

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ

Кафедра фізіології людини і тварин

**На правах рукопису**

**БІДЗЮРА ДАРИНА ГРИГОРІВНА**

**ДИНАМІКА КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ  
КРОВІ ТА СЕЧІ ХВОРИХ НА COVID-19 ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК**

Спеціальність: 091 «Біологія»

Освітньо-професійна програма: «Лабораторна діагностика»

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник:

**КАЧИНСЬКА ТЕТЯНА  
ВАЛЕРІЇВНА**

кандидат біологічних наук, доцент

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № 1

засідання кафедри фізіології людини і тварин

від 20.10. 2023 р.

завідувач кафедри доц. Качинська Т. В.

Луцьк – 2023

## АНОТАЦІЯ

Бідзюра Д.

Спеціальність: 091 «Біологія»

Освітньо-професійна програма:

«Лабораторна діагностика»

### **Динаміка клініко-біохімічних показників крові та сечі хворих на COVID-19 чоловіків та жінок**

Мета роботи - проаналізувати зміни гематологічних показників на фоні COVID-19 інфекції в процесі лікування. Дослідження проведено на 40 особах чоловічої та жіночої статі віком  $45 \pm 2,1$  років. Забір біологічного матеріалу для клінічного тестування проводилися у проміжку часу з 8.00 до 17.00 перед початком стаціонарного лікування в ковідному відділенні та перед випискою. Дослідження показників периферійної крові здійснювали за допомогою гематологічного аналізатора ABX Micros 30. Статистична обробка результатів проводилась з використанням програми MS Excel 2019. У результаті проведеного дослідження було виявлено що до найбільш значущих лабораторних показників ЗАК для діагностики та моніторингу захворювання на пневмонію середньої тяжкості з підтвердженим діагнозом COVID-19 належать: вміст гемоглобіну, ШОЕ, кількість лейкоцитів та ширина розподілу тромбоцитів в крові. Дослідження біохімічних показників крові пацієнтів демонструє підвищення часу рекальцифікації та зменшення показників загального білка, холестерину та азоту сечовини в крові. Змін в системі виділення за показниками сечі не виявлено, як до початку лікування, так і перед випискою. Аналіз клініко-біохімічних показників крові в осіб із COVID-19 до лікування в стаціонарі та після показав, що більш реактивними на збудник Sars-COV-19 були особи жіночої статі, проте більш повільне відновлення гематологічних показників відмічено в осіб чоловічої статі.

**Ключові слова:** COVID-19, кров, діагностика, біохімічні показники, сеча.

## ANOTATION

Bidzura D.

Speciality: 091 "Biology"

Educational program: "Laboratory diagnostics "

### **Dynamics of clinical and biochemical indicators of blood and urine of men and women with COVID-19**

The purpose of the work is to analyze changes in hematological indicators against the background of COVID-19 infection during treatment. The study was conducted on 40 male and female subjects aged  $45 \pm 2.1$  years. Collection of biological material for clinical testing was carried out between 8:00 a.m. and 5:00 p.m. before the start of inpatient treatment in the intensive care unit and before discharge. The study of peripheral blood indicators was carried out with the help of the hematological analyzer AVX Micros 30. The statistical processing of the results was carried out using the MS Excel 2019 program. COVID-19 include: hemoglobin content, ESR, the number of leukocytes and the width of distribution of platelets in the blood. The study of the biochemical indicators of the blood of the patients demonstrates an increase in the recalcification time and a decrease in the indicators of total protein, cholesterol and urea nitrogen in the blood. Changes in the excretion system according to urine indicators were not detected, both before the start of treatment and before discharge. The analysis of clinical and biochemical blood parameters in persons with COVID-19 before and after inpatient treatment showed that females were more reactive to the Sars-COV-19 pathogen, but slower recovery of hematological parameters was noted in males.

**Key words:** COVID-19, blood, diagnostics, biochemical parameters, urine.

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ I. Теоретичні засади дослідження.....	8
1.1. COVID-19 нова вірусна інфекція.....	8
1.2. Діагностика та вплив COVID-19 інфекції на організм людини.....	16
РОЗДІЛ II. КОНТИНГЕНТ ТА МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ.....	25
2.1. Контингент дослідження.....	25
2.2. Методика роботи апарату MICROS 60.....	25
2.3. Методи дослідження сечі.....	29
2.4. Методи статистичної обробки даних.....	30
РОЗДІЛ III. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. .....	31
3.1. Аналіз основних клінічних показників системи крові в чоловіків та жінок хворих на COVID-19.....	31
3.2. Аналіз основних біохімічних показників системи крові в чоловіків та жінок хворих на COVID-19.....	40
3.3. Аналіз основних показників сечі чоловіків та жінок хворих на COVID-19.....	52
ВИСНОВКИ.....	57
СПИСОК ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ.....	58

## ВСТУП

**Актуальність дослідження.** Спалах нової коронавірусної хвороби (COVID-19), викликаний вірусом SARS-CoV-2, у зв'язку з величезною поширеністю, досить високою смертністю та інвалідизацією пацієнтів став найбільшою медичною проблемою за останні десятиліття [3] і вже забрав життя понад 5 млн осіб [66]. У частини пацієнтів, особливо з великим ураженням легень та дихальною недостатністю, відзначають розвиток синдрому «тривалого COVID-19» (long COVID-19) [41], який триває більше 12 тижнів після припинення лікування та переведення пацієнта в статус «одужого» [49]. З моменту початку пандемії зміни у загальному аналізі крові, які були виявлені у хворих на фоні коронавірусної інфекції, зацікавили дослідників [15], особливо в аспекті оцінки прогнозу та ступеня тяжкості захворювання у кожного конкретного пацієнта. До загальновідомих фактів відноситься [15], що гематологічні параметри, зокрема лейкоцити (WBC) та їх субпопуляції, середній об'єм тромбоцитів, ширина розподілу еритроцитів, кількість тромбоцитів, тромбоцитарні критерії та їх похідні маркери, співвідношення к та лімфоцити до моноцитів є встановленими біомаркерами запальних реакцій. Однак зміни у загальному аналізі крові на тлі перебігу інфекції-COVID19 можуть мати як реактивний прояв, характер системної реакції або навіть відображати токсичний вплив цієї інфекції на кістково-мозкове кровотворення. Встановлено, що запальні процеси є ключовими у патогенезі COVID-19 та можуть бути ключовими факторами у прогнозі. Імунна відповідь на COVID-19 інфекцію характеризується збільшенням руху нейтрофілів до легень, особливо до альвеол [33]. Збільшення вивільнення протизапальних цитокінів може стати причиною широкого апоптозу лімфоцитів, що спонукає до лімфопенії [15]. Симптоми тривалого COVID-19 – це не тільки втома, задишка, занепокоєння та депресія, прискорене серцебиття, біль у грудях, нездатність мислити чи зосередитися, стан, що позначається сьогодні як «мозковий туман», а й рідкісний синдром Гійєна-Барре, фіброз. тромбоемболія, кардіоміопатія,

сенсорна дисфункція та інсульт [41], а також м'язові та суглобові болі, які можуть бути проявом асептичного некрозу кісток [14]. Лікарям у лікувально-практичній діяльності важливо виявити зміни у гематологічних показниках, які можуть мати прогностичну цінність та вплинути на загальну тактику лікування та терапію, а контроль за змінами у значенні показників крові дозволить активно моніторувати стан пацієнта та ефективність запропонованої терапії. **Мета роботи** - проаналізувати зміни клініко-біохімічних показників крові та сечі хворих на Covid-19 чоловіків та жінок у процесі лікування.

Для досягнення зазначеної мети були поставлені наступні **завдання**:

1. Проаналізувати основні показники системи крові в осіб із COVID-19 інфекцією.
2. Виявити особливості клініко-біохімічних показників крові в чоловіків та жінок із COVID-19 в процесі лікування.
3. Провести аналіз показників сечі в осіб із COVID-19 інфекцією у процесі лікування.
4. Виявити статеві відмінності в клініко-біохімічних показниках крові та сечі хворих на COVID-19 в процесі лікування.

**Об'єкт дослідження:** вплив COVID-19 на клініко-біохімічні показники крові та сечі хворих на COVID-19 в процесі лікування.

**Предмет дослідження:** клініко-біохімічні показники системи крові та сечі в чоловіків та жінок із COVID-19 інфекцією.

**Наукова новизна отриманих даних.** У результаті проведеного дослідження було виявлено що до найбільш значущих лабораторних показників ЗАК для діагностики та моніторингу захворювання на пневмонію середньої тяжкості з підтвердженим діагнозом COVID-19 належать: вміст гемоглобіну, ШОЕ, кількість лейкоцитів та ширина розподілу тромбоцитів в крові. Дослідження біохімічних показників крові пацієнтів демонструє підвищення часу рекальцифікації та зменшення показників загального білка, холестерину та азоту сечовини в крові.

Аналіз клініко-біохімічних показників крові в осіб із COVID-19 до лікування в стаціонарі та після показав, що більш реактивними на збудник Sars-COV-19 були особи жіночої статі, проте більш повільне відновлення гематологічних показників відмічено в осіб чоловічої статі.

**Практична значимість роботи.** Проведене дослідження спрямоване на вивчення впливу COVID-19 інфекції та клініко-біохімічні показники крові та сечі в процесі лікування. Виявлені зміни в клініко-біохімічних показниках крові можуть допомогти лікарям у діагностиці, лікуванні та відновленні пацієнтів після подолання COVID-19 інфекції. Оскільки визначено, що під час діагностики варто звертати увагу на вміст гемоглобіну, загального білка, холестерину, азоту сечовини, ШОЕ, кількість лейкоцитів, ширину розподілу тромбоцитів, час рекальцифікації в крові пацієнтів до та після лікування COVID-19 інфекції. Результати досліджень можуть бути використані викладачами та студентами під час вивчення курсів “Пульмунологія”, “Клінічна лабораторна діагностика”, “Фізіологія крові” та на семінарах.

**Апробація результатів дослідження.**

1. Бідзюра Д. Г., Демченко О. П., Качинська Т. В. Динаміка клінічних показників крові хворих на COVID-19 чоловіків та жінок. Актуальні питання біології та медицини : зб. наук. праць за матеріалами XVIII Всеукраїнської наукової конференції (м. Лубни, 02 червня 2023 р.). Лубни : Вид-во ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка», 2023. С. 85-89.

# РОЗДІЛ І

## ТЕОРЕТИЧНІ ЗАСАДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 1.1. COVID-19 нова вірусна інфекція

Перша половина 2020 року пов'язана із важливими для всього людства подіями в галузі охорони здоров'я: 30 січня на другому засіданні Надзвичайного комітету ВООЗ епідемія, яка викликана коронавірусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Related Coronavirus 2), була визнана «надзвичайною ситуацією, що має міжнародне значення» [64]. Вірус зарахований до II групи патогенності, як і деякі інші представники цього сімейства (вірус SARS-CoV, MERS-CoV) [79]. Пандемія привернула до себе увагу фахівців у всьому світі, оскільки раніше коронавірусні інфекції у людей не виходили за межі допустимого рівня біологічного ризику, проте наслідки мутацій цих вірусів, що відбулися, вказують на те, що трансформації останніх можуть призводити до непередбачених наслідків. Таким чином, на сьогоднішній день все більш актуальним стає питання необхідності своєчасної високоточної діагностики коронавірусної інфекції.

Особливістю коронавірусу SARS-CoV-2 є його швидке поширення світом: за 4 міс, за даними Unian [34], на початок травня 2020 р. вже в 197 країнах світу інфіковано понад 4 млн осіб, померли понад 280 тис. пацієнтів. Найбільше загиблих у США - 80 тис., Італії - 30 тис., Іспанії - 26 тис., у Франції - 26 тис., у Великобританії - 30 тис., в Україні - 380 осіб (серед них - 16 медиків) [12].

Хвора людина, за деякими даними і та, що знаходиться в кінці інкубаційного періоду, є основними джерелами і резервуарами коронавірусної інфекції-2019. Проте, в літературі є інформація про можливість зараження від людини і інших ссавців (собак, котів, норок), більш того, норки можуть бути резервуаром інфекції як для своєї популяції, так і для людей, що є небезпечним, враховуючи поширення вірусу та набуття ним нових властивостей.



Передача інфекції відбувається повітряно-крапельним (під час кашлю, чхання і розмови, поцілунків, крапельки зазвичай розлітаються на 2 м і не затримуються в повітрі), повітряно-пиловим і контактним (якщо людина торкається зараженої поверхні, а потім торкається очей, носа чи рота) шляхами [52].

Більшість захворювань на COVID-19 є не тяжкими. Так, за оцінками Китайського центру контролю та профілактики захворювань з аналізом 44 672 підтверджених випадків інфекції тяжкість захворювання розподілялась так [71]: легка (респіраторна інфекція, можлива легка пневмонія) – у 81 %, тяжке захворювання (із задишкою, гіпоксією чи  $> 50$  % ураження легень) – у 14 %, критичне захворювання (з дихальною недостатністю, поліорганною дисфункцією або шоком) – у 5 % хворих. Практично у всіх пацієнтів з тяжким перебігом захворювання зареєстрована прогресуюча гостра дихальна недостатність: пневмонію діагностують у 100 % хворих, а ГРДС – більше ніж у 90 % хворих. Загальний показник летальності - 2,3 % за рахунок критичних випадків [12].

Найпоширенішими клінічними ознаками на початку хвороби є [23]: лихоманка в 44-99 % випадків, втома – у 70 %, сухий кашель – у 59-70 %, анорексія – у 40 %, міалгії – у 35 %, задишка – у 31 %, виділення мокротиння – у 27 % хворих, зміни сприйняття запахів та смакових відчуттів – до 20-30 % випадків [31], шлунково-кишкові симптоми – до 17%, головний біль, біль у горлі, ринорея, а також макулопапульозний, везикулярний висип на шкірі (зокрема й невеликі еритематозні елементи на стопах і пальцях ніг), переважно в дітей та молодих людей, часто перед появою інших симптомів [18]. Інші ускладнення охоплюють аритмію (17 %), гостре ураження серця (7%), шок (9%), гостру ниркову недостатність (7% та більше) [21]. Ускладнення у формі тромбоемболій (зокрема гострий інсульт, легенева емболія різних гілок легеневої артерії) спостерігали у 30 % тяжких пацієнтів, навіть у пацієнтів віком до 50 років без факторів ризику [38]. Є повідомлення про розвиток синдрому Гієна-Барре, який почався через 5-10 днів після появи перших симптомів [62].

До клінічних синдромів, які пов'язані з COVID-19 належать гостра респіраторна вірусна інфекція (ураження лише верхніх відділів дихальних шляхів), пневмонія легкого ступеня тяжкості (без дихальної недостатності), пневмонія тяжкого ступеня (з гострою дихальною недостатністю), ГРДС, сепсис, септичний (інфекційно-токсичний) шок [8]. Гіпоксемія (зниження SpO<sub>2</sub> менше 88 %) розвивається більше ніж у 30 % пацієнтів.

За даними ВООЗ, час одужання зазвичай становить близько 2 тиж. для легких інфекцій і 3-6 тижнів для тяжких форм [69]. Дані КТ грудної клітки можуть бути нормальними в ранній фазі або при легкій формі захворювання, та у 20 % хворих патологічні рентгенологічні зміни у легенях не виявляються в будь-який момент хвороби. Найчастіше SARS-CoV-2 уражує верхні дихальні шляхи. У результаті вірусного ураження легень виникає вірусна пневмонія або пневмоніт, з рентгенологічним симптомом вогнищ «матового скла», що клінічно може відповідати легкій - середньої тяжкості - тяжкій вірусній пневмонії. Прогрес гіперімунних реакцій стає причиною зростання запальних явищ у ділянці вірусного ураження легень та приєднання ГРДС. Як наслідок, відбувається ескалація тяжкого стану хворого з можливим розвитком інших ускладнень. У результаті вірусної імуносупресії розвивається бактеріальне запалення легеневої тканини, що вимагає застосування антибіотиків. Зазначено, що у 50 % померлих пацієнтів з COVID-19 були виявлені вторинні бактеріальні [78], а також грибкові інфекції [21].

SARS-CoV-2, який генетично на 80 % схожий із SARS-CoV, вважається етіологічним агентом цього нового захворювання, яке часто викликає тяжке ураження легень [79]. Чотири з 38 членів сімейства Coronaviridae постійно циркулюють у популяції людей і за звичай викликають легкі респіраторні захворювання [24].

Коронавіруси, що отримали свою назву завдяки деяким морфологічним особливостям є членами великого ареалу РНК-вірусів Riboviria. Відповідно до сучасної номенклатури вони входять у порядок Nidovirales, субпорядок

Cornidovirinneae, родина Coronaviridae, підродина Orthocoronavirinae. У контексті даного огляду особливий інтерес представляють види з підродів Sarbecovirus і Merbecovirus, серед яких є небезпечні збудники інфекційних захворювань людини, а саме SARS-CoV, MERS-CoV та SARS-CoV-2. У 2002-2003 роках. вірус SARS-CoV викликав спалах атипової пневмонії у 24 країнах, що призвело до зараження 8096 осіб. Поширення MERS-CoV спостерігалось у 2015 р. у Південній Кореї, де показники захворюваності та смертності становили 2494 особи та 872 особи відповідно [64].

Нуклеїнова кислота нового збудника, SARSCoV-2, була виявлена у грудні 2019 р. у пацієнта з пневмонією у місті Ухань провінції Хубей у Китаї. 7 січня 2020 р. після ретельного мікробіологічного аналізу цей збудник був віднесений до сімейства Coronaviridae, а хворобу, яку викликає вірус, ВООЗ назвали COVID-19. Його геном представлений +sРНК довжиною 30kb (29891 нуклеотид, G+C=38%) і має наступний порядок: [5`-ORFs-структурні білки: S-EM-N-3`]. Вірус складається з 4 структурних поліпротеїнів: S – поверхневий, спайковий білок; М – мембранний білок; Е – оболонковий білок; N - Нуклеокапсидний білок (рис. 1.1.) [19].

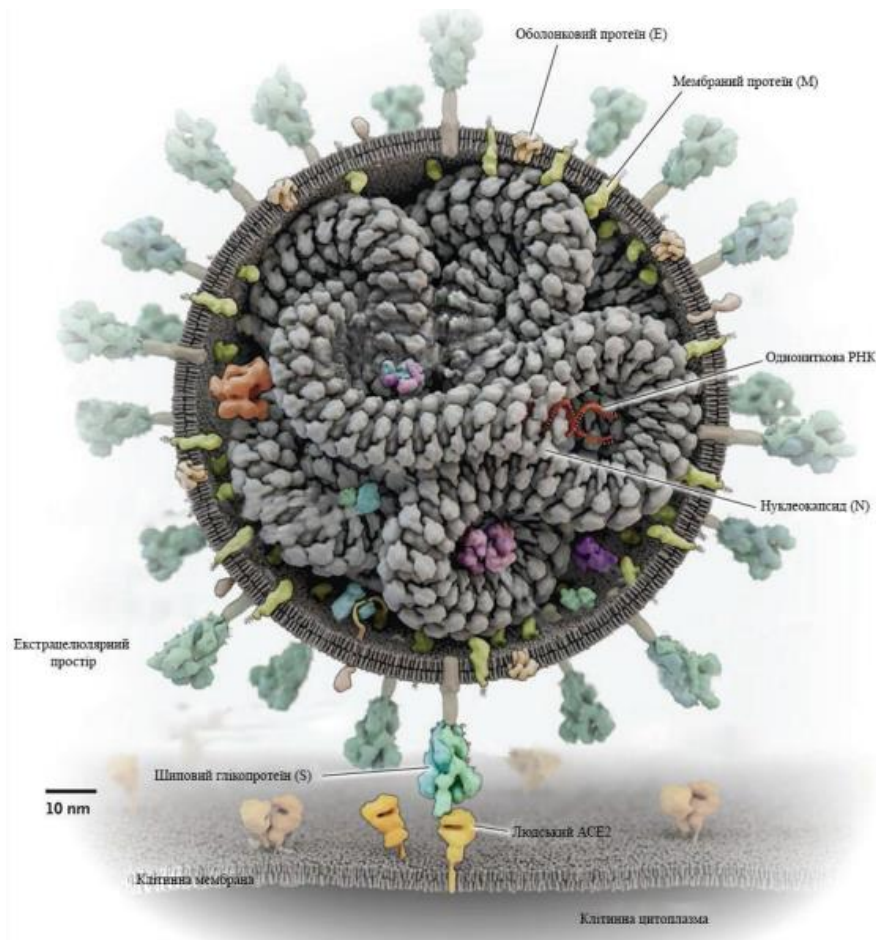


Рис. 1.1. Структура віріона SARS-CoV-2 (за Jerry M. Parks and Jeremy C. Smith, 2020 р. [59]).

Даний вірус має щонайменше 6 відкритих рамок зчитування (ORFs). Перша рамка - ORF1a/b - займає приблизно 2/3 довжини геному і кодує 16 неструктурних білків (nsp1-16). Між ORF1a та ORF1b відбувається зсув на 1 рамку зчитування, що призводить до утворення двох поліпептидів: pp1a та pp1ab. Ці поліпептиди надалі обробляються вірус-кодується хімотрипсиноподібною протеазою (або основною протеазою), а також однією або двома папаїноподібними протеазами з розщепленням двох поліпептидів на 16nsp [22]. Неструктурні білки формують у двомембранних везикулах реплікаційно-транскрипційний комплекс (РТК), де синтезується набір субгеномних РНК між відкритими рамками зчитування ORFs.

Організація геному вірусу SARS-CoV-2, за даними ряду авторів [56, 29], показано на рис.1.2.

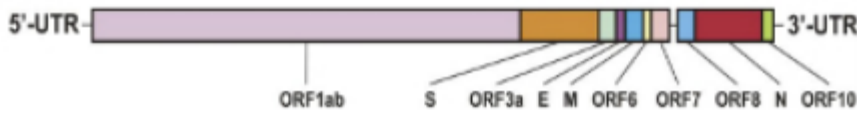


Рис. 1.2. Спрощена схема геномної організації бетакоронавірусів (масштаб не дотриманий). 5'-UTR – 5'-нетрансльована зона, ORF1a/b (replicase /transcriptase) кодує 16 неструктурних білків (NSP), S – білок зубця корони (spike), E – малий білок оболонки (envelope), M – мембранний глікопротеїн membrane ), N – нуклеокапсидний білок (nucleocapsid), 3'-UTR – 3'-нетрансльована зона

У патогенезі SARS-CoV-2 важливу роль виконує субодиниця S1 глікопротеїну S, яка зв'язується з мембранним білком – ангіотензинперетворюючим ферментом 2 (АПФ2) на поверхні альвеолоцитів II типу, ентероцитів тонкого кишечника, ендотеліоцитів, а також гладеньких м'язових клітин [35, 44].

АПФ2 є компонентом реніангіотензинової системи, металопротеїназою, що врівноважує функцію АПФ, негативно регулюючи рівень ангіотензину II (рис. 1.3.).

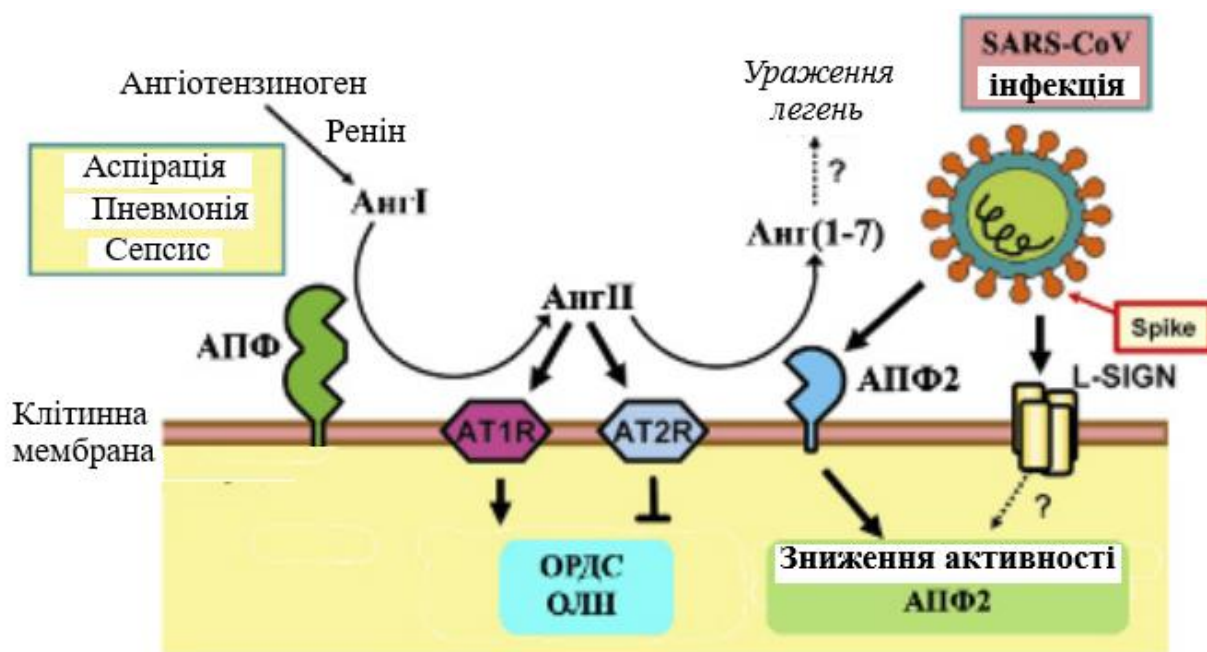


Рис. 1.3. Принципова схема ролі ренін-ангіотензинової системи у розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), гострої легеневої недостатності (ГЛН) та атипової коронавірусної пневмонії. Анг I – ангіотензин I, Анг II – ангіотензин II, AT1R – рецептор ангіотензину II типу 1, AT2R – рецептор ангіотензину II типу 2, АПФ – ангіотензин перетворюючий фермент, Spike – субодиниця S1 глікопротеїну S для зв'язування з рецептором АПФ (Yumiko Imai, et al., Circulation Journal, 2020).

Поки недостатньо вивченим залишається так само і механізм проникнення SARS-CoV-2 в клітину, як і патогенез COVID-19. Однак відомо, що для інфікування клітини важливою ланкою є взаємодія вірусу з основним специфічним рецептором - ангіотензинперетворювальним ферментом типу 2 (АПФ 2), який переважно експресується на поверхні альвеолоцитів II типу [48]. Клітинні структури, зокрема TMPRSS2 – мембранозв'язана серинова протеаза 2, що активує S-білок коронавірусу також відіграють важливу роль [5]. В результаті потрапляння SARS-CoV-2 в епітеліальну клітину відбувається повний цикл репродукції вірусу, який проходить у декілька етапів і триває в середньому 10 год: перший вірус, маючи у

своїй будові S-шипи, розпізнає та прикріплюється до специфічних рецепторів чутливої клітини. -60 хв); другий етап характеризується проникненням вірусу в клітину, де в результаті рецепторного ендоцитозу, ліпіди оболонки та мембрани вірусу (напевно, з відповідними глікопротеїнами) зливаються з плазматичною мембраною клітини та відбувається «роздягання» вірусу в РНК; третій етап передбачає реплікацію геномної РНК та синтез вірус-специфічних білків (4–7 год); наступний – збір нових вірусних частинок (віріонів) та вивільнення їх із клітини-господаря шляхом брунькування [70]. Коли віріони залишають клітину, клітина гине внаслідок виснаження внутрішніх ресурсів, які були використані для синтезу вірусів, або внаслідок дії імунної системи, що руйнує інфіковані клітини. Віріони, що утворилися, проникають в інші клітини респіраторного апарату або виділяються назовні з повітрям під час дихання і кашлю. Крім альвеолоцитів, рецептори АПФ 2 експресуються на мембранах ентероцитів тонкого кишечника, ендотеліальних клітинах артерій та вен, гладком'язових клітинах багатьох органів, клітинах мозку. Таким чином, у патогенезі COVID-19 виділяють ураження різних клітин організму людини, що відбувається в результаті двох механізмів: безпосереднього цитопатичного впливу вірусу SARS-CoV-2, а також надмірного реагування імунної системи (сильне запалення, «цитокіновий шторм», атакування клітинами). кілерами)) на репродукцію вірусу [5].

Першим етапом життєвого циклу вірусу є рецепторна адсорбція вірусної частки на поверхні клітини-мішені внаслідок специфічного зв'язування першої субодиниці спайкового білка S1 з клітинним рецептором. Для SARS-CoV-2 такий є АПФ2 [32].

Після рецепторного зв'язування з поверхнею клітини-мішені наступні стадії загальні для всіх коронавірусів: рецептор-опосередкований ендоцитоз завершується проникненням вірусного нуклеокапсиду в цитоплазму клітини-господаря, де віріонна РНК виступає як мРНК для синтезу двох протяжних р17. рр1аБ включає рр1а та утворюється в результаті ігнорування рибосомів 20-30% випадків стоп-сигналу через шпильки, що зміщує рамку зчитування [41]. Слід розуміти, що рр1а та

pp1ab не існують у клітині як єдині молекули і котрансляційно нарізаються протеазами на 16 неструктурних білків, що регулюють подальшу реплікацію і, зокрема, перетворюють складки ендоплазматичного ретикулу на своєрідні «фабрики» для пізніх стадій [58].

## **1.2. Діагностика та вплив COVID-19 інфекції на організм людини**

Рання швидка та точна діагностика пацієнтів із COVID-19 важлива для контролю джерел інфекції та запобігання подальшому поширенню серед населення. У результаті в багатьох країнах дуже швидко були розроблені різні методи діагностики, що базуються на тестуванні нуклеїнової кислоти (ВІД-ПЛР, ізотермічна ампліфікація нуклеїнових кислот, CRISPR/Cas-технології), білка (виявлення білка оболонки, рівня противірусних антитіл), сканування грудної клітки (рентген, комп'ютерна томографія) [40]. Остаточний діагноз встановлюють на підставі лабораторних досліджень і насамперед на підставі виявлення генетичного матеріалу (РНК) SARS-CoV-2 шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), чутливість методу – 50-79 % [67]. У всьому світі застосовують різні види ПЛР, які можуть підсилювати та виявляти різні ділянки геному SARS-CoV-2. Найефективніше виявлення SARS-CoV-2 у пізній інкубаційний період та в перші дні захворювання, коли найбільша кількість вірусів визначається на поверхні слизових оболонок [80]. До 10-30 % випадків тестування мазків методом ПЛР можуть бути хибнонегативними, що залежить від: недосконалості методики, якості реактивів (виробника), неправильного клінічного відбору проб, низького вірусного навантаження пацієнта, тривалості хвороби [28].

Слід зазначити, що останнім часом суттєво підвищилася якість імуноферментних тест-систем на антитіла класу IgM, що дозволяє діагностувати цю інфекцію за їх допомогою, навіть коли вірусна РНК не виявляється у пробах з носоглотки. Розроблено сотні версій тест-систем, націлених на виявлення IgG, IgA



та IgM, і нині вони використовуються у клінічних умовах. Методи виявлення антитіл, що нейтралізують, включають інкубацію сироватки або плазми з живим вірусом з подальшим інфікуванням чутливих клітин. Ці методи високоспецифічні, але вимагають багато часу та спеціалізованих лабораторій, тому в основному використовуються при розробці та клінічних випробуваннях вакцин.

Серологічні тести можуть допомогти виявити осіб, у яких починають вироблятися антитіла – IgM (ранні) та IgG (пізні). Для швидкої ранньої діагностики ці тести не використовують. У перший тиждень після початку захворювання тільки 36 % хворих мали позитивні тести на антитіла IgM [77]. На практиці в Україні для виявлення імуноглобулінів у крові амбулаторно використовують швидкі хроматографічні тести (ВООЗ не рекомендує їх через проблеми точності за відсутності валідаційних досліджень [68] та лабораторні тести на підставі імуноферментного аналізу. Чутливість та специфічність багатьох тестів є невизначеними та варіюють залежно від конкретного використовуваного тесту (виробника). Тести до IgM схильні до хибнопозитивних результатів; можливі також перехресні реакції з іншими коронавірусами.

Від початку пандемії зміни в гематологічних показниках, які фіксували у хворих на фоні коронавірусної інфекції (COVID-19), зацікавили вчених [15, 37], особливо з точки зору прогнозування та ступеню важкості перебігу захворювання у кожного конкретного пацієнта.

Основний патофізіологічний механізм COVID-19 полягає в тому, що вірус SARSCoV-2 зв'язується на клітинній мембрані і проникає в клітини-мішені, викликаючи місцеве, системне запалення та імунні реакції. Результати патологоанатомічних досліджень показали, що патологічні зміни виникають не тільки в легенях, а й у селезінці, кістковому мозку, серці, судинах, печінці та інших органах [17]. Селезінка активно залучається до інфекційного процесу при новій коронавірусній інфекції, викликаній вірусом SARS-CoV-2, і відіграє найважливішу роль у патогенезі захворювання. Дослідження показали, що при попаданні вірусу в

селезінку запускається серія імунних відповідей і відбувається вивільнення ряду цитокінів.

Ушкоджуються як імунні клітини селезінки, а й лімфатичних вузлів, та інших лімфоїдних тканин. Результати аутопсії показують, що у пацієнтів, які померли від COVID-19, обсяг селезінки значно зменшено [72].

C-реактивний білок відомий як універсальний маркер запалення, що має найбільше значення при бактеріальній інфекції та пневмоніях [25]. Останні дослідження показали його роль у патогенезі нової коронавірусної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2. У роботі G. Wang та співавт. встановлено прямий позитивний кореляційний зв'язок між рівнем СРБ і ураженням легень на ранній стадії хвороби: чим він вищий, тим більше ушкодження легень і важчий перебіг захворювання. Концентрація СРБ 26,9 мг/мл у сироватці крові може вважатися потенційним предиктором прогресування захворювання [63].

Гіперцитокінемія, підвищений рівень феритину, D-димеру, C-реактивного білка є діагностичними критеріями синдрому активації макрофагів, який характерний для тяжкого перебігу COVID-19 [42]. S.T. Onur та співавт. показали, що феритин, який є індикатором системного запалення, може бути предиктором тяжкості захворювання та смертності, оскільки середній рівень феритину в сироватці крові значно ( $p < 0,01$ ) вище у групі померлих пацієнтів порівняно з контролем (233,3 нг/мл проти 451,25 нг/мл) [57].

Ще одним біомаркером, що значно змінюється при COVID-19, є фермент лактатдегідрогеназа (ЛДГ), який знаходиться у вигляді ізоферментів у кардіоміоцитах, еритроцитах та нирках, пневмоцитах, поперечнопосмугованій мускулатурі, ретикулоендотеліальній системі, підшлунковій залозі, печінці. Пряме вірусне пошкодження клітин, запалення, що почалося, гіперцитокінемія викликають вивільнення ЛДГ [51]. У легеневій тканині ЛДГ є у вигляді ізоферменту-3, і, внаслідок пошкодження пневмоцитів у пацієнтів з тяжкою інтерстиціальною пневмонією, спричиненою вірусом COVID-19, підвищується продукція ферменту

лише на рівні тканин й у крові [76]. Вважається, що ЛДГ разом із підвищеними рівнями інтерлейкінів, СРБ, феритину може бути прогнатичним критерієм ступеня тяжкості захворювання. Також тяжкість захворювання може бути передбачена за допомогою таких лабораторних критеріїв як лімфопенія, нейтрофілія, гіпоальбумінемія, а також підвищення СРБ [61], D-димеру, ІЛ-6, феритину [46].

Для того щоб дати оцінку прогнозу перебігу інфекційного COVID-19 процесу застосували ряд показників периферичної крові: кількість тромбоцитів, тромбоцитарно-лейкоцитарний індекс або системного індексу запалення (співвідношення нейтрофіли/тромбоцити/моноцити до лімфоцитів/LR PLR прогностичністю вказують на наявність Sars CoV-2 інфекції, ступінь тяжкості перебігу та ймовірність смертельного результату або одужання [65]. Проте, зміни в ЗАК, в результаті COVID-19, можуть мати як реактивний характер, так і характер системної відповіді або навіть відображати токсичний вплив даної інфекції на кровотворення в кістковому мозку. Установка запального процесу є одним із супутніх в патогенезі COVID-19 і може бути важливим фактором прогнозу. Цитокінів може спонукати до широкого апоптозу лімфоцитів, що призведе до лімфопенії [15].

Однією з перших прогностичних ознак у пацієнтів з COVID-19, встановленим за ЗАК, була тромбоцитопенія, що пояснюється збільшенням споживання тромбоцитів разом з відповідним збільшенням вироблення тромбоцитів, при цьому ступінь тромбоцитопенії асоціюється з підвищеним рівнем смертності [27]. Ймовірно, що причиною вираженої тромбоцитопенії у людей хворих на COVID-19 є споживання тромбоцитів внаслідок утворення легневих тромбів [75]. Утворення тромбів, на думку вчених та лікарів, у разі ураження легень розглядається як протиінфекційний процес, де бронхо-альвеолярна гемостатична система запобігає попаданню збудника в кров та розвитку сепсису [50]. Однак зазначена гіперактивна дифузна захисна реакція може бути небезпечною або іноді навіть фатальною для організму внаслідок системного утворення легневих мікротромбів, що у ЗАК

проявляється суттєвим зменшенням кількості тромбоцитів. Отже, збільшення кількості тромбоцитів внаслідок зараження COVID-19 інфекцією свідчить про зменшення активності тромботичного процесу споживання тромбоцитів, тобто. Відповідно до сучасних рекомендацій [74]. Визначено, що динаміка кількості тромбоцитів на тлі COVID-19 (як і інших інфекцій та запальних станів) є першочерговим заходом, оскільки зменшення кількості тромбоцитів після початкового спалаху може вказувати на зростання ризику розвитку мікротромбозів, що у свою чергу, вимагає активної антиагрегантної та антикоагулянтної терапії. До інших гематологічних показників, що залучають дані мета-аналізу 38 досліджень різних популяцій COVID-19 пацієнтів [36], де відзначено досить високий рівень лейкоцитів і гемоглобіну у тяжкохворих пацієнтів поряд з тим, тоді як у пацієнтів з легким та середнім ступенем захворювання кількість лімфоцитів була вище. У зазначеному дослідженні виявлено, що у критично хворих пацієнтів кількість тромбоцитів була вищою (середнє значення  $205,96 \times 10^9$ ), тоді як у групі інвазивної вентиляції порівняно з іншими групами кількість білих кров'яних пластинок була нижчою (середній рівень =  $185,67 \times 10^9$ ). Загалом було зроблено висновок, що зі збільшенням тяжкості захворювання у більшості хворих на COVID-19 значно зростає кількість лейкоцитів, а кількість лімфоцитів зменшується. В результаті було висловлено припущення, що існує суттєва залежність між рівнем тромбоцитів, гемоглобіну та ступенем тяжкості захворювання, проте воно потребує доопрацювання та подальшого уточнення.

Згідно з даними іншого дослідження, серед COVID-19 літніх пацієнтів іспанської популяції та виявлена у них тромбоцитопенія та лімфопенія ( $<1000$  клітин/мкл) були незалежно пов'язані зі смертністю під час госпіталізації [55]. Подібні дані були отримані [36] і у хворих індійської популяції, де у пацієнтів з тяжким перебігом були виявлені анемія, лімфопенія, нейтрофілія і тромбоцитопенія, а для прогнозування смертності важливими та незалежними показниками виявились: кількість лейкоцитів, абсолютна кількість лімфоцитів. Згідно з

результатами досліджень китайських учених [75] виявлений ними низький рівень лімфоцитів у пацієнтів також виявився фактором ризику тяжкості перебігу COVID-19 інфекції, в іншому дослідженні в китайській популяції [43] для прогнозу перебігу та смертності пацієнтів підтверджено високу прогностичність.

Проте, PLR виявився точнішим прогностичним маркером, ніж кількісні показники. У публікації [60] з аналізу PLR у китайській популяції: із 30 пацієнтів з підтвердженою коронавірусною хворобою COVID-19, госпіталізованих до муніципальної центральної лікарні Хучжоу з січня до лютого 2020 року, було виявлено певні закономірності. Проведений однофакторний аналіз показав, що факторами впливу у тяжких пацієнтів були піки тромбоцитів та PLR на піку тромбоцитів. Багатофакторний аналіз показав, що для тяжких пацієнтів значення PLR на піку тромбоцитів під час лікування було незалежним фактором впливу.

Було зроблено припущення, що для тяжкості та прогнозу захворювання можуть мати значення кількість тромбоцитів та їх динамічні зміни під час лікування. Буря цитокінів може бути асоційована з помітно підвищеними тромбоцитами та більш середніми днями госпіталізації пацієнтів. Вчені зробили висновок, що PLR пацієнтів вказує на вираженість цитокінової бурі конкретного хворого, що може встановити новий показник моніторингу пацієнтів з COVID-19. Показник відношення тромбоцитів до лімфоцитів (PLR), що виявляє зміни у рівні тромбоцитів та лімфоцитів на тлі гострих запальних та протромботичних станів, вже визначено як інформативний маркер [50].

Крім PLR і NLR, які виявляються в більшості випадків підтвердженої інфекції Sars CoV-2, до інших показників, що мають прогностичну складову, вчені відносять показник індексу системної реакції запалення (SIRI = відношення нейтрофілів x моноцитів/лімфоцитів) [30]. При надходженні цей показник самостійно прогнозує внутрішньолікарняну смертність у пацієнтів із COVID-19 та може допомогти ранній стратифікації ризику у групі пацієнтів із зазначеною інфекцією [43]. Цей показник є інтегративним відображенням співвідношення гранулоцитів та агранулоцитів у

периферичній крові, що може більш тонко враховувати запальну реакцію, яка формується в організмі пацієнта, ніж окремі абсолютні величини популяцій клітин та має значний діагностичний та прогностичний потенціал [53].

В даний час продовжується аналіз клінічних результатів змін до ЗАК. Так, підтверджується значне зниження рівня лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів, еозинофілів, базофілів та тромбоцитів під час надходження порівняно з контролем [26]. Отримують схожі дані щодо змін у гематологічних показниках [33]. Вчені вказують, що ретроспективні дослідження дають впевненість стверджувати про перехід пангемоцитометричного підходу в моніторингу COVID-19: лімфопенія, еозинопенія та базопенія фіксуються під час первинного спостереження, а також первинного спостереження. Однак, на жаль, сьогодні відсутні узагальнюючі дослідження щодо змін у показниках крові у пацієнтів із COVID-19 в українській популяції, що не дає зробити висновок про особливості змін показників крові у цій групі хворих, і слід зазначити, що зміни до ЗАК можуть мати регіональні відмінності. В окремих публікаціях [6, 16] відзначають у пацієнтів лімфопенію при нормальній кількості лейкоцитів.

В одному з недавніх досліджень було виявлено, що при тяжкому перебігу пневмонії, спричиненої вірусом SARS-COV-2, рівень гемоглобіну в крові суттєво знижений, а інтенсивне зниження гемоглобіну супроводжує розвиток захворювання [45]. Вивчення функцій біологічних структур вірусу за допомогою комп'ютерного аналізу показало, що окремі його складові можуть зв'язуватися в еритроцитах хворого з гемом гемоглобіну, що призводить до утворення порфірину (гем без заліза) [47]. Утворення порфірину призводить до зменшення рівня гемоглобіну, порушення повноцінного газообміну в легенях, метаболізму і, як наслідок, до запалення тканини легені з симптомом матового скла. Утворене вільне залізо, володіючи токсичними властивостями, спричиняє посилення запалення.

Так званий «цитокіновий шторм», що супроводжується гіперпродукцією прозапальних цитокінів, таких як IL-6, IL-7, IL-10, TNF, білків гострої фази запалення

та ін, з ознаками руйнування лімфоцитів, важким ураженням легенів з розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), ідентифікували як неадекватну реакцію імунної системи на вірусну інфекцію, що є головною причиною смертей [9]. Внаслідок такої реакції фіксується збільшення кількості макрофагів, рекрутованих з моноцитів, інфільтрація ними інтерстиції легень, нирок, печінки, серця та інших органів та систем. Це загалом полягає у синдромі гострого макрофагального та моноцитарного запалення. За допомогою ПЛР доведено наявність вірусних геномів у макрофагах, які інфільтрують інтерстицій альвеол. Як наслідок, спостерігається глибока лімфопенія, яка здебільшого здійснюється за рахунок апоптозу, відбувається зменшення кількості CD8-T-лімфоцитів. Також відзначається зменшення рівня інтерферону I типу [54]. Зазначені зміни вказують на глибокі імунологічні зміни, що відбуваються в організмі хворих на COVID-19, що є важливою ланкою патогенезу [13].

Гістологічні дослідження легень ідентифікували дифузні ушкодження альвеол із внутрішньоальвеолярним набряком, гіаліновими мембранами, що вистилають контури альвеолярних ходів та альвеол, у великій частині альвеол були виявлені скупчення еритроцитів, що має ознаки інтерстиціального запалення. У клітинах альвеолярного епітелію II типу та макрофагах було виявлено включення вірусу навіть при негативних ПЛР [73].

Таким чином, вірусне ураження легень Sars-Cov-19 призводить до вірусної пневмонії або пневмоніту з симптомами вогнищ «матового скла», внаслідок проведення рентгенологічного дослідження, яке клінічно може відповідати легкій, середній тяжкості або тяжкій вірусній пневмонії. Розвиток гіперімунних реакцій призводить до посилення запальних явищ у легенях та приєднання ОРДС. Зазначені симптоми супроводжуються ескалацією тяжкого стану хворого та розвитком інших ускладнень. На основі вірусної імуносупресії можливий розвиток бактеріального запалення, що потребує застосування антибіотиків, під час лікування [20].

## РОЗДІЛ II

### КОНТИНГЕНТ ТА МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Контингент дослідження

Дослідження проведено на 20 особах чоловічої та жіночої статі віком  $37-58 \pm 2,1$  років. Забір біологічного матеріалу для аналізу клінічних та біохімічних показників крові хворих проводили у проміжку часу з 8.00 до 17.00 перед початком стаціонарного лікування в КНП «Старовижівська ЦРЛ» та перед випискою. Всі досліджувані були госпіталізовані до лікувального закладу в результаті тесту щодо наявності бета-штаму SARS-CoV-19, низьких показників сатурації легень (менше 80%), погіршення стану самопочуття та за результатами клінічних і біохімічних показників крові.

#### 2.2. Методика роботи апарату MICROS 60

Забір венозної крові здійснювали двічі: перший раз перед госпіталізацією для лікування в стаціонарі КНП «Старовижівська ЦРЛ», другий раз – перед випискою. Після проколу венозну кров поміщали в спеціальний мікрокапіляр або спеціальні пластикові пробірки одноразового використання. Після завершення забору крові пробірку щільно закривали. Необхідною умовою для забезпечення якісної проби є її обов'язкове негайне перемішування з антикоагулянтом обережним перевертанням пробірки до 10 разів.

Дослідження показників периферійної крові здійснювали за допомогою гематологічного аналізатора АВХ Micros 60 [2].

У сучасних гематологічних аналізаторах, в тому числі і у гематологічному аналізаторі АВХ Micros 60, технологія підрахунку формених елементів крові заснована на кондуктометричному методі. Суть методу в підрахунку числа і



визначенні характеру імпульсів, які виникають під час проходження клітини через отвір малого діаметру (апертуру), по обидві боки якого розташовані два ізольованих один від одного електроди. Кожне проходження клітини через апертуру супроводжується появою електричного імпульсу, який реєструється електронним датчиком. Для визначення концентрації клітин, достатньо пропустити певний обсяг проби через канал і підрахувати кількість імпульсів, які при цьому генеруються [1].

Поділ клітин за категоріями (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, осад) здійснюється приладом на основі аналізу амплітуди отриманих імпульсів. Невеликі за розмірами клітини (тромбоцити) генерують імпульси низької амплітуди, а порівняно великі клітини (лейкоцити, еритроцити) – імпульси високої амплітуди. Пристрій, який називається «дискримінатор», розділяє амплітуди імпульсів за величиною, що і дає можливість окремо підрахувати кількість тромбоцитів і еритроцитів. Оскільки розміри лейкоцитів близькі до розмірів еритроцитів і їх не вдається виділити зазначеним методом, вони неминуче будуть впливати на підрахунок еритроцитів. Однак за винятком явних лейкоцитозів ( $> 50 \times 10^9 / \text{л}$ ), цей вплив буде незначним, так як в нормі концентрація еритроцитів у крові на 3 порядки перевищує концентрацію лейкоцитів. У той же час під час підрахунку кількості лейкоцитів необхідність руйнування еритроцитів очевидна. Це завдання легко вирішується, так як властивості мембран лейкоцитів і еритроцитів істотно відрізняються, і еритроцити легко лізуються під впливом багатьох поверхнево-активних речовин (ПАР).

Під час роботи з гематологічним аналізатором лаборант займає досить активну позицію і може кардинальним чином впливати на коректність одержаних даних, маючи вільний доступ до калібрувальних механізмів приладу і безпосередньої підготовки зразка крові до вимірювання. У результаті невмілого проведення достовірність автоматизованого аналізу крові помітно знижується. Однак знання принципу роботи гематологічного аналізатора, причин можливих похибок у вимірюванні, уважне вивчення всіх клітинних параметрів, які видаються

аналізатором, дасть повну інформацію як про якість проведеного дослідження, так і про стан обстежуваного [1].

Отримані результати аналізу крові порівнюють із нормою (табл. 2.1.) [1].

*Таблиця 2.1.*

**Якісні та кількісні показники норми клінічного аналізу крові в осіб зрілого віку I-го періоду**

<b>Показник</b>	<b>Нормальне значення</b>
Еритроцити (RBC)	3,7-4,7 x10 <sup>12</sup> /л
Гемоглобін (Hb)	120-140 г/л
Гематокрит (Ht)	35-55 %
Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)	2-15 мм/год
Тромбоцити (PLT)	180-320 x10 <sup>9</sup> /л
Тромбокрит (PCT)	0,15-0,5 x10 <sup>12</sup> /л
Середній об'єм тромбоцитів (MPV)	6,0-11,0 фл
Лейкоцити (WBC)	3,6-8,5 x10 <sup>9</sup> /л
Лімфоцити (LYM)	1,0-4,0 x10 <sup>9</sup> /л

**Біохімічний аналіз крові** – метод лабораторної діагностики, який дозволяє оцінити роботу внутрішніх органів (печінка, нирки, підшлункова залоза, жовчний міхур і ін), отримати інформацію про метаболізм (обмін ліпідів, білків, вуглеводів), з'ясувати потребу в мікроелементах.

1). Глюкоза (в крові) є основним тестом в діагностиці цукрового діабету. Нормальні показники глюкози в крові для осіб > 35 років 3,51 – 6,7 ммоль/л;

2). Білірубін загальний є жовтим пігментом крові, що утворюється в результаті розщеплення гемоглобіну, міоглобіну і цитохромів. Нормальні значення загального білірубіну: 3,4 – 17,1 мкмоль/л.

3). АсАТ (АСТ, аспартатамінотрансфераза) є ферментом, який синтезуються в печінці. Вміст його у нормі в сироватці крові невелика, так як більша його частина знаходиться в гепатоцитах. АсАТ підвищується у результаті захворювань печінки і серця, а також при тривалому прийомі аспірину і гормональних контрацептивів. Нормальні значення АсАТ: жінки – до 31 Од/л; чоловіки – до 37 Од/л;

4). АлАТ (АЛТ, аланінаміотрансфераза) є ферментом, який синтезується в печінці. В нормі концентрація АЛТ в крові невелика, оскільки велика частина його перебуває і працює в клітинах печінки. Нормальні значення АлАТ: жінки – до 34 Од/л; чоловіки – до 45 Од/л;

5). Загальний білок є показником, що вказує на загальну кількість білків у крові. При деяких хворобах печінки і нирок спостерігається його зниження, що супроводжується підвищеним виведенням білка з сечею. При захворюваннях крові та інфекційно-запальних процесах значення показника підвищується. Норма: 70-83 г/л;

6). Креатинін є речовиною, яка виконує важливу роль в енергетичному обміні м'язової та інших тканин. Його концентрації в крові має найбільше клінічне значення для діагностики захворювань нирок, оскільки він повністю виводиться з організму за допомогою нирок. Норма: чоловіки – 62-115 мкмоль/л; жінки – 53-97 мкмоль/л;

7). Сечовина є кінцевим продуктом метаболізму білків в організмі. Норма: 2,8-7,2 ммоль/л [7].

8). Тимоловая проба є біохімічним тестом, що діє можливість оцінити здатність печінки синтезувати білки. Норма : 0-5 од. незалежно від статі та віку людини.

9). Фібриноген є специфічним білком з якого утворюються нитки фібрину, що беруть участь у процесі згортання крові і утворення тромбу. Виробляється в печінці. Норма фібриногену в крові – 2-4 г/л.

10). Азот сечовини показник, що вимірює рівень азоту в метаболітах процесу розщеплення білків печінкою. Нирки відповідають за його фільтрацію і виведення з організму, тому підвищення рівня азоту в сечовині є чутливим маркером здоров'я як нирок, так і печінки. Референтними є значення від 2,0 до 7,0 ммоль/л.

11). Холестерин є органічною ліпідоподібною речовиною, що є важливим елементом клітинних мембран, яка регулює проникність клітинної стінки. Холестерин бере участь в синтезі жовчних кислот, гормонів, жиророзчинних

вітамінів, функціонуванні нервової, імунної та репродуктивної систем організму. Загальний рівень холестерину в людському організмі повинен перебувати в межах 2,8-5,2 ммоль/л.

12). Час рекальцифікації стабілізованої крові (плазми) в нормі становить 60-120 с. Зменшення часу рекальцифікації свідчить про гіперкоагуляцію, що може бути пов'язано з вродженою недостатністю плазмових факторів згортання (за винятком факторів VII та XIII), наявністю в крові інгібіторів згортання крові або вираженим дефіцитом фактора 3 тромбоцитів (тромбоцитопенія, тромбоцитопатія з недостатністю фактора 3) [7].

### **2.3. Методи дослідження сечі**

Забір сечі здійснювали двічі: перший раз перед госпіталізацією для лікування в стаціонарі КНП «Старовижівська ЦРЛ», другий раз – перед випискою. Для визначення щільності та рН сечі використовували свіжозібрану ранішню сечу в об'ємі не менше 100 мл. Для визначення рН використовували індикаторний папір та тест-смужки. В нормі сеча володіє нейтральною, кислою або слабо лужною реакцією. Активна реакція сечі в нормі становить 5,0 – 7,0 од. При рН 4,8 – 5,4 сеча вважається різко кислою, кисла – рН нижче 5,9 од., лужна – 7,8 од.

Для вимірювання відносної щільності сечі використовували урометра (рис. 2.1.), що має шкалу від 1000 до 1050, де для зручності позначення кому після одиниці опускають.



Рис. 2.1. Урометр

Сечу необхідно налити у вузький циліндр на 50 або 100 мл, при цьому уникати утворення піни (якщо піна утворювалася, її знімали з допомогою фільтрувального паперу). У циліндр обережно опускали урометр і коли він переставав коливатися, визначали відносну щільність по нижньому меніску (урометр при цьому повинен був вільно плавати в циліндрі і не торкатися його стінок).

Щільність ранішньої сечі в нормі коливається від 1,014 до 1,028 [4].

#### **2.4. Методи статистичної обробки даних**

Статистична обробка результатів проводилась з використанням програми MS Excel 2019. Визначали нормальність розподілу даних. Для парного порівняння груп використовувалися достовірності Стьюдента ( $t$ ) та Мана–Уїтні ( $W$ ) і показник достовірності при порівнянні середніх величин ( $p$ ). Різницю між двома середніми величинами вважали достовірною при значеннях  $t \geq 2,0$  і  $p \leq 0,05$ . Визначали середнє значення показника ( $M$ ) та величину середньої похибки ( $\pm m$ ). Цифрові результати представлені у вигляді графіків.

## РОЗДІЛ III

### АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

#### 3.1. Аналіз основних клінічних показників системи крові в чоловіків та жінок хворих на COVID-19

Аналіз кількісних показників крові в чоловіків та жінок з COVID-19 показав, що кількість еритроцитів у жінок незалежно від періоду хвороби знаходилась в межах норми, тоді як у чоловіків характеризувалася значеннями нижче норми для даного віку. У жінок з COVID-19 кількість еритроцитів в крові до госпіталізації становила  $4,4 \pm 0,4 \times 10^{12}/\text{л}$ , перед випискою зі стаціонарного лікування  $4,3 \pm 0,3 \times 10^{12}/\text{л}$ . В осіб чоловічої статі з COVID-19 вміст еритроцитів в крові до лікування –  $4,2 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{л}$ , перед випискою -  $3,3 \pm 0,6 \times 10^{12}/\text{л}$  (рис. 3.1.). Аналіз кількості еритроцитів в крові залежно від статі показав, що в жінок показники були дещо вищі, порівняно з чоловіками, проте, статистично достовірної різниці не виявлено. У чоловіків із COVID-19 після хвороби кількість еритроцитів в крові різко знизилась, що може призвести до більш тривалого періоду відновлення після хвороби.

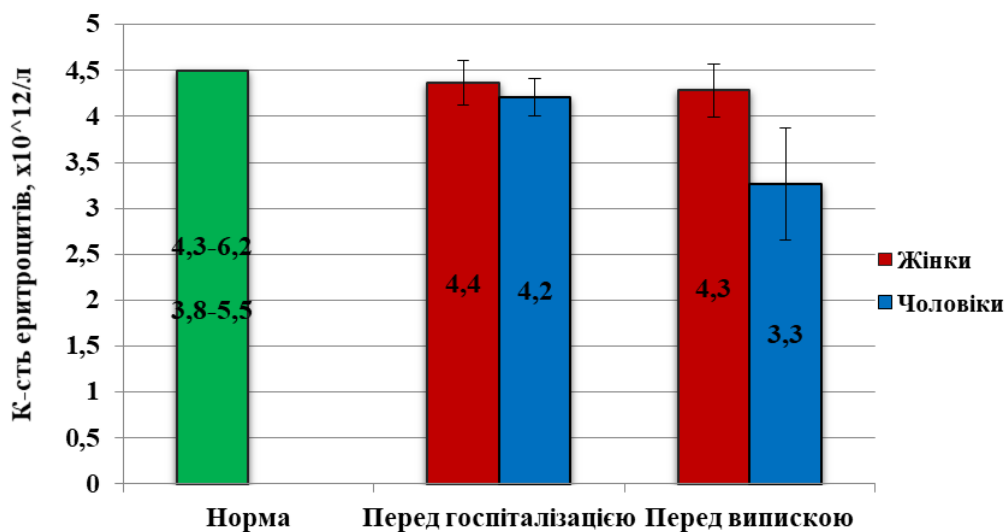


Рис. 3.1. Кількість еритроцитів в крові ( $\times 10^{12}/\text{л}$ ) чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ

Аналіз вмісту гемоглобіну в крові чоловіків та жінок з COVID-19 показав, що незалежно від періоду хвороби значення HGB знаходилась в межах норми. У жінок з COVID-19 кількість гемоглобіну в крові до початку лікування в стаціонарі становила  $120 \pm 7,6$  г/л, перед випискою -  $115 \pm 4,2$  г/л. В осіб чоловічої статі з COVID-19 вміст гемоглобіну в крові перед лікуванням в лікувальному закладі знаходився в межах  $144 \pm 1,1$  г/л, перед випискою  $134 \pm 4,2$  г/л ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 3.2.). Аналіз кількості гемоглобіну в крові залежно від статі показав, що в чоловіків з COVID-19 показники були статистично достовірно вищими, порівняно з жінками з таким же діагнозом ( $p \leq 0,05$ , рис. 3.2.), проте варто зазначити, що в процесі перебігу хвороби значення HGB мали динаміку до зниження показників особливо в осіб чоловічої статі (рис. 3.2.).

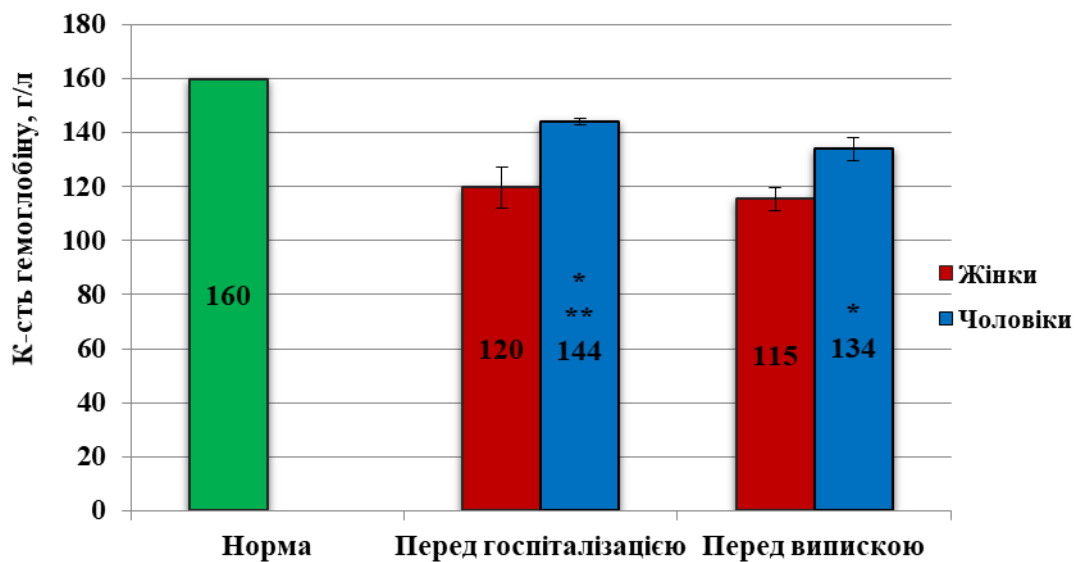


Рис. 3.2. Кількість гемоглобіну в крові чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ

\* - статистично достовірна різниця між значеннями досліджуваного показника, залежно від статі,  $p \leq 0,05$ ;

\*\* - статистично достовірна різниця між значеннями досліджуваного показника, до початку лікування та після,  $p \leq 0,05$ .

Гематологічні дослідження показали, що об'ємна фракція еритроцитів в цільній крові (гематокрит, Ht) знаходилась в межах норми, як перед госпіталізацією, так і перед випискою зі стаціонарного лікування, у жінок із COVID-19. Тоді як, у пацієнтів чоловічої статі із COVID-19 цей показник був нижчим за норму незалежно від періоду лікувального процесу. У жінок із COVID-19 показник Ht перед госпіталізацією становив  $0,35 \pm 0,02$  л/л, перед випискою  $0,35 \pm 0,02$  л/л (рис. 3.3.). В осіб чоловічої статі з COVID-19 значення гематокриту після госпіталізації  $0,32 \pm 0,02$  л/л, перед випискою  $0,32 \pm 0,02$  л/л (рис. 3.3.). Аналіз отриманих результатів показав, що значення гематокриту знаходилось в межах норми у жінок із COVID-19, тоді як, чоловіки із COVID-19 характеризувалися нижчими, порівняно із нормою значеннями.

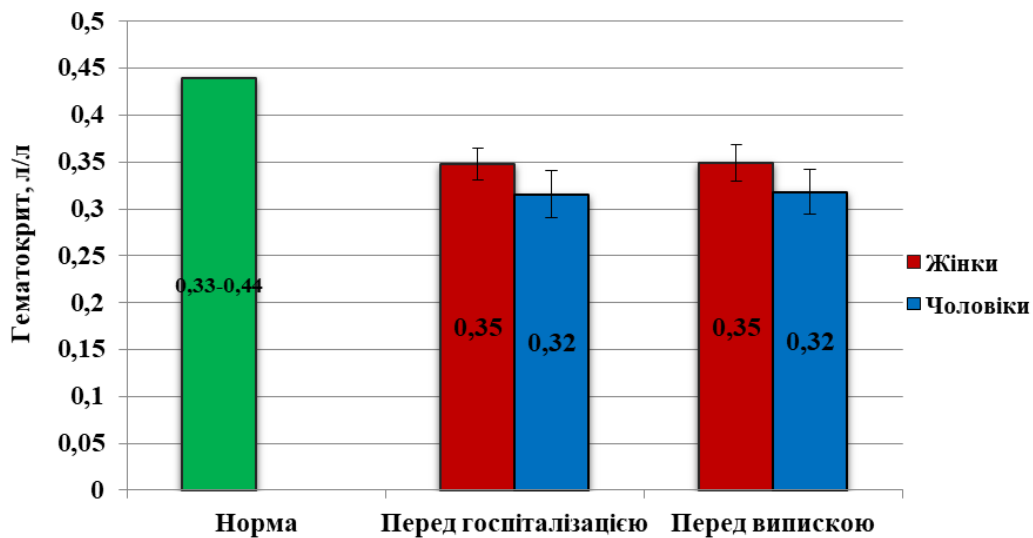


Рис. 3.3. Значення гематокриту в крові чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ

Аналіз кількісних показників крові в жінок та чоловіків з COVID-19 показав, що кількість лейкоцитів у досліджуваних груп перед початком лікування в стаціонарному відділенні знаходились вище норми, що вказує на гострий запальний процес. В жінок з COVID-19 показник WBC перед госпіталізацією становив  $10,5 \pm 0,5$  тис/л, перед випискою  $10,5 \pm 0,5$  тис/л (рис. 3.4.). В осіб чоловічої статі з COVID-19 значення лейкоцитів після госпіталізації  $10,5 \pm 0,5$  тис/л, перед випискою  $10,5 \pm 0,5$  тис/л (рис. 3.4.). Аналіз отриманих результатів показав, що значення лейкоцитів знаходились вище норми у жінок із COVID-19, тоді як, чоловіки із COVID-19 характеризувалися нижчими, порівняно із нормою значеннями.



13,5±1,9×10<sup>9</sup>/л, перед випискою – 8,5±1,1×10<sup>9</sup>/л (p≤0,05, рис. 3.4.). В чоловіків з COVID-19 спостерігалася подібна динаміка, статистично достовірно вищі значення кількості лейкоцитів в крові перед госпіталізацією – 20±1,7×10<sup>9</sup>/л, порівняно із показниками перед випискою – 10,3±0,7×10<sup>9</sup>/л (p≤0,05, рис. 3.4.). Незалежно від періоду лікувального процесу у чоловіків з COVID-19 значення кількості лейкоцитів були вищими, порівняно із клінічними аналізами цього показника у пацієток з COVID-19 та показниками норми відповідно до віку (рис. 3.4.).

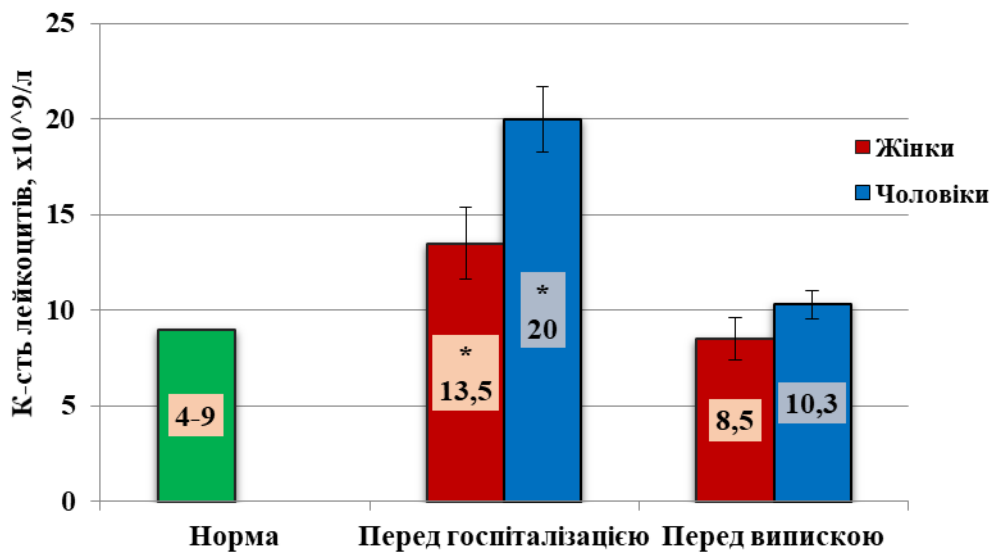


Рис. 3.4. Кількість лейкоцитів в крові (×10<sup>9</sup>/л) чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ

\* - статистично достовірна різниця між значеннями досліджуваного показника, до початку лікування та після, p≤0,05.

Аналіз кількісних показників крові в жінок та чоловіків з COVID-19 показав, що кількість лімфоцитів як перед початком лікування в стаціонарному відділенні так і перед випискою знаходились в межах норми. В жінок з COVID-19 показник Lymph перед госпіталізацією становив – 2,0±0,5×10<sup>9</sup>/л, перед випискою – 2,4±0,3×10<sup>9</sup>/л (рис. 3.5.). В чоловіків з COVID-19 значення кількості лімфоцитів практично не змінилися незалежно від етапу лікування, так значення кількості лімфоцитів в крові перед

госпіталізацією –  $1,78 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ , перед випискою –  $1,7 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$  (рис. 3.5). Статистично достовірно вищі значення кількості лімфоцитів відмічено в жінок з COVID-19, порівняно з чоловіками, перед випискою зі стаціонару ( $p \leq 0,05$ , рис. 3.5).

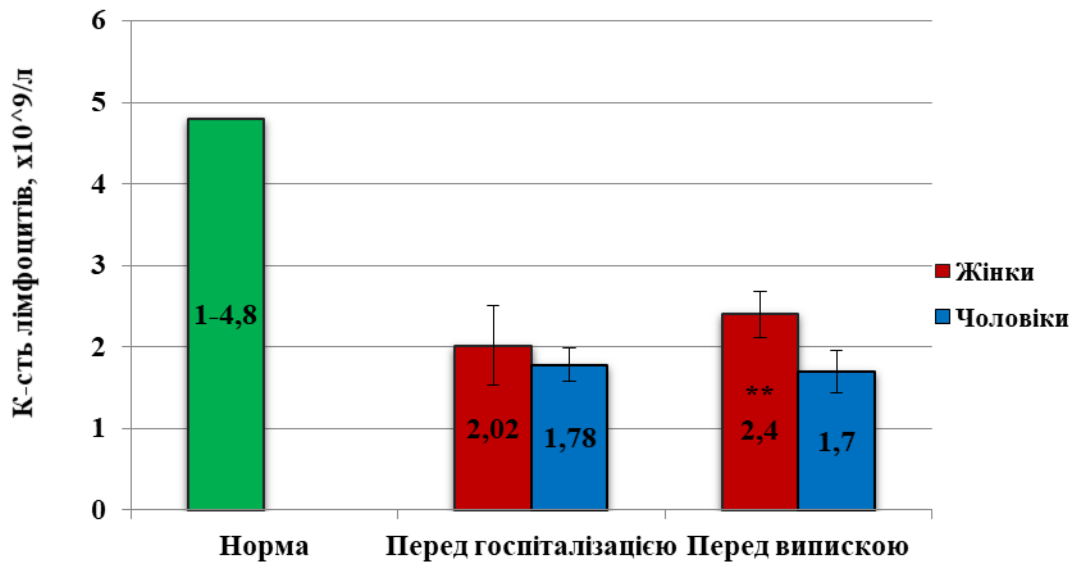


Рис. 3.5. Кількість лімфоцитів в крові ( $\times 10^9/\text{л}$ ) чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ

\*\* - статистично достовірна різниця між значеннями досліджуваного показника, залежно від статі після лікування,  $p \leq 0,05$ .

Аналіз вмісту тромбоцитів в крові жінок та чоловіків з COVID-19 показав, що як перед початком лікування в стаціонарному відділенні та і перед випискою значення досліджуваного показника знаходились в межах норми. Проте, у жінок з COVID-19 показник PLT перед госпіталізацією мав статистично достовірно нижчі значення і становив  $170 \pm 32,5 \times 10^9/\text{л}$ , порівняно з результатами перед випискою –  $304 \pm 51,3 \times 10^9/\text{л}$  ( $p \leq 0,05$ , рис. 3.6.). В чоловіків з COVID-19 значення кількості тромбоцитів практично не змінилися незалежно від етапу лікування, так значення кількості PLT в крові перед госпіталізацією –  $278 \pm 24,7 \times 10^9/\text{л}$ , перед випискою –  $273 \pm 19,6 \times 10^9/\text{л}$  (рис. 3.6.). В жінок з COVID-19 перед госпіталізацією в стаціонар

вміст тромбоцитів в крові був статистично достовірно нижчим, порівняно із чоловіками із COVID-19 на початку лікування ( $p \leq 0,05$ , рис. 3.6.).

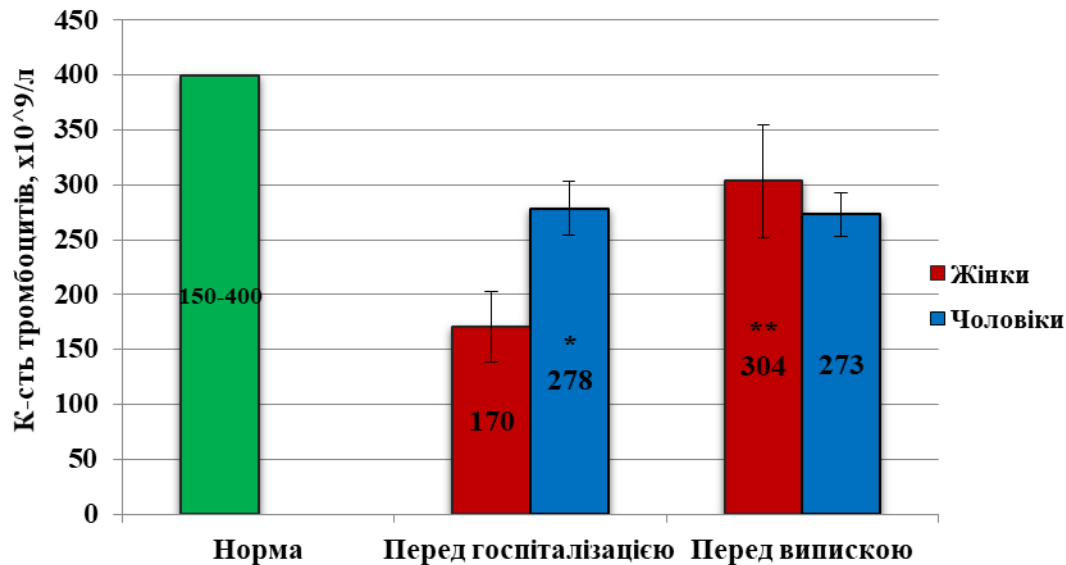


Рис. 3.6. Кількість тромбоцитів в крові ( $\times 10^9/\text{л}$ ) чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ

\* - статистично достовірна різниця між значеннями досліджуваного показника до та після лікування в межах статевої групи,  $p \leq 0,05$ .

\*\* - статистично достовірна різниця між значеннями досліджуваного показника, залежно від статі до лікування,  $p \leq 0,05$ .

Ширина розподілу еритроцитів (PDW) - це індикатор гетерогенності тромбоцитів, що є важливою складовою частини крові людини. Якщо тромбоцитів недостатньо то у результаті пошкодження скровоносної судини виникає велика крововтрата: немає необхідного об'єму клітин, які здатні зупинити кровотечу. Якщо тромбоцитів в надлишку, то формується тромб, який може відірватися від місця його утворення, перекрити просвіт судини, спровокувати некроз тканин та призвести до смерті. Аналіз показника PDW показав, що незалежно від статі хворих та етапу лікувального процесу значення показника були нижчими від показників «норми». У жінок з COVID-19 ширина розподілу еритроцитів перед госпіталізацією

становила –  $16,8 \pm 0,3\%$ , перед випискою –  $16,3 \pm 0,3\%$  (рис. 3.7.). В чоловіків з COVID-19 значення PDW практично не змінилися незалежно від етапу лікування, так перед госпіталізацією значення ширини розподілу тромбоцитів становило –  $16,8 \pm 0,3\%$ , перед випискою –  $16,9 \pm 0,4\%$  (рис. 3.7.). Статистично достовірно вищі значення PDW відмічено в чоловіків з COVID-19, порівняно з жінками, перед випискою зі стаціонару ( $p \leq 0,05$ , рис. 3.7.).

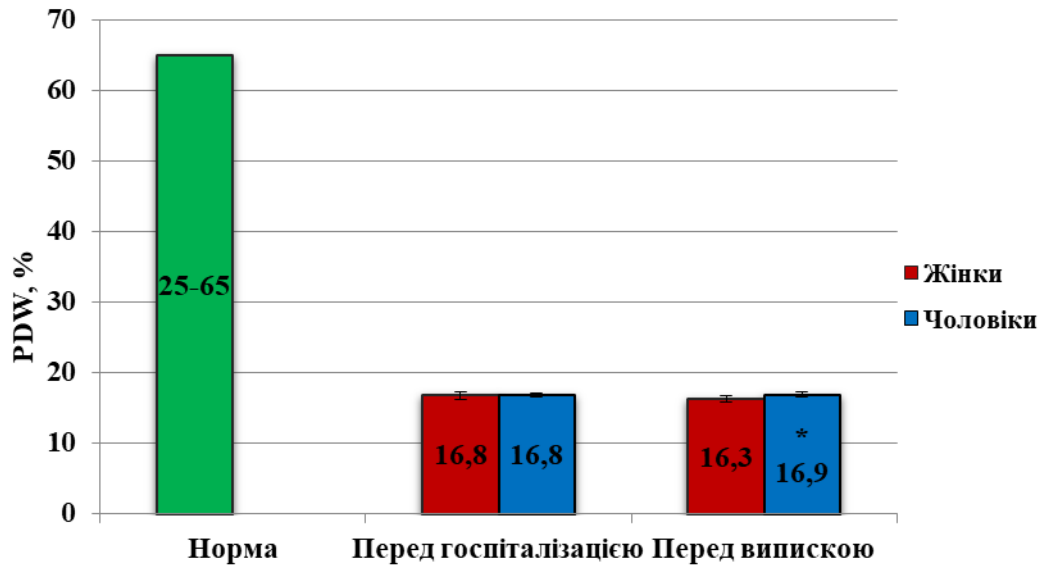


Рис. 3.7. Ширина розподілу тромбоцитів (PDW, %) в чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ

\* - статистично достовірна різниця між значеннями досліджуваного показника, залежно від статі після лікування,  $p \leq 0,05$ .

Тромбокрит (PCT) – показник, що показує співвідношення об’єму тромбоцитів до загального об’єму крові. Гематологічні дослідження показали, що об’ємна фракція тромбоцитів в цільній крові знаходилась в межах норми, як перед госпіталізацією, так і перед випискою зі стаціонарного лікування, у жінок та чоловіків із COVID-19. У жінок із COVID-19 показник PCT перед госпіталізацією становив –  $2,0 \pm 0,5$  л/л, перед випискою –  $2,4 \pm 0,4$  л/л (рис. 3.8.). В осіб чоловічої статі з COVID-19 значення тромбокриту після госпіталізації –  $2,1 \pm 0,4$  л/л, перед випискою

–  $2,1 \pm 0,03$  л/л (рис. 3.8.). Статистично достовірних відмінностей не виявлено, оскільки значення досліджуваного показника практично не змінилися в результаті проведеного лікування.

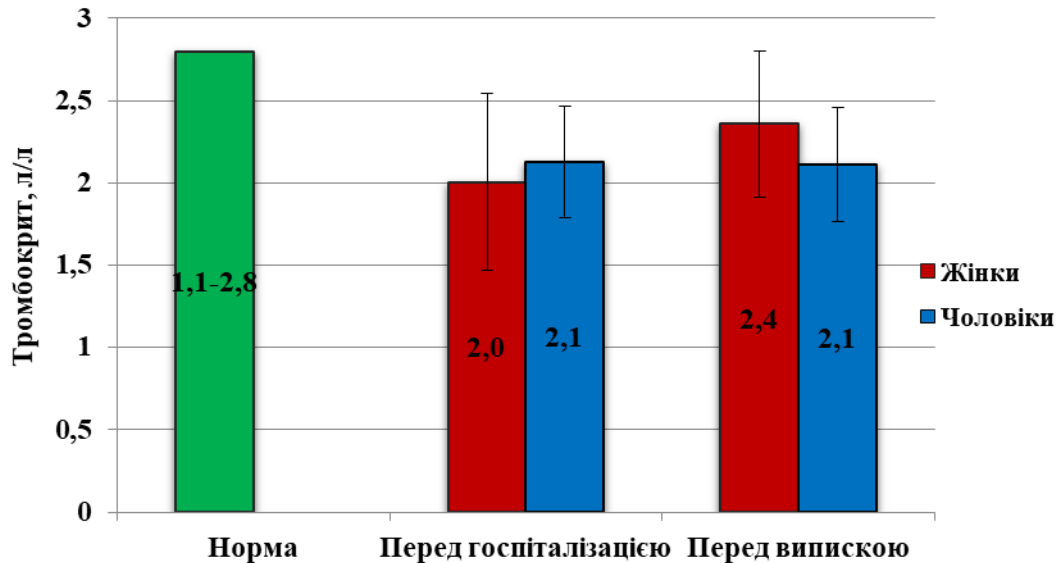


Рис. 3.8. Значення тромбоцитів в крові чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), будучи неспецифічним лабораторним показником крові, показує співвідношення фракцій білків в плазмі. Збільшення ШОЕ може бути непрямою ознакою запального або іншого патологічного процесу. Так, у представників досліджуваних груп значення швидкості осідання еритроцитів перед початком лікування в стаціонарі знаходились поза межами норми. У жінок із COVID-19 показник ШОЕ перед госпіталізацією характеризувався достовірно вищими значеннями і становив –  $35 \pm 3,3$  мм/год, порівняно із показниками перед випискою –  $13 \pm 0,7$  мм/год ( $p \leq 0,05$ , рис. 3.9.). В чоловіків з COVID-19 спостерігалася подібна динаміка, достовірно вищі значення ШОЕ перед госпіталізацією, порівняно із значеннями перед випискою (до лікування –  $28 \pm 5,5$  мм/год, після лікування –

10±1,6 мм/год,  $p \leq 0,05$ ) (рис. 3.9.). У жінок з COVID-19, порівняно із чоловіками, після лікування виявлено достовірно вищі значення ШОЕ,  $p \leq 0,05$  (рис. 3.9.).

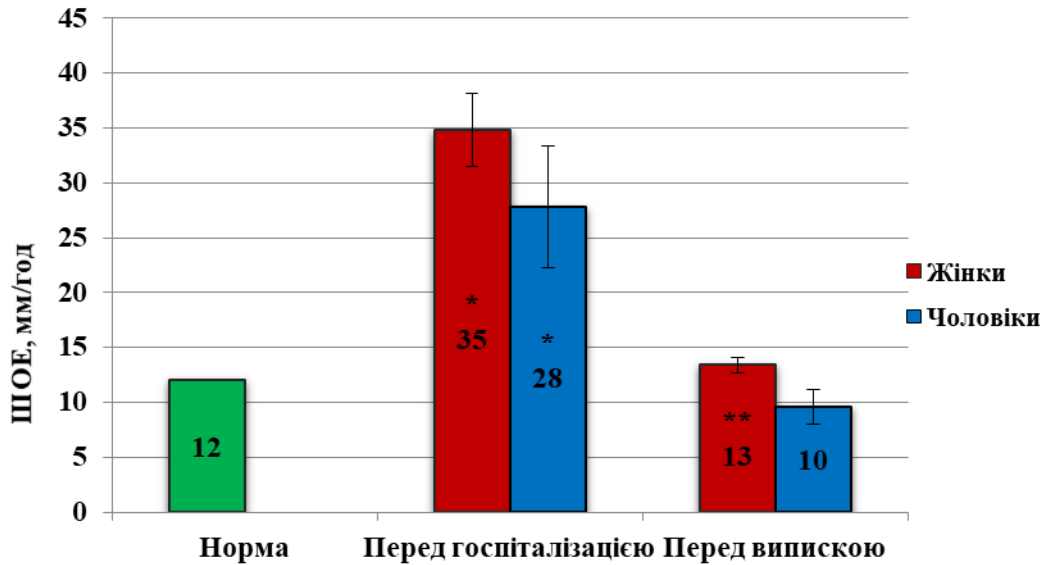


Рис. 3.9. Значення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ мм/год) у чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ

\* - статистично достовірна різниця між значеннями досліджуваного показника до та після лікування в межах статевої групи,  $p \leq 0,05$ .

\*\* - статистично достовірна різниця між значеннями досліджуваного показника, залежно від статі після лікування,  $p \leq 0,05$ .

Таким чином, аналіз клінічних показників крові в осіб із COVID-19 до лікування в стаціонарі та після показав, що більш реактивними на збудник Sars-COVID-19 були особи жіночої статі, проте більш повільне відновлення гематологічних показників відмічено в осіб чоловічої статі.

### **3.2. Аналіз основних біохімічних показників системи крові в чоловіків та жінок хворих на COVID-19**

Біохімічний аналіз крові є лабораторним методом дослідження, де за результатами можна зазначати про функціональний стан органів і систем організму людини, а також визначити функції внутрішніх органів, зокрема печінки, нирок, наявність активного запального процесу, виявляти порушення водно-сольового обміну і дисбаланс мікроелементів тощо.

Аналіз крові щодо вмісту в ній глюкози здійснювався перед госпіталізацією для лікування в стаціонарі та перед випискою. Було виявлено, що в осіб із COVID-19 перед госпіталізацією значення вмісту цукру в крові були в нормі і не перевищували показники 5,9 ммоль/л, проте в результаті хвороби та лікування показники знизилися на 0,1-0,2 ммоль/л. Так, в жінок із COVID-19 значення до лікування становили  $4,2 \pm 0,2$  ммоль/л, після  $4,0 \pm 0,2$  ммоль/л (рис. 3.10.). Статистично достовірної різниці між показниками не виявлено, проте в жінок після лікування показник вмісту глюкози в крові характеризувався значеннями, що були нижчими за норму для даного віку. Так, в чоловіків із COVID-19 значення до лікування становили  $5,1 \pm 1,1$  ммоль/л, після  $5,0 \pm 0,9$  ммоль/л (рис. 3.10.). Аналіз вмісту глюкози в крові залежно від статі показав, що в чоловіків значення є вищими, порівняно із жінками з таким же діагнозом, проте, достовірної різниці між показниками вмісту глюкози в крові не виявлено.

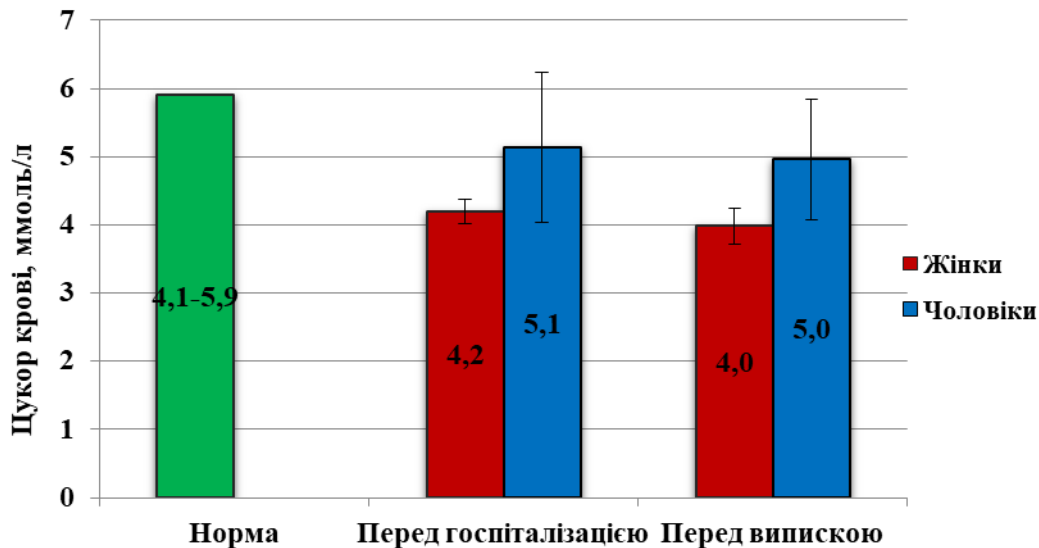


Рис. 3.10. Значення вмісту глюкози в крові у чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ

Час рекальцифікації стабілізованої крові вказує на швидкість утворення згустка з фібрину у результаті додавання в плазму крові кальцію і дає інформацію про діяльність всієї системи згортання крові. Аналіз часу рекальцифікації в осіб з COVID-19 незалежно від статі досліджуваних характеризувався показниками вище норми як до, так і після лікування в стаціонарі. У жінок показник рекальцифікації до лікування становив  $138,0 \pm 4,9$  с, після лікування –  $131 \pm 3,1$  с (рис. 3.11.). У чоловіків показник рекальцифікації до лікування становив  $147,0 \pm 7,7$  с, після лікування –  $143 \pm 10,7$  с (рис. 3.11.). Варто зазначити, що значення часу рекальцифікації після тривалого лікування дещо знизилися, проте не відповідали показникам норми для даного віку. Аналіз показника залежно від статі виявив, що в чоловіків значення є вищими, порівняно із жінками з таким же діагнозом, проте, достовірної різниці між показниками не виявлено. Подовжений час рекальцифікації можливий при дисемінованому внутрішньосудинному згортанні крові (в стадії «коагулопатії споживання»). Очевидно, тривалий процес перебігу хвороби призводить до внутрішньосудинного згортання крові в чоловіків та жінок із Covid-19.



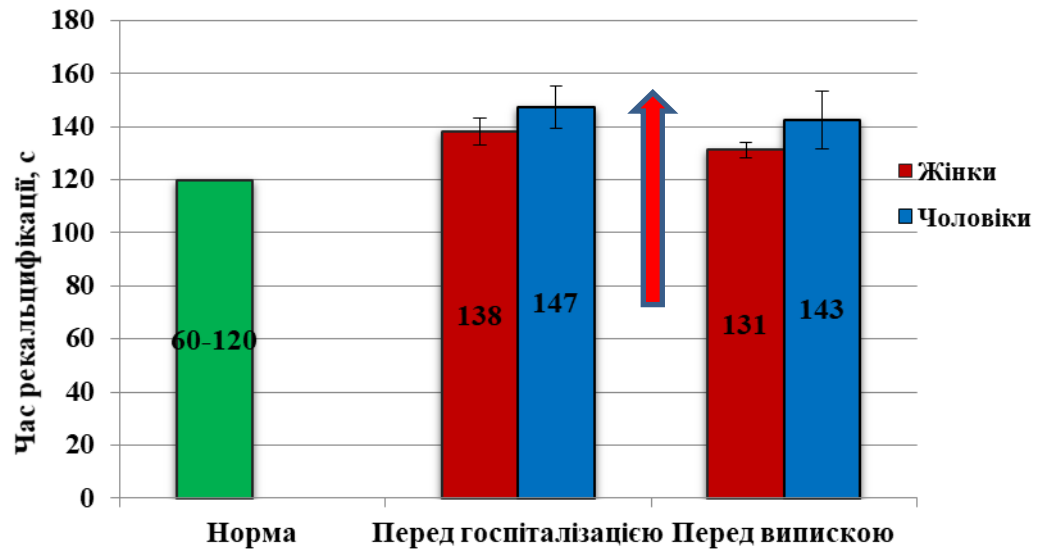


Рис. 3.11. Значення часу рекальцифікації у чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ (стрілкою вверх показано значення вище норми)

Фібриноген є розчинним білком плазми крові, який синтезується в печінці та приймає безпосередню участь в формуванні тромбу після порушення цілісності судинної стінки. За результатами біохімічного аналізу крові незалежно від статі досліджуваних рівень фібриногену характеризувався показниками в межах норми. У жінок показник фібриногену до лікування становив  $3,0 \pm 0,2$  г/л, після лікування –  $2,8 \pm 0,2$  с (рис. 3.12.). У чоловіків вміст фібриногену в крові до лікування становив  $2,4 \pm 0,1$  с, після лікування –  $2,3 \pm 0,1$  с (рис. 3.12.). Статистично достовірно вищі значення вмісту фібриногену в крові виявлено в жінок з COVID-19, порівняно із чоловіками, до лікування в стаціонарі ЦРЛ ( $p \leq 0,05$ , рис. 3.12.).

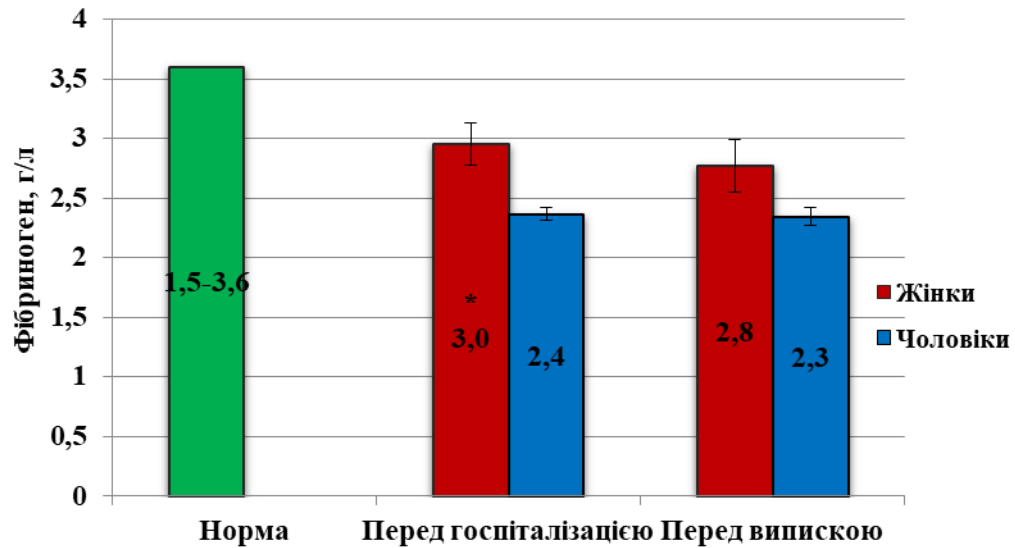


Рис. 3.12. Значення фібриногену в крові чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ

\* - статистично достовірною різниця між значеннями досліджуваного показника до лікування залежно від статі,  $p \leq 0,05$ .

Аланінамінотрансфераза (АЛТ), що є ферментом, який синтезується та працює в клітинах печінки, характеризувався вищими показниками в чоловіків з COVID-19, порівняно із жінками, як до початку лікування, так і після. Так, в осіб жіночої статі показник АЛТ до лікування становив  $24 \pm 6,2$  од./л, після лікування значення дещо знизилися та становили  $20 \pm 4,5$  од./л (рис. 3.13). В осіб чоловічої статі показник АЛТ до лікування становив  $28 \pm 5,5$  од./л, після лікування значення дещо знизилися та становили  $25 \pm 4,8$  од./л (рис. 3.13). Аналіз АЛТ в крові залежно від статі показав, що в чоловіків значення є вищими, порівняно із жінками з таким же діагнозом, проте, достовірної різниці між показниками не виявлено.

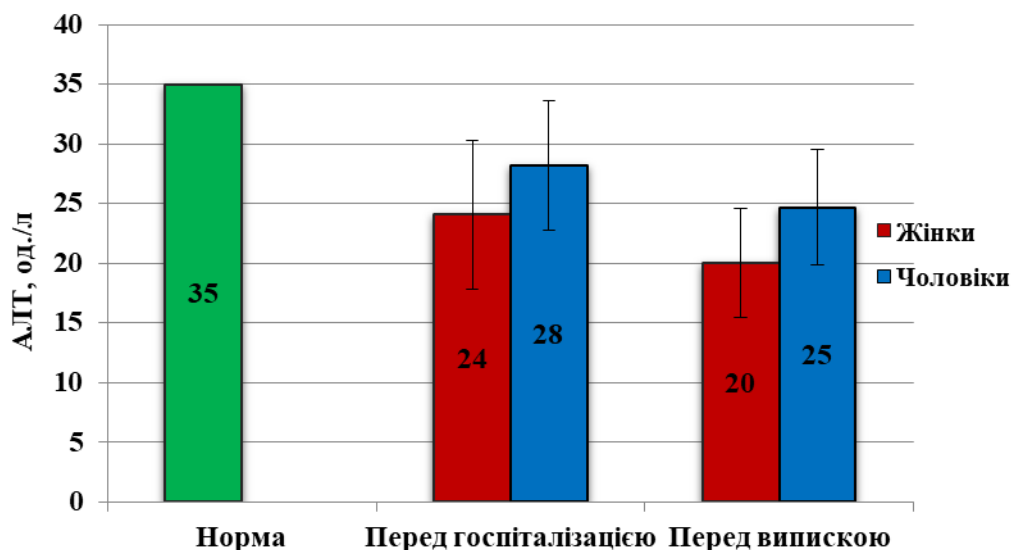


Рис. 3.13. Значення аланінамінотрансферази (АЛТ) в крові чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ

Аспартатамінотрансфераза (АСТ), що є одним з основних ферментів, який синтезується в печінці і дозволяє визначити чи є пошкодження внутрішніх органів, незалежно від статі та етапу лікувального процесу характеризувався значеннями в межах норми. Так, в осіб жіночої статі показник АСТ до лікування становив –  $26 \pm 5,1$  од./л, після лікування значення дещо збільшилися та становили –  $27 \pm 5,0$  од./л (рис. 3.14). В осіб чоловічої статі показник АСТ до лікування становив –  $24 \pm 4,7$  од./л, після лікування значення дещо знизилися та становили –  $23 \pm 2,9$  од./л (рис. 3.14). Аналіз АСТ в крові залежно від статі показав, що в жінок значення є вищими, порівняно із чоловіками з таким же діагнозом, проте, достовірної різниці між показниками не виявлено. Оскільки, аналіз щодо вмісту аспартатамінотрансфераза, враховується як маркер хвороб печінки та серця, в результаті можна зазначити, що функціонування печінки та серця є задовільними.

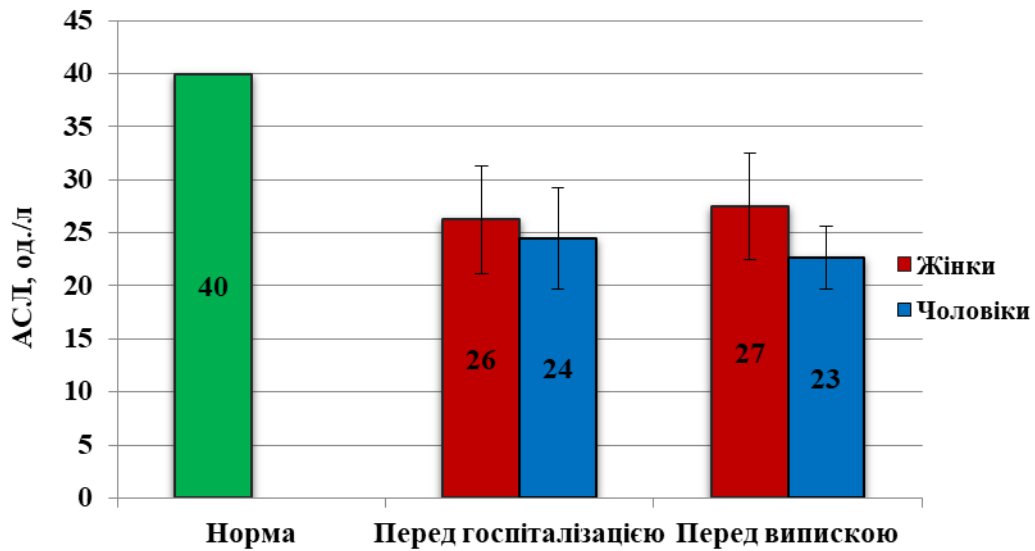


Рис. 3.14. Значення аспартатамінотрансферази (АСТ) в крові чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ

Білірубін, що є пігментом крові та утворюється в результаті розпаду гемоглобіну, міоглобіну і цитохромів, незалежно від досліджуваної групи характеризувався показниками в межах норми. Так, в осіб жіночої статі показник білірубину до лікування становив  $7,1 \pm 2,7$  мкмоль/л, після лікування значення дещо знизилися та становили  $6,1 \pm 2,8$  мкмоль/л (рис. 3.15). В осіб чоловічої статі показник загального білірубину до лікування становив  $5,7 \pm 1,2$  мкмоль/л, після лікування значення дещо збільшилися та становили  $6,8 \pm 1,8$  мкмоль/л (рис. 3.15). Проте, статистично достовірної різниці між значеннями загального білірубину в крові чоловіків та жінок із COVID-19 типу не виявлено.

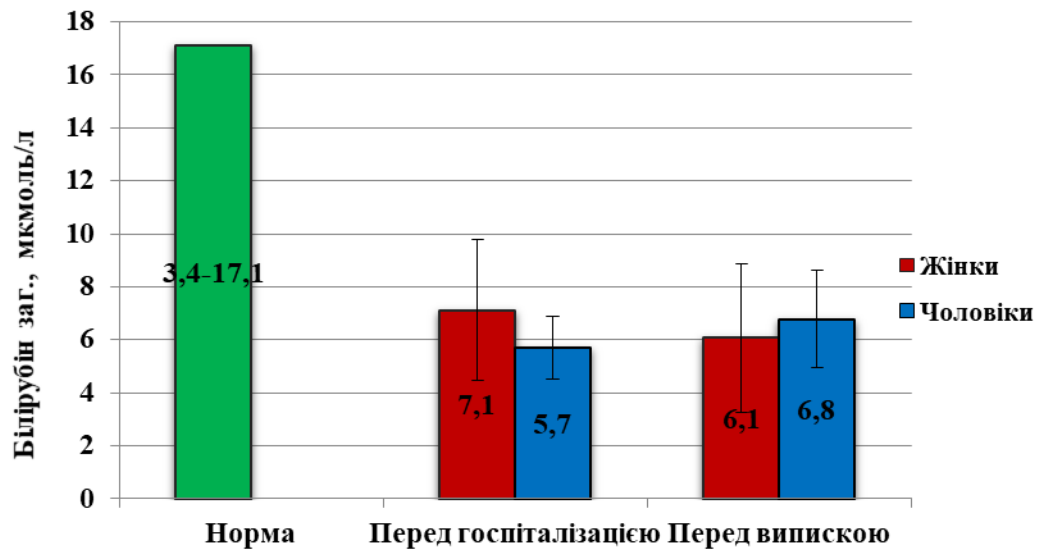


Рис. 3.15. Значення загального білірубіну в крові чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ

Аналіз вмісту сечовини, як кінцевого продукту метаболізму обміну білків в організмі, показав, що незалежно від групи досліджуваних осіб значення зазначеного показника в межах норми. Проте, в результаті тривалого лікування пацієнтів хворих на COVID-19 відмічено зниження досліджуваного показника в обох статевих групах. В осіб жіночої статі показник вмісту сечовини до лікування становив –  $4,24 \pm 0,9$  ммоль/л, після лікування значення дещо знизилися та становили –  $3,98 \pm 0,9$  ммоль/л (рис. 3.16). В осіб чоловічої статі показник сечовини до лікування становив –  $2,9 \pm 0,4$  ммоль/л, після лікування значення становили –  $2,8 \pm 0,5$  ммоль/л (рис. 3.16). Проте, статистично достовірної різниці між значеннями сечовини в крові чоловіків та жінок із COVID-19 не виявлено.

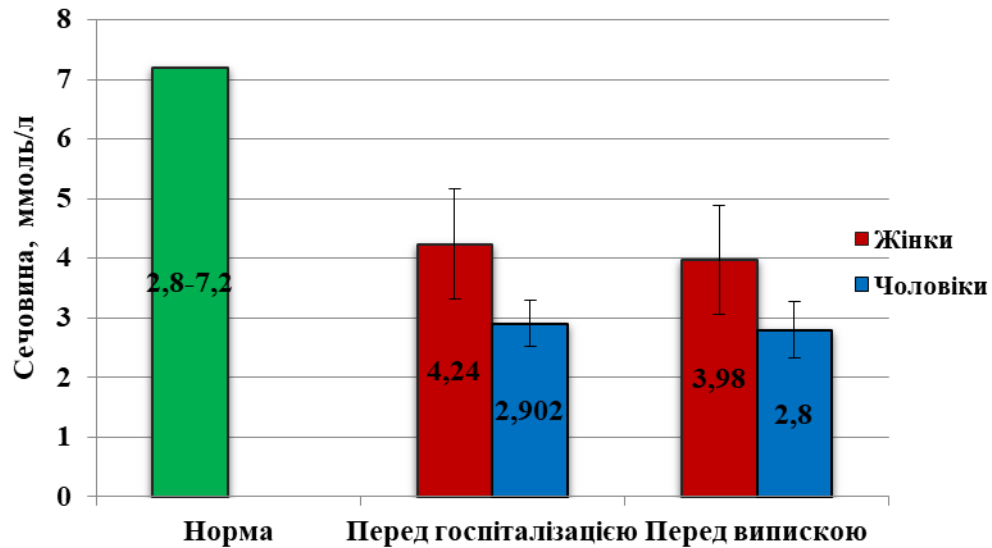


Рис. 3.16. Значення сечовини в крові чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ

Креатинін будучи кінцевим продуктом розпаду креатину, синтезується в печінці та надходить до м'язів, та має важливу роль в енергетичному обміні м'язової та інших тканин. Аналізуючи вмісту креатиніну в крові, виявлено зниження значень показника в процесі лікування хвороби незалежно від статі. В осіб жіночої статі показник вмісту креатиніну до лікування становив –  $84 \pm 7,9$  мкмоль/л, після лікування значення дещо знизилися та становили –  $67 \pm 8,1$  мкмоль/л (рис. 3.17). В осіб чоловічої статі показник креатиніну до лікування становив –  $74 \pm 8,6$  мкмоль/л, після лікування значення становили –  $62 \pm 3,1$  мкмоль/л (рис. 3.17). Креатинін вивільняється з міоцитів і транспортується клітинами крові до нирок, де виводиться разом з сечовиною. У нормі креатинін вільно фільтрується в ниркових клубочках і повністю виводиться з сечею з організму. Тому, зменшення концентрації креатиніну в сироватці крові говорить про збереження чи збільшення фільтраційної функції нирок, що може вказувати на достатній рівень виведення продуктів метаболізму з організму.

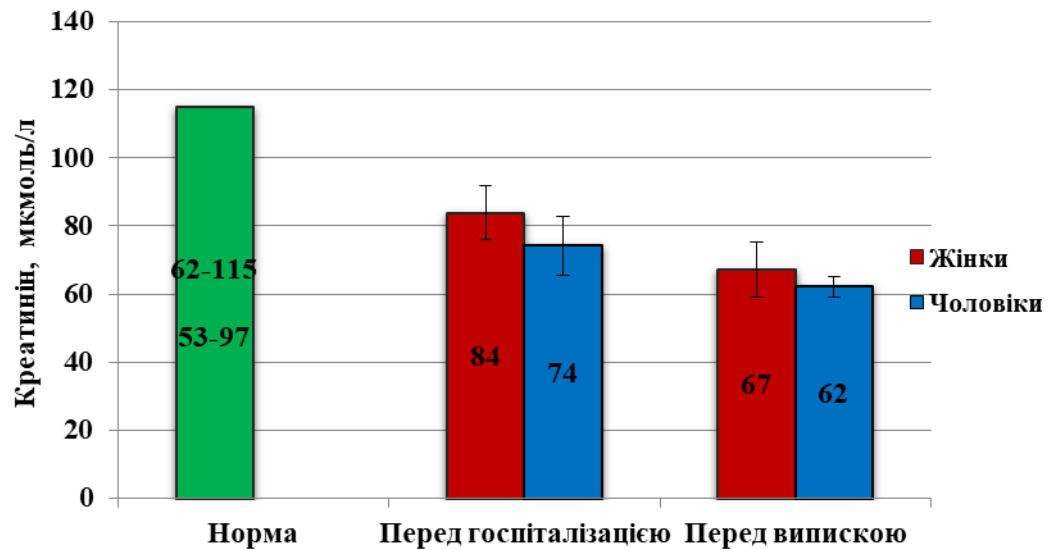


Рис. 3.17. Значення креатиніну в крові чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ

У результаті проведено біохімічного аналізу було виявлено, що в чоловіків та жінок з COVID-19 показники загального білка крові не відповідали значенням норми, незалежно від етапу лікувального процесу, та характеризувалися нижими значеннями. В осіб жіночої статі з COVID19 показник вмісту білка в крові до лікування становив –  $68 \pm 1,6$  г/л, після лікування значення дещо знизилися та становили –  $67 \pm 1,7$  г/л (рис. 3.18). В осіб чоловічої статі показник загального білка в крові до лікування становив –  $69 \pm 0,7$  г/л, після лікування значення становили –  $63 \pm 2,7$  г/л (рис. 3.18). Статистично достовірно вищі значення досліджуваного показника виявлено в чоловіків з COVID-19 до лікування, порівняно із результатами щодо вмісту білка в крові після лікування ( $p \leq 0,05$ , рис. 3.18.). Зниження білка спостерігається при хворобах печінки, нирок, підшлункової залози, шлунково-кишкового тракту, пухлинах, а також голодуванні і безбілкових дієтах [17]. Очевидно, що в результаті тривалого перебігу хвороби в організмі чоловіків та жінок із COVID-19 можуть відбуватися зміни в роботі органів та судин.

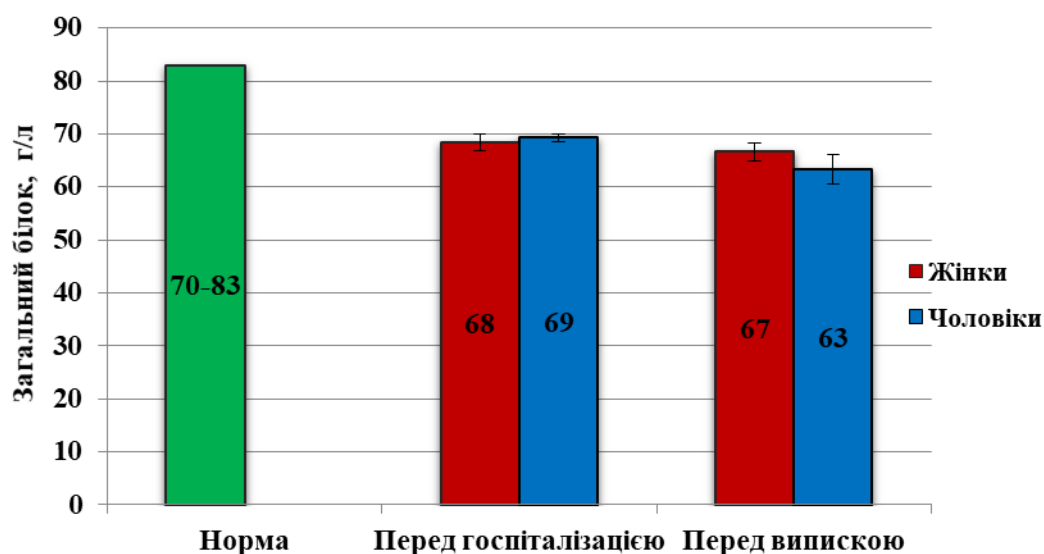


Рис. 3.18. Значення загального білка в крові чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ

Холестерин це органічна ліпідоподібна речовина, яка є структурним компонентом клітинних мембран, що регулює проникність клітинної стінки. Крім того, холестерин є незамінним компонентом в синтезі жовчних кислот, гормонів, жиророзчинних вітамінів, функціонуванні нервової, імунної та репродуктивної систем організму. В результаті нестачі холестерину знижується синтез кортизолу, естрогену і тестостерону, що може погіршувати когнітивні функції, порушувати роботу ендокринної та статеві систем. Вміст холестерину в крові чоловіків та жінок з діагнозом COVID-19 знаходився нижче допустимих значень норми. У жінок показник холестерину до лікування становив  $2,6 \pm 0,5$  ммоль/л, після лікування значення були ще нижчими та становили  $1,6 \pm 0,2$  ммоль/л (рис. 3.19.). Подібна динаміка спостерігалася і в чоловіків з COVID-19, до лікування показник холестерину становив  $1,8 \pm 0,4$  ммоль/л, після лікування -  $1,4 \pm 0,2$  ммоль/л (рис. 3.19.). Враховуючи стать, нижчі значення вмісту холестерину в крові відмічено в чоловіків, порівняно із жінками, незалежно від етапу лікування. Можна припустити, що



діагноз чоловіків та жінок, зобов'язує переглянути харчовий раціон та збільшити калорійність харчування.

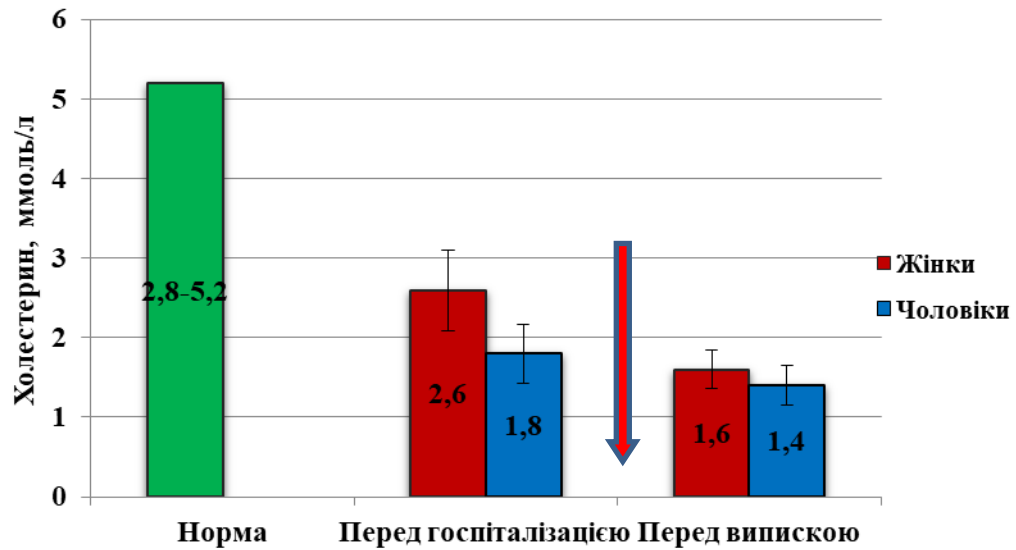


Рис. 3.19. Значення холестерину в крові чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ (стрілкою вниз показано значення нище норми)

Тимолова проба, яка дозволяє оцінити здатність печінки синтезувати білки характеризувалася достовірно вищими значеннями в осіб чоловічої статі із діагнозом COVID-19, порівняно із жінками з тим же діагнозом. Проте, значення тимолової проби були в межах норми та не перевищували 5 од. У жінок показник тимолової проби становив  $1 \pm 0,1$  од., в чоловіків з COVID до лікування –  $1 \pm 0,1$  од., після лікування -  $21 \pm 0,3$  од. ( $p \leq 0,05$ , рис. 3.20.).

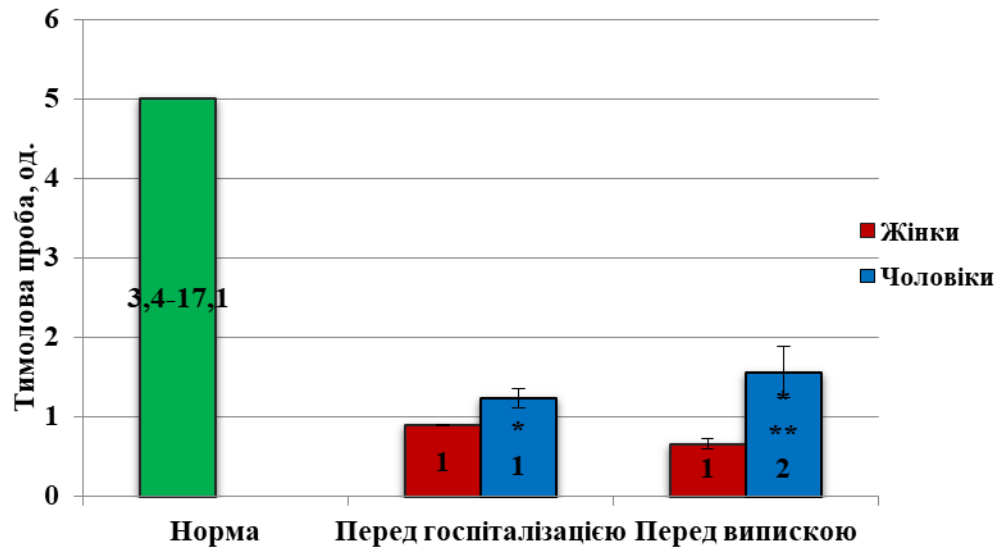


Рис. 3.20. Значення тимолової проби в чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ (позначення такі ж як на рис. 3.9.)

Азот сечовини є аналізом, що відображає стан білкового обміну та використовується для оцінки функції нирок. Аналізуючи вміст азоту сечовини в крові виявлено, що незалежно від статі досліджуваних пацієнтів з діагнозом COVID-19 значення були нижче допустимих значень норми. У жінок показник азоту сечовини до лікування становив  $1,7 \pm 0,1$  ммоль/л, після лікування значення були статистично достовірно ще нижчими та становили  $1,2 \pm 0,1$  ммоль/л,  $p \leq 0,05$  (рис. 3.21.). У чоловіків з COVID-19 до лікування показник азоту сечовини становив  $1,3 \pm 0,2$  ммоль/л, після лікування -  $1,8 \pm 0,3$  ммоль/л (рис. 3.20.). Знижений вміст азоту сечовини свідчить про зменшення надходження білка в організм з їжею, важкі захворювання печінки та отруєння ліками.

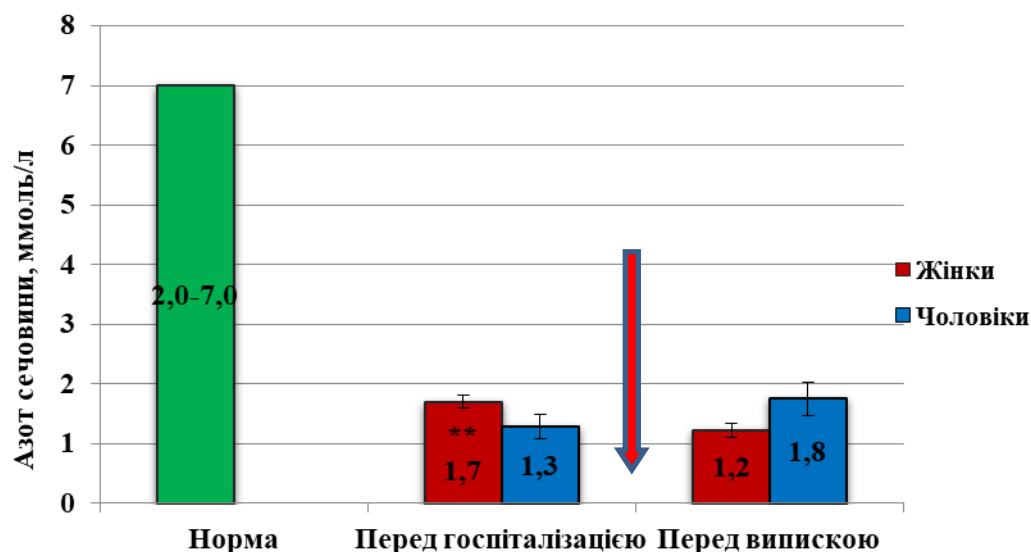


Рис. 3.21. Значення азоту сечовини в крові чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ (стрілкою вниз показано значення нище норми)

\*\* - статистично достовірна різниця між значеннями досліджуваного показника до та після лікування в межах статевої групи,  $p \leq 0,05$ .

Таким чином, аналіз біохімічних показників крові в осіб із COVID-19 до лікування в стаціонарі та після показав, що більш реактивними на збудник Sars-COVID-19 були особи жіночої статі, проте більш повільне відновлення біохімічних показників відмічено в осіб чоловічої статі.

### 3.3. Аналіз основних показників сечі чоловіків та жінок хворих на COVID-19

Щільність сечі показує здатність нирок до концентрування і розведення сечі, що істотно залежить від обсягу споживаної рідини. Аналіз досліджуваного показника виявив, що незалежно від групи досліджуваних осіб значення зазначеного показника в межах норми. Проте, в результаті тривалого лікування у чоловіків хворих на COVID-19 відмічено зниження досліджуваного показника. В осіб жіночої

статі з COVID-19 питома вага сечі до лікування становила –  $1,022 \pm 0,002$  г/мл, після лікування значення дещо збільшилися та становили –  $1,025 \pm 0,001$  г/мл (рис. 3.22). В осіб чоловічої статі показник щільності сечі до лікування становив –  $1,028 \pm 0,002$  г/мл, після лікування значення становили –  $1,023 \pm 0,002$  г/мл (рис. 3.22). Проте, статистично достовірної різниці між значеннями щільності сечі в чоловіків та жінок із COVID-19 не виявлено.

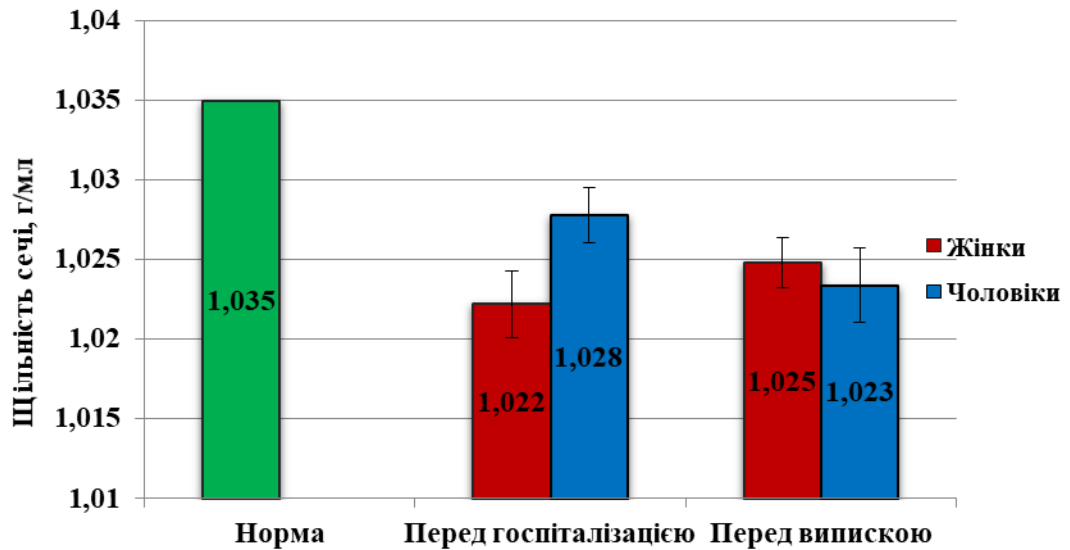


Рис. 3.22. Значення щільності сечі чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ

Щільність сечі – це показник балансу лугів і кислот. Аналіз досліджуваного показника виявив, що незалежно від групи досліджуваних осіб значення зазначеного показника в межах норми. В осіб жіночої статі з COVID-19 рН сечі до лікування становила –  $6,0 \pm 0,3$ , після лікування значення дещо знизилися та становили –  $5,5 \pm 0,3$  (рис. 3.23). В осіб чоловічої статі показник рН сечі до лікування становив –  $5,8 \pm 0,2$ , після лікування значення становили –  $5,7 \pm 0,2$  (рис. 3.23). Проте, статистично достовірної різниці між значеннями рН сечі в чоловіків та жінок із COVID-19 не виявлено.

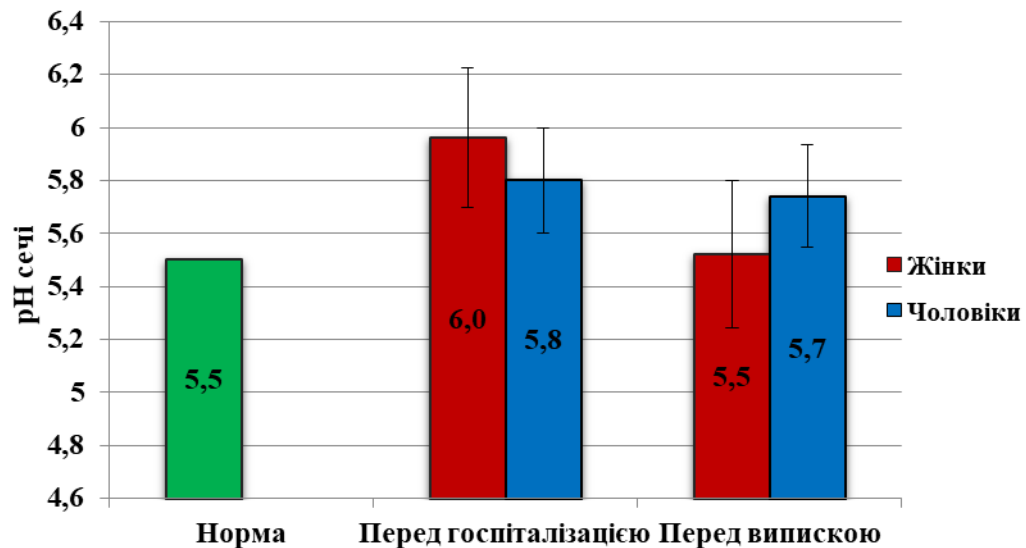


Рис. 3.22. Значення щільності сечі чоловіків та жінок із COVID-19 до та після лікування в стаціонарі ЦРЛ

Таким чином, аналіз показників сечі в пацієнтів з COVID-19 не виявив достовірних змін в значеннях рН та щільності до початку лікування та після у відділенні ЦРЛ.

Хоча є безліч публікацій про особливості перебігу COVID-19 інфекції в різних групах залежно від віку, соматичних проявів, впливу на різні системи та органи, лише незначна кількість робіт [16, 36] присвячена саме аналізу змін у гематологічних показниках та їхньої прогностичної цінності. Виявлений факт можна пояснити ускладненим аналізом, оскільки досліджувалися досить різномірні групи пацієнтів, які під час пандемії отримували різні протоколи лікування, що суттєво ускладнює проведення ретроспективного та регресійного аналізу з неможливістю подальшого коректного порівняння. Тим не менш, тривалість пандемії більше 1 року все ж таки дозволила виявити певні закономірності та зміни в ЗАК у пацієнтів з COVID-19 інфекцією, що має суттєву прогностичну цінність.

Однією з перших прогностичних ознак у пацієнтів з COVID-19 була встановлена тромбоцитопенія, що пов'язується зі збільшенням споживання тромбоцитів разом із

відповідним збільшенням вироблення тромбоцитів, при цьому ступінь тромбоцитопенії асоціюється з підвищеним рівнем смертності [27]. Було встановлено, що кількість тромбоцитів збільшується у критично хворих пацієнтів (середнє значення  $205,96 \times 10^9$ ), тоді як у групі пацієнтів інвазивної вентиляції порівняно з іншими групами їхня кількість була нижчою (середній рівень =  $185,67 \times 10^9$ ). Було зроблено висновок, що у більшості хворих на COVID-19 значно зростає кількість лейкоцитів зі збільшенням тяжкості захворювання, а кількість лімфоцитів зменшується. Також зроблено припущення про існування суттєвої залежності між рівнем тромбоцитів, гемоглобіном та ступенем тяжкості захворювання, проте вони потребують подальшого уточнення.

В результаті проведеного нами аналізу показників крові виявлено, що у пацієнтів відмічено зниження кількості тромбоцитів до початку лікування, проте загальногрупові значення не були меншими за нижню межу норми. Результати наших досліджень підтверджують дані інших вчених, що у пацієнтів із середнім рівнем тяжкості хвороби кількість тромбоцитів у крові не є критичною. Однак слід зазначити, що в осіб чоловічої статі значення загальних клінічних показників крові внаслідок тривалого перебігу хвороби та введення лікувальної терапії призводить до більш виражених змін у системі крові та очевидно більш тривалого періоду відновлення після хвороби.

Змін у системі виділення за показниками сечі не виявлено як до початку лікування, так і перед випискою.

Аналіз біохімічних показників крові пацієнтів з інфекцією COVID-19 демонструє підвищення часу рекальцифікації та зменшення показників загального білка, холестерину та азоту сечовини у крові. Отримані дані свідчать про зміни в цитолітичних процесах та вплив інфекції COVID-19 на обмін білків та жирів. Протягом лікування зрушені показники частково відновлювалися, але до кінця лікування не досягали фізіологічно нормальних значень. Під час дослідження системи гемостазу до початку та після лікування хворих на пневмонію з підтвердженим діагнозом COVID-19 достовірних змін не спостерігалось.

В даний час продовжується збір даних та продовжується аналіз змін у гематологічних показниках, зокрема у пацієнтів з COVID-19 інфекцією під час вступу, порівняно з контролем, підтверджується значне зниження рівня лейкоцитів, лімфоцитів, еозинофілів, нейтрофілів, базофілів та тромбоцитів [26]. Однак, на жаль, сьогодні відсутні узагальнюючі дослідження, присвячені змінам ЗАК у пацієнтів з COVID-19 в українській популяції, що не дає можливості укласти особливості змін показників крові в цій групі хворих та визначити регіональні відмінності, які, швидше за все, мають місце. У поодиноких публікаціях [27] відзначають наявність лімфопенії при нормальній кількості лейкоцитів. Враховуючи результати наших досліджень до найбільш значущих лабораторних показників ЗАК для діагностики та моніторингу захворювання на пневмонію середньої тяжкості з підтвердженим діагнозом COVID-19 є вміст гемоглобіну, ШОЕ, кількість лейкоцитів та ширина розподілу тромбоцитів у крові, а серед біохімічних. , холестерин та азот сечовини.

## ВИСНОВКИ

1. До найбільш значущих лабораторних показників ЗАК для діагностики та моніторингу захворювання на пневмонію середньої тяжкості з підтвердженим діагнозом COVID-19 належать: вміст гемоглобіну, ШОЕ, кількість лейкоцитів та ширина розподілу тромбоцитів в крові.
2. Дослідження біохімічних показників крові пацієнтів демонструє підвищення часу рекальцифікації та зменшення показників загального білка, холестерину та азоту сечовини в крові.
3. Аналіз клініко-біохімічних показників крові в осіб із COVID-19 до лікування в стаціонарі та після показав, що більш реактивними на збудник Sars-COV-19 були особи жіночої статі, проте більш повільне відновлення гематологічних показників відмічено в осіб чоловічої статі.
4. Змін в системі виділення за показниками сечі не виявлено, як до початку лікування, так і перед випискою.



## СПИСОК ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бондар П. М., Михальчишин Г. П. Актуальні питання діагностики та лікування цукрового діабету. *Журнал сучасного лікаря. Мистецтво лікування*. 2003. № 1. С. 51-55.
2. Губський Ю. І. Біологічна хімія: Підручник. Київ-Тернопіль: Укрмедкнига. 2000. 508с.
3. Гуніна Л. М. Коронавірусна інфекція: інформативність та своєчасність алгоритму лабораторної діагностики у спортсменів. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022. Том 7. № 6 (40). 188-198.
4. Качинська Тетяна. Лабораторний практикум з курсу «Доклінічна діагностика біологічних систем». Луцьк, 2021. 90 с. [електронне видання]
5. Комісаренко С. В. Полювання вчених на коронавірус SARS-CoV-2, що викликає COVID-19: наукові стратегії подолання пандемії. *Вісн. НАН України*. 2020. № 8. 29–71.
6. Лисенко Д. А., Андрушко І. І., Гунько І. П. Гематологічні показники периферичної крові як фактори прогнозу у пацієнтів з COVID-19 (огляд літератури). *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2021. Т. 25. №1. С. 175-180. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-31
7. Ляшук П. М. Клінічна ендокринологія. Чернівці : Медуніверситет. 2006. С. 28-44.
8. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ від 28 березня 2020 року № 722 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 09 квітня 2020 року № 827 та від 23.04.2020 № 953): Стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)». <https://dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-COVID-19/>].
9. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова,

заснована на доказах. Ю. І. Фещенко та ін. Київ : Національна академія медичних наук України, 2019. 94 с. URL : [http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/Pneumonia\\_guidelines\\_2019\\_\[rev29\].pdf](http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/Pneumonia_guidelines_2019_[rev29].pdf)

10. Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19) : наказ МОЗ України від 28.03.2020 № 722. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0722282-20#Text>

11. Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» : наказ МОЗ України від 11.11.2020 № 2583. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2583282-20#Text>

12. Рекалова О. М. COVID-19 - нова вірусна інфекція: патогенез, діагностика, лікування. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. № 2 (41). 2020. С. 7-19.

13. Широбоков В. П., Понятовський В. А. Коронавірусні інфекції у людини. *Інфекційні хвороби*. 2020. 2(100). С. 31-40. DOI 10.11603/1681-2727.2020.2.11284

14. Agarwala S. R., Vijayvargiya M., Pandey P. Avascular necrosis as a part of 'long COVID-19'. *BMJ Case Rep*. 2021. 14(7):e242101. doi: 10.1136/bcr-2021-242101

15. Agbuduwe C., Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *European Journal of Haematology*. 2020. 105(5), 540-546. <https://doi.org/10.1111/ejh.13491>

16. Basina B. O., Matykina N. N., Turchin M. O. Негоспітальна пневмонія на тлі коронавірусної хвороби: принципи діагностики й визначення факторів ризику обтяження патологічного процесу [Nosocomial pneumonia on the background of coronavirus disease: principles of diagnosis and determination of risk factors for the burden of the pathological process]. *Медичні перспективи – Medical Perspectives*, 2020. 25(3). 50-61. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30349-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30349-0)

17. Batur A., Kılınçer A., Ateş F., Demir N. A., Ergün R. Evaluation of systemic involvement of Coronavirus disease 2019 through spleen; size and texture analysis. *Turk. J. Med. Sci*. 2021. Vol. 51. № 3. pp. 972–980. doi: 10.3906/sag-2009-270

18. Casa C. G., Catala A., Hernandez G. C., et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases // *Br. J. Dermatol.* 2020. doi: 10.1111/bjd.19163
19. Chan J. F., Yuan S., Kok K. H., To K. K., Chu H., Yang J., Xing F., Liu J., Yip C. C. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020 . pii: S0140-736(20)30154-9. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30154-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30154-9/fulltext)
20. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 395(10223). 507-513. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)
21. Chen T., Wu D., Chen H. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020. Vol. 368. 14 p. doi: 10.1136/bmj.m1091
22. Chen Y., Li L. SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet Infect Dis.* 2020. pii: S1473-3099(20)30235-8. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30235-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30235-8/fulltext)
23. Cheung K. S., Hung I. F., Chan P. P. et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterol.* 2020. pii: S0016-5085(20)30448-0. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
24. Corman V. M., Lienau J., Witzentrath M. Coronaviruses as the cause of respiratory infections. *Internist (Berl.).* 2019. Vol. 60. P. 1136-1145.
25. Coster D., Wasserman A., Fisher E., Rogowski O., Zeltser D., Shapira I., Bernstein D., Meilik A., Raykhshtat E., Halpern P., Berliner S., Tsarfaty S.S., Shamir R. Using the kinetics of C-reactive protein response to improve the differential diagnosis

between acute bacterial and viral infections. *Infection*. 2020. № 48. pp. 241–248. doi: 10.1007/s15010-019-01383-6

26. Djakpo D. K., Wang Z., Zhang R., Chen X., Chen P., Antoine M. Blood routine test in mild and common 2019 coronavirus (COVID-19) patients. *Bioscience Reports*, 2020. 40(8). <https://doi.org/10.1042/BSR20200817>

27. Duda O. K., Vega A. R., Boyko V. O., Pechinka A. M., Kotsyubailo L. P. Клінічні особливості COVID-19 у дорослих [Clinical features of COVID-19 in adults]. *Здоров'я суспільства - Health of Society*, 2020. 9(1), 19-23. <https://doi.org/10.22141/2306-2436.9.1.2020.205208>

28. Fang Y., Zhang H., Xie J. et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020. P. 200432. doi: 10.1148/radiol.2020200432

29. Gao Y., Yuan Y., Li T.T., Wang W.X., Li Y.X., Li A. Evaluation the auxiliary diagnosis value of antibodies assays for detection of novel coronavirus (SARSCov-2) causing an outbreak of pneumonia (COVID-19). 2020. 03.26.20042044,

30. Gasparyan A. Y., Ayvazyan L., Mukanova U., Yessirkepov M., Kitas G. D. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Annals of laboratory medicine*. 2019. 39(4), 345. doi: 10.3343/alm.2019.39.4.345

31. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F. et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin. Infect. Dis.* 2020. pii: ciaa330. doi: 10.1093/cid/ciaa330

32. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecaloral transmission. *Gastroenterology*. PMID 32142785 doi:10.1053/j.gastro.2020.02.054

33. Halstead S. B., Akkina R. COVID-19 and SARS Coronavirus 2: Antibodies for the Immediate Rescue and Recovery Phase. *Front. Immunol.* 2020. 11. 1196. doi: 10.3389/fimmu.2020.01196

34. <https://www.unian.net/world/10926212-koronavirus>

35. Imai Y., Kuba K., Ohto-Nakanishi T., Penninger J.M. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) in Disease Pathogenesis. *Circulation Journal*. 2010. Vol. 74. March. 165-159.
36. Kellam P., Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *J. Gen. Virol.* 2020. 101(8). 791-797. doi:10.1099/jgv.0.001439
37. Kim Y.-I., Kim S.-G., Kim S.-M., Kim E.-H., Park S.-J. Infection and rapid transmission of SARS-CoV-2 in ferrets. *Cell Host Microbe*. 2020. doi: 10.1016/j.chom.2020.03.023
38. Klok F. A., Kruip M. J. H. A, van derMeer N. J. M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020. pii: S0049-3848(20)30120-1. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
39. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020. Mar 30. <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2180-5>
40. Laskar P, Yallapu MM, Chauhan SC. “Tomorrow Never Dies”: Recent Advances in Diagnosis, Treatment, and Prevention Modalities against Coronavirus (COVID-19) amid Controversies. *Diseases*. 2020. 8(3). P. 30. <https://doi.org/10.3390/diseases8030030>
41. Leung T. Y. M., Chan A. Y. L., Chan E. W., Chan V. K. Y., Chui C. S. L., Cowling B. J. et al. Short- and potential longterm adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review. *Emerg Microbes Infect.* 2020. 9(1). 2190-2199. doi: 10.1080/22221751.2020.1825914
42. Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y., Shi J., Zhou M., Wu B., Yang Z., Zhang C., Yue J., Zhang Z., Renz H., Liu X., Xie J., Xie M., Zhao J. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. Vol. 146. № 1. pp. 110–118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006

43. Liao, D., Zhou, F., Luo, L., Xu, M., Wang, H., Xia, J., ... & Hu, Y. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology*, 2020. 7(9). e671-e678. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30217-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9)
44. Lin L., Lu L., Cao W., Taisheng Li. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes & Infections*. 2020. doi:10.1080/22221751.2020.1746199.
45. Lippi G., Mattiuzzi C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2020. Vol. 42. Issue 2. P. 116-117. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.03.001>
46. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020. Vol. 58/ № 7. pp. 1131–1134. doi: 10.1515/cclm-2020-0198
47. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v7>
48. Lu G, Hu Y, Wang Q, et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERSCoV and its receptor CD26. *Nature*. 2013. 500(7461). 227–231.
49. Mahase E. COVID-19: What do we know about «long COVID»? *BMJ*. 2020. 370. m2815. doi: 10.1136/bmj.m2815
50. Manne B. K., Xiang S. C., Rondina M. T. Platelet secretion in inflammatory and infectious diseases. *Platelets*. 2017. 28(2). 155-164. <https://doi.org/10.1080/09537104.2016.1240766>
51. Martinez-Outschoorn U. E., Prisco M., Ertel A. Ketones and lactate increase cancer cell “stemness,” driving recurrence, metastasis and poor clinical outcome in breast cancer: achieving personalized medicine via metabolo-genomics. *Cell. Cycle*. 2011. Vol. 10, № 8, pp. 1271–1286. doi: 10.4161/cc.10.8.15330

52. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-COVID-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>.
53. Melenotte C., Silvin A., Goubet A. G., Lahmar I., Dubuisson A., Zumla A., Zitvogel L. Immune responses during COVID-19 infection. *Oncoimmunology*. 2020. 9(1). 1807836. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1807836>
54. Merad M., Martin J. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature Reviews Immunology*. 2020. Vol. 20. P. 355-362.
55. Mesas A. E., Cavero-Redondo I., Alvarez-Bueno C., Sarria Cabrera M. A., Maffei de Andrade S., Martinez-Vizcaino V. Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *PloS one*. 2020. 15(11). e0241742. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241742>
56. Ogando N. S., Ferron F., Decroly E., Canard B., Posthuma C., Snijder E. The Curious Case of the Nidovirus Exoribonuclease: Its Role in RNA Synthesis and Replication Fidelity. *Front Microbiol*. 2019. 10:1813.
57. Onur S. T., Altın S., Sokucu S. N., Fikri B. İ., Barça T., Bolat E., Toptaş M. Could ferritin level be an indicator of COVID-19 disease mortality? *J. Med. Virol*. 2021. Vol. 93. № 3. pp. 1672–1677. doi: 10.1002/jmv.26543
58. Ortega J. T., Serrano M. L., Pujol F. H., Rangel H. R. Unrevealing sequence and structural features of novel coronavirus using in silico approaches: The main protease as molecular target. *EXCLI Journal*. 2020. 19. 400-409.
59. Parks J., Smith J. How to discover antiviral drugs quickly. *New England Journal of Medicine*. 2020. P. 1-4. DOI: 10.1056/NEJMcibr2007042

60. Qu R., Ling Y., Zhang Y. H., Wei L. Y., Chen X., Li X. M., Wang, Q. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of Medical Virology*. 2020. 92(9). 1533-1541. <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>
61. Ramasamy S., Subbian S. Critical determinants of cytokine storm and type I interferon response in COVID-19 pathogenesis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2021. Vol. 34. № 3. e00299-20. doi: 10.1128/CMR.00299-20
62. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S. et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 // *N. Engl. J. Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2009191
63. Wang G., Wu C., Zhang Q., Wu F., Yu B., Lv J., Li Y., Li T., Zhang S., Wu C., Wu G., Zhong Y. C reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation. *Open Forum Infect. Dis.* 2020. Vol. 7, № 5: ofaa153. doi: 10.1093/
64. Wang M., Wu Q., Xu W. Clinical diagnosis of 8274 samples with 2019-novel coronavirus in Wuhan. doi:10.1101/2020.02.12.20022327v1.full.pdf
65. Wang H., Xing Y., Yao X., Li Y., Huang J., Tang J., Xiao, J. Retrospective study of clinical features of COVID-19 in inpatients and their association with disease severity. *Medical Science Monitor. International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2020. 26. e927674-1. doi:10.12659/MSM.927674
66. WHO coronavirus disease (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://COVID19.who.int/table>
67. World Health Organization. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-COVID-19>
68. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. - 2020. <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
69. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 May 2020. 2020.



<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-directorgeneral-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19-11-may-2020>

70. Wrapp D, Wang N, Corbett K, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020. 367(6483). 1260–1263.

71. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648.

72. Xu X., Chang X. N., Pan H. X., Su H., Huang B., Yang M., Luo D. J., Weng M. X., Ma L., Nie X. Pathological changes of the spleen in ten patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) by postmortem needle autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020. Vol. 49. № 6. pp. 576–582. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278

73. Xu Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8. Issue 4. P. 420-422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)

74. Xu K., Zhou M., Yang D., Ling Y., Liu K., Bai T., Li, J. Application of ordinal logistic regression analysis to identify the determinants of illness severity of COVID-19 in China. *Epidemiology and Infection*. 2020. 148. E146. doi: 10.1017/S0950268820001533

75. Yang X., Yang Q., Wang Y., Wu Y., Xu J., Yu Y., Shang Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. 18(6). 1469-1472. doi: 10.1111/JTH.14848

76. Zhang T., Chen H., Liang S., Chen D., Zheng C., Zeng C., Zhang H., Liu Z. A non-invasive laboratory panel as a diagnostic and prognostic biomarker for thrombotic microangiopathy: development and application in a Chinese cohort study. *PLoS One*. 2014. Vol. 9. № 11. e111992. doi: 10.1371/journal.pone.0111992

77. Zhao J., Yuan Q., Wang H. et al. Antibody Responses to SARSCoV-2 in Patients of Novel Coronavirus Disease 2019. *SSRN Electron. J*. 2020. Vol. 1. P. 22. doi:10.2139/ssrn.3546052

78. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020. Vol. 395.P. 1054-1062. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30009-4
79. Zhu N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
80. Zou L., Ruan F., Huang M. et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 1177-1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737