

© Пришляк О. Я., Грижак І. Г., Тиліщак З. Р., Кобрин Т. З., 2024
 УДК 616-036.21+616.9+616-052+616-06
 DOI 10.11603/1681-2727.2024.4.15004

О. Я. Пришляк, І. Г. Грижак, З. Р. Тиліщак, Т. З. Кобрин

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РИЗИКОМ ВИНИКНЕННЯ ТЯЖКОГО ТА УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ

Івано-Франківський національний медичний університет



Проблеми перебігу інфекційних хвороб на тлі супутньої патології вже багато років цікавлять науковців і клініцистів. Колектив кафедри інфекційних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету вивчає вплив коморбідних станів на перебіг інфекційного процесу та вплив інфекційної хвороби на стан коморбідної патології. Фундатором цієї ідеї був доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб та епідеміології (1991–2013 рр.) Богдан Миколайович Дукий.

За багато років було вивчено вагомі клініко-лабораторні, патогенетичні та терапевтичні аспекти перебігу вірусних гепатитів, кишкових інфекцій, лептоспірозу, ВІЛ-інфекції, деяких респіраторних інфекцій, паразитозів на тлі супутніх хвороб та доведено ризику, які ведуть до тяжкого (чи ускладненого) перебігу як інфекційної хвороби, так і до дестабілізації коморбідної патології.

Викликом для усього людства була поява в 2019 р. нового штаму коронавірусів SARS-CoV-2. Хоча коронавірусна хвороба на тепер перейшла в розряд сезонних респіраторних захворювань, однак вона зберігає значний потенціал викликати тяжкі (чи ускладнені) форми недуги, а часом і з летальним вислідом.

У комплексному дослідженні ми вивчали перебіг коронавірусної хвороби у пацієнтів із фоновим цукровим діабетом, хронічною серцево-судинною патологією. Було вивчено деякі патогенетичні аспекти перебігу COVID-19 у вагітних. У ході виконання роботи встановлено вагомі патогенетичні механізми ускладненого перебігу хвороби: при цукровому діабеті 2-го типу однією з важливих ланок патогенетичних порушень є ендотелійна дисфункція та зміни в мікросудинному руслі; такі фактори як хронічна серцева недостатність, зменшення фракції викиду, дисфункція міокарда різних типів, легенева гіпертензія, – мають несприятливе прогностичне значення. Щодо перебігу COVID-19 у вагітних, то попри підвищення рівнів D-димерів, вагітність не є самостійним чинником ризику тяжкого перебігу (за винятком ожиріння, наявного цукрового діабету, хронічної серцево-судинної та іншої супутньої патології у вагітної).

У публікацію включено результати досліджень, які є фрагментом комплексної роботи кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету «Перебіг інфекційних захворювань на тлі супутньої патології, поєднаних хронічних інфекцій та інвазій, корекція лікування», з державним фінансуванням, номер державної реєстрації: 0119U100571, терміни виконання: 2021-2023 рр.

Ключові слова: респіраторні інфекції, фактори ризику, цукровий діабет, вагітність, ендотелійна дисфункція, серцева недостатність.

За офіційною статистикою університету Джона Хопкінса, станом на 10.03.2023, відомо, що COVID-19 вразив близько 700 млн осіб в усьому світі (676 609 955), а 6 881 955 млн людей померли від нього. В Україні статистика також відображала значну кількість як захворілих – 5 712 034, так і померлих – 119 284. Назагал летальність у світі була приблизно 1 % , а в Україні – 2,1 % [1].

Тяжкі форми захворювання та летального висліду були пов'язані з відомими факторами ризику: вік понад 60 років, кардіоваскулярні хвороби, хронічна хвороба нирок на будь-якій стадії, хронічні захворювання печінки

(цироз, хронічний автоімунний гепатит, алкогольна і неалкогольна жирова хвороба печінки), хронічні захворювання легень (bronхіальна астма, бронхоектази, ХОЗЛ, ідіопатичний фіброз легень, тромбоемболія легеневої артерії, легенева гіпертензія, муковісцидоз, ментальні хвороби, діабет 1 і 2-го типів, серцева недостатність, коронарна хвороба серця, тяжка артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром – ожиріння. Однак цей перелік не є вичерпним [2, 3].

Найбільш розповсюдженим і вагомим фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19 є цукровий діабет 2-го типу (ЦД2Т). Він є не тільки самостійним негативним чинником, але й асоціюється з багатьма іншими: підвищений індекс маси тіла, гіпертонічна хвороба, коронарна хвороба серця, хронічне захворювання нирок тощо. В основі зазначених серцево-судинних проблем лежить специфічна діабетична мікроангіопатія та ендотелійна дисфункція. Ризик тяжкого перебігу COVID-19 з летальним вислідом у таких хворих становив 22,2 % [4]. За досвідом лікувальних закладів, з усіх пацієнтів, які потребували лікування в умовах відділення інтенсивної терапії, хворі з діабетом становили 61,5 % [5].

Через широке представлення рецептора мішені вірусу ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) в різних органах і системах, SARS-CoV-2 самостійно уражає ендотелій дрібних судин і характеризується системним ендотеліїтом, тромбоваскулітом і ураженнями серцево-судинної системи: міокардитом, перикардитом, порушенням ритму, серцевою слабкістю, легеневою гіпертензією [6]. Патоморфологічні дослідження підтверджують ушкодження ендотелію з розвитком дифузного ендотеліїту, мікроангіопатій, що супроводжуються венозними та артеріальними тромбозами, тромбоемболіями, оклюзією капілярів у тканинах легень та інших паренхіматозних органах. Нові дані зрештою дали змогу зробити висновок: COVID-19 є системним судинним захворюванням, що має назву «SARS-CoV-2-асоційований ендотеліїт». При цьому спостерігається аномальна функція згортання крові та мікротромбози легневих артерій та вен, що впливає на розвиток дихальної недостатності й смерті [7, 8].

Ендотелійна дисфункція, яка розвивається при COVID-19, супроводжується як зниженням утворення оксиду нітрогену (NO), так і посиленням його розпадом під впливом активних форм кисню (АФК). АФК окислюють ліпопротеїди низької щільності та викликають експресію молекул адгезії судинних клітин і білка-хемоатрактанта моноцитів-1 (MCP-1), що є ключовим в розвитку запалення. Зниження концентрації NO проявляється проліферативною, прооксидантною, прозапальною та протромботичною судинною відповіддю. Зниження рівня NO відіграє важливу роль у проявах

запалення й ендотеліної дисфункції, стимуляції проліферації гладких міоцитів судин (VSMCs), що веде до їх стійкого спазму та розвитку легеневої гіпертензії [9, 10]. Гіпоксія викликає активацію Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α), який, своєю чергою, стимулює експресію серинової протеази – фурину, що посилює активацію й інвазію вірусів у клітини, які мають і не мають експресії АПФ-2 [11]. Тобто гіпоксія, яка розвивається, стимулює вірусний процес, посилює реплікацію SARS-CoV-2.

Є патоморфологічні докази прямого ураження ендотелію судин SARS-CoV-2, які виявляють присутність вірусних елементів в ендотеліоцитах, інфільтрацію й накопичення нейтрофілів і макрофагів; апоптоз ендотеліїчних і запальних клітин. Автори дослідження описали цей стан як ендотеліїт з імунним запаленням, тромбозом, ендотелією дисфункцією й ішемією органів, спричиненими SARS-CoV-2 [12].

Патологічні прояви серцево-судинної системи за клінічними та ЕХОКГ-даними у хворих на COVID-19

Важливим чинником ризику розвитку тяжкого та ускладненого перебігу COVID-19 є супутня патологія серцевої системи [13–15]. В ретроспективному когортному дослідженні вивчено дані результатів ехокардіограм із 194 медичних карт пацієнтів із COVID-19, які перебували на лікуванні в обласній клінічній інфекційній лікарні Івано-Франківської обласної ради. У дослідження включено 100 випадків середнього ступеня тяжкості, 34 – з тяжким перебігом і дихальною недостатністю (ДН) I, II, III ступенів, серед яких летальності не було, та 60 осіб з ДН III, IV ступенів і з летальним вислідом. За даними медичної документації, у пацієнтів з тяжким перебігом спостерігався ряд супутніх захворювань, які реєструвалися частіше, порівняно з хворими середнього ступеня тяжкості: дифузний кардіосклероз – (73,50 \pm 7,57) проти (54,00 \pm 4,98) % ($p=0,046$); хронічна серцева недостатність, функціональний клас II (ХСН ФК II) – (14,70 \pm 6,07) проти (1,00 \pm 0,99) % ($p<0,001$); гіпертонічна хвороба I та II стадій – (64,70 \pm 8,20) проти (32,00 \pm 4,66) % ($p<0,001$); ЦД2Т – (29,40 \pm 7,81) проти (4,00 \pm 1,96) % ($p<0,001$); ожиріння всіх ступенів – (26,50 \pm 7,57) проти (10,00 \pm 3,00) % ($p<0,001$). У поодиноких випадках спостерігалися й інші патологічні стани: штучний водій ритму, коронарний стент, екстрасистолія, тріпотіння передсердь.

У групі з тяжким перебігом COVID-19 зі сприятливим вислідом на ехокардіограмі патологічні зміни в серці виявлялися значно частіше, ніж у групі пацієнтів із середньою тяжкістю. Так, дифузний кардіосклероз виявлено у (73,50 \pm 7,57) проти (36,00 \pm 4,80) % ($p<0,001$); фіброз та ущільнення аортального клапана (АК) – (35,30 \pm 8,20) проти (11,00 \pm 3,13) % ($p=0,001$); регургітація на клапанах – (23,50 \pm 7,27) проти (3,00 \pm 1,71) % ($p<0,001$);

фіброз та ущільнення клапанів – (41,20±8,44) проти (21,00±4,07) % (p=0,021); гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) – (41,10±8,44) проти (22,00±4,14) % (p=0,030); дилатація правого шлуночка (ПШ) – (23,50±7,27) проти (7,00±2,55) % (p=0,008); розширення легеневої артерії (ЛА) (діаметр 2,12,5 см) – у (35,30±8,20) проти (18,00±3,84) % (p=0,037). Порушення скоротливої функції ЛШ спостерігалось частіше у тяжких хворих, ніж у хворих середньої тяжкості. Так, встановлено зниження фракції систоли у (23,50±7,27) проти (7,00±2,55) % (p=0,008); зниження фракції викиду на (14,70±2,18) проти (3,00±1,71) % (p=0,013); діастолічна дисфункція ЛШ I типу (гіпертрофічний тип) – у (20,60±6,94) проти (8,00±2,71) % (p=0,044). У тяжких хворих частіше спостерігалася легенева гіпертензія (ЛГ), переважно 2 ступеня – (14,70±6,07) проти (4,00±1,96) % (p=0,031). Частіше виявляли ущільнення перикарда з ексудацією як прояв перикардиту – (20,60±6,94) проти (8,00±2,71) % (p=0,044) [16, 17].

У хворих з летальним вислідом, порівняно із тяжкими хворими, які вижили, дифузний кардіосклероз реєстрували ще частіше – у (90,00±3,87) проти (73,50±7,57) % (p=0,03); ХСН ФКІІ – у (41,70±6,36) проти (14,70±6,07) % (p=0,008); гіпертонічна хвороба III стадії, а також постінсультний стан – у поодиноких випадках.

На ехокардіограмі у пацієнтів із летальним вислідом, порівняно з тяжкими хворими, які вижили, виявлено ознаки значного аортокардіосклерозу і частіше зі зниженням фракції викиду – (36,70±6,22) проти (14,70±6,07) % (p=0,024). Також можна спостерігати різні типи дисфункції міокарда: діастолічна дисфункція ЛШ I типу (гіпертрофічний тип); діастолічна дисфункція II типу (псевдонормальний тип), гіпокінезія ЛШ, парадоксальний рух лівого шлуночка, дискінезія міжшлуночкової перегородки. Частота усіх типів міокардіальної дисфункції разом була достовірно вищою у хворих із летальним вислідом – (51,70±6,45) проти (29,40±7,81) % (p=0,037) [18].

Висока частота ЛГ досить характерна для хворих із масивним ураженням легень. Так, у пацієнтів із летальним вислідом частота ЛГ становила 48,3 % [18], вона є наслідком масивного ураження легень і ймовірно формується через механізми ендотеліальної дисфункції, мікроангіотромбозів альвеолярних капілярів [19, 20] та зниження концентрації NO [21]. Все це призводить до збільшення опору периферійного кровоплину в малому колі кровообігу. ЛГ, що приєдналася, ускладнює газообмін у легенях за рахунок шунтування легневих капілярів [22]. З другого боку, ЛГ збільшує гемодинамічне навантаження на праві відділи серця. Таким чином, у хворих із летальним вислідом виявляються дилатація ПШ (18,0 %), ПП (5,0 %) та ЛА (33,3 %). Часто постко-

відні порушення газообміну в легенях і серцево-судинні проблеми також пов'язані з ЛГ [23].

Таким чином, клініко-ехокардіографічне дослідження виявило найважливіші кардіологічні фактори високого ризику тяжкого перебігу COVID-19 та летального висліду, якими є серцева недостатність ФК II, зниження фракції викиду та систолічної фракції ЛШ, різні види дисфункцій ЛШ і ПШ.

Особливості перебігу COVID-19 у вагітних

Відомо, що гострі респіраторні захворювання становлять небезпеку для вагітних. Прогнозованими були очікування, що вагітність робить організм вразливим і перед SARS-CoV-2 [24, 25], проте багато наукових досліджень вказують на відсутність впливу коронавірусної хвороби на перебіг вагітності [26, 27]. Тому метою дослідження було з'ясувати особливості перебігу COVID-19 у вагітних. Під спостереженням було 116 вагітних, які перебували на лікуванні в КНП «Івано-Франківський обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради» з діагнозом «коронавірусна інфекція COVID-19» упродовж 2020 р. Слід зазначити, що у цей період спостереження домінував α-варіант SARS-CoV-2. Порівнюючи дані жінок, хворих на COVID-19 з легким ступенем, із показниками контрольної групи ми виявили достовірне підвищення кількості паличкоядерних нейтрофілів, лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), ШОЕ та, водночас, нижчі рівні лімфоцитів, індексу лімфоцитів (Ілімф). С-реактивний білок, як і прокальцитонін, зростали у 4 рази вище, ніж у контрольній групі без супутньої коронавірусної хвороби (p<0,01). У 43,15 % вагітних із середнім і тяжким ступенем хвороби спостерігалась задишка та 25 % з них потребували оксигенотерапії та, порівняно з групою жінок з легкою формою, прозапальні біомаркери переважали: СРБ – (30,12±5,37) проти (14,52±2,88) мг/л (p<0,05); прокальцитонін – (0,62±0,05) проти (0,21±0,03) нг/мл (p<0,05). Виявлено пряму кореляцію середньої сили між рівнем ЛІІ та прокальцитоніном – (r=+0,39, p<0,05) та слабкої сили між ЛІІ та СРБ – (r=+0,27, p<0,05); зворотну середньої сили між ЛІІ та рівнем прокальцитоніну – (r=-0,62, p<0,05) та СРБ – (r=-0,39, p<0,05). У вагітних показники D-димеру зростали із терміном гестації та переважали у хворих, ніж у пацієнок контрольної групи, та були вищими в осіб з тяжкою коронавірусною хворобою. Проте, не було виявлено ознак тромботичних ускладнень [28].

Цукровий діабет 2-го типу – багатогранний чинник ризику тяжкого ступеня COVID-19

Відомо, що цукровий діабет (ЦД) – найпоширеніше ендокринне захворювання, що супроводжується ураженням судин і капілярів та виступає фактором високого ризику прогресування COVID-19 і смертності [29].

Патофізіологічні механізми, що лежать в основі асоціації ЦД і коронавірусної хвороби, базуються на розвитку дисрегуляції експресії АПФ-2 – ключового фактора проникнення у клітину та кліренсу вірусу, порушення імунної відповіді, загалом зумовлюючи більшу сприйнятливості пацієнтів із ЦД до розвитку COVID-19 і більший ризик формування гіперзапального стану й синдрому «цитокінового шторму» [30].

Було обстежено 120 пацієнтів з коронавірусною хворобою та супутнім ЦД2Т (чоловіків 43,3 %, жінок – 56,7 %), віком від 56 до 77 років (середній вік – $67,58 \pm 4,72$ року). Отримані дані підтверджують тяжкий ступінь коронавірусної хвороби у 56,7 % таких хворих, що супроводжується дихальною недостатністю (ДН): ДН I ст. – у 30 %, II ст. – у 16,7 %, III ст. – у 10 %. Перебування в стаціонарі було тривалішим на 5 днів, порівняно із хворими без ЦД – ($19,90 \pm 1,66$) проти ($14,70 \pm 0,91$) ліжко-днів ($p < 0,05$). Певні характерні зміни стосувалися і гематологічних показників запалення: кількість лейкоцитів переважала – ($10,77 \pm 0,81$) проти ($7,68 \pm 0,57$) Г/л ($p < 0,01$); співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів вище 3,13 [29] реєструвалося у 93,3 проти 53,3 % ($p < 0,05$); ШОЕ – ($31,53 \pm 2,38$) проти ($19,17 \pm 2,07$) мм/год ($p < 0,001$). Інші біомаркери запалення у хворих із ЦД2Т також перевищували відповідні показники у хворих без супутнього ЦД: інтерлейкін-6 – ($55,92 \pm 6,88$) проти ($23,80 \pm 3,70$) пг/мл ($p < 0,01$); СРБ – ($33,60 \pm 4,62$) проти ($14,01 \pm 4,07$) мг/л ($p < 0,01$), феритин – ($612,50 \pm 30,39$) проти ($282,03 \pm 22,29$) нг/мл ($p < 0,001$). Частіше фіксувалися ознаки локальної та генералізованої бактерійної інфекції, визначеної за рівнем прокальцитоніну, у пацієнтів з ЦД2Т – ($0,78 \pm 0,03$) проти ($0,56 \pm 0,05$) нг/мл ($p < 0,001$) [31].

Ендотелійна дисфункція є універсальним патогенетичним фактором поліорганних уражень у хворих на COVID-19 та, водночас, притаманна для багатьох інших коморбідних станів, таких як ЦД [32], гіпертонія, [33], серцева недостатність [34]. Було досліджено стан капілярів та ендотеліної дисфункції у 60 пацієнтів із коронавірусною хворобою, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня Івано-Франківської обласної ради»: група I – 30 осіб із супутнім ЦД 2-го типу; група II – 30 осіб без ЦД. Капіляроскопію нігтьового валика здійснювали із використанням приладу капіляроскопа цифрового Capillaroscope 200 Pgt (MEDLA4N Pro), Dino-lite з програмним забезпеченням Dino Direct-release_V1.10(1). Вивчали стан капілярів «першого ешелону» нігтьового валика безіменних пальців із використанням імерсійної олії (показник заломлення $nd = 1,515 \pm 0,002$). Морфометрію капілярної мережі виконували в програмі Dino Direct-release_V1/10 (1). Отримані результати виражали в мкм.

Капіляроскопію нігтьового валика здійснювали на 2-3-ю добу з моменту ушпиталення хворого. У пацієнтів обох груп спостерігали зміни морфологічних параметрів капіляроскопії як якісних, так і кількісних. У групі пацієнтів із ЦД2Т встановлено високу частоту патології капілярів: розгалуження (25,8 %), куцистість (25,8 %), звивистість (63,3 %), сегментарну дилатацію (60,0 %), гігантські капіляри (13,3 %), аваскулярні ділянки (53,3 %, табл. 1) [35].

Поширеними аномаліями також були перикапілярний набряк (100,0 %), відкладення гемосидерину (70,0 %) внаслідок мікрогеморагій (26,7 %) та мікротромбози (26,7 %).

При вивченні кількісних морфологічних параметрів капілярів виявлено, що у хворих із ЦД2Т мало місце звуження діаметра артеріального та збільшення діаметра венозного капілярного сегмента – ($8,31 \pm 1,93$) та ($15,61 \pm 1,82$) мкм. У той же час у пацієнтів без ЦД такі показники, як діаметр артеріального і венозного колін, практично не змінювались. Репрезентативні знімки капілярних змін пацієнтів представлені на мал. 1.

Пацієнтам із супутнім COVID-19 притаманною є коагулопатія та ендотелійна дисфункція, проте у хворих із супутнім ЦД2Т, порівняно з хворими без діабету зміни були суттєвіші: протромбіновий індекс – ($109,90 \pm 2,62$) проти ($95,68 \pm 1,82$) % ($p < 0,01$), D-димери – ($1543,20 \pm 254,01$) і ($522,74 \pm 39,45$) нг FEU/мл ($p < 0,001$), ендотелін-1 – ($67,19 \pm 0,06$) проти ($12,69 \pm 1,13$) нг/мл ($p < 0,01$), при середньому значенні ендотеліну-1 у контрольній групі – ($1,17 \pm 0,06$) нг/мл [36].

Корекція ендотеліної дисфункції у хворих на COVID-19 із супутнім цукровим діабетом 2-го типу

У літературі описано численні докази ефективності кверцетину для лікування гострих респіраторних захворювань через його противірусну активність і здатність пригнічувати активність прозапальних цитокінів. Кверцетин істотно знижує продукцію TNF- α за допомогою модуляції NF- $\kappa\beta$ та I $\kappa\beta$ [37].

Важливою властивістю кверцетину при COVID-19 є його протективна дія на ендотелій судин. Кверцетин сприяє активації ендотеліної NO-синтази, підвищенню вмісту NO та простагландину F2 та зниженню рівня ендотеліну-1 у крові. Кверцетин може пригнічувати негативні ефекти ангіотензину II та ушкодження ендотеліальних клітин супероксидними радикалами [38].

Аргінін (L-аргінін) – це амінокислота, яка бере участь у ряді біологічних процесів, включаючи біосинтез білків, імунну відповідь організму, вироблення оксиду азоту (NO), та діє як основний вазодилататор зі сприятливим впливом на серцево-судинну систему. NO впливає як антитромботичний і цитопротекторний засіб, що перешкоджає адгезії тромбоцитів, росту гладком'язових

клітин і експресії молекул адгезії [39, 40]. Дослідження показують, що цей препарат є потужним прискорювачем секреторної функції ендокринної системи, оскільки він

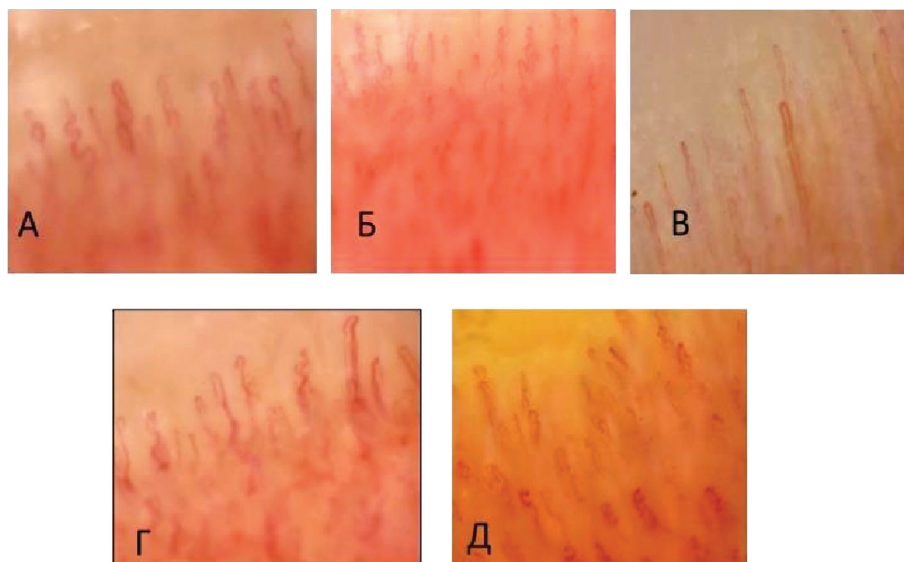
індукує секрецію інсуліну, має здатність знижувати рівень глюкози в плазмі, покращуючи толерантність до неї [41, 42].

Таблиця 1

Стан капілярного русла за даними капіляроскопії нігтьового валика у хворих на COVID-19 із супутнім ЦД2Т та без нього

Показник	Здорові (контрольна група), n=20	I група, n=30	II група, n=30	p1	p2	p3
Розширені капіляри, n (%)	0 (0)	7 (23,3)	4 (13,3)	0,033	0,14	0,51
Гігантські капіляри, n (%)	0 (0)	4 (13,3)	0 (0)	0,14	>0,05	0,112
Звивисті капіляри, n (%)	0 (0)	19 (63,3)	4 (13,3)	<0,001	0,14	<0,001
Дилатація, n (%)	0 (0)	18 (60,0)	11 (36,7)	<0,001	0,002	0,12
Аваскулярні ділянки, n (%)	0 (0)	16 (53,3)	0 (0)	<0,001	>0,05	<0,001
Перикапілярний набряк, n (%)	0 (0)	30 (100)	23 (76,7)	<0,001	<0,001	0,011
Капілярне розгалуження, n (%)	0 (0)	8 (25,8)	0 (0)	0,015	>0,05	0,005
Кущисті капіляри, n (%)	0 (0)	8 (25,8)	0 (0)	0,015	>0,05	0,005
Відкладення гемосидерину, n (%)	0 (0)	21 (70,0)	11 (36,7)	<0,001	0,002	0,019
Мікротромбози, n (%)	0 (0)	8 (26,7)	5 (16,7)	0,015	0,075	0,53
Мікрокрововиливи, n (%)	0 (0)	13 (43,3)	8 (26,7)	0,001	0,015	0,279

Примітки: p1 – достовірність різниці між показниками у хворих I групи та контрольної групи; p2 – достовірність різниці між показниками у хворих II групи та контрольної групи; p3 – достовірність різниці між показниками у хворих I та II групи.



Мал. 1. Типи аномального капілярного кровоплину, за даними капіляроскопії, у хворих на COVID-19 із супутнім цукровим діабетом 2 типу (збільшення $\times 200$) [36].

Примітки: А – звивисті капіляри; Б – перикапілярний набряк; В – низька капілярна щільність; Г – капілярна ектазія; Д – мікротромбоз.

На базі КНП «Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня Івано-Франківської обласної ради» в 2021–2022 рр. досліджено ефективність застосування корвітину і аргініну у складі комбінованої терапії хворих на COVID-19 та супутній ЦД2Т. Було обстежено 60 хворих (30 хворих із супутнім ЦД2Т та 30 хворих без ЦД) при ушпиталенні та встановлено достовірне підвищення рівня гострофазових показників запальної відповіді (інтерлейкіну-6, СРБ, прокальцитоніну та феритину сироватки крові), порівняно з показниками норми ($p < 0,001$). У хворих із супутнім ЦД2Т усі біомаркери запалення мали вищі значення, ніж у групі контролю (табл. 2).

Хворі основної групи (30 осіб) на тлі базової терапії додатково отримували внутрішньовенно аргініну гідрохлорид (*L-arginini hydrochloridum*) по 100 мл 1 раз на добу та кверцетин по 0,5 г 1 раз на добу упродовж 10 діб. Після лікування було відзначено суттєві позитивні зміни гострофазових показників запалення. Зокрема, рівень інтерлейкіну-6, СРБ, прокальцитоніну, феритину сироватки крові у пацієнтів основної групи достовірно зменшувався, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$, табл. 2).

Рівень D-димеру сироватки крові на тлі гострозапальних змін та ендотеліної дисфункції був суттєво вищим від норми у всіх хворих на початку лікування ($p < 0,001$). Застосування L-аргініну та кверцетину забез-

печувало зниження рівня D-димеру, порівняно з контрольною групою – $(1643,37 \pm 221,98)$ проти $(2521,87 \pm 297,95)$ нг FEU/мл ($p < 0,05$, табл. 3).

При первинному визначенні рівня ендотеліну-1 сироватки крові було встановлено, що у групі хворих на COVID-19 із супутнім ЦД 2-го типу він суттєво перевищував показники норми ($p < 0,01$). В результаті комбінованого 10-денного лікування рівень ендотеліну знизився, порівняно з контрольною групою – $(10,53 \pm 1,90)$ проти $(46,23 \pm 3,25)$ нг/мл ($p < 0,05$). Водночас знизився і рівень D-димерів – $(1643,37 \pm 221,98)$ проти $(2521,87 \pm 297,95)$ нг FEU/мл ($p < 0,05$, табл. 3).

Первинну капіляроскопію нігтьового валика у хворих на COVID-19 із супутнім ЦД2Т здійснювали на 2-3-й день від ушпиталення. Спостерігали достовірні зміни окремих якісних морфологічних параметрів капіляроскопії. Зокрема було встановлено високу частоту розгалужених капілярів (40,0 %), куцистих (40,0 %) і звивистих капілярів (66,6 %). Розширені капіляри були виявлені в 23,3 % хворих, аваскулярні ділянки – у 56,7 %, сегментарна дилатація капілярів – у 53,3 %. Через патологічні зміни капілярів часто виявляли перикапілярний набряк (96,67 %), мікротромбози (40,0 %) та мікрокрововиливи (60,0 %). У контрольній групі хворих зміни капілярів були тотожними (табл. 4).

При повторному обстеженні після лікування із застосуванням L-аргініну та кверцетину у хворих основної

Таблиця 2

Гострофазові показники запальної відповіді у хворих на COVID-19 із супутнім ЦД2Т під впливом лікування із застосуванням аргініну гідрохлориду та кверцетину ($M \pm m$)

Показник	Основна група, n=30		Контрольна група, n=30	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Інтерлейкін-6, пг/мл	53,84±4,39	11,60±3,68*	54,02±6,18	40,97±4,79#
СРБ, мг/л	37,35±2,73	8,77±1,94*	34,10±3,72	19,91±2,42#
Прокальцитонін, нг/мл	0,78±0,03	0,10±0,01*	0,76±0,03	0,46±0,02**
Феритин, мкг/л	594,80±22,66	320,57±21,63*	612,50±30,39	548±28,08#

Примітки (тут і далі): * – достовірна різниця між показниками до та після лікування ($p < 0,05$); # – достовірна різниця між показниками пацієнтів основної та контрольної групи після лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Динаміка показників ендотеліної дисфункції у хворих на COVID-19 із супутнім ЦД2Т під впливом лікування із застосуванням аргініну гідрохлориду та кверцетину ($M \pm m$)

Показник	Група порівняння, n=20	Основна група, n=30		Контрольна група, n=30	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
D-димер, нг FEU/мл	270,35±35,66	1447,40±203,33	1643,37±221,98	1259,87±170,70	2521,87±297,95**
Ендотелін-1, нг/мл	1,17±0,06	68,25±2,95	10,53±1,90*	65,71±1,13	46,23±3,25*

Якісні морфологічні параметри капіляроскопії у хворих на COVID-19 із супутнім ЦД 2-го типу під впливом лікування із застосуванням L-аргініну

Показник	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Розширені капіляри, n (%)	7 (23,3)	4 (13,3)	8 (26,6)	7 (23,3)
Гігантські капіляри, n (%)	6 (20,0)	4 (13,3)	4 (13,3)	3 (10,0)
Звивисті капіляри, n (%)	20 (66,6)	16 (53,3)	18 (60,0)	16 (53,3)
Дилатація, n (%)	16 (53,3)	7 (23,3)*	16 (53,3)	16 (53,3)#
Аваскулярні ділянки, n (%)	17 (56,7)	7 (23,3)*	15 (50,0)	15 (50,0)
Перикапілярний набряк, n (%)	29 (96,67)	14 (46,7)*	30 (100)	28 (93,33)#
Капілярне розгалуження, n (%)	12 (40,0)	9 (30)	10 (33,3)	10 (33,3)
Куцисті капіляри, n (%)	12 (40,0)	12 (40,0)	10 (33,3)	10 (33,3)
Відкладення гемосидерину, n (%)	24(80,0)	8 (26,6)*	23 (76,7)	20 (66,7)#
Мікротромбози, n (%)	12 (40,0)	3 (10,0)*	7 (23,3)	6 (20)#
Мікрокрововиливи, n (%)	18 (60,0)	6 (20)*	15 (50,0)	9 (30)#

групи виявлено значні позитивні кількісні зміни капілярного русла. Порівняно із хворими контрольної групи, зменшилась частота перикапілярного набряку, відкладень гемосидерину, патологічної сегментарної дилатації капілярів (див. табл 4). Також встановлено позитивні зміни деяких кількісних характеристик капілярного русла: збільшення довжини і діаметру артеріальних капілярів, зменшення діаметру попередньо розширених перехідного та венозного відділів, збільшення щільності капілярної мережі та, відповідно, зменшення міжкапілярної відстані.

У хворих, які отримували аргінін та кверцетин, покращувався метаболізм глюкози. Так, до призначення лікування її рівень становив $(16,16 \pm 0,66)$ ммоль/л, а після лікування знизився до $(5,53 \pm 0,13)$ ммоль/л ($p < 0,001$).

У підсумку, на тлі позитивних клінічних і лабораторних змін, а також показників капіляроскопії тривалість перебування хворих на стаціонарному лікуванні скоро-

тилася в середньому на 4 дні – $(12,27 \pm 0,75)$ проти $(16,13 \pm 0,79)$ ліжко-днів ($p < 0,05$).

Висновки

1. Діабет і серцево-судинні захворювання становлять суттєвий ризик для прогресування і летального висліду коронавірусної хвороби. Одним з головних патофізіологічних основ такого обтяження є хронічна серцева недостатність, різні види дисфункції міокарда, ендотелійна дисфункція та метаболітні розлади на тлі цукрового діабету.

2. COVID-19 у вагітних супроводжується значнішими ознаками інтоксикації та розладами коагуляції з підвищенням рівня D-димерів, але вагітність не становить суттєвого ризику для перебігу хвороби.

3. Застосування препаратів кверцетину та аргініну має позитивний вплив на корекцію ендотеліної дисфункції, функціональний стан капілярного русла, що забезпечує терапевтичний ефект у хворих на COVID-19 із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

Література

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (Accessed 06.11.24).
 2. People with Certain Medical Conditions and COVID-19. Risk Factors. CDC. June 24, 2024. <https://www.cdc.gov/covid/risk-factors/index.html> (Accessed 06.11.24).

3. Zheng, Z., Peng, F., Xu, B., Zhao, J., Liu, H., Peng, J., Li, Q., Jiang, C., Zhou, Y., Liu, S., Ye, C., Zhang, P., Xing, Y., Guo, H., & Tang, W. (2020). Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *The Journal of infection*, 81(2), e16–e25. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>.

4. Dallavalasa, S., Tulimilli, S.V., Prakash, J., Ramachandra, R., Madhunapantula, S.V., & Veeranna, R.P. (2023). COVID-19: Diabetes Perspective-Pathophysiology and Management. *Pathogens*, 12(2), 184. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020184>.
5. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., & Yu, T. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.*, 8, 475-481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
6. Jin, Y., Ji, W., Yang, H., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 293. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00454-7>.
7. Iba, T., Levy, J. H., Connors, J. M., Warkentin, T. E., Thachil, J., & Levi, M. (2020). The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Critical care (London, England)*, 24(1), 360. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>.
8. Jin, Y., Ji, W., Yang, H., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 293. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00454-7>.
9. Levy, J. H., Iba, T., & Gardiner, E. E. (2021). Endothelial Injury in COVID-19 and Acute Infections: Putting the Pieces of the Puzzle Together. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 41(5), 1774-1776. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316101>.
10. Elbadawi, A., Elgendy, I.Y., Sahai, A., Bhandari, R., McCarthy, M., Gomes, M., Bishop, G.J., Bartholomew, J.R., Kapadia, S., & Cameron, S.J. (2021). Incidence and outcomes of thrombotic events in symptomatic patients with COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 41, 545-547. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315304>.
11. Peacock, T. P., Goldhill, D. H., Zhou, J., Baillon, L., Frise, R., Swann, O. C., Kugathasan, R., Penn, R., Brown, J. C., Sanchez-David, R. Y., Braga, L., Williamson, M. K., Hassard, J. A., Staller, E., Hanley, B., Osborn, M., Giacca, M., Davidson, A. D., Matthews, D. A., & Barclay, W. S. (2021). The furin cleavage site in the SARS-CoV-2 spike protein is required for transmission in ferrets. *Nature microbiology*, 6(7), 899-909. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00908-w>.
12. Briukhanova, T. O., Zagayko, A. L., & Lytkin, D. V. (2020). Pathophysiological mechanisms of coronavirus disease (COVID-19) progression and fatal complications in patients with diabetes. *Pathologia*, (2). <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212812>.
13. Mehraeen, E., Karimi, A., Barzegary, A., Vahedi, F., Afsahi, A. M., Dadras, O., Moradmamand-Badie, B., Seyed Alinaghi, S. A., & Jahanfar, S. (2020). Predictors of mortality in patients with COVID-19 – a systematic review. *European journal of integrative medicine*, 40, 101226. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101226>.
14. Giustino, G., Croft, L. B., Stefanini, G. G., Bragato, R., Silbiger, J. J., Vicenzi, M., Danilov, T., Kukar, N., Shaban, N., Kini, A., Camaj, A., Bienstock, S. W., Rashed, E. R., Rahman, K., Oates, C. P., Buckley, S., Elbaum, L. S., Arkonac, D., Fiter, R., Singh, R., ... Goldman, M. E. (2020). Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(18), 2043-2055. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.069>.
15. Kang, Y., Chen, T., Mui, D., Ferrari, V., Jagasia, D., Scherrer-Crosbie, M., Chen, Y., & Han, Y. (2020). Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart (British Cardiac Society)*, 106(15), 1132-1141. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317056>.
16. Soewono, K. Y., Raney, K. C., 3rd, & Sidhu, M. S. (2021). Pericarditis with pericardial effusion as a delayed complication of COVID-19. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, 34(5), 629-630. <https://doi.org/10.1080/08998280.2021.1918975>.
17. Deana, C., Vetrugno, L., Fabris, M., Curcio, F., Sozio, E., Tascini, C., & Bassi, F. (2022). Pericardial Cytokine «Storm» in a COVID-19 Patient: the Confirmation of a Hypothesis. *Inflammation*, 45(1), 1-5. <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01563-3>.
18. Hryzhak, I., Pryshliak, O., Kobryn, T., Fedorov, S., Boichuk, O., Marynychak, O., Kvasniuk, V., Protsyk, A., Miziuk, R., Kucher, A., Simchych, M., Hryzhak, L., & Kuravkin, M. (2023). Clinical and echocardiographic findings in patients with COVID-19 across different severity levels. *Journal of medicine and life*, 16(11), 1692-1700. <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0206>.
19. Asakura, H., & Ogawa, H. (2021). COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*, 113(1):45-57. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y>.
20. Abraham, G. R., Kuc, R. E., Althage, M., Greasley, P. J., Ambery, P., Maguire, J. J., Wilkinson, I. B., Hoole, S. P., Cheriyan, J., & Davenport, A. P. (2022). Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 167, 92-96. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.03.007>.
21. Katsoularis, I., Fonseca-Rodríguez, O., Farrington, P., Lindmark, K., & Fors Connolly, A. M. (2021). Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet (London, England)*, 398(10300), 599-607. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00896-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00896-5).
22. Tudoran, C., Tudoran, M., Lazureanu, V. E., Marinescu, A. R., Pop, G. N., Pescariu, A. S., Enache, A., & Cut, T. G. (2021). Evidence of Pulmonary Hypertension after SARS-CoV-2 Infection in Subjects without Previous Significant Cardiovascular Pathology. *Journal of clinical medicine*, 10(2), 199. <https://doi.org/10.3390/jcm10020199>.
23. Tudoran, C., Tudoran, M., Lazureanu, V. E., Marinescu, A. R., Cut, T. G., Oancea, C., Pescariu, S. A., & Pop, G. N. (2021). Factors Influencing the Evolution of Pulmonary Hypertension in Previously Healthy Subjects Recovering from a SARS-CoV-2 Infection. *Journal of clinical medicine*, 10(22), 5272. <https://doi.org/10.3390/jcm10225272>.
24. Racicot, K., & Mor, G. (2017). Risks associated with viral infections during pregnancy. *The Journal of clinical investigation*, 127(5), 1591-1599. <https://doi.org/10.1172/JCI87490>.
25. Liu, H., Wang, L. L., Zhao, S. J., Kwak-Kim, J., Mor, G., & Liao, A. H. (2020). Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *Journal of reproductive immunology*, 139, 103122. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122>.
26. Madjunkov, M., Dviri, M., & Librach, C. (2020). A comprehensive review of the impact of COVID-19 on human reproductive biology, assisted reproduction care and pregnancy: a Canadian perspective. *Journal of ovarian research*, 13(1), 140. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00737-1>.
27. Ischenko, G.I. (2021). COVID-19 during pregnancy. Analytical inspection. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, 1(85), 74-80. <https://doi.org/10.15574/PP.2021.85.74>.
28. Pryshliak, O. Y., Marynychak, O. V., Kondryn, O. Y., Hryzhak, I. H., Henyk, N. I., Makarchuk, O. M., Golovchak, I. S., Boichuk, O. P., Protsyk, A. L., & Prokofiev, M. V. (2023). Clinical and laboratory characteristics of COVID-19 in pregnant women. *Journal of medicine and life*, 16(5), 766-772. <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0044>.
29. Toori, K. U., Qureshi, M. A., Chaudhry, A., & Safdar, M. F. (2021). Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in COVID-19: A cheap prognostic marker in a resource constraint setting. *Pakistan journal of medical sciences*, 37(5), 1435-1439. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.5.4194>.

30. Norouzi, M., Norouzi, S., Ruggiero, A., Khan, M. S., Myers, S., Kavanagh, K., & Vemuri, R. (2021). Type-2 Diabetes as a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection. *Microorganisms*, 9(6), 1211. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9061211>.
31. Tylishchak, Z., Pryshlyak, O., Skrypnyk, N., Boichuk, O., Protsyk, A., Marynchak, O., Sheremet, M., Lazaruk, O., Bezruk, V., & Olinik, O. (2023). Coronavirus disease (COVID-19) in patients with type 2 diabetes mellitus: clinical and laboratory peculiarities. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*, 30(1), 9-15. <https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1224>.
32. Gallo, G., Volpe, M., & Savoia, C. (2022). Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Frontiers in Medicine*, 8, 798958. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798958>.
33. Xu, Sw., Ilyas, I., & Weng, J. P. (2023). Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin*, 44, 695-709. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0>.
34. Katsoularis, I., Fonseca-Rodríguez, O., Farrington, P., Lindmark, K., & Fors Connolly, A. M. (2021). Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet (London, England)*, 398(10300), 599-607. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00896-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00896-5).
35. Li, G., Hu, R., & Gu, X. (2020). A close-up on COVID-19 and cardiovascular diseases. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*, 30(7), 1057-1060. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.04.001>.
36. Tylishchak, Z. R. (2023). Features of endothelial dysfunction and capillary blood flow in patients with coronavirus disease (COVID-19) and concomitant type 2 diabetes. *Bukovyns'kyi medychnyy visnyk – Bukovyna Medical Herald*, 27, 1(105), 37-41.

- <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.1.105.2023.7> [in Ukrainian].
37. Zupanets, I. A., Golubovska, O. A., Shkurba, A. V., Shebeko S. K., Shalamai A. S. (2020). Prospects for studying the use of quercetin preparations in the treatment of COVID-19. *Ukrayins'kyi medychnyy chasopys – Ukrainian medical journal*, 2 (136), 75-78. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.136.177136> [in Ukrainian].
38. Prokosa, M. I. (2022). The role of endothelioprotection in the treatment of patients with arterial hypertension: the effectiveness of quercetin. *Bukovyns'kyi medychnyy visnyk – Bukovyna Medical Herald*, 26, 3(103), 61-67. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.10> [in Ukrainian].
39. Fiorentino, G., Coppola, A., Izzo, R., Annunziata, A., Bernardo, M., Lombardi, A., Trimarco, V., Santulli, G., & Trimarco, B. (2021). Effects of adding L-arginine orally to standard therapy in patients with COVID-19: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Results of the first interim analysis. *EClinicalMedicine*, 40, 101125. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101125>.
40. Gambardella, J., Khondkar, W., Morelli, M. B., Wang, X., Santulli, G., & Trimarco, V. (2020). Arginine and Endothelial Function. *Biomedicines*, 8(8), 277. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8080277>.
41. Dubey, H., Dubey, A., Gulati, K., & Ray, A. (2022). Protective effects of L-arginine on cognitive deficits and biochemical parameters in an experimental model of type-2 diabetes mellitus induced Alzheimer's disease in rats. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*, 73(1), <https://doi.org/10.26402/jpp.2022.1.01>.
42. Yousefi Rad, E., Nazarian, B., Saboori, S., Falahi, E., & Hekmatdoost, A. (2020). Effects of L-arginine supplementation on glycaemic profile: Evidence from a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of integrative medicine*, 18(4), 284-291. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2020.05.001>.

COVID-19 IN PATIENTS AT RISK OF SEVERE AND COMPLICATED COURSE

O. Ya. Pryshlyak, I. H. Hryzhak, Z. R. Tylishchak, T. Z. Kobryn, Ivano-Frankivsk National Medical University

SUMMARY. *The problems of the course of infectious diseases against the background of concomitant pathology have been of interest to scientists and clinicians for many years. The staff of the Department of Infectious Diseases of Ivano-Frankivsk National Medical University studies both the influence of comorbid conditions on the course of the infectious process and the influence of infectious disease on the state of comorbid pathology. The founder of this idea was Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology from 1991 to 2013 Bohdan Mykolayovych Dykyi.*

For many years, significant clinical, laboratory, pathogenetic and therapeutic aspects of the course of viral hepatitis, intestinal infections, leptospirosis, HIV infection, some respiratory infections, parasitosis against the background of concomitant diseases have been

studied and the risks that lead to a severe (or complicated) course of both an infectious disease and destabilization of comorbid pathology have been proven. The emergence of a new strain of coronavirus SARS-CoV-2 in 2019 was a challenge for all of humanity. Although the coronavirus disease COVID-19 has now moved into the category of seasonal respiratory diseases, it nevertheless retains significant potential to cause severe (or complicated) forms of the course, and sometimes with a fatal outcome.

In our comprehensive study, we studied the course of coronavirus disease in patients with underlying diabetes mellitus and chronic cardiovascular pathologies. We also studied some pathogenetic aspects of the course of COVID-19 in pregnant women. During the work, significant pathogenetic mechanisms of the complicated course of the disease were established: in type 2 diabetes mellitus, one of the important links of pathogenetic disorders is endothelial dysfunction and changes in the microvascular bed; factors such as chronic heart failure, reduced ejection fraction, myocardial dysfunction of various types, and pulmonary

hypertension have an unfavorable prognostic value. Regarding the course of COVID-19 in pregnant women, despite increased D-dimer levels, pregnancy is not an independent risk factor for severe disease (with the exception of obesity, existing diabetes mellitus, chronic cardiovascular and other concomitant pathology in a pregnant woman).

The publication includes the results of the study, which are fragments of the comprehensive work of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Ivano-Frankivsk National Medical University "Course of Infectious Diseases Against the Background of Comorbidity, Combined Chronic Infections and Invasions, Treatment Correction", with state funding, state registration number: 0119U100571, implementation dates: 2021-2023.

Key words: *respiratory infections; risk factors; diabetes mellitus; pregnancy; endothelial dysfunction; heart failure.*

Відомості про авторів:

Пришляк Олександра Ярославівна – професорка, д. мед. наук, Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра інфекційних хвороб та епідеміології, завідувачка кафедри; e-mail: opryshlyak@ifnmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3256-5108>

Грижак Ігор Гнатович – професор, д. мед. наук, Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра інфекційних хвороб та епідеміології, професор кафедри; e-mail: igryzhak@ifnmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5131-0223>

Тиліщак Зоряна Романівна – Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра інфекційних

хвороб та епідеміології, асистентка кафедри; e-mail: ztylishak@ifnmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7891-2849>

Кобрин Тарас Зіновійович – доцент, канд. мед. наук, Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра інфекційних хвороб та епідеміології, доцент кафедри; e-mail: tkobryn@ifnmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4381-6045>

Information about the authors:

Pryshlyak O. Ya. – Professor, DSc (Medicine), Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Head of the Department; e-mail: opryshlyak@ifnmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3256-5108>

Hryzhak I. H. – Professor, DSc (Medicine), Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Professor of the Department; e-mail: igryzhak@ifnmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5131-0223>

Tylishchak Z. R. – Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Assistant Professor of the Department; e-mail: ztylishak@ifnmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7891-2849>

Kobryn T. Z. – Associate Professor, PhD, Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Associate Professor of the Department; e-mail: tkobryn@ifnmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4381-6045>

Конфлікту інтересів немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 22.10.2024 р.