

DOI: 10.26693/jmbs07.03.127

УДК 616.97(COVID-19)616.12-007.331

Іваницька Т. А.¹, Петров Є. Є.¹, Бурмак Ю. Г.²,
Іваницький І. В.¹, Трибрат Т. А.¹

ЗМІНИ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ТРОМБОУТВОРЕННЯ ТА АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЕННЯ ЯК МАРКЕРІВ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ПРОГНОЗУ ЗАХВОРЮВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З COVID-19 ТА КОМОРБІДНОЮ ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

¹Полтавський державний медичний університет,
Полтава, Україна

²Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця,
Київ, Україна

Метою дослідження стало вивчення особливостей активності тромбоутворення (D-димер) та запального процесу (прокальцитонін) у хворих на COVID-19 з гострим респіраторним синдромом в поєднанні з есенціальною гіпертензією та визначення їх ролі як маркерів тяжкості перебігу та прогнозу означеної коморбідної патології.

Матеріали та методи. Було проведено ретроспективне вивчення медичних карт 232 пацієнтів з підтвердженою хворобою COVID-19 з гострим респіраторним синдромом. Пацієнти були розподілені на дві групи: з наявністю коморбідної есенціальної гіпертензії (основна група) та без есенціальної гіпертензії (група зіставлення), які склали, відповідно, 149 та 83 особи. Інформація, отримана з медичних карт містила демографічні дані, симптоматику і перебіг захворювання, наявність ускладнень, результати інструментальних та лабораторних досліджень (зокрема, кількість тромбоцитів периферичної крові, показник міжнародного нормалізованого відношення, рівні D-димеру та прокальцитоніну), а також дані стосовно лікування таких хворих.

Результати. За результатами проведеного дослідження було встановлено, що серед госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії кількість пацієнтів з респіраторною вірусною хворобою COVID-19 та коморбідною гіпертензією, як в абсолютному, так і відносному вимірі, була достовірно вище ($p=0,005$). Кількість хворих цієї групи, що потребувала проведення неінвазивної вентиляції легень, також була суттєво вищою (39% проти 17%), що вказувало на більш тяжкий та більш стрімкий перебіг захворювання. За терміном госпіталізації обидві групи хворих не мали вірогідних відмінностей, проте показник летальності в групі з коморбідною есенціальною гіпертензією був достовірно вищим ($p=0,005$). У даному дослідженні рівень D-димеру у хворих основної групи, порівняно з хворими групи зіставлення був достовірно вищим ($p=0,005$). Окрім того, у хворих з поєднаною патологією показник летальності був більш високий і, при цьому, саме у цих хворих було знайдено прямі

кореляційні зв'язки сильної щільності між показниками D-димеру і прокальцитоніну зі смертністю ($r=0,77$, та $r=0,72$, відповідно, $p=0,001$ та $p=0,003$).

Висновки. У хворих на COVID-19 з гострим респіраторним синдромом спостерігається суттєве підвищення маркерів тромбоутворення (D-димер) та активності запального процесу (прокальцитонін), при цьому вираженість їх змін є суттєво більшою у хворих із коморбідною есенціальною гіпертензією. У хворих на COVID-19 з гострим респіраторним синдромом у поєднанні з есенціальною гіпертензією спостерігається більш тяжкий перебіг захворювання та суттєво більший показник летальності, який асоціюється з тенденцією до розвитку тромбоцитопенії і з яким пов'язані зміни маркерів тромбоутворення та активності запалення.

Ключові слова: COVID-19, есенціальна артеріальна гіпертензія, коагулопатія, D-димер, прокальцитонін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) Полтавського державного медичного університету «Особливості перебігу серцево-судинної патології у пацієнтів різної вікової категорії в залежності від наявності компонентів метаболічного синдрому та коморбідних станів, шляхи корекції виявлених порушень та профілактики» (№ державної реєстрації 0119U1028), та НДР кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворюваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів» (№ державної реєстрації 0118 U004461).

Вступ. Незважаючи на широкі профілактичні заходи та масову вакцинацію, захворюваність на гостре інфекційне захворювання COVID-19, збудником котрого є вірус SARS-Cov-2, залишається у світі на високому рівні [1]. Тяжкий перебіг цього

захворювання у хворих з гострим респіраторним синдромом та COVID-19-асоційованою пневмонією, що має високі показники летальності (20-26%) [2, 3] звертає на себе особливу увагу, а деталізація ранніх ознак можливого тяжкого перебігу цього захворювання є актуальним питанням наукової спільноти в усьому світі, оскільки це може надати можливість своєчасної і адекватної розробки стратегії і тактики лікування та, відповідно, і зниження рівня смертності.

Необхідно зазначити, що серед факторів ризику розвитку тяжкого перебігу COVID-19 особливе місце приділяють таким, як вік понад 60 років, чоловіча стать та наявність супутньої та/або коморбідної патології [4, 5].

Есенціальна артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішим коморбідним захворюванням у хворих на COVID-19 – таке поєднання має коливання від 16% до 31,2% [6, 7], при цьому даними метааналізу було визначено, що за умов важкого перебігу захворювання частота коморбідності з АГ підвищується удвічі [8]. Визначаючи АГ як найпоширенішу коморбідну патологію у хворих на COVID-19, що асоціюється з тяжким перебігом означеного захворювання, залишається нез'ясованою можлива роль АГ як незалежного предиктора тяжкості перебігу COVID-19 з домінуючим в клінічній картині гострим тяжким респіраторним синдромом [9].

Необхідно також зазначити, що увагу багатьох дослідників привертає факт змін показників гемокоагуляції, оскільки розвиток коагулопатії є одним з основних причин летальних подій у хворих на COVID-19. Кількома дослідженнями доведено, що рівень D-димеру корелює з тяжкістю захворювання та є достовірним прогностичним маркером внутрішньолікарняної летальності у пацієнтів з COVID-19 [10, 11], а також встановлено схильність до тромбоцитопенії на ранніх та/або пізніх стадіях захворювання [12]. У дослідженні Comer S.P. [et al.] наведено дані стосовно впливу вмісту тромбоцитів периферичної крові на виживаність хворих на COVID-19 та показано, що розвиток тромбоцитопенії, незалежно від часу її виникнення на різних етапах лікування таких хворих є фактором, що суттєво погіршує прогноз [13]. Зазначається, що саме комбінація локального споживання тромбоцитів з варіативною тромботичною мікроангіопатією провокує розвиток коагулопатії при COVID-19 [13, 14], а підвищена активація тромбоцитів і тромбоцитарно-моноцитарна агрегація є характерною рисою тяжкого перебігу COVID-19 [14].

Наголошується, окрім того, що рівень прокальцитоніну та його зміни також є одним з показників тяжкості перебігу коронавірусної хвороби і, окрім того, основним маркером супутньої бактеріальної

інфекції, що надає можливість активного його використання в якості критерія необхідності призначення засобів антибактеріальної терапії [15].

Необхідно зазначити, що існуючі дані щодо змін показників гемостазу у хворих на COVID-19 з супутньою АГ не є до кінця визначеними, а в деяких випадках й суперечливими. Так, згідно одних досліджень, рівень D-димеру у хворих з цією поєднаною патологією не перевищує такий у хворих з COVID-19 без АГ [8], проте за даними Shibata S. [et al.] в цілому показники гемокоагуляції у пацієнтів із коморбідною АГ є вірогідно вищими [16].

Враховуючи наявність спільних механізмів розвитку АГ та COVID-19, а також можливість патогенетичних зв'язків між АГ та COVID-19, нагальною є потреба подальшого вивчення та визначення маркерів тяжкості перебігу захворювання і прогнозу в цілому, що і стало передумовою проведення даного дослідження.

Мета дослідження. Вивчення особливостей активності тромбоутворення (D-димер) та запального процесу (прокальцитонін) у хворих на COVID-19 з гострим респіраторним синдромом в поєднанні з АГ та визначення їх ролі як маркерів тяжкості перебігу та прогнозу означеної коморбідної патології.

Матеріал та методи дослідження. Для вирішення поставленої мети проведено ретроспективне вивчення медичних карт 232 пацієнтів з підтвердженою хворобою COVID-19 з гострим респіраторним синдромом [17, 18], які перебували на лікуванні у КП «3-я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради» за період з 25 березня по 25 листопада 2021 року. Середній вік пацієнтів становив 66 років (IQR 53-73). Пацієнти були розподілені на дві групи: з наявністю коморбідної есенціальної АГ [19] (основна група) та без есенціальної АГ (група зіставлення), які склали, відповідно, 149 та 83 особи.

Інформація, отримана з медичних карт містила демографічні дані, симптоматику і перебіг захворювання, наявність ускладнень, результати інструментальних та лабораторних досліджень (зокрема, кількість тромбоцитів периферичної крові, показник міжнародного нормалізованого відношення (MHB), рівні D-димеру та прокальцитоніну (визначались на імунофлуоресцентному аналізаторі FA50), а також дані стосовно лікування таких хворих.

Всі хворі отримували лікування згідно протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» Наказ МОЗ України від 22.02.2021 № 358 та №1979 від 20.09.21 [16, 17]. Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень

за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України №690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому; вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

По завершенню описового етапу обробки даних була проведена статистична обробка із застосуванням програмного забезпечення StatPlus 6.0; критерій Стюдента використовували за умов нормального розподілу даних, критерій Манна-Уїтні - при ненормальному розподілі, z-критерій - для якісних показників, коефіцієнт кореляції Пірсона та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена використані для проведення кореляційного аналізу.

На фінальному етапі, з урахуванням отриманих даних, було сформульовано узагальнюючі висновки щодо прогнозування тяжкості перебігу захворювання та летальних наслідків.

Результати дослідження та обговорення. Як свідчать отримані дані, між хворими основної групи (COVID-19 у поєднанні з АГ) та групи зіставлення (COVID-19) вірогідних відмінностей за віком та статтю не спостерігалось (табл. 1). За результатами проведеного дослідження було встановлено, що серед госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії кількість пацієнтів з респіраторною вірусною хворобою COVID-19 та коморбідною АГ, як в абсолютному, так і відносному вимірі, була достовірно вище ($p=0,005$). Кількість хворих цієї групи, що потребувала проведення неінвазивної вентиляції легень, також була суттєво вищою (39% проти 17%) ($p=0,001$), що вказувало на більш тяжкий та більш стрімкий перебіг захворювання. Незважаючи на те, що на момент госпіталізації показ-

ник сатурації у хворих обох досліджених груп не мав достовірних відмінностей ($p=0,15$), у подальшому спостерігалось прогресивне зниження його рівня саме у хворих на COVID-19 із коморбідною АГ. За терміном госпіталізації обидві групи хворих не мали вірогідних відмінностей, проте показник летальності в групі з коморбідною АГ був достовірно вищим ($p=0,005$).

Даними дослідження встановлено, що рівень D-димеру у хворих обох досліджених груп значно перевищував референтні значення (табл. 2), що співпадає з результатами інших досліджень [10, 11]. Припускають, що таке підвищення, ймовірно, спровоковане тромбозом легеневих судин та наявним процесом фібринолізу [20, 21], або, за версією Wool G.D. [et al.], з активацією коагуляції при віремії та цитокіновим штормом, проте не виключається суперінфекція та розвиток дисфункції внутрішніх органів [14]. Рівень D-димеру у хворих основної групи (COVID-19 з коморбідною АГ), порівняно з хворими групи зіставлення (COVID-19) був достовірно вищим ($p=0,005$), що також узгоджується з існуючими даними попередніх досліджень [22].

За даними оцінки показників кількості тромбоцитів периферичної крові та МНВ у хворих обох досліджених груп вірогідних розбіжностей знайдено не було ($p=0,10$ та $p=0,32$ відповідно), спостерігалось лише деяке підвищення вмісту лейкоцитів периферичної крові на час госпіталізації у хворих основної групи ($p=0,083$).

У обстежених хворих відмічалось вірогідне підвищення рівню прокальцитоніну, при цьому на фоні високого рівню D-димеру спостерігалась позитивна його кореляція з показником летальності ($r=0,73$ $p=0,004$) і спостерігалась тенденція до зниження цього показника у групі хворих із коморбідною АГ.

Таблиця 1 - Демографічні показники та деякі показники госпіталізації досліджених хворих

Показник	Загальна кількість обстежених хворих (n=232)	Хворі на COVID-19 у поєднанні з АГ (основна група) (n=149)	Хворі на COVID-19 (група зіставлення) (n=83)	p
Вік (медіана), роки	66	68	65	$p=0,06$
Міжквартильний розмах (IQR)	(IQR 53-73)	(IQR 54-75)	(IQR 51-69)	
Стать (чол.)	47% (n=109)	51% (n=76)	45% (n=37)	$p=0,071$
Сатурація на момент госпіталізації, SpO ₂ % (IQR)	93 (88-96)	93 (88-96)	93 (86-96)	$p=0,15$
Пацієнти з неінвазивною вентиляцією легень, %	31 (n=72)	39 (n=58)	17 (n=14)	$p=0,001$
Госпіталізація у відділення інтенсивної терапії	56% (n=129)	60% (n=90)	47% (n=39)	$p=0,005$
Термін госпіталізації (ліжко-дні)	9 (6-13)	9 (6-14)	8 (6-10)	$p=0,068$
Померлих, % (абс.)	23,7% (n=55)	28% (n=42)	15,6% (n=13)	$p=0,005$

Таблиця 2 – Деякі дані клініко-лабораторного обстеження досліджених хворих

Показник	Загальна кількість обстежених хворих (n=232)	Хворі на COVID-19 у поєднанні з АГ (основна група) (n=149)	Хворі на COVID-19 (група зіставлення) (n=83)	p
D-димер, мг/л (медіана IQR)	6,5 (3,7-10,0)	7,7 (4,8-10,0)	5,2 (3,6-8,3)	p=0,005
Прокальцитонін, нг/мл (медіана)	0,1 (IQR 0,0200)	0,1(IQR 0,0906)	0,1(IQR 0,0143)	p=0,018
Тромбоцити, Г/л (медіана)	242,5 (176-328)	237 (171-318)	246 (178-338)	p=0,10
MNB (медіана)	0,9 (0,81-1,07)	0,92 (0,82–1,08)	0,86 (0,79-1,03)	p=0,32
Лейкоцити, Г/л (медіана)	9,89 (7,0-13,6)	10,6 (7,1-14,4)	8,3 (6,4-11,2)	p=0,083

Існує припущення, що коронавірусна хвороба COVID-19 може порушувати функцію ендотелію і модулювати стан гіперкоагуляції із подальшим розвитком тромбозу легеневих судин. Зазначають, що окрім випадків тромбоемболії легеневої артерії, COVID-19 може також спричинити розвиток «сепсис-індукованої коагулопатії» [23].

Загальновідомо, що порушення функції ендотелію є ключовою ланкою патогенезу АГ [24] і, таким чином, хворі на АГ, що інфіковані SARS-COV-2, схильні до критичних проявів ендотеліальної дисфункції та, ймовірно, мають тенденцію до розвитку більш тяжкого перебігу COVID-19 [6, 7, 25], що супроводжується більш високим рівнем летальності [2, 4, 9].

Встановлено, що хворі з респіраторною вірусною хворобою COVID-19 та коморбідною АГ мають підвищений ризик тяжкого перебігу захворювання. Це обґрунтовано фактами більшої потреби у госпіталізації до палат інтенсивної терапії та проведення неінвазивної вентиляції легень, при цьому саме у них спостерігався значно вищий рівень D-димеру (8,9±1,1 мг/л проти 6,4±1,4 мг/л у хворих групи порівняння; p=0,001). Окрім того, у хворих з поєднаною патологією показник летальності був більш високий і, при цьому, саме у цих хворих було знайдено прямі кореляційні зв'язки сильної щільності між показниками D-димеру і прокальцитоніну зі смертністю (r=0,77, та r=0,72, відповідно, p=0,001 та p=0,003).

Таким чином, отримані результати даного дослідження дозволяють зробити наступні **висновки**:

1. У хворих на COVID-19 з гострим респіраторним синдромом спостерігається суттєве підвищення маркерів тромбоутворення (D-димер) та активністю запального процесу (прокальцитонін), при цьому вираженість їх змін є суттєво більшою у хворих із коморбідною АГ.
2. У хворих на COVID-19 з гострим респіраторним синдромом у поєднанні з есенціальною АГ спостерігається більш тяжкий перебіг захворювання та суттєво більший показник летальності, який асоціюється з тенденцією до розвитку тромбоцитопенії і з яким пов'язані зміни маркерів тромбоутворення та активності запалення.
3. Визначення рівнів D-димеру та прокальцитоніну є надійними маркерами як для оцінки тяжкості перебігу, так і прогнозу захворювання у хворих на COVID-19 з тяжким гострим респіраторним синдромом, а особливо – в умовах коморбідності з есенціальною АГ, що може мати суттєвий вплив на вибір стратегії і тактики лікування таких хворих.

Перспективи подальших досліджень будуть присвячені вивченню динаміки показників гемостазу, в залежності від перебігу захворювання та пошуку оптимальної схеми терапії виявлених порушень у хворих на COVID-19 з гострим респіраторним синдромом та коморбідною АГ.

References

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Wang H, Paulson KR, Pease SA, Watson S, Comfort H, Zheng P, et al. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet*. 2022 Apr 16;399(10334):1513-1536. PMID: **35279232**. PMCID: PMC8912932. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3

3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
4. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Jan 19;1-18. (2022). PMID: 35044620. PMCID: PMC8767775. doi: 10.1007/s12016-022-08921-5
5. Ivanytska TA, Kazakov YuM, Fam TA, Petrov YeYe. Peculiarities of Changes in Some Indicators of Hospitalization, Hemostasis and Procalcitonin in Patients with COVID-19 in the Presence of Diabetes Mellitus. *JMBS*. 2022;7(1):98-103 doi: 10.26693/jmbs07.01.098
6. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J*. 2020 May 14;55(5):2000547. PMID: 32217650. PMCID: PMC7098485. doi: 10.1183/13993003.00547-2020
7. Abayomi A, Osibogun A, Kanma-Okafor O, Idris J, Bowale A, Wright O, et al. Morbidity and mortality outcomes of COVID-19 patients with and without hypertension in Lagos, Nigeria: a retrospective cohort study. *Glob Health Res Policy*. 2021 Jul 29;6(1):26. PMID: 34325747. PMCID: PMC8319704. doi: 10.1186/s41256-021-00210-6
8. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020 May;109(5):531-538. PMID: 32161990. PMCID: PMC7087935. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9
9. Xia F, Zhang M, Cui B, An W, Chen M, Yang P, et al. COVID-19 patients with hypertension are at potential risk of worsened organ injury. *Sci Rep*. 2021 Feb 12;11(1):3779. PMID: 33580165. PMCID: PMC7881102. doi: 10.1038/s41598-021-83295-w
10. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care*. 2020 Jul 10;8:49. PMID: 32665858. PMCID: PMC7348129. doi: 10.1186/s40560-020-00466-z
11. Hashem MK, Khedr EM, Daef E, Mohamed-Hussein A, Mostafa EF, Hassany SM, et al. Prognostic biomarkers in COVID-19 infection: value of anemia, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and D-dimer. *Egypt J Bronchol*. 2021;15(1):29. PMCID: PMC8139548. doi: 10.1186/s43168-021-00075-w
12. Delshad M, Safaroghli-Azar A, Pourbagheri-Sigaroodi A, Poopak B, Shokouhi S, Bashash D, et al. Platelets in the perspective of COVID-19; pathophysiology of thrombocytopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity. *Int Immunopharmacol*. 2021 Oct;99:107995. PMID: 34304001. PMCID: PMC8295197. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107995
13. Comer SP, Cullivan S, Szklanna PB, Weiss L, Cullen S, Kelliher S, et al. COVID-19 induces a hyperactive phenotype in circulating platelets. *PLoS Biol*. 2021;19(2):e3001109. PMID: 33596198. PMCID: PMC7920383. doi: 10.1371/journal.pbio.3001109
14. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*. 2021;88(1):15-27. PMID: 33049751. PMCID: PMC7649697. doi: 10.1159/000512007
15. Ming DK, Myall AC, Hernandez B, Weiße AY, Peach RL, Barahona M, et al. Informing antimicrobial management in the context of COVID-19: understanding the longitudinal dynamics of C-reactive protein and procalcitonin. *BMC Infect Dis*. 2021 Sep 08;21(1):932. PMID: 34496795. PMCID: PMC8424157. doi: 10.1186/s12879-021-06621-7
16. Shibata S, Arima H, Asayama K, Hoshida S, Ichihara A, Ishimitsu T, et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertens Res*. 2020 Oct;43(10):1028-1046. PMID: 32737423. PMCID: PMC7393334. doi: 10.1038/s41440-020-0515-0
17. Nakaz MOZ Ukrainy № 358 vid 22.02.2021. Pro vnesennya zmin do protokolu «Nadannya medychnoi dopomohy dlya likuvannya koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)» [On Amendments to the Protocol "Provision of Medical Care for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19)"]. [Ukrainian]. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-22022021--358-pro-vnesennja-zmin-do-protokolu--nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja--koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>
18. Nakaz MOZ Ukrainy № 1979 vid 20.09.2021. Pro vnesennya zmin do protokolu «Nadannya medychnoi dopomohy dlya likuvannya koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)» [On Amendments to the Protocol "Provision of Medical Care for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19)"]. [Ukrainian]. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-20092021--1979-pro-vnesennja-zmin-do-protokolu--nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja--koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>
19. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334-1357. PMID: 32370572. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026

20. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020 Jul;2(7):e437-45. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1
21. Mitchell WB. Thromboinflammation in COVID-19 acute lung injury. *Paediatr Respir Rev*. 2020;35:20-4. PMID: 32653469. PMCID: PMC7289106. doi: 10.1016/j.prrv.2020.06.004
22. Andina T, Tampubolon D. Comparison of d-dimer levels in hypertensive and non-hypertensive adult covid-19 patients. *J Hypertension*. 2021 May;39:e14 doi: 10.1097/01.hjh.0000752564.68879.af
23. Escher R, Breakey N, Lammle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020;190:62. PMID: 32305740. PMCID: PMC7156948. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014
24. Burmak YuG, Petrov YeYe, Kazakov YuM. The peculiarities of the changes of some cardiohemodynamic and microcirculatory indices in conditions of the comorbid course of essential hypertension. *New Armenian Med J*. 2020;14(2):20-28.
25. Trybrat TA, Kazakov YuM, Honcharova OO, Shut SV, Sakevych VD. Perebih hostroi respiratornoi khvoroby COVID-19 uskladnenoi nehospitalnoyu pnevmoniyeyu na tli patolohiyi sertsevo-sudynnoyu systemy [The course of acute respiratory disease COVID-19 complicated by community-acquired pneumonia on the background of pathology of the cardiovascular system]. *Problemy ekolohiyi i medytsyny*. 2021;25(3-4):14-17. [Ukrainian]. doi: 10.31718/mep.2021.25.3-4.03

UDC 616.97(COVID-19)616.12-007.331

Changes in Some Indicators of Thrombosis and Inflammatory Activity as Markers of Severity and Prognosis in COVID-19 Patients and Comorbid Essential Hypertension

Ivanytska T. A., Petrov Ye. Ye., Burmak Yu. G., Ivanytskyi I. V., Trybrat T. A.

Abstract. *The purpose of the study was to determine the features of thrombosis (D-dimer) and inflammation (procalcitonin) in patients with COVID-19 with acute respiratory syndrome in combination with essential hypertension and to determine their role as markers of severity and prognosis of comorbid pathology.*

Materials and methods. *A retrospective study of the medical records of 232 patients with confirmed COVID-19 disease with acute respiratory syndrome was performed. Patients were divided into two groups: with comorbid essential hypertension (main group) and without essential hypertension (comparison group), which amounted to 149 and 83 persons, respectively. The information obtained from the medical records included demographic data, symptoms and course of the disease, complications, instrumental and laboratory results (including peripheral blood platelet count, international normalized ratio, D-dimer and procalcitonin levels), and data of patients' treatment.*

Results. *According to the results of the study, the number of patients hospitalized in the intensive care unit with respiratory viral disease COVID-19 and comorbid hypertension, both in absolute and relative terms, was significantly higher ($p = 0.005$). The number of patients in this group who required non-invasive lung ventilation was also significantly higher (39% versus 17%), indicating a more severe and rapid course of the disease. In terms of hospitalization, both groups of patients had no significant differences, but the mortality rate in the group with comorbid essential hypertension was significantly higher ($p = 0.005$). In our study, level of D-dimer in patients of both study groups exceeded the reference values, but it was significantly higher in patients of the main group, compared with patients in the comparison group ($p = 0.005$). According to the platelet counts and international normalized ratio in patients of both groups no significant differences were found ($p = 0.10$ and $p = 0.32$, respectively), there was only a slight increase in peripheral blood leukocytes at the time of hospitalization in patients of the main group ($p = 0.083$). In addition, in patients with combined pathology, the mortality rate was higher and, at the same time, it was in these patients that direct correlations of strong density were found between D-dimer and procalcitonin with mortality ($r = 0.77$, and $r = 0.72$, respectively, $p = 0.001$ and $p = 0.003$).*

Conclusion. *In patients with COVID-19 with acute respiratory syndrome, there is a significant increase in markers of thrombosis (D-dimer) and inflammatory activity (procalcitonin), while the severity of their changes is significantly greater in patients with comorbid essential hypertension. Patients with COVID-19 with acute respiratory syndrome in combination with essential hypertension have a more severe course of the disease and a significantly higher mortality rate, which is associated with a tendency to develop thrombocytopenia and is associated with changes in markers of thrombosis and inflammation. Determination of D-dimer and procalcitonin levels are reliable markers for both severity and prognosis in patients with COVID-19 with severe acute respiratory syndrome, and especially in conditions of comorbidity with essential hypertension, which may have a significant impact on strategy selection and tactics of treatment of such patients.*

Keywords: COVID-19, essential hypertension, coagulopathy, D-dimer, procalcitonin.

ORCID and contributionship:Tatiana A. Ivanytska : 0000-0002-2556-7658 ^DYevhen Ye. Petrov : 0000-0003-0151-7696 ^{E,F}Yurii G. Burmak : 0000-0002-2458-6005 ^AIgor V. Ivanytskyi : 0000-0002-7234-6356 ^CTatiana A. Trybrat : 0000-0002-5201-2738 ^B

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Tatiana A. Ivanytska**

Poltava State Medical University,

Propaedeutics of Internal Medicine with Patient Care, General Practice (Family Medicine) Department

10B, Rybalsky Lane, Poltava 36000, Ukraine

tel: +380509498898, e-mail: taivanytskaya@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 03.04.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування