

МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА ОСНОВНІ ПРОТИЕПІДЕМІЧНІ ЗАХОДИ В УКРАЇНІ

Доц. О. В. БОБРОВА¹, проф. Н. Г. МІХАНОВСЬКА³, проф. П. В. НАРТОВ²,
доц. К. А. КРИВОНОС¹, канд. мед. наук В. С. МАСЛОВА², В. М. ШАРАПОВ⁴,
канд. фіз.-мат. наук С. М. ВОРОБІЙОВ¹

¹ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,

² КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня», Харків,

³ ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків,

⁴ МЦ КП «Санепідсервіс», Харків, Україна

Розглянуто проблему прогнозування тяжкості перебігу коронавірусної інфекції COVID-19. Зазначено, що у хворих молодого і середнього віку перебіг захворювання легкий. Установлено, що лінійну залежність і статистично значущий вплив на перебіг коронавірусної інфекції мають клінічні показники крові – лейкоцити, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) і D-димер. У пацієнтів похилого віку отримано сильні прямі кореляційні зв'язки між хронічними захворюваннями: ожирінням, гіпертонічною хворобою, цукровим діабетом і ускладненим перебігом COVID-19, що відображається на показниках рівнів лімфоцитів, моноцитів, ШОЕ і D-димеру. Також дано оцінку ефективності проведення основних протиепідемічних заходів в Україні.

Ключові слова: коронавірусна інфекція, COVID-19, клінічні показники крові, прогноз перебігу захворювання, протиепідемічні заходи в Україні.

Наприкінці 2019 р. у КНР стався спалах нової коронавірусної інфекції з епіцентром у місті Ухань (провінція Хубей) – COVID-19, тобто Coronavirus disease-2019 (ВООЗ), SARS-CoV-2 (Міжнародний комітет із таксономії вірусів) [1, 2]. За короткий час пандемія охопила майже увесь світ. На теперішній час в Україні залишається напруженою епідемічна ситуація щодо захворюваності на коронавірусну інфекцію COVID-19, особливо в західних регіонах країни [3, 4].

Поява COVID-19 поставила перед фахівцями охорони здоров'я всього світу важливі завдання, насамперед пов'язані зі швидкою діагностикою і своєчасним наданням медичної допомоги хворим [5–11].

До 2002 р. коронавіруси розглядалися як агенти, що спричиняють нетяжкі захворювання верхніх дихальних шляхів (із вкрай рідкісними летальними наслідками). У період 2002–2004 рр. коронавірус SARS-CoV із роду *Betacoronavirus* (резервуар – кажани, проміжні господарі – верблюди) вперше став причиною розвитку епідемії так званої атипової пневмонії – тяжкого гострого респіраторного синдрому (ТОРС, SARS) і смерті 774 осіб у 37 країнах світу. Чергова епідемія, яка була зумовлена коронавірусом MERS-CoV (резервуар – одногорбі верблюди), також із роду *Betacoronavirus* – близькосхідний коронавірусний синдром, почалася у 2012 р. на Аравійському півострові (82% випадків було зафіксовано у Саудівській Аравії). До 2020 р. зареєстровано 866 летальних випадків від MERS. Зараз ця ін-

фекція продовжує циркулювати і спричиняти нові випадки захворювання. Відомо, що найбільш поширеним клінічним проявом нового варіанта коронавірусної інфекції є двобічна пневмонія, у 3–4% пацієнтів серед загальної кількості захворілих реєструється розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [12–17]. SARS-CoV-2 являє собою одноланцюговий РНК-вмісний вірус, що належить до родини *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*. Білкове моделювання, проведене на основі його розшифрованого геному, показало, що рецепторзв'язуючий S-білок вірусу може мати досить високу афінність до білка людини ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2, англ. ACE2), використовуючи його як точку входу в клітину [18, 19]. Віруси SARS-CoV, SARS-CoV-2 і MERS-CoV віднесено до II групи патогенності. Генетична послідовність SARS-CoV-2 схожа з послідовністю SARS-CoV щонайменше на 79%. Вхідні ворота збудника – епітелій верхніх дихальних шляхів і епітеліоцити шлунка й кишечника. Початковим етапом зараження є проникнення SARS-CoV-2 у клітини-мішені, які мають рецептори АПФ2. Згідно із сучасними уявленнями, цей рецептор експресований на поверхні різних клітин органів дихання, стравоходу, кишечника, серця, надниркових залоз, сечового міхура, головного мозку (гіпоталамусу) і гіпофізу, а також ендотелію і макрофагів. Нуклеокапсидний білок вірусу було виявлено у цитоплазмі епітеліальних клітин слинних залоз, шлунка, дванадцятипалої і прямої кишок, сечовивідних шляхів, а також у слизній

рідини. Однак основною й швидкодосяжною мішенню SARS-CoV-2 є альвеолярні клітини II типу (AT2) легенів, що визначає розвиток дифузного альвеолярного пошкодження [5, 20–22]. Вважають, що при COVID-19 може розвиватися катаральний гастроентероколіт, оскільки вірус вражає клітини епітелію шлунка, тонкої і товстої кишок, що мають рецептори АПФ2. Натомість його морфологічні особливості практично невідомі. Є дані про можливість специфічного ураження судин (ендотелію) міокарда й нирок. Зміни імунокомпетентних органів вивчено ще недостатньо. Висловлюються припущення щодо можливого значення при тяжкому ураженні легенів та інших органів цитокинового шторму і, як наслідок, пошкодження мікроциркуляторного русла з порушеннями у системі згортання крові [9, 11, 13, 16, 17, 23]. У ряді робіт на підставі теоретичних припущень та отриманих результатів деяких клінічних досліджень постулюється провідна патогенетична роль аутоімунних механізмів. Також обговорюється дія CD147 при інвазії клітин SARS-CoV-2 [14–16, 31, 33, 41]. Установлено, що дисемінація SARS-CoV-2 із системного кровотоку або через пластинку рішчатчастої кістки може призвести до ураження головного мозку. На ранній стадії захворювання зміна нюху (аносмія) у хворих може свідчити як про ураження центральної нервової системи (ЦНС) вірусом, що проникає через нюховий нерв, так і про набряк слизової оболонки носоглотки або вірусне ураження клітин слизової оболонки носа [5, 6, 20, 25, 26]. Із великою часткою ймовірності можна припустити, що виражений підйом температури у багатьох пацієнтів обумовлений синдромом системної запальної реакції (цитокиновим штормом) з тяжкою альтерацією тканини легень у вигляді дифузного альвеолярного пошкодження, в якому провідну роль відіграють CD4+ Т-лімфоцити та різні цитокіни [5, 6, 9, 13, 15–17]. Персистуючий запальний статус у пацієнтів із тяжким і критичним ступенем тяжкості COVID-19 діє як важливий тригер для каскаду коагуляції, зокрема інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), може активувати систему згортання і пригнічувати фібринолітичну систему [3, 5, 10, 16, 17, 25]. У патогенезі COVID-19, без сумніву, важливе значення має ураження мікроциркуляторного русла, генез якого вимагає подальшого вивчення, але найбільш імовірним є пряме вірусне ушкодження. Для COVID-19 характерні виражене повнокров'я капілярів міжальвеолярних перетинок, гілок легеневої артерії і вен зі складками еритроцитів, свіжими фібриновими тромбами, які організуються; внутрішньобронхіальні, внутрішньобронхіолярні й інтраальвеолярні крововиливи, що є субстратом для кровохаркання, а також периваскулярні крововиливи. Виразений альвеолярно-геморагічний синдром характерний для більшості спостережень, аж до формування фактично геморагічних інфарктів [3, 4, 12, 28–30].

Тромби судин легень важливо відрізнити від тромбоемболів, тому що тромбоемболія легеневої

артерії (ТЕЛА) також характерна для COVID-19. Іноді тромбоз легеневої артерії прогресує до правих відділів серця, є описання тромбозу артерій різних органів із розвитком їх інфарктів (міокарда, головного мозку, кишечника, нирок, селезінки) [3, 5, 21, 30–32]. Це відрізняє зміни у легенях при COVID-19 від тих, що раніше спостерігалися при грипі А/Н1N1. Незважаючи на виражений геморагічний синдром, значних відкладень гемосидерину не спостерігається. Описані ураження легень є частою причиною смерті без приєднання бактеріальної або мітогенної суперінфекції. У деяких випадках виявлено зміни і в інших органах, які можна імовірно пов'язати з генералізацією коронавірусної інфекції: у лімфатичних вузлах, кишечнику, м'якій мозковій оболонці, серці, підшлунковій залозі, нирках, селезінці. Відзначено тяжкі ураження мікроциркуляторного русла з розвитком синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), які були найбільш вираженими в легенях і нирках. Описано типові для COVID-19 шкірні прояви – від геморагічного синдрому до висипань різного виду, патогенез яких не з'ясовано [3, 5, 10, 25, 27, 29–32]. Термін «вірусна (інтерстиціальна) пневмонія», який широко використовується у клініці, по суті відображає саме розвиток COVID-19. У свою чергу, тяжке дифузне альвеолярне пошкодження є синонімом клінічного поняття ГРДС. Нещодавно група вчених із Левенського католицького університету в Бельгії виявила, що ендотеліальні клітини відіграють певну роль у розвитку тяжкої форми COVID-19. Атакуючи їх, інфекція спричиняє зміну кров'яного тиску, утворення тромбів і порушення згортання крові. Це, у свою чергу, провокує запалення у всьому організмі і сприяє розвитку ГРДС, відповідального за більшість смертей пацієнтів. Таким чином, як і при інших коронавірусних інфекціях, а також грипі А/Н1N1, основним морфологічним субстратом COVID-19 є дифузне альвеолярне пошкодження [13, 17, 19, 21, 31, 33–35].

На теперішній час відомості про епідеміологію, клінічні особливості, лікування і профілактику цього захворювання залишаються досить обмеженими, що потребує подальшого поглибленого вивчення цієї вкрай актуальної проблеми.

Мета нашого дослідження – розробити математичну модель прогнозування тяжкості перебігу у пацієнтів із коронавірусною інфекцією, а також оцінити ефективність основних протиепідемічних заходів в Україні.

Для досягнення означеної мети було обстежено 30 хворих у віці від 18 до 85 років (18 (60%) чоловіків та 12 (40%) жінок), які перебували на стаціонарному лікуванні в Обласній клінічній інфекційній лікарні (м. Харків). Діагноз установлювався після клініко-лабораторного обстеження відповідно до рекомендацій ВООЗ. У всіх пацієнтів діагноз сформульовано відповідно до МКХ-10, він був підтверджений молекулярно-генетичним методом – виділено РНК SARS-CoV-2, а у 10

(30%) хворих – методом імунохроматографічного аналізу (ІХА) з визначенням IgM + IgG до SARS.

Група хворих молодого та середнього віку (від 18 до 51 року) складалася з 12 (40%) осіб, а саме – 7 чоловіків та 5 жінок. Усі вони не мали хронічних захворювань – ожиріння, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету.

При вивченні показників клінічного аналізу крові було встановлено, що загальний вміст тромбоцитів і моноцитів перебував у межах норми у 83% пацієнтів, лейкоцитоз спостерігався у 28%; лімфоцитоз до лікування відзначався у 14%, після лікування – у 86% хворих; показники протромбінового індексу за Квіком до лікування становили норму в 100% випадків, після лікування – у 78%, що приводило до зниження здатності до згортання крові та покращення її реології; нейтрофіліоз до лікування зафіксовано у 15% пацієнтів і підвищення D-димеру – у 14%, після лікування спостерігалось зниження рівня нейтрофілів у 87% осіб і D-димеру – у 72%; ШОЕ (швидкість осідання еритроцитів) перебільшувала норму у 86% хворих до лікування та у 17% після нього.

При вивченні інфраструктури кореляцій між клінічними показниками та скаргами хворих до й після лікування було встановлено кореляційні зв'язки між підвищенням температури тіла та рівнем лейкоцитів ($r = 0,85$) і нейтрофілів ($r = 0,89$) до лікування; нападами нудоти та показниками рівня тромбоцитів (до лікування $r = 0,61$, після – $r = 0,93$), а також із значеннями D-димеру до лікування ($r = 0,88$); запамороченням та показниками рівня нейтрофілів до лікування ($r = 0,68$).

Зворотні кореляції встановлено між підвищенням температури тіла та показниками рівня лімфоцитів до лікування ($r = -0,97$); запамороченням та вмістом лімфоцитів до лікування ($r = -0,81$).

$$y = 5,6818x^4 - 100,08x^3 + 591,25x^2 - 1336,9x + 1117,1, R^2 = 0,913$$

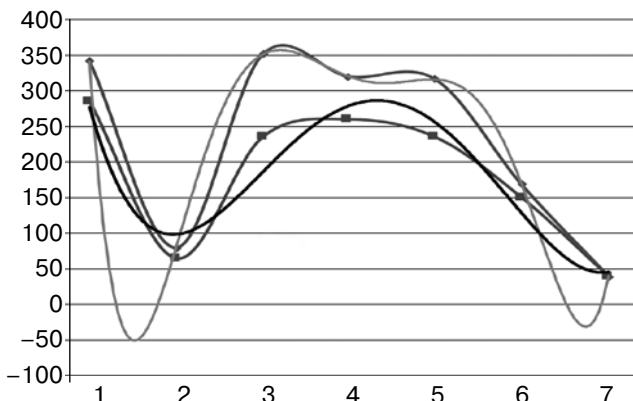


Рис. 1. Тенденція до зниження показників D-димеру у пацієнтів молодого та середнього віку після лікування: —◆— D-димер до лікування; —■— D-димер після лікування; поліноміальна (—) D-димер до лікування, — D-димер після лікування). Те саме на рис. 8

Побудова регресійних рівнянь на основі ліній тренда дало змогу виявити, що у пацієнтів після лікування спостерігалось подальше зниження рівня D-димеру на 22% (рис. 1), тромбоцитів – на 3% (рис. 2), лейкоцитів – на 36% (рис. 3), нейтрофілів – на 33% та приведення показників до норми (рис. 4), підвищення рівня лімфоцитів – на 13% (рис. 5), зниження ШОЕ – на 25% (рис. 6) та показників протромбіну – на 14% (рис. 7).

На основі кластерного та регресійного аналізу було розраховано коефіцієнти для кожної прогностичної функції (табл. 1). Установлено, що лінійну залежність і статистично значущий вплив на перебіг захворювання COVID-19 з восьми показників клінічного аналізу крові мають лейкоцити, ШОЕ і D-димер. При цьому прогностична цінність позитивного результату становила 94,4% (імовірність наявності захворювання COVID-19 у пацієнта з позитивним результатом тесту). Діагностична ефективність тесту – 95,4%.

Таким чином, при захворюванні на COVID-19 у пацієнтів вікової групи від 18 до 51 року спостерігається достатньо легкий перебіг хвороби, що підтверджується отриманими даними: зниження рівня тромбоцитів відбулося на 7%, ШОЕ – на 48%, протромбіну – на 14% та D-димеру – на 31%.

При вивченні показників клінічного аналізу крові у групі з 18 хворих похилого віку (від 58 до 85 років) було встановлено, що загальний вміст тромбоцитів і моноцитів був у межах норми у 83% випадків, лейкоцитоз відзначався у 57% осіб, лімфоцитоз до лікування – у 9%, а після нього – у 92% пацієнтів, показники протромбінового індексу за Квіком до лікування були у межах норми у всіх обстежених, після лікування – зі зниженням на 83%, що призводило до зниження згортання крові та покращення її реології, до

$$y = -2 \times 10^9 x^5 + 4 \times 10^{10} x^4 - 3 \times 10^{11} x^3 + 1 \times 10^{12} x^2 - 2 \times 10^{12} x + 1 \times 10^{12}, R^2 = 0,8926$$

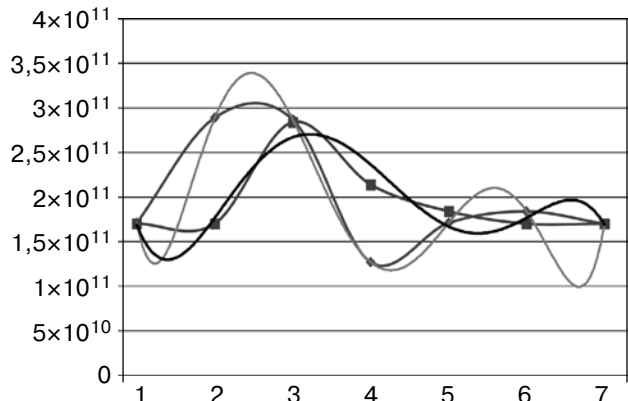


Рис. 2. Тенденція до зниження показників тромбоцитів у пацієнтів молодого та середнього віку після лікування: —◆— тромбоцити до лікування; —■— тромбоцити після лікування; поліноміальна (—) тромбоцити до лікування, — тромбоцити після лікування). Те саме на рис. 9

$$y = -3 \times 10^7 x^5 + 6 \times 10^8 x^4 - 5 \times 10^9 x^3 + 2 \times 10^{10} x^2 - 3 \times 10^{10} x + 2 \times 10^{10}, R^2 = 0,981$$

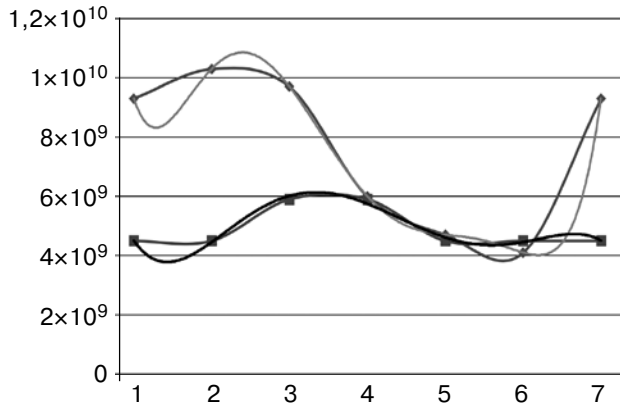


Рис. 3. Тенденція до зниження показників лейкоцитів у пацієнтів молодого та середнього віку після лікування: —◆— лейкоцити до лікування; —■— лейкоцити після лікування; поліноміальна (—) лейкоцити до лікування, (—) лейкоцити після лікування). Те саме на рис. 10

$$y = -0,0094x^6 + 0,225x^5 - 2,0994x^4 + 9,7017x^3 - 23,091x^2 + 26,473x + 10,78, R^2 = 1$$

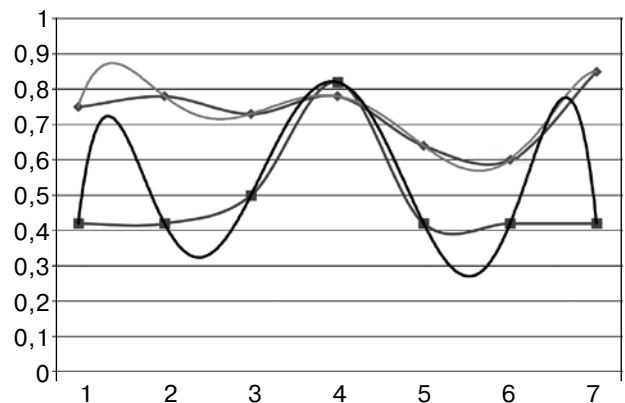


Рис. 4. Тенденція до зниження показників нейтрофілів у пацієнтів молодого та середнього віку після лікування: —◆— нейтрофіли до лікування; —■— нейтрофіли після лікування; поліноміальна (—) нейтрофіли до лікування, (—) нейтрофіли після лікування). Те саме на рис. 11

$$y = 0,0009x^6 - 0,0206x^5 + 0,1822x^4 - 0,7835x^3 + 1,7069x^2 - 1,7858x + 1,04, R^2 = 1$$

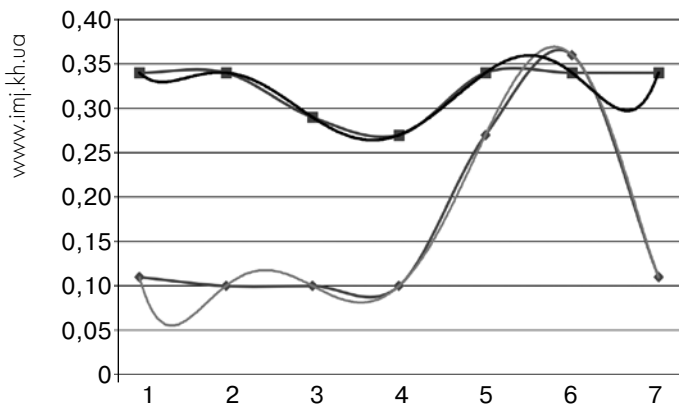


Рис. 5. Тенденція до підвищення показників лімфоцитів у пацієнтів молодого та середнього віку після лікування: —◆— лімфоцити до лікування; —■— лімфоцити після лікування; поліноміальна (—) лімфоцити до лікування, (—) лімфоцити після лікування). Те саме на рис. 12

$$y = 0,3583x^5 - 7,4091x^4 + 56,754x^3 - 197,5x^2 + 304,98x - 138,57, R^2 = 0,5557$$

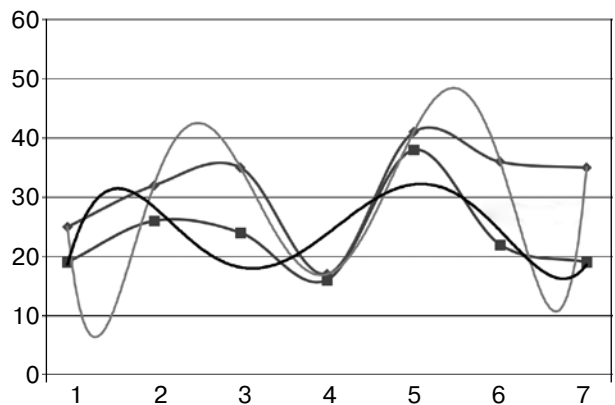


Рис. 6. Тенденція до зниження показників швидкості осідання еритроцитів у пацієнтів молодого та середнього віку після лікування: —◆— швидкість осідання еритроцитів до лікування; —■— швидкість осідання еритроцитів після лікування; поліноміальна швидкість осідання еритроцитів (—) до лікування, (—) після лікування). Те саме на рис. 13

лікування нейтрофіліоз і підвищення D-димеру відзначалися у 73 та 84% пацієнтів відповідно, після нього — зниження нейтрофілів і D-димеру у 93 та у 57%, до лікування ШОЕ перебільшувала норму у 100%, після — у 87% випадків.

При визначенні інфраструктури кореляцій між клінічними показниками до й після лікування, скаргами пацієнтів та їхніми хронічними захворюваннями було встановлено прямі кореляційні зв'язки між гіпертонічною хворобою та показниками тромбоцитів до лікування ($r = 0,7$); цукровим

діабетом і рівнем моноцитів ($r = 0,95$), D-димером ($r = 0,7$) до лікування; ішемічною хворобою серця та показниками лімфоцитів до лікування ($r = 0,97$); ожирінням і D-димером до лікування ($r = 0,83$); підвищенням температури тіла і показниками рівня лейкоцитів ($r = 0,85$), нейтрофілів до лікування ($r = 0,98$); нападами нудоти і показниками рівня тромбоцитів (до лікування $r = 0,92$, після — $r = 0,98$); запамороченням та показниками рівня нейтрофілів ($r = 0,71$), D-димеру до лікування ($r = 0,98$).

Таблиця 1

Коефіцієнти прогностичної функції показників клінічного аналізу крові у пацієнтів молодого та середнього віку із коронавірусною інфекцією

Показник	Середнє значення	Прогностичний коефіцієнт	Рівень значущості, p
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	2,0	0,0023	$> 0,05$
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	7,62	0,0522	$< 0,001$
Нейтрофіли, %	73,0	0,0154	$> 0,05$
Лімфоцити, %	16,0	-0,0029	$> 0,05$
Моноцити, %	5,0	0,0017	$> 0,05$
ШОЕ, мм/г	32	-0,0047	$< 0,001$
Протромбін за Квіком, %	94,0	-0,0025	$< 0,01$
D-димер, нг/мл	230	-0,0005	$< 0,001$

$$y = -0,0027x^5 + 0,0564x^4 - 0,4466x^3 + 1,6204x^2 - 2,5989x + 2,2, R^2 = 0,867$$

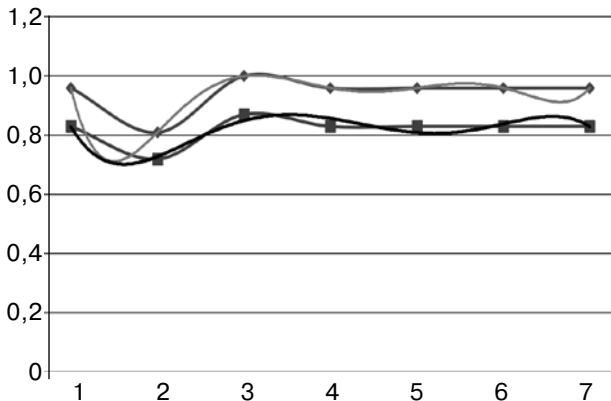


Рис. 7. Тенденція до зниження показників протромбину у пацієнтів молодого та середнього віку після лікування: \blacklozenge протромбін до лікування; \blacksquare протромбін після лікування; поліноміальна (— протромбін до лікування, — протромбін після лікування). Те саме на рис. 14

Зворотні кореляції спостерігалися між гіпертонічною хворобою та показниками лейкоцитів до лікування ($r = -0,97$); ішемічною хворобою серця та показниками лейкоцитів до лікування ($r = -0,85$); підвищенням температури тіла та показниками лімфоцитів до лікування ($r = -0,97$); запамороченням і вмістом лімфоцитів до лікування ($r = -0,81$).

Побудова регресійних рівнянь на основі ліній тренду дала змогу виявити, що в пацієнтів після лікування спостерігалось подальше зниження рівня D-димеру на 20% (рис. 8), підвищення рівня тромбоцитів – на 30%, що є середнім значенням меж норми (рис. 9), зниження рівня лейкоцитів – на 26% (рис. 10), нейтрофілів – на 38% та приведення показників до меж норми (рис. 11), підвищення рівня лімфоцитів у 3 рази, що в 1,5 разу перебільшує норму (рис. 12), зниження ШОЕ на

$$y = 1,7765x^4 - 27,008x^3 + 143,63x^2 - 314,02x + 482,14, R^2 = 0,954$$

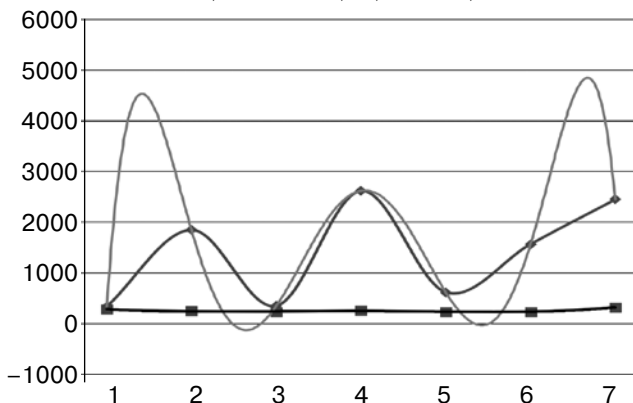


Рис. 8. Тенденція до зниження показників D-димеру у пацієнтів похилого віку після лікування

10%, що в 1,5 разу перебільшує норму (рис. 13), та показників протромбину – на 15% (рис. 14).

На основі кластерного та регресійного аналізу було розраховано коефіцієнти для кожної прогностичної функції (табл. 2). Установлено, що лінійну залежність і статистично значущий вплив на перебіг захворювання COVID-19 із восьми показників клінічного аналізу крові мають лейкоцити, ШОЕ і D-димер. При цьому прогностична цінність позитивного результату становила 96,4% (ймовірність наявності захворювання COVID-19 у пацієнта з позитивним результатом тесту). Діагностична ефективність тесту – 95,8%.

Отже, при захворюванні на COVID-19 у пацієнтів похилого віку спостерігається сильний прямий зв'язок між хронічними захворюваннями: ожирінням, гіпертонічною хворобою, цукровим діабетом та ускладненим перебігом хвороби

$$y = -4 \times 10^9 x^5 + 9 \times 10^{10} x^4 - 6 \times 10^{11} x^3 + 2 \times 10^{12} x + 2 \times 10^{12}, R^2 = 0,8131$$

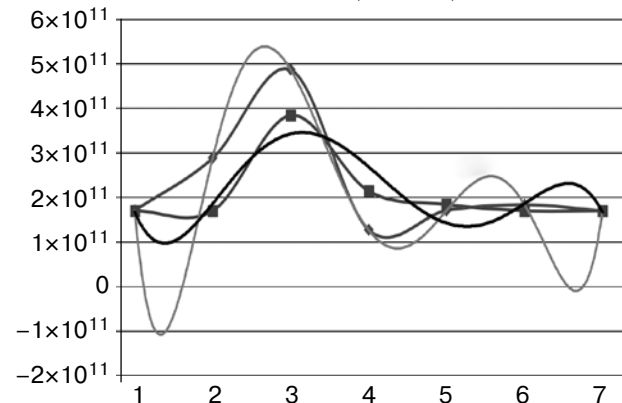


Рис. 9. Тенденція до зниження показників тромбоцитів у пацієнтів похилого віку після лікування

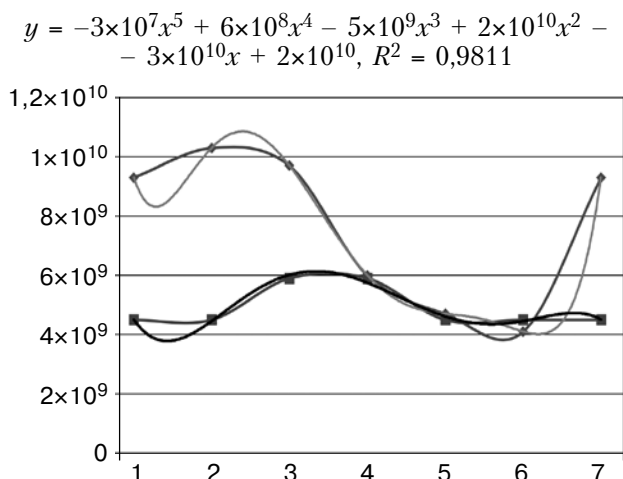


Рис. 10. Тенденція до зниження показників лейкоцитів у пацієнтів похилого віку після лікування

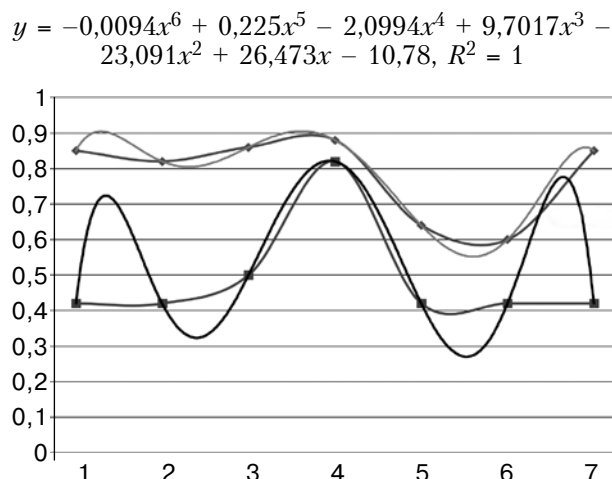


Рис. 11. Тенденція до зниження показників нейтрофілів у пацієнтів похилого віку після лікування

$$y = 0,0054x^6 - 0,1279x^5 + 1,1804x^4 - 5,3804x^3 + 12,604x^2 - 14,232x + 6,49, R^2 = 1$$

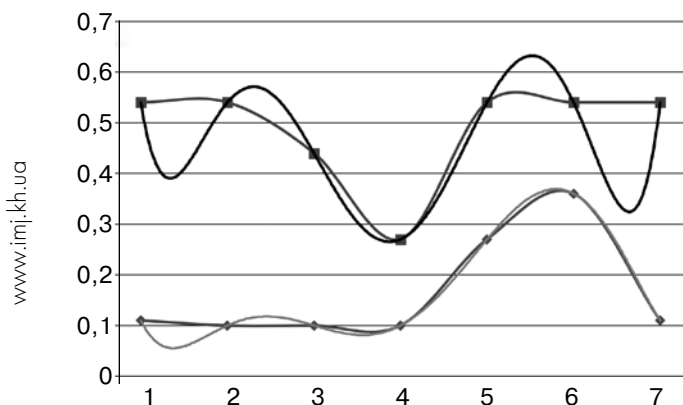


Рис. 12. Тенденція до підвищення показників лімфоцитів у пацієнтів похилого віку після лікування

$$y = -0,0167x^5 - 0,1515x^4 + 6,0076x^3 - 42,333x^2 + 103,52x - 25,286, R^2 = 0,821$$

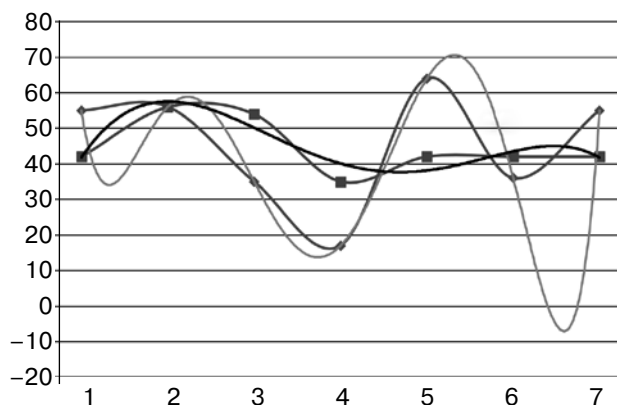


Рис. 13. Тенденція до зниження показників швидкості осідання еритроцитів у пацієнтів похилого віку після лікування

$$y = -0,0027x^5 + 0,0564x^4 - 0,4466x^3 + 1,6204x^2 - 2,5989x + 2,2, R^2 = 0,867$$

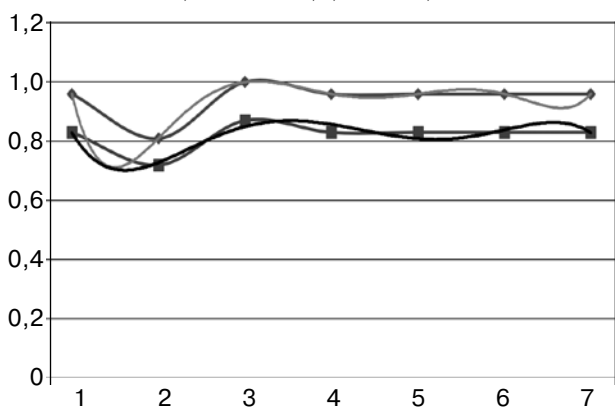


Рис. 14. Тенденція до зниження показників протромбіну у пацієнтів похилого віку після лікування

Таблиця 2

Коефіцієнти прогностичної функції показників клінічного аналізу крові у пацієнтів похилого віку із коронавірусною інфекцією

Показник	Середнє значення	Прогностичний коефіцієнт	Рівень значущості, p
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	2,2	0,003	> 0,05
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	7,62	0,0522	< 0,001
Нейтрофіли, %	78,0	0,0172	> 0,05
Лімфоцити, %	32,0	0,0015	> 0,05
Моноцити, %	5,0	0,0017	> 0,05
ШОЕ, мм/г	44	-0,0058	< 0,001
Протромбін за Квіком, %	94,0	-0,0025	< 0,01
D-димер, нг/мл	1170	0,0005	< 0,001

на COVID-19, що відображається на показниках рівнів лімфоцитів, моноцитів, ШОЕ та D-димеру.

Слід зазначити, що оцінка динаміки розвитку епідемічного процесу коронавірусної інфекції в Україні та ефективності протиепідемічних заходів визначає, що одним із головних показників виявлення хворих на коронавірусну інфекцію COVID-19 є кількість досліджень на наявність SARS-CoV-2 для підтвердження встановленого діагнозу. Цей показник є одним із основних для розуміння дійсної ситуації захворюваності на коронавірусну інфекцію, оскільки у 40,0% населення спостерігається безсимптомне носійство [34] і вони не охоплюються лабораторними дослідженнями. Саме хворі на COVID-19 із легким перебігом та безсимптомні носії SARS-CoV-2 мають велике епідемічне значення у розповсюдженні коронавірусної хвороби серед населення. За період від березня 2020 р. в Україні для виявлення COVID-19 загалом проведено методом ПЛР 773 831 дослідження, методом ІФА — 330 498 (станом на 09.07.2020) [34]. Проте вказана кількість досліджень методами ПЛР та ІФА на наявність коронавірусної інфекції COVID-19 у нашій країні є однією з найнижчих в Європі та становить 18 603 на 1 млн населення. Згідно зі статистикою, яка надається Центром громадського здоров'я МОЗ України, відсотковий розподіл інфікування COVID-19 у вікових групах в Україні такий (станом на 02.06.2020): 20–29 років — 10,23%; 30–39 років — 16,71%; 40–49 років — 18,90%; 50–59 років — 21,09%; 60–69 років — 15,79%; 70 та більше років — 8,87%.

Із метою запобігання поширенню в Україні коронавірусної інфекції COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, Кабінет Міністрів України від 12.03.2020 запровадив карантин на всій території країни, який із урахуванням епідемічної ситуації продовжується дотепер (згідно з Постановою КМУ від 20.05.2020 № 392, із змінами, до 31.07.2020). Відповідно до Постанов КМУ встановлено обов'язкову наявність засобів індивідуального захисту, вимогу до обсервації, самоізоляції в разі перетину державного кордону; відвідування закладів освіти; заборону проведення масових (культурних, розважальних, спортивних, соціальних, релігійних, рекламних) заходів. Завдяки вчасно введеним обмежувальним заходам вже в середині квітня поточного року захворюваність на коронавірусну інфекцію в Україні стабілізувалася. КМУ представив п'ятиетапний план виходу країни з карантину, який поступово реалізується з травня 2020 р.

Список літератури

1. Bassetti M., Vena A., Giacobbe D. R. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm // *European J. Clin. Investigation*. 2020. Vol. 50, iss. 3. e13209. URL: <https://doi.org/10.1111/eci.13209>
2. The State Council The People's Republic Of China. URL: <http://english.www.gov.cn/>
3. Коронавірус в Україні. URL: <https://index.minfin.com.ua/reference/coronavirus/ukraine/>
4. Оперативна інформація про поширення коронаві-

Не викликає сумніву важливість рекомендацій щодо покращення протиепідемічних заходів із профілактики коронавірусної інфекції в Україні, а саме — внесення змін до стандарту 1 наказу МОЗ України від 16.06.2020 № 1411 «Про внесення змін до Стандартів медичної допомоги “Коронавірусна хвороба (COVID-19)”» щодо розширення категорій осіб, які підлягають обстеженню методами ПЛР та ІФА на COVID-19 у державних установах (підприємствах, організаціях), що надають послуги у сфері охорони здоров'я; прискореного та безпешного встановлення професійного захворювання медичним працівникам, у яких лабораторно підтверджено випадок інфікування COVID-19, що пов'язаний із виконанням професійних обов'язків в умовах підвищеного ризику зараження у відповідності до вимог Порядку розслідування та обліку нещасних випадків, професійних захворювань та аварій на виробництві, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 17.04. 2019 № 337; відновлення центрального органу виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя, вертикалі підпорядкування головних державних санітарних лікарів (у тому числі на регіональному рівні — обласному, районних), розширення повноважень у сфері епідеміологічного нагляду та повернення у структуру окремих положень державного нагляду (контролю); розширення повноважень лікарів-епідеміологів при проведенні ними розслідувань випадків інфекційних захворювань, у тому числі COVID-19; розробки алгоритмів взаємодії між фахівцями епідеміологічного нагляду, лікувально-профілактичними закладами, Держпродспоживслужбою, Національною поліцією для забезпечення дієвих заходів щодо локалізації вогнищ коронавірусної інфекції, отримання зворотної інформації; вирішення питання щодо більш дієвого залучення наукових кадрів до обґрунтування ризиків, пов'язаних із інфікуванням COVID-19, та оперативного впровадження рекомендацій в нормативні документи державних органів; розширення санітарно-просвітницької роботи серед населення щодо дотримання профілактичних заходів (особливо для осіб, які перетинають кордон України).

Таким чином, отримані в ході дослідження результати мають значення для інформованості фахівців щодо удосконалення діагностики, факторів ризику, клінічного перебігу коронавірусної інфекції в умовах її пандемії, необхідності дотримання протиепідемічних заходів для запобігання її поширенню на теренах України.

- прусної інфекції 2019-nCoV. URL: <https://moz.gov.ua/article/news/operativna-informacija-pro-poshirennja-koronavirusnoi-infekcii-2019-ncov>
5. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19 / Y. Zhang et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2020. № 382. e38.
 6. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Interim guidance. 13 March 2020. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
 7. Internet Book of Critical Care (IBCC) COVID-19. 2 March, 2020. Josh Farkes. URL: <https://emcrit.org/ibcc/covid19/>
 8. Canada.ca. 2019 novel coronavirus: Symptoms and treatment. The official website of the Government of Canada. URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirusinfection/symptoms.html>
 9. Middle East Respiratory Syndrome and Severe Acute Respiratory Syndrome: Current Therapeutic Options and Potential Targets for Novel Therapies / J. Dyall et al. // *Drugs*. 2017. Vol. 77, № 18. P. 1935–1966.
 10. CDC. 2019 Novel Coronavirus. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
 11. Public Health England. Investigation and initial clinical management of possible cases of novel coronavirus (2019-nCoV) infection. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-initial-investigation-of-possible-cases/investigation-and-initial-clinical-management-of-possible-cases-of-wuhan-novel-coronavirus-wn-cov-infection>
 12. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection / A. Bernheim et al. // *Radiology*. 2020. Vol. 295. № 3. doi: 10.1148/radiol.2020200463
 13. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019. Pneumonia in Wuhan, China / Ch. Wu et al. // *JAMA Intern. Med.* 2020. Vol. 180, № 7. P. 934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.099
 14. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen et al. // *Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
 15. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group / A. E. Gorbalenya et al. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.93786220>
 16. Halyabar O., Chang M. H., Hendersson L. A. Calm in the midst of cytokine storm: a collaborative approach to the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome // *Pediatric Rheumatology*. 2019. № 17. art. 7. URL: <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-019-0309-6>
 17. Le Chang, Yan Y., Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety // *Transfusion Medicine Reviews*. 2020. Vol. 34, iss. 2. P. 75–80. doi: 10.1016/j.tmr.2020.02.003
 18. Bedford T., Hodcroft E. Phylogeny of SARS-like betacoronaviruses including novel coronavirus (nCoV). URL: <https://nextstrain.org/groups/ blab/sars-like-cov>
 19. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis / A. J. Rodriguez-Morales et al. // *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020. Vol. 34, 101623. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
 20. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms / A. M. Baig et al. // *ACS Chem. Neurosci.* 2020. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
 21. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics / J. Zhang et al. // *Lancet Respir. Med.* 2020. № 8 (3). e11–e12. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30071-0
 22. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission / X. Xu et al. // *Science China Life Sciences*. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5
 23. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19 / L. A. et al. // *Arthritis & Rheumatology*. 2020. Vol. 72, iss. 7. P. 1059–1063. doi: <https://doi.org/10.1002/art.41285>
 24. Imran Ahmad, Farooq Azam Rathore. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review // *J. Clin. Neurosci.* 2020. № 77. P. 8–12. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.017. PMID: PMC7200361
 25. Wang L. C —reactive Protein Levels in the Early Stage of COVID-19 // *Med. Mal. Infect.* 2020 Mar 31; S0399-077X (20)30086-X. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.00
 26. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang et al. // *J. Thromb. Haemost.* 2020 Mar. 27. doi: 10.1111/jth.14817
 27. FDA. Novel coronavirus (2019-nCoV) URL: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-is-sues/novel-coronavirus-2019-ncov>
 28. European Commission. Novel coronavirus 2019-nCoV URL: https://ec.europa.eu/health/coronavirus_en
 29. Lee Kyung Soo. Pneumonia Associated with 2019 Novel Coronavirus: Can Computed Tomographic Findings Help Predict the Prognosis of the Disease? // *Korean J. of Radiology*. 2020. Vol. 21 (3). P. 257.
 30. Franquet T. Imaging of pulmonary viral pneumonia // *Radiology*. 2011. Vol. 260, № 1. P. 18–39. doi: 10.1148/radiol.11092149
 31. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / Ch. Huang et al. // *Lancet*. 2020. Vol. 395, iss. 10223. P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
 32. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020. doi: 10.1111/jdv.16387
 33. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship «Diamond Princess» with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / S. Inui et al. // *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020. Vol. 2. e200110. doi: 10.1148/ryct.2020200110
 34. CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV)

Pneumonia / L. J. Lei, J. Li, X. Li, X. Qi // Radiology. 2020. Vol. 295, № 1. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200236>
 35. Clinical characteristics and therapeutic procedure for

four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment / Z. Wang et al. // Biosci. Trends. 2020. № 14 (1). P. 64–68. doi: [10.5582/bst.2020.01030](https://doi.org/10.5582/bst.2020.01030)

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ОСНОВНЫЕ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ В УКРАИНЕ

О. В. БОБРОВА, Н. Г. МИХАНОВСКАЯ, П. В. НАРТОВ,
К. А. КРИВОНОС, В. С. МАСЛОВА, В. М. ШАРАПОВ, С. Н. ВОРОБЬЕВ

Рассмотрена проблема прогнозирования тяжести течения коронавирусной инфекции COVID-19. Отмечается, что у больных молодого и среднего возраста течение заболевания легкое. Установлено, что линейную зависимость и статистически значимое влияние на течение заболевания имеют клинические показатели крови — лейкоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и D-димер. У пациентов пожилого возраста получены сильные прямые корреляционные связи между хроническими заболеваниями: ожирением, гипертонической болезнью, сахарным диабетом и осложненным течением COVID-19, что отражается на показателях уровней лимфоцитов, моноцитов, СОЭ и D-димера. Также дана оценка эффективности проведения основных противоэпидемических мероприятий в Украине.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, клинические показатели крови, прогноз течения заболевания, противоэпидемические мероприятия в Украине.

MATHEMATICAL MODEL TO PREDICT SEVERITY OF CORONAVIRUS INFECTION AND MAIN ANTI-EPIDEMIC MEASURES IN UKRAINE

O. V. BOBROVA, N. G. MIKHANOVSKA, P. V. NARTOV, K. A. KRYVONOS, V. S. MASLOVA,
V. M. SHARAPOV, S. M. VOROBYOV

The issue of predicting the severity of coronavirus infection COVID-19 has been considered. It has been noted that in young and middle-aged patients the disease proceeds mildly. It was found that clinical blood counts, i.e. leukocytes, blood sediment rate and D-dimer was of the linear dependence and statistically significant effect on the coronavirus infection course. Elderly patients had strong direct correlations between chronic diseases, such as obesity, hypertension, diabetes mellitus and complicated COVID-19, that was reflected in the counts of lymphocytes, monocytes, blood sediment rate and D-dimer. The effectiveness of the main anti-epidemic measures in Ukraine has been also assessed.

Key words: coronavirus infection, COVID-19, clinical blood counts, disease prognosis, anti-epidemic measures in Ukraine.

Надійшла 26.05.2020