [73–74]. Однак, зростаюча кількість клінічних досліджень демонструє велику кількість пацієнтів з COVID-19, що мають ураження серця, нирок та печінки [75–77].

Натомість, показники коагуляційної системи крові, окрім Д-дімеру, не зазнали значних змін. Можливо, це продиктовано фактом розповсюдженого призначення антикоагулянтів на амбулаторному етапі медичної допомоги, що могло вплинути на результат.

У порівнянні з хвилями пандемії викликаними не-Дельта варіантами [78–80], наше дослідження показало більшу кількість пацієнтів, що потребували кисневої підтримки (висопотокову кисневу терапію, неінвазивну вентиляцію легень, штучну вентиляцію легень) та лікування в умовах ВПІТ, особливо в групі померлих. При цьому більшість з них мала  $\geq 2$  супутніх захворювань.

З плином часу лікувальна тактика коронавірусної хвороби прогресивно змінювалась, ґрунтуючись на результатах клінічних досліджень. Аналіз досліджуваної когорти показав лідирування антикоагулянтної, глюкокортикоїдної та противірусної терапії, що співвідноситься з лікувальними підходами в веденні пацієнтів у попередні хвилі COVID-19 та продиктовано їх ефективністю [81, 82]. Призначення антибіотикотерапії обумовлено приєднанням вторинної інфекції, що підтверджується також даними аналізу лабораторних досліджень.

Щодо антибіотикотерапії, ґрунтуючись на даних великих метааналізів, у всьому світі антибіотики призначаються третині пацієнтів з COVID-19, при тому тільки 6,9 % з них мають лабораторні та клінічні підтвердження бактеріальної ко-інфекції [83]. Тож питання існування бактеріальної ко-інфекції у цих пацієнтів завжди треба вирішувати індивідуально, через високий ризик неаргументованої антибіотикотерапії та загрози формування резистентності до антимікробних препаратів [84]. В нашому дослідженні протигрибкову терапію отримували

ло більше пацієнтів у групі померлих, але це пояснюється більш частими клінічними проявами легеневого мікозу, що були підтверджені лабораторними даними посівів мокротиння й бронхоальвеолярних змивів.

Треба підкреслити, що у третю хвилю збільшився процент призначення протівірусної терапії. Поштовхом для цього стали повідомлення клінічних досліджень АСТТ-1 та PINETREE про визначну ефективність основного протівірусного препарату — ремдесивіру, не тільки в тяжких та залежних від кисневої підтримки пацієнтів, а й у пацієнтів з легким та середнім за тяжкістю перебігом захворювання на ранніх стадіях [85–87]. На нашу думку, заслуговує уваги той факт, що більшість хворих мало супутню патологію, а відтак, потребувало одночасного призначення величезної кількості препаратів із складними механізмами взаємодії. Отже ведення таких пацієнтів в ідеалі потребує мультидисциплінарної команди із включенням клінічного фармаколога.

Слід зазначити, що численні зарубіжні та вітчизняні дослідження вже на цей час надають статистично значущі дані для вдосконалення прогностичних шкал для амбулаторного та стаціонарного етапів надання медичної допомоги пацієнтам із COVID-19. Вони включають не тільки загальноприйнятні, а й специфічні для COVID-19 клініко-лабораторні маркери несприятливого прогнозу хвороби. Застосування таких показників у загальній клінічній практиці дозволить вчасно виявляти пацієнтів групи ризику з метою прицільного моніторингу та ранньої зміни чи інтенсифікації лікувальної тактики, в тому числі супутніх захворювань.

Наше дослідження має ряд обмежень. По-перше, воно є ретроспективним та одноцентровим, що потен-

ційно може вплинути на якість даних. Також, хоча ми проаналізували медичні картки 632 пацієнтів з різними результатами, когорта все ще є відносно невеликою. Тому, для отримання вичерпного і точного опису клінічного перебігу COVID-19 під час панування штаму Дельта в Україні, потрібно проаналізувати більше даних пацієнтів з різних медичних центрів.

По-друге, у нашому дослідженні насамперед наводяться вхідні результати пацієнтів на момент госпіталізації, тому необхідно зібрати та вивчити більше подовжніх даних щодо прогресування захворювання під час госпітального лікування. Крім того, ми не змогли дослідити деякі потенційно цікаві лабораторні параметри та зміни лабораторних результатів з часом.

## Висновки

Третю хвилю пандемії коронавірусної хвороби в Україні відрізняє більша кількість пацієнтів з тяжким перебігом та нижчим рівнем оксигенації крові при надходженні; відповідно більша кількість пацієнтів, що потребують кисневої підтримки (57, 23 %), лікування у ВПІТ (25,44 %) та вищий рівень летальності (23,58 %).

Потенційними факторами ризику смерті у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 визначено вік старіше 57 років, наявність болю за грудиною та нейром'язових симптомів при надходженні у лікарню, більше 2-х супутніх захворювань, в першу чергу артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, цереброваскулярних захворювань, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності та аритмії, а також ряд лабораторних показників: рівень лімфоцитів  $\leq 0,66$ ; АСТ  $>50,2$ ; загальний білок  $\leq 66,1$ ; креатинін  $> 102,7$ ; сечовина  $> 7,54$ ; CRP  $> 46,8$ .

## ЛІТЕРАТУРА

- World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Geneva: the Organization. 2020.
- Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157–160. DOI: <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>
- Open database: Who's Certified [Internet]. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Available at: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- Open database: Who's Certified. WHO Health Emergency Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/region/euro/country/ua>
- Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/region/ukraine>
- Our World in Data. Ukraine: Coronavirus Pandemic Country Profile Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus/country/ukraine>
- Pango Cov-Lineages. B.1.617.2 Description. Available at: [https://cov-lineages.org/global\\_report\\_B.1.617.2.html](https://cov-lineages.org/global_report_B.1.617.2.html)
- Офіційна сторінка Міністерства охорони здоров'я України. Новина від 23.07.2021: «В Україні зафіксовано два випадки коронавірусної хвороби, викликані штамом Дельта». Доступно на: [https://moz.gov.ua/article/news/v-ukraini-zafiksovano-dva-vipadki-koronavirusnoi-hvorobi-viklikani-shtamom-delta---igor-kuzin?fbclid=IwAR2hfma7QL0egsygYmhw7UXTlkxgQf-blZfsYSCHEY2L\\_BeBFQ845WN6UQ](https://moz.gov.ua/article/news/v-ukraini-zafiksovano-dva-vipadki-koronavirusnoi-hvorobi-viklikani-shtamom-delta---igor-kuzin?fbclid=IwAR2hfma7QL0egsygYmhw7UXTlkxgQf-blZfsYSCHEY2L_BeBFQ845WN6UQ)
- Thakur V, Bhola S, Thakur P, et al. Waves and variants of SARS-CoV-2: understanding the causes and effect of the COVID-19 catastrophe. *Infection.* 2021;50(2):309–325. DOI: <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01734-2>
- Dessie Z, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infectious Diseases.* 2021;21(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>
- Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, et al. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Eurosurveillance.* 2021;26(24). DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.24.2100509>
- Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, et al. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *The Lancet.* 2021;397(10293):2461–2462. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01358-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1)
- Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(7):585–594. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108891>
- Twhogig K, Nyberg T, Zaidi A, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for

## REFERENCES

- World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Geneva: the Organization. 2020.
- Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157–160. DOI: <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>
- Open database: Who's Certified [Internet]. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Available at: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- Open database: Who's Certified. WHO Health Emergency Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/region/euro/country/ua>
- Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/region/ukraine>
- Our World in Data. Ukraine: Coronavirus Pandemic Country Profile Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus/country/ukraine>
- Pango Cov-Lineages. B.1.617.2 Description. Available at: [https://cov-lineages.org/global\\_report\\_B.1.617.2.html](https://cov-lineages.org/global_report_B.1.617.2.html)
- Офіційна сторінка Міністерства охорони здоров'я України. Новина від 23.07.2021: «В Україні зафіксовано два випадки коронавірусної хвороби, викликані штамом Дельта» (Official website of the Ministry of Health of Ukraine. News from 07/23/2021: "Two cases of coronavirus disease caused by the Delta strain have been recorded in Ukraine"). Available at: [https://moz.gov.ua/article/news/v-ukraini-zafiksovano-dva-vipadki-koronavirusnoi-hvorobi-viklikani-shtamom-delta---igor-kuzin?fbclid=IwAR2hfma7QL0egsygYmhw7UXTlkxgQf-blZfsYSCHEY2L\\_BeBFQ845WN6UQ](https://moz.gov.ua/article/news/v-ukraini-zafiksovano-dva-vipadki-koronavirusnoi-hvorobi-viklikani-shtamom-delta---igor-kuzin?fbclid=IwAR2hfma7QL0egsygYmhw7UXTlkxgQf-blZfsYSCHEY2L_BeBFQ845WN6UQ)
- Thakur V, Bhola S, Thakur P, et al. Waves and variants of SARS-CoV-2: understanding the causes and effect of the COVID-19 catastrophe. *Infection.* 2021;50(2):309–325. DOI: <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01734-2>
- Dessie Z, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infectious Diseases.* 2021;21(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>
- Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, et al. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Eurosurveillance.* 2021;26(24). DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.24.2100509>
- Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, et al. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *The Lancet.* 2021;397(10293):2461–2462. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01358-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1)
- Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(7):585–594. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108891>

- SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(1):35–42. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00475-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00475-8)
15. Fisman D, Tuite A. Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada. *Canadian Medical Association Journal*. 2021;193(42):E1619–E1625. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.211248>
  16. Lin L, Liu Y, Tang X, et al. The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Frontiers in Public Health*. 2021;9:775224. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.775224>
  17. Bager P, Wohlfahrt J, Rasmussen M, et al. Hospitalisation associated with SARS-CoV-2 delta variant in Denmark. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(10):1351. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00580-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00580-6)
  18. Nyberg T, Harman K, Zaidi A, et al. Hospitalization and Mortality Risk for COVID-19 Cases With SARS-CoV-2 AY.4.2 (VUI-21OCT-01) Compared to Non-AY.4.2 Delta Variant Sublineages. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022;226(5):808–811. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac063>
  19. Nyberg T, Ferguson N, Nash S, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *The Lancet*. 2022;399(10332):1303–1312. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00462-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00462-7)
  20. Bhakta S, Sanghavi D, Johnson P, et al. Clinical and laboratory profiles of the SARS-CoV-2 Delta variant compared with pre-Delta variants. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022;120:88–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.04.050>
  21. Клінічна настанова «Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19» від 16.01.2021. Київ: Міністерство охорони здоров'я України; 2021. Доступно на: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/04/2022\\_04\\_28\\_kn\\_covid-19.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/04/2022_04_28_kn_covid-19.pdf)
  22. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. Geneva: World Health Organization; 2020.
  23. Huespe I, Carboni Bisso I, Di Stefano S, et al. COVID-19 Severity Index: A predictive score for hospitalized patients. *Medicina Intensiva*. 2022;46(2):98–101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medint.2020.12.001>
  24. Wang Z, Ye D, Wang M, et al. Clinical Features of COVID-19 Patients with Different Outcomes in Wuhan: A Retrospective Observational Study. *BioMed Research International*. 2020;2020:1–10. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/2138387>
  25. Chen Y, Zhang K, Zhu G, et al. Clinical characteristics and treatment of critically ill patients with COVID-19 in Hebei. *Annals of Palliative Medicine*. 2020;9(4):2118–2130. DOI: <https://doi.org/10.21037/apm-20-1273>
  26. Sulejmani A, Galimberti E, Giacobone C, et al. Baseline characteristics of COVID-19 Italian patients admitted to Desio Hospital, Lombardy: a retrospective study. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2021;81(1):18–23. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1846211>
  27. Perez-Guzman P, Daunt A, Mukherjee S, et al. Clinical Characteristics and Predictors of Outcomes of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in a Multiethnic London National Health Service Trust: A Retrospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;73(11):e4047–e4057. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1091>
  28. Dessie Z, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):855. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>
  29. Wang K, Zuo P, Liu Y, et al. Clinical and Laboratory Predictors of In-hospital Mortality in Patients With Coronavirus Disease-2019: A Cohort Study in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(16):2079–2088. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa538>
  30. Biswas M, Rahaman S, Biswas T, et al. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology*. 2020;64(1):36–47. DOI: <https://doi.org/10.1159/000512592>
  31. Singhal S, Kumar P, Singh S, et al. Clinical features and outcomes of COVID-19 in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*. 2021;21(1):321. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02261-3>
  32. Djaharuddin I, Munawwarah S, Nurulita A, et al. Comorbidities and mortality in COVID-19 patients. *Gaceta Sanitaria*. 2021;35:5530–5532. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2021.10.085>
  33. Ahmad Malik J, Ahmed S, Shinde M, et al. The Impact of COVID-19 On Comorbidities: A Review Of Recent Updates For Combating It. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2022;29(5):3586–3599. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.02.006>
  34. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *Journal of Infection and Public Health*. 2020;13(12):1833–1839. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>
  35. Guan W, Liang W, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal*. 2020;55(5):2000547. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
  36. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
  37. Long B, Brady W, Koyfman A, Gottlieb M, et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(7):1504–1507. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
  38. Perrotta F, Matera M, Cazzola M, et al. Severe respiratory SARS-CoV2 infection: Does ACE2 receptor matter?. *Respiratory Medicine*. 2020;168:105996. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105996>
  39. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):811–818. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
  40. Iba T, Levy J, Levi M, et al. Coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(9):2103–2109. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14975>
  41. Gómez-Mesa J, Galindo-Coral S, Montes M, Muñoz Martín A. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Current Problems in Cardiology*. 2021;46(3):100742. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100742>
  14. Twhogik K, Nyberg T, Zaidi A, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(1):35–42. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00475-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00475-8)
  15. Fisman D, Tuite A. Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada. *Canadian Medical Association Journal*. 2021;193(42):E1619–E1625. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.211248>
  16. Lin L, Liu Y, Tang X, et al. The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Frontiers in Public Health*. 2021;9:775224. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.775224>
  17. Bager P, Wohlfahrt J, Rasmussen M, et al. Hospitalisation associated with SARS-CoV-2 delta variant in Denmark. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(10):1351. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00580-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00580-6)
  18. Nyberg T, Harman K, Zaidi A, et al. Hospitalization and Mortality Risk for COVID-19 Cases With SARS-CoV-2 AY.4.2 (VUI-21OCT-01) Compared to Non-AY.4.2 Delta Variant Sublineages. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022;226(5):808–811. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac063>
  19. Nyberg T, Ferguson N, Nash S, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *The Lancet*. 2022;399(10332):1303–1312. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00462-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00462-7)
  20. Bhakta S, Sanghavi D, Johnson P, et al. Clinical and laboratory profiles of the SARS-CoV-2 Delta variant compared with pre-Delta variants. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022;120:88–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.04.050>
  21. *Klinichna nastanova «Klinichne vedennya patsiyentiv z COVID-19» vid 16.01.2021. Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorovya Ukrainy; 2021. Available at: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/04/2022\\_04\\_28\\_kn\\_covid-19.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/04/2022_04_28_kn_covid-19.pdf)*
  22. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. Geneva: World Health Organization; 2020.
  23. Huespe I, Carboni Bisso I, Di Stefano S, et al. COVID-19 Severity Index: A predictive score for hospitalized patients. *Medicina Intensiva*. 2022;46(2):98–101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medint.2020.12.001>
  24. Wang Z, Ye D, Wang M, et al. Clinical Features of COVID-19 Patients with Different Outcomes in Wuhan: A Retrospective Observational Study. *BioMed Research International*. 2020;2020:1–10. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/2138387>
  25. Chen Y, Zhang K, Zhu G, et al. Clinical characteristics and treatment of critically ill patients with COVID-19 in Hebei. *Annals of Palliative Medicine*. 2020;9(4):2118–2130. DOI: <https://doi.org/10.21037/apm-20-1273>
  26. Sulejmani A, Galimberti E, Giacobone C, et al. Baseline characteristics of COVID-19 Italian patients admitted to Desio Hospital, Lombardy: a retrospective study. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2021;81(1):18–23. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1846211>
  27. Perez-Guzman P, Daunt A, Mukherjee S, et al. Clinical Characteristics and Predictors of Outcomes of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in a Multiethnic London National Health Service Trust: A Retrospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;73(11):e4047–e4057. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1091>
  28. Dessie Z, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):855. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>
  29. Wang K, Zuo P, Liu Y, et al. Clinical and Laboratory Predictors of In-hospital Mortality in Patients With Coronavirus Disease-2019: A Cohort Study in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(16):2079–2088. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa538>
  30. Biswas M, Rahaman S, Biswas T, et al. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology*. 2020;64(1):36–47. DOI: <https://doi.org/10.1159/000512592>
  31. Singhal S, Kumar P, Singh S, et al. Clinical features and outcomes of COVID-19 in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*. 2021;21(1):321. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02261-3>
  32. Djaharuddin I, Munawwarah S, Nurulita A, et al. Comorbidities and mortality in COVID-19 patients. *Gaceta Sanitaria*. 2021;35:5530–5532. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2021.10.085>
  33. Ahmad Malik J, Ahmed S, Shinde M, et al. The Impact of COVID-19 On Comorbidities: A Review Of Recent Updates For Combating It. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2022;29(5):3586–3599. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.02.006>
  34. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *Journal of Infection and Public Health*. 2020;13(12):1833–1839. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>
  35. Guan W, Liang W, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal*. 2020;55(5):2000547. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
  36. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
  37. Long B, Brady W, Koyfman A, Gottlieb M, et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(7):1504–1507. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
  38. Perrotta F, Matera M, Cazzola M, et al. Severe respiratory SARS-CoV2 infection: Does ACE2 receptor matter?. *Respiratory Medicine*. 2020;168:105996. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105996>
  39. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):811–818. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
  40. Iba T, Levy J, Levi M, et al. Coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(9):2103–2109. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14975>
  41. Gómez-Mesa J, Galindo-Coral S, Montes M, Muñoz Martín A. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Current Problems in Cardiology*. 2021;46(3):100742. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100742>

42. Ahmad Malik J, Ahmed S, Shinde M, et al. The Impact of COVID-19 On Comorbidities: A Review Of Recent Updates For Combating It. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2022;29(5):3586–3599. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.02.006>
43. Nannoni S, de Groot R, Bell S, et al. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke*. 2020;16(2):137–149. DOI: <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>
44. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *International Journal of Stroke*. 2020;15(4):385–389. DOI: <https://doi.org/10.1177/1747493020921664>
45. Tsvigoulis G, Palaodimos L, Zand R, et al. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a comprehensive overview. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2020;13:1756286420978004. DOI: <https://doi.org/10.1177/1756286420978004>
46. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, et al. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *The Lancet Diabetes; Endocrinology*. 2016;4(2):148–158. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00379-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00379-4)
47. Alves C, Casqueiro J, Casqueiro J. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;16(7):27–36. DOI: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.94253>
48. Shah B, Hux J. Quantifying the Risk of Infectious Diseases for People With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(2):510–513. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2.510>
49. Kornum J, Thomsen R, Riis A, et al. Type 2 Diabetes and Pneumonia Outcomes. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2251–2257. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc06-2417>
50. Falguera M, Pifarre R, Martin A, et al. Etiology and Outcome of Community-Acquired Pneumonia in Patients With Diabetes Mellitus. *Chest*. 2005;128(5):3233–3239. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3233>
51. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira N. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;162:108142. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>
51. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
52. Palaodimos L, Chamorro-Pareja N, Karamanis D, et al. Diabetes is associated with increased risk for in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis comprising 18,506 patients. *Hormones*. 2020;20(2):305–314. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00246-2>
53. Wu Z, Tang Y, Cheng Q. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Diabetologica*. 2020;58(2):139–144. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01546-0>
54. Pinto L, Bertoluci M. Type 2 diabetes as a major risk factor for COVID-19 severity: a meta-analysis. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2020;64(3):199–200. DOI: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000256>
55. Gerayeli F, Milne S, Cheung C, et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;33:100789. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100789>
56. Sunjaya A, Allida S, Di Tanna G, et al. Asthma and COVID-19 risk: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2021;59(3):2101209. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01209-2021>
57. Griesel M, Wagner C, Mikolajewska A, et al. Inhaled corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;2022(3). DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015125>
58. Cardamone C, Donatiello I. Management of COVID-19 in comorbidities. *Italian Journal of Medicine*. 2020;14(4):223–227. DOI: <https://doi.org/10.4081/ijtm.2020.1406>
59. Wang T, Du Z, Zhu F, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10228):e52. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30558-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30558-4)
60. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(7):856–862. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25871>
61. Castro V, McCoy T, Perlis R. Laboratory Findings Associated With Severe Illness and Mortality Among Hospitalized Individuals With Coronavirus Disease 2019 in Eastern Massachusetts. *JAMA Network Open*. 2020;3(10):e2023934. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.23934>
62. Tong X, Cheng A, Yuan X, et al. Characteristics of peripheral white blood cells in COVID-19 patients revealed by a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06899-7>
63. Cihakova D, Streiff M, Menez S, et al. High-value laboratory testing for hospitalized COVID-19 patients: a review. *Future Virology*. 2021;16(10):691–705. DOI: <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0316>
64. Castro V, McCoy T, Perlis R. Laboratory findings associated with severe illness and mortality among hospitalized individuals with coronavirus disease 2019 in Eastern Massachusetts. 2020;3(10):e2023934. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20090555>
65. Yoo E, Chang S, Song D, et al. Comprehensive Laboratory Data Analysis to Predict the Clinical Severity of Coronavirus Disease 2019 in 1,952 Patients in Daegu, Korea. *Annals of Laboratory Medicine*. 2022;42(1):24–35. DOI: <https://doi.org/10.3343/alm.2022.42.1.24>
66. Huang Z, Fu Z, Huang W, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(3):641–647. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.10.023>
67. Lagunas-Rangel F. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(10):1733–1734. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25819>
68. Ullah W, Basyal B, Tariq S, et al. Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio: A Novel Predictor of Adverse Outcomes in COVID-19. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2020;12(7):415–422. DOI: <https://doi.org/10.14740/jocmr4227>
69. Bal T, Dogan S, Cabalak M, et al. Lymphocyte-to-C-reactive protein ratio may serve as an effective biomarker to determine COVID-19 disease severity. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2020;46(1):23–28. DOI: <https://doi.org/10.1515/tjb-2020-0410>
- COVID-19. *Current Problems in Cardiology*. 2021;46(3):100742. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100742>
42. Ahmad Malik J, Ahmed S, Shinde M, et al. The Impact of COVID-19 On Comorbidities: A Review Of Recent Updates For Combating It. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2022;29(5):3586–3599. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.02.006>
43. Nannoni S, de Groot R, Bell S, et al. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke*. 2020;16(2):137–149. DOI: <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>
44. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *International Journal of Stroke*. 2020;15(4):385–389. DOI: <https://doi.org/10.1177/1747493020921664>
45. Tsvigoulis G, Palaodimos L, Zand R, et al. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a comprehensive overview. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2020;13:1756286420978004. DOI: <https://doi.org/10.1177/1756286420978004>
46. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, et al. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *The Lancet Diabetes; Endocrinology*. 2016;4(2):148–158. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00379-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00379-4)
47. Alves C, Casqueiro J, Casqueiro J. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;16(7):27–36. DOI: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.94253>
48. Shah B, Hux J. Quantifying the Risk of Infectious Diseases for People With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(2):510–513. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2.510>
49. Kornum J, Thomsen R, Riis A, et al. Type 2 Diabetes and Pneumonia Outcomes. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2251–2257. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc06-2417>
50. Falguera M, Pifarre R, Martin A, et al. Etiology and Outcome of Community-Acquired Pneumonia in Patients With Diabetes Mellitus. *Chest*. 2005;128(5):3233–3239. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3233>
51. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira N. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;162:108142. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>
51. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
52. Palaodimos L, Chamorro-Pareja N, Karamanis D, et al. Diabetes is associated with increased risk for in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis comprising 18,506 patients. *Hormones*. 2020;20(2):305–314. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00246-2>
53. Wu Z, Tang Y, Cheng Q. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Diabetologica*. 2020;58(2):139–144. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01546-0>
54. Pinto L, Bertoluci M. Type 2 diabetes as a major risk factor for COVID-19 severity: a meta-analysis. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2020;64(3):199–200. DOI: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000256>
55. Gerayeli F, Milne S, Cheung C, et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;33:100789. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100789>
56. Sunjaya A, Allida S, Di Tanna G, et al. Asthma and COVID-19 risk: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2021;59(3):2101209. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01209-2021>
57. Griesel M, Wagner C, Mikolajewska A, et al. Inhaled corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;2022(3). DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015125>
58. Cardamone C, Donatiello I. Management of COVID-19 in comorbidities. *Italian Journal of Medicine*. 2020;14(4):223–227. DOI: <https://doi.org/10.4081/ijtm.2020.1406>
59. Wang T, Du Z, Zhu F, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10228):e52. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30558-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30558-4)
59. Wang T, Du Z, Zhu F, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10228):e52. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30558-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30558-4)
60. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(7):856–862. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25871>
60. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(7):856–862. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25871>
61. Castro V, McCoy T, Perlis R. Laboratory Findings Associated With Severe Illness and Mortality Among Hospitalized Individuals With Coronavirus Disease 2019 in Eastern Massachusetts. *JAMA Network Open*. 2020;3(10):e2023934. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.23934>
61. Castro V, McCoy T, Perlis R. Laboratory Findings Associated With Severe Illness and Mortality Among Hospitalized Individuals With Coronavirus Disease 2019 in Eastern Massachusetts. *JAMA Network Open*. 2020;3(10):e2023934. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.23934>
62. Tong X, Cheng A, Yuan X, et al. Characteristics of peripheral white blood cells in COVID-19 patients revealed by a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06899-7>
62. Tong X, Cheng A, Yuan X, et al. Characteristics of peripheral white blood cells in COVID-19 patients revealed by a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06899-7>
63. Cihakova D, Streiff M, Menez S, et al. High-value laboratory testing for hospitalized COVID-19 patients: a review. *Future Virology*. 2021;16(10):691–705. DOI: <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0316>
63. Cihakova D, Streiff M, Menez S, et al. High-value laboratory testing for hospitalized COVID-19 patients: a review. *Future Virology*. 2021;16(10):691–705. DOI: <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0316>
64. Castro V, McCoy T, Perlis R. Laboratory findings associated with severe illness and mortality among hospitalized individuals with coronavirus disease 2019 in Eastern Massachusetts. 2020;3(10):e2023934. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20090555>
64. Castro V, McCoy T, Perlis R. Laboratory findings associated with severe illness and mortality among hospitalized individuals with coronavirus disease 2019 in Eastern Massachusetts. 2020;3(10):e2023934. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20090555>
65. Yoo E, Chang S, Song D, et al. Comprehensive Laboratory Data Analysis to Predict the Clinical Severity of Coronavirus Disease 2019 in 1,952 Patients in Daegu, Korea. *Annals of Laboratory Medicine*. 2022;42(1):24–35. DOI: <https://doi.org/10.3343/alm.2022.42.1.24>
65. Yoo E, Chang S, Song D, et al. Comprehensive Laboratory Data Analysis to Predict the Clinical Severity of Coronavirus Disease 2019 in 1,952 Patients in Daegu, Korea. *Annals of Laboratory Medicine*. 2022;42(1):24–35. DOI: <https://doi.org/10.3343/alm.2022.42.1.24>
66. Huang Z, Fu Z, Huang W, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(3):641–647. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.10.023>
66. Huang Z, Fu Z, Huang W, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(3):641–647. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.10.023>
67. Lagunas-Rangel F. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(10):1733–1734. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25819>
67. Lagunas-Rangel F. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(10):1733–1734. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25819>
68. Ullah W, Basyal B, Tariq S, et al. Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio: A Novel Predictor of Adverse Outcomes in COVID-19. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2020;12(7):415–422. DOI: <https://doi.org/10.14740/jocmr4227>
68. Ullah W, Basyal B, Tariq S, et al. Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio: A Novel Predictor of Adverse Outcomes in COVID-19. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2020;12(7):415–422. DOI: <https://doi.org/10.14740/jocmr4227>

70. Liu Y, Du X, Chen J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;81(1):e6–e12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>
71. Tong X, Cheng A, Yuan X, et al. Characteristics of peripheral white blood cells in COVID-19 patients revealed by a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06899-7>
72. Warner F, Smith A, Hooper N, et al. What's new in the renin-angiotensin system? *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. 2004;61(21):2704–2713. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4240-7>
73. Li W, Moore M, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–454. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature02145>
74. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):802. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
75. Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(6):1157–1165. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030276>
76. Su T, Kao J. The clinical manifestations and management of COVID-19-related liver injury. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020;119(6):1016–1018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.020>
77. Pouw N, van de Maat J, Veerman K, et al. Clinical characteristics and outcomes of 952 hospitalized COVID-19 patients in The Netherlands: A retrospective cohort study. *PLOS ONE*. 2021;16(3):e0248713 DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248713>
78. Bouzid D, Visseaux B, Kassassey C, et al. Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments. *Annals of Internal Medicine*. 2022;175(6):831–837. DOI: <https://doi.org/10.7326/M22-0308>
79. Kow C, Ramachandram D, Hasan S. Risk of severe illness in patients infected with SARS-CoV-2 of Delta variant: a systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases*. 2022;54(8):614–617. DOI: <https://doi.org/10.1080/23744235.2022.2055787>
80. Kim M, An M, Kim W, et al. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLOS Medicine*. 2020;17(12):e1003501. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003501>
81. Siemieniuk R, Bartoszko J, Zeraatkar D, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;m2980. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2980>
82. Moreno-Torres V, de Mendoza C, de la Fuente S, et al. Bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19. *Internal and Emergency Medicine*. 2021;17(2):431–438. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02824-7>
83. Langford B, So M, Raybardhan S, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(4):520–531. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>
84. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
85. Beigel J, Tomashek K, Dodd L, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1813–1826. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
86. Gottlieb R, Vaca C, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(4):305–315. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116846>
69. Bal T, Dogan S, Cabalak M, et al. Lymphocyte-to-C-reactive protein ratio may serve as an effective biomarker to determine COVID-19 disease severity. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2020;46(1):23–28. DOI: <https://doi.org/10.1515/tjb-2020-0410>
70. Liu Y, Du X, Chen J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;81(1):e6–e12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>
71. Tong X, Cheng A, Yuan X, et al. Characteristics of peripheral white blood cells in COVID-19 patients revealed by a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06899-7>
72. Warner F, Smith A, Hooper N, et al. What's new in the renin-angiotensin system? *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. 2004;61(21):2704–2713. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4240-7>
73. Li W, Moore M, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–454. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature02145>
74. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):802. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
75. Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(6):1157–1165. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030276>
76. Su T, Kao J. The clinical manifestations and management of COVID-19-related liver injury. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020;119(6):1016–1018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.020>
77. Pouw N, van de Maat J, Veerman K, et al. Clinical characteristics and outcomes of 952 hospitalized COVID-19 patients in The Netherlands: A retrospective cohort study. *PLOS ONE*. 2021;16(3):e0248713 DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248713>
78. Bouzid D, Visseaux B, Kassassey C, et al. Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments. *Annals of Internal Medicine*. 2022;175(6):831–837. DOI: <https://doi.org/10.7326/M22-0308>
79. Kow C, Ramachandram D, Hasan S. Risk of severe illness in patients infected with SARS-CoV-2 of Delta variant: a systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases*. 2022;54(8):614–617. DOI: <https://doi.org/10.1080/23744235.2022.2055787>
80. Kim M, An M, Kim W, et al. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLOS Medicine*. 2020;17(12):e1003501. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003501>
81. Siemieniuk R, Bartoszko J, Zeraatkar D, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;m2980. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2980>
82. Moreno-Torres V, de Mendoza C, de la Fuente S, et al. Bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19. *Internal and Emergency Medicine*. 2021;17(2):431–438. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02824-7>
83. Langford B, So M, Raybardhan S, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(4):520–531. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>
84. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
85. Beigel J, Tomashek K, Dodd L, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1813–1826. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
86. Gottlieb R, Vaca C, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(4):305–315. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116846>