

УДК: 616.9-036.21/.22]:616-071  
DOI: 10.62151/2786-9288.2.3.2024.03

Г.Л. Ющук<sup>1, 2</sup>, О.В. Коржик<sup>1</sup>, В.С. Пикалюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Волинський національний університет імені Лесі Українки

<sup>2</sup>КП «Волинська обласна інфекційна лікарня» Волинської обласної ради

Луцьк, Україна

### ПРОГНОЗУВАННЯ СТАНУ КРИТИЧНИХ ХВОРИХ ПРИ ІНФІКУВАННІ SARS-CoV-2 (ЛАБОРАТОРНИЙ АСПЕКТ)

#### Резюме

**Вступ.** Визначення комплексних гематологічних предикторів є важливим для прогнозування можливості настання різних форм (летальність проти одужання) перебігу коронавірусної хвороби 19.

**Метою дослідження** було: встановити потенційні гематологічні маркери для прогнозування перебігу COVID-19 (летальність, одужання) у пацієнтів із тяжкою формою захворювання.

**Методи дослідження.** Були проаналізовані демографічні дані, врахування наявності супутніх захворювань та параметри крові у хворих із COVID-19. Усіх критичних ушпиталених із COVID-19 поділили на дві дослідницькі групи: померлі (група 1) та одужалі із тяжким перебігом хвороби (група 0). Проводили клініко-лабораторні гематоцитологічні, біохімічні та гемостазиологічні дослідження крові.

**Результати й обговорення.** Для прогностичної стратифікації настання летального результату перебігу хвороби у критичних пацієнтів встановлено відмінну діагностичну точність ряду гематологічних індексів, а саме співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів ( $NLR > 5,57$  ум.од.), системний імунзапальний індекс ( $SII > 1914$  ум.од.), крім того визначення активності ферментів ( $СРК > 137$  Од/л) та оцінка параметрів гемостазу ( $D$ -димер  $> 243$  мг/дл;  $SFC > 6,5$  (мг/100 мл).

**Висновки.** Конкретизація загальноклінічних, біохімічних та гемостазиологічних показників крові та їх значення, що встановлені у цій роботі, можуть використовуватися клініцистами для прогнозування ризиків та допоможуть оптимізувати розподіл обмежених людських і технічних ресурсів.

**Ключові слова:** COVID-19, лабораторна діагностика, параметри крові, важкий перебіг захворювання, летальність, одужання.

---

**ВСТУП.** Коронавірусна хвороба 19 (COVID-19), викликана важким гострим респіраторним синдромом, коронавірусом 2 (SARS-CoV-2), виникла в Ухані, Китай, у 2020 році та швидко переросла до рівня пандемії. Вірусом SARS-CoV-2 інфікувалися приблизно шістсот п'ятдесят два мільйони людей і понад шість мільйонів осіб померли [1]. Пандемія значно вплинула на соціально-економічний розвиток країн через необхідні заходи ізоляції населення, соціальне дистанціювання та обмеження на подорожі. Велика кількість хворих на COVID-19

також створила значний тягар на систему охорони здоров'я кожної країни світу, людські і матеріальні ресурси [2].

На сьогоднішній день все ще залишається актуальним проблематика визначення усіх факторів ризику, пов'язаних із COVID-19, що неабияк важливо в контексті прогнозування перебігу захворювання та ефективного лікування пацієнтів. З початку пандемії було проведено цілеспрямовані дослідження для з'ясування факторів ризику, що обумовлюють сприйнятливність до вірусів і важку форму перебігу

захворювання [3]. На сьогодні численні популяційні дослідження уже виявили деякі чинники, пов'язані з тяжчим перебігом захворювання після інфікування SARS-CoV-2, а саме стать, раса та етнічна приналежність, вік, ожиріння та наявні супутні патології [4-13]. Останніми роками зусилля ряду науковців були спрямовані на дослідження зв'язку між групою крові та COVID-19. Багато досліджень показують, що група крові А може спричинити підвищену сприйнятливість до інфікування SARS-CoV-2. Ray et al., Barnkob et al. [14-15] виявили, що люди з групою крові О мали меншу ймовірність зараження SARS-CoV-2, порівняно з іншими групами крові. У резус-негативних людей також рідше діагностували корона вірусну хворобу. Хоча варто відмітити що в науковій літературі все ще відбувається полеміка щодо доцільності і правомірності врахування групи крові як частини моделі стратифікації пацієнтів за формами перебігу COVID-19.

Імунний статус організму та важка запальна реакція є основними факторами, які визначають прогресування та результат перебігу COVID-19 [16]. Коли вірус SARS-CoV-2 проникає в клітини господаря та зв'язується з рецептором ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE-2), реплікація вірусу в цитоплазмі вивільняє значну кількість вібріонів і тим самим викликає локальне інфікування сусідніх клітин і індуковану вірусемією системну імунну відповідь [17]. Таким чином, активуються як вроджені, так і адаптивні імунні відповіді. Після інфікування SARS-CoV-2 додатково вивільняється величезна кількість цитокінів, зумовлюючи системну запальну реакцію [18]. Надлишок цитокінів стимулює імунні клітини, викликає дисрегуляцію, надмірну компенсацію відповідей господаря, що призводить до «синдрому цитокінового шторму» [19-20]. Згідно тверджень ряду науковців, мультисистемне запалення, включаючи цитокіновий шторм, може виникнути у пацієнтів із важким перебігом COVID-19. Це, у свою чергу, може збільшити

реабсорбцію азоту сечовини крові і співвідношення азот сечовини крові до креатиніну [21].

Нейтрофіли є однією із форм лейкоцитів і відіграють вирішальну роль в імунній відповіді. Нейтрофіли вивільняють активні форми кисню, викликаючи пошкодження ДНК у клітинах вірусу [22]. Однак імунна відповідь людини, спричинена вірусним інфікуванням, пов'язана, переважно, з лімфоцитами. Систематичне запалення значно знижує кількість CD4+ Т-лімфоцитів і збільшує кількість супресивних CD8+ Т-лімфоцитів шляхом значного зниження клітинного імунітету. З цієї причини запалення, викликане вірусом, також збільшує співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR). Деякі дослідження вивчали кількість лейкоцитів у пацієнтів з COVID-19 на різних клінічних стадіях. Qin et al. [23] повідомили, що кількість нейтрофілів була вищою, а кількість лімфоцитів нижчою серед пацієнтів з COVID-19 у групі з важким перебігом захворювання, порівняно з пацієнтами із легкою формою.

Таким чином, усе ще важливим для клініцистів залишається визначення не поодиноких, а комплексних гематологічних предикторів (зокрема, гематоцитологічних, біохімічних та гемостазиологічних) для прогнозування можливості настання різних форм (летальність проти одужання) перебігу COVID-19. Тому метою нашого дослідження було встановити потенційні гематологічні біомаркери прогнозування летального вислідку та одужання у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання. Проаналізовані демографічні дані, врахування наявності супутніх захворювань та параметри крові у пацієнтів із COVID-19 у Волинській області, Україна.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** У нашому дослідженні взяло участь 117 осіб жіночої та чоловічої статей віком від 46 до 96 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в комунальному підприємстві «Волинська обласна інфекційна лікарня» Волинської обласної ради у період 2020-2021 років. Усіх хворих поділили на 2

дослідницькі групи: померлі (група 1) та ті, хто вижив із тяжким перебігом хвороби (група 0). Пацієнти обох дослідницьких груп були госпіталізовані із коронавірусною хворобою у відділення інтенсивної терапії. Також обстежуваних класифікували за приналежністю до однієї із вікових категорій: зрілий вік II (чоловіки 36-60 років, жінки 35-55 років); похилий вік (чоловіки 61-74 років, жінки 56-74 років); старечий вік (чоловіки та жінки 75-90 років); довгожителі (чоловіки та жінки 90 та > років). Для визначення наявності або ж відсутності супутніх патологій у хворих на COVID-19 користувались медичною базою КП «Волинська обласна інфекційна лікарня».

Усі пацієнти надали інформовану згоду на використання та обробку їх демографічних (вік, стать) та медичних даних. Дослідження виконано відповідно до положень Гельсінської декларації та з дотриманням усіх загальноприйнятих біоетичних норм та положень.

### **Лабораторні тести.**

Діагноз COVID-19 у пацієнтів був підтверджений позитивним результатом аналізу зворотної транскриптази-полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу для зразків мазків з носа та глотки за допомогою автоматизованої системи ELITenGenius та реагентів виробництва ElitechGroup (США).

Проводили клініко-лабораторні дослідження:

- загальний аналіз крові за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора XN-350 (Sysmex, Японія) із застосуванням метода кондуктометрії з гідрофокусуванням для підрахунку еритроцитів і тромбоцитів, а також проточної цитофлуориметрії для підрахунку лейкоцитів та диференціювання лейкоцитарної формули.

- мікроскопічна оцінка фарбованих мазків периферичної крові.

- визначення активності ферментів аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази,

креатинінфосфокінази, лактату в цільній крові, кількісного визначення С-реактивного білка. Використовували автоматичний аналізатор Cobaas 111 та реагенти виробництва Roche, Швейцарія.

- оцінка параметрів гемостазу клотинговими (PI, INR, aPTT фібриногену) та імунотурбідиметричними (D-димер) методами за допомогою гемокоагулометра Bioksel 3003.

На основі гематологічних параметрів розраховували індекси, які могли б більш повно охарактеризувати важкість перебігу інфекції COVID-19: індекс системного запалення (SII;  $SII = \text{кількість тромбоцитів} \times \text{кількість нейтрофілів} / \text{кількість лімфоцитів}$ ), коефіцієнт нейтрофілів-лімфоцитів (NLR;  $NLR = \text{абсолютна кількість нейтрофілів} / \text{абсолютна кількість лімфоцитів}$ ).

**Статистична обробка отриманих результатів.** Значення площі під ROC-кривою (AUC – area under the curve) інтерпретували в показниках діагностичної прогностичної точності: 0,9–1,0 – відмінна, 0,8–0,9 – дуже добра, 0,7–0,8 – добра, 0,6–0,7 – середня, 0,5–0,6 – незадовільна; значення 0,5 відповідає непридатності моделі. Точку відсікання (COV – cut-off value) розраховували за методом Йодена. Усі встановлені відмінності вважали статистично достовірними при  $p < 0,05$ . Як описову статистику використовували значення середнього арифметичного (M) та похибку середнього ( $\pm m$ ) за умови нормального розподілу числових даних. Аналіз даних і створення рисунків здійснювали за допомогою статистичної програми MedCalc (версія 20.113).

### **РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.**

Аналіз популяційних відомостей дозволив встановити у понад 84 % пацієнтів із критичним перебігом COVID-19 та різними результатами захворювання (летальність, одужання) наявність в анамнезі супутніх патологій. В основному, це захворювання серцево-судинної системи, цукровий діабет та ожиріння (табл.1).

Популяційна характеристика хворих із COVID-19

Характеристики пацієнтів	Померли	Одужали, тяжкий перебіг
<b>Загальна кількість, N</b>	98	19
Жінки	49	11
Чоловіки	49	8
<b>Вік, роки M±m [Min-Max]</b>		
Жінки	71,29±1,3 [56-96]	62,18±3,16 [46-76]
Чоловіки	71,02±1.48 [49-92]	69±4,43 [56-90]
<b>Вікова категорія, %</b>		
зрілий вік II	9,18	21,05
похилий вік	53,06	57,89
старечий вік	33,67	21,05
довгожителі	4,08	-
<b>Супутні патології, %</b>		
- гіпертонічна хвороба	24,49	36,84
- ішемічна хвороба серця	3,06	5,26
- недостатність мі трального клапана	-	5,26
- ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба	16,33	-
- ішемічна хвороба серця, кардіосклероз	7,14	21,05
- гіпертонічна хвороба, дифузний кардіосклероз	1,02	-
- ішемічна хвороба серця, дифузний кардіосклероз	-	5,26
- діабет, гіпертонічна хвороба	22,45	5,26
- ожиріння	6,12	-
- ожиріння, гіпертонічна хвороба	-	5,26
- ожиріння, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба	4,08	-
- відсутня	15,31	15,79

Летальний результат перебігу коронавірусної хвороби зафіксовано із однаковим статевим розподілом та усередненим віком 71 років. Тоді як у групі одужалих, відсоток жінок є більшим, а їх вік молодший, порівняно з чоловіками.

Важливим аспектом лікування пацієнтів із коронавірусною хворобою є постійний моніторинг значень гематологічних показників з метою прогнозування та мінімізації ризиків можливості настання летального результату. ROC-аналіз проводили з урахуванням тих показників, значення яких є суттєво відмінними у групі з летальним завершенням, порівняно з такими для

одужалих пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної хвороби. Для прогнозування ризику настання несприятливого завершення перебігу хвороби (летальність), з відмінною діагностичною точністю ( $p < 0,001$ ; рис.1) нами встановлено значення точки відсікання, чутливість (Sensitivity) та специфічність (Specificity; табл. 2) для абсолютної кількості нейтрофілів ( $Neut\# > 5,5$  абс. од.), показника NLR ( $> 5,57$  ум. од.), індекса системного запалення ( $SII > 1914$  ум. од.), креатинін-фосфокінази (CPK  $> 137$  Од/л), D- димера ( $> 243$  мг/дл), та розчинних фібрин-мономерних комплексів (SFC

> 6,5 мг / 100 мл). Особливо ретельне відслідковування за змінами крові хворих потрібне у випадку важкого перебігу захворювання з метою недопущення летального вислідку.

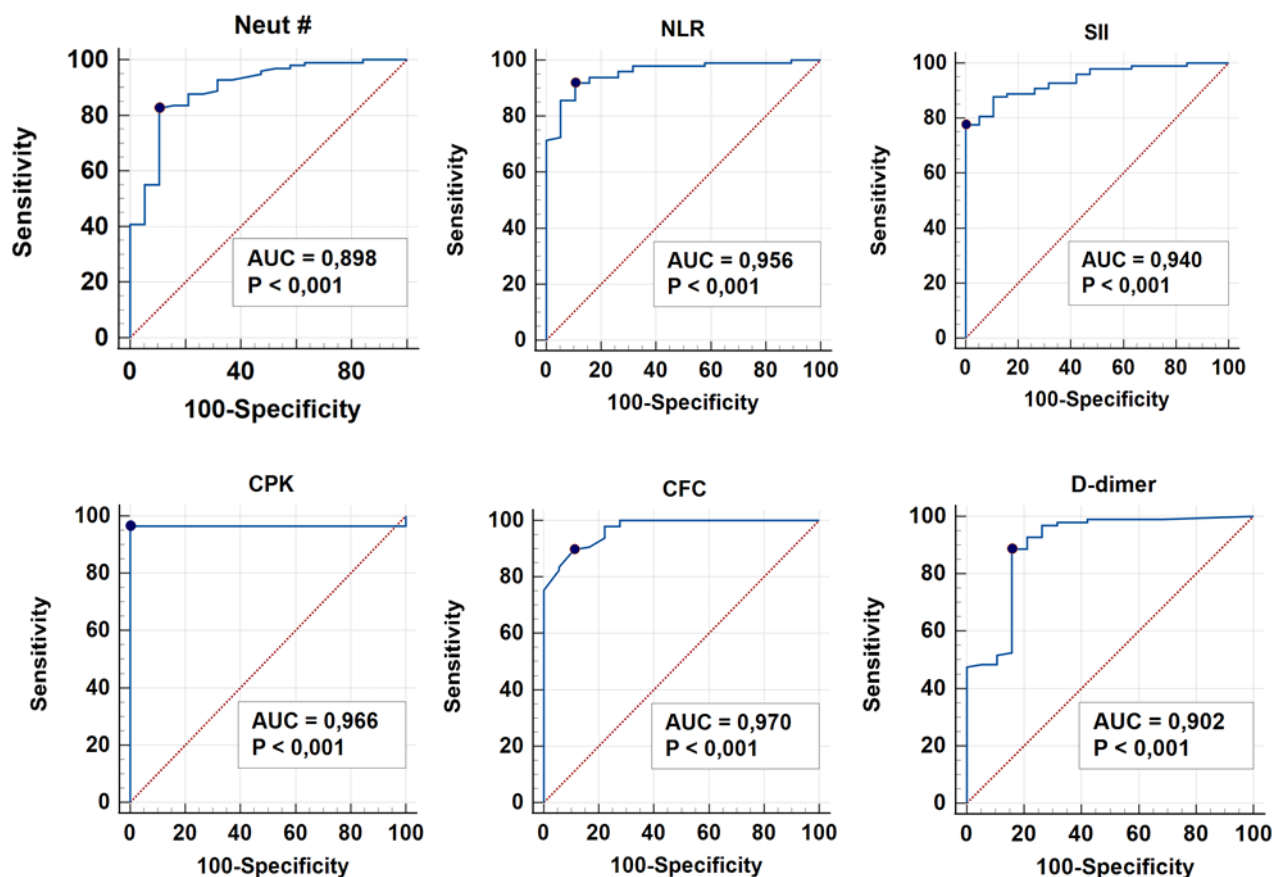


Рисунок 1. ROC-криві гематологічних показників у групах хворих з летальним результатом перебігу COVID-19 та одужалих із тяжким перебігом захворювання

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, встановлена нами конкретизація загальноклінічних, біохімічних та гемостазіологічних показників крові та їх значення можуть використовуватися клініцистами для прогнозування ризиків та допоможуть оптимізувати розподіл обмежених людських і технічних ресурсів. Встановлено відмінну діагностичну точність прогностичної стратифікації хворих на COVID-19 із летальним вислідом для Neut# (>5,5 абс. од.), NLR (>5,57 ум.од.), SII (>1914 ум.од.), CPK (>137 Од/л), D-димер (>243 мг/дл) та SFC (>6,5 мг/100 мл).

**Особистий внесок авторів.** Усі автори в однаковій мірі зробили внесок у

здійснення дослідження та підготовку остаточної версії рукопису.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують, що не мають конфлікту інтересів стосовно представленого дослідження, в тому числі фінансового, особистісного характеру, авторства чи іншого характеру, що міг би вплинути на дослідження та його результати, представлені у статті.

**Фінансування.** Дослідження проводилося без фінансової підтримки.

**Доступність даних.** Дані не можуть бути надані з причин, зазначених у заяві про доступність даних.

**Статистичні параметри аналізу ROC-кривих показників крові у хворих на COVID-19 із летальним завершенням та одужалих із тяжким перебігом хвороби**

Показники	COV	Se, %	Sp, %	+LR	95 % ДІ	- LR	95 % ДІ
Neut#	>5,5	82,65	89,47	7,85	2,11-29,22	0,19	0,12-0,31
NLR	>5,57	91,84	89,47	8,72	2,35-32,41	0,091	0,05-0,18
SII	>1914	77,55	100	-	-	0,22	0,16-0,32
СРК	>137	96,55	100	-	-	0,034	0,01-0,24
D-димер	>243	88,66	84,21	5,62	1,98-15,9	0,13	0,08-0,24
SFC	>6,5	89,69	88,89	8,07	2,18-29,87	0,12	0,06-0,21

*Примітки:* COV – значення точки відсікання (cut-off value); 95 % ДІ – 95% довірчий інтервал; Se – чутливість лабораторного тесту; Sp – специфічність лабораторного тесту; +LR – відношення позитивної ймовірності: співвідношення між ймовірністю позитивного результату тесту за наявності летальності та ймовірністю позитивного результату за відсутності летальності; –LR – відношення негативної ймовірності: співвідношення між ймовірністю негативного результату тесту за наявності летальності та ймовірністю негативного результату тесту за відсутності летальності.

**REFERENCES**

1. WHO. (2022). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 30 December 2022. <https://covid19.who.int/>
2. Chen C-H, Lin S-W, Shen C-F, Hsieh K-S, Cheng C-M. (2022). Biomarkers during COVID-19: mechanisms of change and implications for patient outcomes. *Diagnostics*, 12(2), 509. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020509>
3. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. (2020). Covid-19—navigating the uncharted. *N Engl J Med.*, 382:1268–1269. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2002387>
4. Omrani AS, Almaslamani MA, Daghfal J, et al. (2020). The first consecutive 5000 patients with Coronavirus Disease 2019 from Qatar; a nation-wide cohort study. *BMC Infect Dis*, 20,777. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05511-8>
5. Deng G, Yin M, Chen X, et al. (2020). Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Crit Care*, 24,179. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02902-w>
6. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. (2020). Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*, 369,m1985. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 382:1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
8. Khunti K, Singh AK, Pareek M, et al. (2020). Is ethnicity linked to incidence or outcomes of COVID-19? *BMJ*, 369,m1548. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1548>
9. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, et al. (2020). Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*, 23, 1416–1424. <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1774748>
10. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. (2020). Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*, 323, 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
11. Wenham C, Smith J, Morgan R, et al. (2020). COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. *Lancet*, 395(10227), 846–848. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30526-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30526-2)
12. Yancy CW. (2020). COVID-19 and African Americans. *JAMA*, 323, 1891–1892. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6548>
13. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 584(7821), 430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
14. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, et al. (2021). Association between ABO and Rh blood groups and SARS-CoV-2 infection or severe COVID-19 illness: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*, 174,308–315. <https://doi.org/10.7326/M20-4511>
15. Barnkob MB, Pottegard A, Stovring H, et al. (2020). Reduced prevalence of SARS-CoV-2 infection in ABO blood group O. *Blood Adv*, 4, 4990–4993. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002657>
16. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 8(4), 420- 422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)

17. Badulak J, Antonini MV, Stead CM, Shekerdemian L, Raman L, Paden ML, Agerstrand C, Bartlett RH, Barrett N, Combes A, et al. (2021). Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: updated 2021 guidelines from the extracorporeal life support organization. *ASAIO J*, 67, 485–495. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001422>
18. Bortolotti D, Gentili V, Rizzo S, Schiuma G, Beltrami S, Strazzabosco G, Fernandez M, Caccuri F, Caruso A, Rizzo R. (2021). TLR3 and TLR7 RNA Sensor Activation during SARS-CoV-2 Infection. *Microorganisms*, 9, 1820. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091820>
19. Tabassum T, Rahman A, Araf Y, Ullah A, Hosen M.J. (2021). Prospective selected biomarkers in COVID-19 diagnosis and treatment. *Biomark. Med*, 15, 1435–1449. <https://doi.org/10.2217/bmm-2021-0038>
20. Samprathi M, Jayashree M. (2021). Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Front. Pediatr*, 8, 607647. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.607647>
21. Ok F, Erdogan O, Durmus E, Carkci S, Canik A. (2021). Predictive values of blood urea nitrogen/creatinine ratio and other routine blood parameters on disease severity and survival of COVID-19 patients. *J Med Virol*, 93, 786–793. <https://doi.org/10.1002/jmv.26300>
22. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GAP, Meijer C, Mulder NH. (2003). Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis*, 6(4), 283–287. <https://doi.org/10.1023/B:AGEN.0000029415.62384.ba>
23. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. (2020). Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, 71(15), 762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>

UDC: 616.9-036.21/.22]:616-071

DOI: 10.62151/2786-9288.2.3.2024.03

H. Yushchuk<sup>1,2</sup>, O. Korzhyk<sup>1</sup>, V. Pykaliuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lesya Ukrainka Volyn National University

<sup>2</sup>Municipal Enterprise Volyn Regional Infectious Diseases Hospital  
of the Volyn Regional Council  
Lutsk, Ukraine

### PREDICTION OF THE STATE OF CRITICAL PATIENTS WITH SARS-CoV-2 INFECTION (LABORATORY ASPECT)

#### Summary

**The aim of the study:** to establish potential hematological markers for predicting mortality and recovery in patients with severe disease.

**Research methods.** Demographic data, comorbidities, and blood parameters in patients with COVID-19 were analyzed. Critically ill COVID-19 patients have been divided into two research groups: those who recovered from a severe course of the disease (group 0) and deceased (group 1).

**Results and Conclusions.** Clinical and laboratory hematocytological, biochemical, and hemostasis blood tests have been carried out. Diagnostic accuracy of several hematological indices has been established for prognostic stratification of the fatal outcome of the disease course in critical patients, namely the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR > 5.57), the systemic immune-inflammation index (SII > 1914), enzyme activity determination (SPK > 137) and hemostasis parameters evaluation (D-dimer > 243; SFC > 6.5).

**Key words:** COVID-19, laboratory diagnostics, blood parameters, severe course, lethality, recovery.

Е-пошта для листувань: [annayushchuk2010@gmail.com](mailto:annayushchuk2010@gmail.com) Ющук Ганна Львівна

ORCID IDs авторів:

Ющук Г. Л. <https://orcid.org/0000-0001-8108-8216>

Коржик О.В. <https://orcid.org/0000-0002-2526-8877>

Пикалюк В.С. <https://orcid.org/0000-0003-2616-5332>