

Волинський національний університет імені Лесі Українки

Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ЮЩУК ГАННА ЛЬВІВНА**

УДК 616.9-036.21/.22(043.5)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОСОБЛИВОСТІ ЛАБОРАТОРНОГО СТАТУСУ ХВОРИХ  
НА COVID-19 ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ ТА СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ**

Спеціальність 091 Біологія

Галузь знань 09 Біологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ Г. Л. Ющук

Наукові керівники: Пикалюк Василь Степанович,  
доктор медичних наук, професор,  
Шевчук Тетяна Яківна,  
кандидат біологічних наук, доцент

Луцьк – 2024

## АНОТАЦІЯ

*Ющук Г. Л.* Особливості лабораторного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку та супутньої патології. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія. – Волинський національний університет імені Лесі Українки МОН України, Луцьк, 2024.

COVID-19 – гостре інфекційне захворювання, спричинене вірусом SARS-CoV-2. Перважна більшість пацієнтів мають клінічні симптоми. Хворі на COVID-19 поділяються залежно від перебігу захворювання та симптоматики на легкі, середньої тяжкості, тяжкі та критичні. Основними критеріями поділу пацієнтів є рівень ураження легень і вираженість запального процесу [234]. Тому саме розвиток пневмонії при COVID-19 є поширеною причиною ушпиталення та високого відсотка смертності. Використання комп'ютерної томографії (КТ) відіграє ключову роль у визначенні наявності та тяжкості пневмонії у пацієнтів із COVID-19 [1; 178]. На сьогодні комп'ютерна томографія доступна не у всіх відділеннях невідкладної допомоги [47]. Крім того, приміщення КТ є зоною високого ризику нозокоміальної передачі COVID-19 [75]. Тому існує потреба у швидких, дешевих і загальнодоступних гематологічних біомаркерах для спрощення процесу своєчасної діагностики та ефективного лікування пацієнтів на COVID-19.

Метою дисертаційної роботи було дослідити особливості лабораторного статусу у хворих на COVID-19 залежно від віку, статі, наявних супутніх патологій та розробити прогностичну модель стратифікації перебігу коронавірусного захворювання у пацієнтів. Відповідно до мети дослідження сформульовано такі завдання:

- 1) проаналізувати вікові й статеві популяційні характеристики хворих на коронавірусну інфекцію;

2) дослідити лабораторні показники крові у хворих на COVID-19 з урахуванням статевої приналежності;

3) встановити особливості лабораторних показників крові у хворих на коронавірусну інфекцію залежно від віку та супутніх патологій;

4) з'ясувати результати гематологічних, біохімічних та гемостазиологічних показників крові у хворих на коронавірусну інфекцію різного ступеня тяжкості перебігу;

5) вивчити особливості лабораторних показників крові в ушпиталених пацієнтів із підтвердженим COVID-19 та їх значення для прогнозування перебігу захворювання;

6) на основі логістичного регресійного аналізу початкових гематологічних показників крові побудувати прогностичну модель імовірного клінічного перебігу COVID-19 для диференціювання подальшої терапії коронавірусних хворих.

З-поміж хворих на COVID-19 із летальним завершенням перебігу інфекції превалювали пацієнти похилого та старечого віку. Серед одужалих переважали хворі середнього та похилого віку жіночої статі. Встановлено більший відсоток одужалих жінок порівняно з чоловіками. Основними супутніми патологіями в ушпиталених пацієнтів із коронавірусною інфекцією були захворювання серцево-судинної системи (гіпертонічна та ішемічна хвороби серця, кардіо- та склероз аорти, недостатність мітрального клапана), метаболічні дисфункції (ожиріння, цукровий діабет), захворювання дихальної (пневмонія) та нервової (деменція) систем. У 85% хворих на COVID-19 із летальним завершенням інфекції зафіксовано наявність супутньої патології, з них у 62,32% обстежуваних в анамнезі виявлено декілька супутніх захворювань. У групі одужалих встановлено менший відсоток осіб із декількома супутніми патологіями (17,27%). Таким чином, підвищені ризики тяжкого перебігу COVID-19 і його летального завершення були пов'язані з чоловічою статтю, похилим і старечим віком, наявністю декількох супутніх патологій.

Для лабораторних показників хворих на коронавірусну інфекцію характерні лейкоцитоз, нейтрофілія та підвищений NLR. Вищі значення лейкоцитів, нейтрофілів (Neut#, Neut%) та NLR превалювали у групі пацієнтів без супутніх патологій. Така особливість, імовірно, може бути пояснена більшими реактивними потенціями імунної системи таких осіб у відповідь на проникнення в організм вірусу SARS-CoV-2.

У хворих на COVID-19 встановлено збільшення з віком (від молодого до старечого) абсолютних значень D-димеру, розрахункового індексу D-димер/фібриноген (від похилого до старечого віку), а також концентрації сечовини (від молодого до старечого). Обстежувані молодого віку мають нижчі показники лактату й лактатдегідрогенази.

У хворих із летальним завершенням перебігу COVID-19 лабораторно діагностована лімфопенія, лейкоцитоз й нейтрофілія, тромбоцитопенія, збільшення IG# та інтегральних індексів (NLR, d-NLR, IGLR×100, SII), підвищення біохімічних показників (аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази, креатинінфосфокінази, сечовини, креатиніну, глюкози, лактату та рівня С-реактивного білка) та значень гемостазу (D-димера, фібриногену, D-димера/фібриногену, міжнародного нормалізованого відношення, активованого часткового тромбoplastинового часу, розчинних фібрин-мономерних комплексів). Відмінну діагностичну точність для прогностичного диференціювання методом ROC-аналізу можливих результатів завершення перебігу COVID-19 (летальність – одужання) зафіксовано для нейтрофілів (>5,8 абс. од.), NLR(>7,36 ум. од.), SII (>1407 ум. од.), креатинінфосфокінази (>165 Од/л), D-димер (>234 мг/дл), розчинних фібрин-мономерних комплексів (>4,2 мг/100 мл). Добру діагностичну точність – для лімфоцитів (≤0,8 абс. од.), IGLR×100 (>3,79 ум. од.), С-реактивного білка (>44,5 мг/л), сечовини (>6,29 ммоль/л) та D-димер/фібриноген (>40,6 ум. од.). У пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, порівняно з легким, зафіксовано більшу кількість паличкоядерних нейтрофілів та розчинних фібрин-мономерних комплексів, меншу

концентрацію тромбоцитів та рівня d-NLR. Ризик смертності (прогнозування летальність – одужання) корелює з рівнем NLR (підвищення значень показника на умовну одиницю збільшує ризик смертності для пацієнтів у 1,42 рази) та D-димер (у 1,02 рази при підвищенні значень показника на 1 мг/дл).

За результатами багатofакторного логістичного регресійного аналізу ризик настання летальності у хворих із COVID-19 (прогнозування летальність – одужання з тяжким перебігом) статистично достовірно асоціювався зі значеннями показників NLR (при підвищенні значень показника на умовну одиницю ризик зростає у 1,77 рази) та С-реактивного білка (при підвищенні значень на мг/мл ризик настання летальності збільшується у 1,02 рази). Ризик тяжкого перебігу захворювання статистично достовірно пов'язаний із кількістю паличкоядерних нейтрофілів (при збільшенні на абсолютну одиницю у 4,96 рази).

Розроблена авторська модель послідовного превентивного прогнозування перебігу коронавірусної інфекції з використанням предикторів NLR, dNLR, IGLR×100, PLR, SII. Практична апробація демонструє, що запропонована модель є ефективним методом диференціювання алгоритму терапії у хворих на COVID-19.

*Ключові слова:* COVID-19, чоловіки, жінки, вік, лабораторна діагностика, гематологічні, біохімічні, гемостазиологічні показники крові, прогнозування.

## SUMMARY

*Yushchuk H.* Features of the laboratory status of patients with COVID-19 depending on age and concomitant pathology. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy by field of study Biology (091 Biology). Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, 2024.

COVID-19 is an acute infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus. The vast majority of patients have clinical symptoms. Depending on the course of the disease and symptoms, patients with COVID-19 are classified into mild, moderate, severe, and critical. Lung damage and the severity of pneumonia are the main criteria for the classification of patients. Therefore, it is the development of pneumonia with COVID-19 that is a common cause of hospitalization and a high mortality rate. The use of computed tomography (CT) has a key role in determining the presence and severity of pneumonia in patients with COVID-19. Unfortunately, computed tomography may not be available in all emergency departments. In addition, there are areas of high risk of nosocomial transmission of COVID-19 on the premises of CT. Thus, taking into account all the above, there is a need for rapid, cheap, and widely available hematological biomarkers to simplify the process of diagnosis and timely treatment of patients with COVID-19.

The thesis aims to investigate the features of the laboratory status of patients with COVID-19 of different ages, and sexes and with the presence of concomitant pathologies and to develop a prognostic model for stratification of the course of the disease due to COVID-19 in patients. For the study, the following objectives have been formulated:

- 1) to analyze the population characteristics of those examined with coronavirus infection;
- 2) to conduct an analysis of blood laboratory parameters in patients with COVID-19, taking into account gender;
- 3) to establish the features of blood laboratory parameters in patients with a coronavirus infection depending on age and concomitant pathologies;

4) to reveal the results of hematological, biochemical, and hemostasiological indicators of blood in patients with coronavirus infection of varying severity;

5) to set up the features of laboratory blood parameters in hospitalized patients with confirmed COVID-19 and their significance for predicting the course of the disease;

6) to examine the results of hematological, biochemical, and hemostasiological indicators of blood in patients with coronavirus infection of varying severity;

5) to investigate the features of laboratory blood parameters in hospitalized patients with confirmed COVID-19 and their significance for predicting the course of the disease;

6) to create a prediction model using logistic regression analysis to foresee the course of COVID-19 based on hematological blood parameters.

Patients with COVID-19 with a fatal outcome of the infection has been characterized by older age. Among the recovered patients, middle-aged and elderly subjects predominated, and with a fatal outcome, the dominant category was the elderly and senile patients. In the group of examined female patients with COVID-19, a higher percentage of recoveries has been found, compared to men. The main accompanying pathologies in hospitalized patients with coronavirus infection were diseases of the cardiovascular system (hypertensive disease, ischemic heart disease, cardiosclerosis, sclerosis of the aorta, mitral valve insufficiency), metabolic dysfunctions (obesity, diabetes), respiratory (pneumonia) and nervous (dementia) systems. In 85% of patients with COVID-19 with a fatal infection, the presence of concomitant pathology was recorded, of which 62.32% of those examined had a history of several concomitant diseases (mainly hypertension and diabetes mellitus). A smaller percentage of people with several concomitant pathologies (17.27%) was found in the group of recovered patients. Thus, increased risks of a severe course of COVID-19 and its fatal outcome were associated with male sex, age, and several comorbidities.

Laboratory parameters of patients with coronavirus infection with concomitant pathology, as well as in patients without previously established pathological abnormalities, were characterized by leukocytosis, neutrophilia, and increased NLR. Higher values of leukocytes, neutrophils (Neut#, Neut%), and NLR were established for the group of patients without concomitant pathologies. This feature can probably be explained by the greater reactivity of the immune system of such persons in response to the penetration of the SARS-CoV-2 virus into the body

In patients with COVID-19, an increase with age (from young to senile) of D-dimer values, calculated D-dimer/fibrinogen index (from elderly to senile age), and urea concentration (from young to senile) were found. Young subjects have been characterized by lower levels of lactate and lactate dehydrogenase.

Lymphopenia, leukocytosis and neutrophilia, thrombocytopenia, increased IG# and integral indices (NLR, d-NLR, IGLR×100, SII), increased biochemical indicators (aspartate transferase, lactate dehydrogenase, creatinine phosphokinase, urea, creatinine, glucose, lactate and C-reactive protein level), increase in hemostasis indicators (D-dimer, fibrinogen, D-dimer/fibrinogen, international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, soluble fibrin-monomer complexes).

Excellent diagnostic accuracy for prognostic differentiation by ROC analysis of two possible outcomes of the end of the course of COVID-19 (lethality-recovery) was recorded for neutrophils (>5.8 abs. units), NLR (>7.36), SII (>1407), creatinine phosphokinase (>165 Units/L), D-dimer (>234 µg/dL), soluble fibrin-monomer complexes (>4.2 mg/100 ml). Good diagnostic accuracy – for lymphocytes (≤0.8 abs. units), IGLR×100 (>3.79), C-reactive protein (>44.5 mg/L), urea (>6.29 mmol/L) and D-dimer/fibrinogen (>40.6)

In patients with a severe course of COVID-19, compared to mild ones, a higher number of rod-nuclear leukocytes and soluble fibrin-monomer complexes, lower platelet concentration, and d-NLR levels have been recorded.



The risk of mortality (prediction of mortality - recovery) is correlated with the level of NLR (increasing the values of the indicator by a conventional unit increases the risk for patients by 1.42 times) and D-dimer (in 1.02 times by increasing the values of the indicator by  $\mu\text{g/dL}$ ). According to the results of multivariate logistic regression analysis, the risk of mortality in patients with COVID-19 (prediction of mortality – recovery with a severe course) was statistically significantly associated with the values of the NLR indicators (when the values of the indicator increase by one conditional unit, the risk increases 1.77 times) and C- reactive protein (when values increase by  $\text{mg/ml}$ , the risk of mortality increases by 1.02 times). The risk of a severe course of the disease (prediction of severe course – mild course) is statistically significantly associated with the number of rod-nuclear leukocytes (with an absolute unit increase of 4.96 times).

The author's model of sequential forecasting of the course of the coronavirus infection using predictors NLR, dNLR, IGLR $\times$ 100, PLR, SII was developed. The testing demonstrates that the proposed model is an effective method of differentiating the therapy algorithm in patients with COVID-19.

*Key words:* COVID-19, men, women, age, laboratory diagnostics, hematological indicators, blood biochemical indicators, hemostasiological indicators, prognosis.

Список публікацій здобувача

- включені до наукометричних баз, зокрема Scopus:

1. Yushchuk A, Pykaliuk V, Korzhyk O. Hematocytological, biochemical, and hemostasis parameters' role in predicting the possibility of the various forms of the COVID-19 course in hospitalized Ukrainian patients: A cross-sectional study. *Health Sci Rep.* 2023. 6 (7). e 1403. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1403> (Здобувачка виконала весь обсяг експериментального дослідження, участь у аналізі й узагальненні отриманих результатів, написанні статті).

- включені до переліку фахових видань України:

2. Пикалюк В. С., Ющук А. Л. Особливості клініко-біохімічного та молекулярно-імунологічного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку та супутньої патології. *Нотатки сучасної біології*. 2021. №1(2). С. 34–39. <https://doi.org/10.29038/NCBio.21.2.34-39> (Здобувачка опрацювала літературні джерела, виконала весь обсяг експериментального дослідження та статистичного аналізу масивів одержаних даних, їх узагальнення, підготувала статтю до друку).

3. Пикалюк В., Ющук А., Коржик О. Особливості протікання коронавірусної інфекції COVID-19 у хворих при їх госпіталізації залежно від віку та статі. *Нотатки сучасної біології*. 2022. № 1(1). С. 74–78. <https://doi.org/10.29038/2617-4723-2022-1-1-12> (Здобувачка опрацювала літературні джерела, виконала експериментальне дослідження, безпосередня участь у проведенні статистичного аналізу масивів одержаних даних, аналізі й узагальненні отриманих результатів, написанні статті).

4. Пикалюк В., Ющук А., Коржик О. Роль загальноклінічних показників крові для прогнозування перебігу коронавірусної інфекції у хворих на COVID-19: систематичний огляд. *Нотатки сучасної біології*. 2023. № 2. С. 73–76. <https://doi.org/10.29038/NCBio.23.2-10> (Здобувачка опрацювала літературні джерела з проблематики дослідження, безпосередня участь в узагальненні інформації та у підготовці статті до друку).

- тези у збірниках міжнародних конференцій/конгресів/симпозіумів (апробація результатів дисертаційного дослідження):

5. Ющук А. Л. Особливості клініко-біохімічного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку та супутньої патології. Матеріали 83-го Всеукраїнського наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених «Медицина XXI сторіччя» (з міжнародною участю). (18-19 листопада 2021 р. м. Лиман), Лиман, 2021. С. 123. (Особистий внесок здобувачки - опрацювання літературних джерел, участь у проведенні дослідження, апробація отриманих результатів).

6. Пикалюк В. С., Ющук А. Л., Шевчук Т. Я., Бояркевич А. О. Характеристика клініко-біохімічного та молекулярно-імунологічного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку та супутньої патології. Матеріали V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології». (20-22 жовтня 2021 року м. Дніпро), Дніпро, 2021. С.116-120. *(Особистий внесок здобувачки - опрацювання літературних джерел, участь у проведенні дослідження, апробація отриманих результатів).*

7. Ющук А. Л., Коржик О. В. Особливості гематологічних показників хворих на COVID-19 із різним перебігом захворювання. *Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини* : матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнародною участю (м. Полтава, 11-12 жовтня 2022 р.). Полтава, 2022. С. 126–129. *(Особистий внесок здобувачки - опрацювання літературних джерел, участь у проведенні дослідження, апробація отриманих результатів).*

8. Ющук А. Л., Пикалюк В. С., Коржик О. В. Гематологічні предиктори ризику настання летального висліду у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. «Молода наука Волині: пріоритети та перспективи досліджень» : Матеріали XVII Міжнародної науково-практичної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених (м. Луцьк, 16–17 травня 2023 р.). Луцьк, 2023. С. 688–690. *(Особистий внесок здобувачки - опрацювання літературних джерел, участь у проведенні дослідження, апробація отриманих результатів).*

9. Ющук А. Л., Пикалюк В. С. Основні лабораторні показники ризику настання летального висліду у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. II Міжнародний морфологічний симпозіум «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» (м. Полтава, 22–23 червня 2023 р.). Полтава, 2023. С. 19. *(Особистий внесок здобувачки - опрацювання літературних джерел, участь у проведенні дослідження, апробація отриманих результатів).*

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	15
ВСТУП .....	16
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА КЛІНІЧНУ ТА ЛАБОРАТОРНУ ХАРАКТЕРИСТИКУ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ COVID-19 (Огляд літератури) .....	23
1.1. Сучасні погляди на етіологію та патогенез COVID-19 .....	23
1.1.1. Вірусологія та патогенез.....	24
1.1.2. Трансмисивність.....	27
1.1.3. Імунне ухилення .....	28
1.1.4. Епідеміологія .....	30
1.1.5. Клінічні прояви.....	30
1.1.6. Діагностика .....	31
1.2. Місце гематологічних показників для прогнозування перебігу коронавірусної інфекції .....	32
1.3. Особливості інфікування SARS-CoV-2 хворих із клінічною симптоматикою та безсимптомних.....	42
1.4. Клініко-лабораторні характеристики перебігу COVID-19 в осіб різного віку та статевої приналежності.....	46
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ (Матеріали, методи та методики) .....	52
2.1. Характеристика контингенту обстежених пацієнтів.....	52
2.2. Організація клініко-лабораторних досліджень.....	53
2.3. Статистична обробка отриманих результатів .....	54

РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ХВОРИХ НА КОРОНАВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ РІЗНОГО ВІКУ, СТАТІ ТА НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ (Результати власних досліджень) .....	57
3.1. Популяційна характеристика обстежуваних хворих на COVID-19.....	57
3.2. Особливості лабораторних показників крові у хворих на COVID-19...	62
3.2.1. Лабораторні показники хворих на COVID-19 із урахуванням статеві приналежності .....	62
3.2.2. Лабораторні показники хворих на COVID-19 із урахуванням наявності супутніх патологій.....	64
3.2.3. Лабораторні показники хворих на COVID-19 різних вікових груп	67
3.3. Порівняльний аналіз результатів гематологічних, біохімічних та гемостазиологічних показників у хворих з коронавірусною інфекцією з летальним завершенням та одужалих.....	70
3.4. Порівняльний аналіз результатів гематологічних, біохімічних та гемостазиологічних показників у хворих з коронавірусною інфекцією із летальністю та одужалих із тяжким перебігом хвороби.....	78
3.5. Порівняльний аналіз результатів гематологічних, біохімічних та гемостазиологічних показників у хворих з коронавірусною інфекцією із легким і тяжким перебігом захворювання .....	81
3.6. Побудова прогностичної моделі для передбачення тяжкого перебігу COVID-19 на основі аналізу крові .....	84
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА COVID-19 ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ, СТАТІ ТА НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ (Аналіз і узагальнення отриманих результатів).....	94
ВИСНОВКИ.....	104
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	107

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	108
ДОДАТКИ.....	135

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

VOC – варіант вірусу, що викликає занепокоєння (англ. variant of concern)

# – абсолютне значення лабораторного показника

RBC – еритроцити

Hb – гемоглобін

WBC – лейкоцити

Bands# – паличкоядерні нейтрофіли

Neut# – нейтрофіли

Lympho# – лімфоцити

Mono# – моноцити

PLT – тромбоцити

ESR – швидкість осідання еритроцитів

NLR – коефіцієнт співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів

d-NLR – похідне NLR

SII – індекс системного запалення

D-dimer – D-димер

PLR – коефіцієнт співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів

CRP – С-реактивний білок

ALT – аланінамінотрансфераза

AST – аспартатамінотрансфераза

LDH – лактатдегідрогеназа

CPK – креатинінфосфокіназа

PI – протромбіновий індекс

INR – міжнародне нормалізоване відношення

aPTT – активований частковий тромбопластиновий час

SFC – розчинні фібрин-мономерні комплекси

## ВСТУП

**Актуальність, обґрунтування вибору теми дослідження.** COVID-19 – це гостре інфекційне захворювання, спричинене вірусом SARS-CoV-2. Пандемія коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) становить велику загрозу для глобальної системи охорони здоров'я. Станом на вересень 2023 року в усьому світі було зареєстровано понад 770 мільйонів підтверджених випадків COVID-19, що призвело до понад 7 мільйонів летальних випадків [236]. Згідно з описами клінічних спостережень переважна частина пацієнтів мають виражені симптоми. Хворі на COVID-19 поділяються залежно від перебігу захворювання та симптоматики на легкі, середньої тяжкості, тяжкі та критичні. Основними критеріями класифікації пацієнтів є ураження легень і тяжкість пневмонії [234]. Саме розвиток пневмонії при COVID-19 і є причиною ушпиталення та високого відсотка смертності. Використання комп'ютерної томографії (КТ) відіграє ключову роль у визначенні наявності та тяжкості пневмонії у пацієнтів з COVID-19 [1; 178]. На сьогодні КТ доступна не у всіх відділеннях невідкладної допомоги [3; 47]. Крім того, приміщення КТ є зонами високого ризику нозокоміальної передачі COVID-19 [75]. Тому існує потреба у швидких, дешевих і загальнодоступних гематологічних біомаркерах для спрощення процесу своєчасної діагностики та ефективного лікування пацієнтів із COVID-19.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційну роботу виконано в рамках державної програми «Здоров'я нації» відповідно до плану науково-дослідних робіт Волинського національного університету імені Лесі Українки та є частиною наукового дослідження в рамках науково-дослідної теми кафедри анатомії людини «Скринінгове обстеження населення з метою ранньої діагностики захворювань» (номер державної реєстрації 0124U001951).

**Мета** дисертаційної роботи – дослідити особливості лабораторного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку, статі та наявних супутніх



патологій та розробити прогностичну модель стратифікації перебігу захворювання у пацієнтів із коронавірусною інфекцією.

Відповідно до мети дослідження сформульовано такі **завдання**:

- 1) проаналізувати вікові й статеві популяційні характеристики хворих на коронавірусну інфекцію;
- 2) дослідити лабораторні показники крові у хворих на COVID-19 з урахуванням статевої приналежності;
- 3) встановити особливості лабораторних показників крові у хворих на коронавірусну інфекцію залежно від віку та супутніх патологій;
- 4) з'ясувати результати гематологічних, біохімічних та гемостазиологічних показників крові у хворих на коронавірусну інфекцію різного ступеня тяжкості перебігу;
- 5) вивчити особливості лабораторних показників крові ушпиталених пацієнтів із підтвердженим COVID-19 та їх значення для прогнозування перебігу захворювання;
- 6) побудувати прогностичну модель передбачення перебігу COVID-19 з використанням логістичного регресійного аналізу гематологічних показників крові.

**Об'єкт дослідження:** коронавірусна хвороба (COVID-19).

**Предмет дослідження:** лабораторний статус хворих на коронавірусну інфекцію.

**Методи дослідження.** 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).

Для досягнення поставлених цілей було проведено такі лабораторні дослідження:

- загальний аналіз крові за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора XN-350 (Sysmex, Японія) із застосуванням методу

кондуктометрії з гідрофокусуванням для підрахунку еритроцитів (RBC) і тромбоцитів (PLT), а також проточної цитофлуориметрії для підрахунку лейкоцитів (WBC) та диференціювання лейкоцитарної формули;

- мікроскопічна оцінка фарбованих мазків периферичної крові;
- визначення активності ферментів (аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, лактатдегідрогенази, креатинінфосфокінази), лактату у цільній крові, кількісного визначення С-реактивного білка (CRP) виконували із застосуванням автоматичного аналізатора Cobas 111 та реагентів виробництва Roche, Швейцарія;

- оцінка параметрів гемостазу клотинговими (протромбінового індексу, міжнародного нормалізованого відношення, активованого часткового тромбoplastинового часу, фібриногену) та імунотурбідиметричними (D-димер) методами за допомогою гемокоагулометра Bioksel 3003;

- розрахунок інтегральних індексів (SII, NLR, d-NLR, PLR, D-димер, D-димер/фібриноген, IGLR $\times$ 100).

Для виявлення ступеня достовірності отриманих результатів та визначення факту і рівня впливу контрольованих факторів на результуючі ознаки використані параметричні й непараметричні статистичні критерії оцінювання, ROC- та багатофакторний логістичний регресійний аналіз.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У дисертаційній роботі вперше з'ясовано підвищені ризики тяжкого перебігу COVID-19 і його летального завершення, які пов'язані з чоловічою статтю, похилим і старечим віком і наявними супутніми патологіями.

У дисертаційній роботі вперше розглянуто та практично вирішено актуальні питання встановлення особливостей лабораторного статусу хворих на COVID-19 різного віку, статі та з присутніми супутніми патологіями й розроблено прогностичну модель для стратифікації перебігу коронавірусної інфекції у пацієнтів. У хворих на коронавірусну інфекцію тяжкість перебігу інфекції корелювала з віковими характеристиками. 3-поміж одужалих пацієнтів переважали обстежувані середнього та похилого віку; із летальним

результатом домінуюча категорія – пацієнти похилого та старечого віку. У дослідницькій групі з позитивним завершенням COVID-19 встановлено більший відсоток одужалих жіночої статі порівняно з чоловіками. Отже, підвищені ризики тяжкого перебігу COVID-19 і його летального завершення були пов'язані з чоловічою статтю, старшим віком і декількома наявними супутніми патологіями. Для лабораторних показників хворих на коронавірусну інфекцію із супутньою патологією, як і в пацієнтів без неї, характерні лейкоцитоз, нейтрофілія та підвищений NLR. Вищі значення кількості лейкоцитів, нейтрофілів (Neut#, Neut%) та NLR встановлено для групи пацієнтів без супутніх патологій. Така особливість, імовірно, може бути пояснена більшою реактивністю їхньої імунної системи у відповідь на проникнення в організм вірусу SARS-CoV-2. У хворих на COVID-19 встановлено збільшення з віком (від молодого до старечого) значень D-димеру, розрахункового індексу D-димер/фібриноген (від похилого до старечого віку), а також концентрації сечовини (від молодого до старечого). Для обстежуваних молодого віку характерні нижчі рівні лактату й лактатдегідрогенази. У групі хворих із летальним завершенням перебігу COVID-19 встановлено лімфопенію й нейтрофілію, лейкоцитоз, тромбоцитопенію, збільшення IG# та інтегральних індексів (NLR, d-NLR, IGLR×100, SII), підвищення біохімічних показників (аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази, креатинінфосфокінази, сечовини, креатиніну, глюкози, лактату та рівня С-реактивного білка), зростання значень показників гемостазу (D-димера, фібриногену, D-димера/фібриногену, міжнародного нормалізованого відношення, активованого часткового тромбoplastинового часу, розчинних фібрин-мономерних комплексів). Відмінну діагностичну точність для прогностичного диференціювання методом ROC-аналізу двох можливих результатів завершення перебігу COVID-19 (летальність – одужання) зафіксовано для нейтрофілів (>5,8 абс. од.), NLR(>7,36 ум. од.), SII (>1407 ум. од.), креатинінфосфокінази (>165 Од/л), D-димер (>234 мг/дл), розчинних

фібрин-мономерних комплексів ( $>4,2$  мг/100 мл). Добру діагностичну точність – для лімфоцитів ( $\leq 0,8$  абс. од.),  $IGLR \times 100$  ( $>3,79$  ум. од.), С-реактивного білка ( $>44,5$  мг/л), сечовини ( $>6,29$  ммоль/л) та D-димер/фібриноген ( $>40,6$  ум. од.). У пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусного захворювання зафіксовано вміст більшої кількості паличкоядерних нейтрофілів та розчинних фібрин-мономерних комплексів, меншу концентрацію тромбоцитів та рівня d-NLR. Ризик смертності (прогнозування летальність – одужання) корелює з рівнем NLR (при підвищенні значень показника на умовну одиницю зростання ризику для пацієнтів у 1,42 рази) та D-димер (у 1,02 рази при підвищенні значень показника на мг/дл). За результатами багатофакторного логістичного регресійного аналізу ризик настання летальності у хворих із COVID-19 (прогнозування летальність – одужання з тяжким перебігом) статистично достовірно асоціювався зі значеннями показників NLR (при підвищенні значень показника на умовну одиницю ризик зростає у 1,77 рази) та С-реактивного білка (при підвищенні значень на мг/мл ризик настання летальності збільшується у 1,02 рази). Ризик тяжкого перебігу захворювання (прогнозування тяжкий перебіг – легкий перебіг) статистично достовірно пов'язаний із кількістю паличкоядерних нейтрофілів (при збільшенні на абсолютну одиницю у 4,96 рази). Розроблено авторську модель превентивного прогнозування перебігу коронавірусної інфекції з використанням предикторів NLR, dNLR,  $IGLR \times 100$ , PLR, SII. Практична апробація демонструє, що запропонована модель є ефективним методом диференціювання алгоритму терапії у хворих на COVID-19.

**Практичне значення отриманих результатів.** Встановлені конкретизовані гематологічні, біохімічні та гемостазиологічні показники крові та їх значення використовуються клініцистами як прогностична стратифікація ризику пацієнтів із COVID-19 та є векторними для оптимізації розподілу обмежених людських і технічних ресурсів, а також лабораторними біомаркерами адекватного специфічного лікування хворих. Цінною для

клініцистів є створена авторська модель прогнозування тяжкості перебігу коронавірусної хвороби в ушпиталених пацієнтів, на основі значень індикаторів-предикторів NLR, dNLR, IGLR×100, PLR, SI, яка апробована в клініко-лабораторних відділеннях КП «Волинська обласна інфекційна лікарня» Волинської обласної ради та КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства» (Додаток Є-Ж)

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є самостійною науково-дослідною працею здобувача. Дисертанткою самостійно виконано інформаційний пошук та аналіз наукових джерел за темою роботи, організовано та проведено дослідження лабораторних показників крові й статистичний аналіз цифрових величин, зроблено узагальнення та інтерпретацію отриманих результатів зі створенням авторського програмного продукту для превентивного прогнозування тяжкості перебігу COVID-19. Побудовану прогностичну модель впроваджено в практику лікувальної роботи лікувальних закладів. За участю наукового керівника обрано тему та здійснено розробку методології дослідження. В опублікованих у співавторстві роботах дисертантці належать основні положення та висновки.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційного дослідження були представлені на Всеукраїнському науковому медичного конгресі студентів та молодих вчених «Медицина XXI сторіччя» (18–19 листопада 2021 р., м. Лиман), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (20–22 жовтня 2021 р., м. Дніпро), науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (11–12 жовтня 2022 р., м. Полтава), XVII Міжнародній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Молода наука Волині: пріоритети та перспективи досліджень» (16–17 травня 2023 р., м. Луцьк), II Міжнародному морфологічному симпозіумі «Новітні досягнення клінічної анатомії і

оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» (22–23 червня 2023 р., м. Полтава).

Розроблена на основі отриманих результатів дисертаційного дослідження авторська модель прогнозування форми перебігу коронавірусної хвороби успішно апробована на пацієнтах із COVID-19, які знаходились на лікуванні в КП «Волинська обласна інфекційна лікарня» Волинської обласної ради (Додаток Д-Ж).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, з них 3 – у наукових фахових виданнях України, 1 – у виданні, включеному до наукометричної бази Scopus та 5 – у матеріалах наукових конференцій.

**Структура й обсяг дисертації.** Результати дисертаційного дослідження структуровано на розділи, пункти й підпункти та викладено на 155 сторінках рукопису. У роботі представлено 15 рисунків, 14 таблиць та 8 додатків.

Вважаю своїм обов'язком висловити щире подяку людям, без сприяння та консультаційної допомоги яких дисертаційне дослідження не відбулося б: науковим керівникам – професору, доктору медичних наук Пикалюку Василю Степановичу, доценту Шевчук Тетяні Яківні, консультантам – доценту Оганесяну Миколі Андроніковичу, доценту Мамчич Тетяні Іванівні та доценту Коржик Ользі Василівні.

# РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА КЛІНІЧНУ ТА ЛАБОРАТОРНУ ХАРАКТЕРИСТИКУ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ COVID-19 (Огляд літератури)

## 1.1. Сучасні погляди на етіологію та патогенез COVID-19

Спалах коронавірусної хвороби (COVID-19) почався на початку грудня 2019 року в Ухані, Китай [16]. 30 січня Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) запровадила надзвичайний стан міжнародного значення у сфері охорони здоров'я, закликавши експертів із усього світу до співпраці задля спільного контролю стрімкого поширення COVID-19. 11 лютого 2020 року ВООЗ офіційно назвала хворобу, спричинену коронавірусом типу 2 тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2), як COVID-19. Разом з тим 11 березня 2020 року офіційно оголошено про пандемію COVID-19 [235].

Коронавірусна хвороба 2019 спричинена новим коронавірусом, який уперше було виявлено у провінції Хубей, Китай. За короткий час COVID-19 поширився на всіх континентах світу. Ця інфекція дихальних шляхів має спектр симптомів, починаючи від легких до загрозливих для життя наслідків, таких як гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) і поліорганна недостатність [57; 60; 158].

Оригінальний штам дикого типу коронавірусу 2 тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2) уперше було ідентифіковано наприкінці 2019 року в Ухані. Відтоді відбулася генетична еволюція вірусу і з'явилося кілька його варіантів. До кінця 2021 року було описано чотири варіанти SARS-CoV-2, що викликають занепокоєння (variant of concern, VOC), включаючи Альфа (B.1.1.7), Бета (B.1.351), Гамма (P.1) і Дельта (B. 1.617.2). 26 листопада 2021 року новий варіант під назвою Омікрон (B.1.1.529) було визначено п'ятим VOC. Цей новий VOC містить значну кількість мутацій білка спайку (білка S) і є дуже трансмісивним, а

також здатним уникати імунного захисту, викликаного як вакцинами, так і попередньою інфекцією [221]. Утім літературні джерела свідчать про те, що Оміврон має менш серйозні клінічні прояви [64; 200; 229]. Під час епідсезону 2023/2024 в Україні продовжуються мутації штамів COVID-19 – зараз у країні циркулює 17 субваріантів штаму Оміврон.

Оскільки нові субваріанти штаму Оміврон продовжують поширюватися світом, вчені намагаються дізнатися більше про те, як загалом діє SARS-CoV2. Вивчення історичних тенденцій поширення й структури вірусу та його штамів, а також усіх механізмів, необхідних для його виживання, може допомогти клініцистам визначити симптоми, діагностувати та лікувати хворобу. Штам Оміврон є особливо загрозливим через його швидку передачу та властивість ухилятися від імунітету, що може зробити його менш вразливим до вакцинації. Тому наш фокус уваги був спрямований на останні наявні в науковій літературі відомості щодо основної патолофізіології вірусу SARS-CoV2 [161].

### **1.1.1. Вірусологія та патогенез**

Філогенетичні дослідження показують, що варіант Оміврон, імовірно, рано відокремився від інших штамів SARS-CoV-2 [125]. Є навіть припущення, що варіант Оміврон міг деякий час еволюціонувати в осіб із ослабленим імунітетом (наприклад, пацієнтів з ВІЛ, коінфікованих SARS-CoV-2) [124]. Однак згідно з останніми дослідженнями, заснованими на аналізі несинонімічних мутацій у відкритій рамці зчитування Оміврон (ORF), молекулярний спектр мутацій перед спалахом не відповідає швидкому накопиченню мутацій у людей. Крім того, варіанти B.1.1 і коронавірус людини hCoV-229E демонструють найбільшу схожість послідовностей [100]. Ці результати переконливо підтверджують траєкторію, за якою попередник Оміврон зазнав зворотного зоонозного явища від людей до мишей під час пандемії, накопичуючи мутації [100].



Варіант Оміврон структурно не відрізняється від інших уже ідентифікованих SARS-CoV-2. Білок S залишається тримером, і кожен мономер складається із двох субодиниць (S1 і S2). Рецептор-зв'язуючий домен (RBD), який взаємодіє з рецептором ACE2, розташований у субодиниці S1 [147].

Хоча ці аспекти спільні для VOC, особливості геному Оміврон сильно відрізняються. Нещодавно дослідження всього геному та мутаційний аналіз виявили, що варіант Оміврон можна класифікувати за двома різними лініями (BA.1 і BA.2). Було проаналізовано шість геномних послідовностей BA.1 і BA.2 та порівняно з оригінальним штамом Wuhan. Відповідно до отриманих результатів було виявлено 32 загальні мутації в обох лініях, тоді як 19 мутацій були специфічними для лінії і вважалися «сигнатурними мутаціями» [140].

Більш конкретно: 21 поширена мутація та 13 сигнатурних мутацій були знайдені в лінії S-глікопротеїну BA.1 (загалом 34 мутації), тоді як 7 сигнатурних мутацій описано в лінії S-глікопротеїну BA.2 (загалом 28 мутацій) [140].

Враховуючи кодуючі та некодуючі локуси, Оміврон містить щонайменше 60 мутацій порівняно з вихідним штамом Wuhan. Багато з цих мутацій є спільними з раніше описаними VOC, тоді як інші унікальні і виявлені лише для Оміврон. Подібним чином у варіанті Omicron існує 6 делецій (у локусах 69, 70, 143, 144, 145 і 211), з яких лише одна в локусі 211 не відображається в інших VOC [217]. Вирішальні наслідки в інфекційності та імунітеті стосуються принаймні 36 мутацій у білку S; зареєстровано понад 30 амінокислотних замін, 3 делеції та 1 вставка. Примітно, що 15 із 30 амінокислотних замін знаходяться в рецептор-зв'язувальному домені (RBD) [150]. Нарешті, варіант Оміврон поділяє мутації в області розщеплення фурину з іншими VOC. Під час процесу розщеплення білка S мутації в локусах 547, 655, 679 і 681 дозволяють утворити дві субодиниці, які підвищують трансмісивність вірусу [217].

Водночас Оміврон демонструє три-чотирикратне збільшення кількості мутацій, виражених у спайковому білку, порівняно з іншими чотирма VOC [149]. Крім того, сім поширених мутацій (G142D, K417N, T478K, N501Y, D614G, H655Y та P681H) і три сигнатурні мутації лінії ВА.1 ( $\Delta$ HV69del, T95I та  $\Delta$ YU144del) перекривають альфа, бета, гамма та дельта VOC. Ці мутації, що перекриваються, раніше асоціювалися із підвищеною трансмісивністю, більш ефективним зв'язуванням вірусу, а також з ухиленням від імунної відповіді. Мутація D614G корелює із вищим вірусним навантаженням на верхні дихальні шляхи та більш молодим віком уражених пацієнтів, і її було виявлено у всіх п'яти вже ідентифікованих VOC. Крім того, варіант Оміврон має спільний N501Y, який, як вважають, збільшує афінність зв'язування між білком вірусного шипа та рецептором ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2) [45].

Нарешті, ще один важливий момент стосується шляху проникнення Оміврон, який може мати вплив на клінічні прояви та тяжкість захворювання. У той час як варіант Дельта добре реплікується в клітинах Calu-3, який має надійну експресію TMPRSS2 (трансмембранна серин-протеаза 2), варіант Оміврон погано реплікується в цій лінії клітин, демонструючи слабшу активність клітинного злиття [191]. Власне кажучи, сполука камостат, яка пригнічує шлях TMPRSS2, значно знижує подальше інфікування клітин організму лише для варіанту Дельта. Це дослідження, проведене групою науковців на чолі із Zhao та ін., підтверджує думку про те, що інфекція варіанту Оміврон не посилюється TMPRSS2, а значною мірою опосередковується ендочитним шляхом [191]. Неефективність використання TMPRSS2 може пояснити різко знижену швидкість реплікації в клітинах Calu3 і Caco2 з менш серйозною патологією легень [40].

### 1.1.2. Трансмисивність

Дані з країн із раннім поширенням Омїкрон свідчать про те, що він є більш трансмісивним, ніж варіант Дельта [118]. Зазначена особливість пояснюється генетичними аспектами Омїкрон: мутація N501Y посилює зв'язування з рецептором ACE2, особливо коли пов'язана з Q498R [193] або делецією H69/V70 [149]. Унікальна подвійна мутація N501Y і Q498R, виявлена у варіанті Омїкрон, у поєднанні з мутаціями E484K і S477N, за даними літературних джерел, може підвищити спорідненість до рецептора ACE2 до 1000 разів [101]. Це також підтверджується дослідженнями, проведеними за допомогою комп'ютерного моделювання та симуляції: через мутацію N501Y утворюється більша кількість водневих зв'язків ( $6,5 \pm 2,2$ ) між рецепторами RBD та ACE2 [149].

Передбачається, що положення кількох мутацій (H655Y, N679K) відносно до сайту розщеплення фурину посилюють спайкове розщеплення (з'єднання S1/S2) і сприяють передачі. Крім того, мутація P681H, яка вже виявлена в Альфа та аналогічно (P681R) у Дельта VOC, може збільшити швидкість передачі через той самий механізм [101].

Нарешті, наявність мутацій R230K і G204R в нуклеокапсиді була пов'язана з підвищеним вірусним навантаженням і може бути основним модулятором взаємодії між господарем і вірусом. Хоча варто зазначити той факт, що значення вищевказаних мутацій залишається не до кінця зрозумілим [195].

Однак, згідно з тестом глибокого мутаційного сканування, очікується, що інші заміни в спайковому білку Омїкрон (K417N, G446S, E484A, Q493R, G496S і Y505H) зменшать зв'язування з рецептором ACE2 [101; 149; 195; 87]. Як наслідок, афінність зв'язування з ACE2 людини Омїкрон RBD лише у 2,4 рази збільшена [101]. Таким чином, після аналізу наявних в науковій літературі відомостей стає зрозуміло, що RBD є лише одним із багатьох аспектів, які можуть вплинути на передачу вірусу, а відтак, інші мутації все

ще можуть відбуватися для VOC. Наприклад, той самий мутаційний патерн, який знижує спорідненість до рецептора ACE2 (G446S, Q493R і G496S), також може створювати стеричні перешкоди для зв'язування антитіл з RBD, тоді як E484A, Y145del і Y505H можуть призвести до повної втрати взаємодії між антитілом і RBD, що справедливо викликає занепокоєння науковців щодо імунної відповіді та повторних інфікувань [159].

### 1.1.3. Імунне ухилення

На відміну від Бета або Дельта VOC, загальнопопуляційні епідеміологічні дані та проведені дослідження продемонстрували, що варіант Омикрон пов'язаний зі значною здатністю уникнути гуморального імунітету [115]. Це може пояснити, чому навіть трьох доз мРНК-вакцин може бути недостатньо, щоб запобігти інфекції та симптоматичному захворюванню на цей VOC [45].

Порівняно з Дельта збільшена кількість мутацій, розташованих у N-кінцевому домені (NTD) і RDB, різко змінює відкриті епітопи, ускладнюючи їх розпізнавання нейтралізуючими антитілами, націленими на NTD. Це дозволяє повторне зараження та зменшує ефективність вакцинації [217]. Крім того, такі мутації як S371L, N440K, G446S і Q493R у білку S, забезпечують більшу стійкість антитіл до Омикрон, пов'язану з раніше відомими VOC [160; 205].

Результати дослідження Parker та ін. демонструють, що в N-кінцевому домені унікальна комбінація мутацій ( $\Delta$ 211/L212I, ins214EPE) порушує епітоп HLA класу II, погіршуючи праймінг дендритних клітин [141]. Проте система аналізу *in vitro* показала, що, хоча чутливість до нейтралізації реконвалесцентних сироваток знизилася, середній титр нейтралізації, визначений ED50 (50% ефективного розведення) проти Омикрон, все ще вищий, ніж вихідний рівень. Це свідчить про дію захисного ефекту [221]. Важливо підкреслити, що у згаданому дослідженні Parker та ін. не

використовувався справжній вірус [141]. Проте в літературних джерелах щодо вакцинації проти раніше відомих VOC підтверджено, що аналізи нейтралізації *in vitro* є хорошими предикторами імунізації *in vivo*, а також у реальному житті [152].

Згідно з припущенням Pulliam та ін., ухилення гуморального імунітету може бути пов'язане з вищим ризиком повторного зараження (визначається як повторний позитивний тест щонайменше через 90 днів після попереднього позитивного тесту) в осіб, раніше інфікованих іншим штамом [115]. Такі припущення підтверджено попередніми висновками кількох лабораторій, у яких сироватки від раніше інфікованих невакцинованих осіб не нейтралізували варіант Оміврон [190]. Однак все ще залишається відкритим важливе питання про те, чи можуть субнейтралізуючі антитіла (від попереднього інфікування іншими VOC або вакцинами) сприяти проникненню Оміврон у клітини через їх Fc-рецептор через відомий механізм антитілозалежного посилення (ADE).

Незважаючи на це, є суперечливі результати щодо здатності Оміврон уникнути імунної системи. Більшість Т-клітинних епітопів зберігаються в Омівроні, що свідчить про те, що відповідь CD8<sup>+</sup> Т-клітин і вакцини можуть залишатися захисними проти цього VOC [101]. Більше того, хоча немає ще жодного дослідження щодо варіанту Omicron, існуючі Т-клітини пам'яті з перехресною реакцією без спайків захищають від інфікування людей, які раніше не хворіли на SARS-CoV-2 [80]. Нарешті, на відміну від раніше відомих варіантів, нещодавно було висунуто припущення, що Оміврон може бути менш ефективним у протидії інтерферону, який виробляється клітинами організму-господаря у відповідь на інфекцію. Беручи за основу виявлені особливості, дослідники намагаються пояснити, чому Оміврон викликає легше захворювання порівняно з іншими VOC [177].

#### 1.1.4. Епідеміологія

Омікрон розмножується швидше у верхніх дихальних шляхах, а не в легенях, а відтак, в легеневої тканині людей і тварин виявляють знижену концентрацію частинок вірусу [123; 220].

Загалом епідеміологічна ситуація з VOC наразі контролюється системою геномного нагляду як у Європі, так і в Сполучених Штатах Америки, що є ключовим компонентом зусиль охорони здоров'я упродовж поточної пандемії [150].

#### 1.1.5. Клінічні прояви

Найпоширенішими симптомами, про які повідомляють у підтверджених випадках інфікування варіантом Омікрон, є закладеність носа (73 %), кашель (65 %), головні болі (54 %), біль у горлі (48 %), озноб (34 %) і лихоманка (32 %). Лише у 10 % спостерігається задишка, а переважна більшість безсимптомних пацієнтів були вакциновані [133].

Низка досліджень у Південній Африці показала, що кількість летальних випадків, використання кисню та штучної вентиляції легень у відділеннях інтенсивної терапії, а також тривалість лікування були меншими серед пацієнтів, ушпиталених із COVID-19 під час сплеску Омікрон [86; 91]. Усі ці попередні дослідження показують, що переважно молодші пацієнти (середній вік 36 років) із відсутністю тяжких супутніх захворювань зазнавали інфікування штамом Омікрон. Крім того, описано більш високу частку невакцинованих пацієнтів при госпіталізації (66,4%) [50]. Так само нові звіти свідчать про те, що Омікрон пов'язаний із більш легким перебігом захворювання, порівняно з Дельтою [229]. Ці результати підтвержені декількома моделями на тваринах, які демонструють нижчу концентрацію часток вірусу в легеневої тканині та більш легкі клінічні ознаки [192; 220].

Однак важливо зазначити, що не тільки ці дані є попередніми та потенційно невизначеними, але й те, що навіть якщо індивідуальний ризик

тяжкого захворювання при Омїкронї нижчий, нїж при попереднїх варїантах, бїльш висока передача все одно може стати нестерпним тягарем для системи охорони здоров'я [139].

### **1.1.6. Дїагностика**

Через кїлькїсть мутацїй, пов'язаних з епітопами варїанту Омїкрон, кїлька одноцїльових молекулярних тестїв стали неефективними, що призвело до збїльшення хибнонегативних результатїв у пацїєнтїв, їнфїкованих цим VOC [228]. Тодї як Дельта VOC визначається як S-позитивний ген, варїант Омїкрон несе делецїю H69 і V70 в спайк-генї, як і Альфа VOC. Ця делецїя спайкового бїлка призводить до випадання S-гену та неможливостї деяких молекулярних тестїв виявити S-ген SARS-CoV-2 [227]. Однак використання кїлькох цїльових молекулярних тестїв не повинно вплинути на загальну чутливість [228]. Крім того, зразки, якї виявляють збїй мїшенї S-гена, пїд час тестування за допомогою цих наборїв, можна використовувати як швидкий показник частоти випадкїв Омїкрон. Завжди рекомендована перевїрка секвенування нового поколїння [224]. Позитивний результат на SARS-CoV-2 за допомогою одного з цих тестїв не означає, що людина їнфїкована варїантом Омїкрон. І не кожен зразок, отриманий від уражених варїантом Омїкрон пацїєнтїв, вїдображає мутацїю, що призводить до випадання гена [228].

Раннї дослїдження, проведенї на зразках пацїєнтїв, котрї мїстять живї вїруси, свїдчать про те, що тести на антигени, якї в основному базуються на аналїзї бїлка нуклеокапсиду, також можуть виявляти бїлки варїанту Омїкрон. Проте, як зазначено в науковїй лїтературї, вони можуть мати знижену чутливість [228]. Незважаючи на те, що попереднї результати є обнадїйливими, важливо пїдкреслити, що тести на антигени, як правило, менш чутливі. Негативний антигенний тест у людини з симптомами або з

високою ймовірністю інфікування внаслідок контакту з підтвердженим випадком COVID-19 вимагає подальшого молекулярного тестування [224].

## **1.2. Місце гематологічних показників для прогнозування перебігу коронавірусної інфекції**

Кілька звітів підкреслювали центральну роль запального процесу в патогенезі захворювання, викликаного COVID-19. Крім того, вважалося, що гіперзапальна реакція, яка зумовлена проникненням вірусу SARS-CoV-2, відіграє важливу роль у тяжкості захворювання та несприятливому клінічному перебігу. З цієї причини класичні маркери запалення були запропоновані як можливий індикатор тяжкості перебігу COVID-19 у хворих осіб. Однак аналіз прогностичної цінності запальних біомаркерів у великих когортах пацієнтів все ще обмежений і залишається вкрай необхідним. У той час як приблизно 80% пацієнтів з коронавірусною хворобою зазвичай страждають від легких/помірних симптомів, що потребують мінімального медичного втручання, то близько 20% хворих мають тяжкий перебіг COVID-19, який вимагає необхідність застосування штучної вентиляції легень та ушпиталення пацієнта у відділення інтенсивної терапії [57; 99; 126]. З цієї причини було докладено величезних зусиль для покращення клініцистами розуміння патогенезу COVID-19, а також факторів ризику, пов'язаних із несприятливим завершенням захворювання у деяких пацієнтів [22; 52; 66; 97; 122; 167; 171; 182; 199]. Дійсно, це може призвести до відкриття прогностичних маркерів, які можуть ідентифікувати пацієнтів із тяжким/критичним перебігом, що потребують більших медичних маніпуляцій. Такий крок є важливим для раннього лікування цих пацієнтів, аби покращити їхній прогноз щодо одужання та сприяти оптимальному використанню наявної медичної інфраструктури та ресурсів.

У багатьох наукових роботах наголошено, що запалення на додаток до прямого вірусного інфікування є важливими механізмами, що можуть



сприяти тяжкості COVID-19 [25; 143]. Через критичну роль запалення в патогенезі та прогресуванні захворювання коронавірусної хвороби, а також збільшення прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих, було зроблено багато спроб дослідити роль маркерів запалення у прогнозуванні COVID-19 [35-36; 76].

У дослідженні групи науковців на чолі з Nashim та ін. [212] було здійснено спробу встановити зв'язок між основними маркерами запалення та клінічними станами ушпиталених пацієнтів із COVID-19. Отримані науковцями узагальнення показали значне підвищення у хворих із більш тяжким перебігом коронавірусної інфекції багатьох маркерів запалення, включаючи кількість лейкоцитів, нейтрофілів, С-реактивний білок (CRP), D-димер, сироватковий феритин, прокальцитонін і концентрацію лактатдегідрогенази (LDH). Крім того, результати показали, що більш високі рівні цих маркерів можуть передбачити гірший прогноз для пацієнта щодо швидкого одужання, включно з необхідністю застосування вентиляції легень, шпиталізації у відділення інтенсивної терапії, розвиток дисфункції багатьох органів, а також можливість летального завершення. Підвищена кількість нейтрофілів на додаток до підвищеного CRP, D-димеру, сироваткового феритину, а також LDH корелювала з несприятливим прогнозом (летальність), порівняно з пацієнтами, які одужали. Цей висновок узгоджується з науковими роботами інших дослідників, які свідчать, що високі рівні CRP, прокальцитоніну, D-димеру, LDH і феритину пов'язані з більш тяжким клінічним перебігом і можуть передбачити настання летального висліді [19; 79; 82; 129; 170].

На додаток до вищезазначеного, результати показали, що наявність лімфопенії та нижчої абсолютної кількості лімфоцитів на момент госпіталізації були пов'язані з тяжким або критичним перебігом COVID-19, наявністю гострого респіраторного дистрес-синдрому і необхідності вентиляції та ушпиталення у відділення інтенсивної терапії. Крім того, було зафіксовано сильний зв'язок між зниженням абсолютної кількості лімфоцитів

і дисфункцією багатьох органів і, як наслідок, смертю пацієнта. Тому дослідники у своїй роботі підкреслюють можливість використання вищезгаданих класичних запальних біомаркерів під час госпіталізації як потенційні прогностичні індикатори більш тяжкого клінічного перебігу захворювання у пацієнтів. У такому випадку хворим на COVID-19 може знадобитися більш агресивний терапевтичний підхід, включно з потребою в апаратах штучної вентиляції легень і ушпиталення у відділення інтенсивної терапії, оскільки підвищені маркери запалення корелюють із дисфункцією багатьох органів, включаючи ураження печінки, нирок і серця [212].

Беручи до уваги наявні в літературі відомості про те, що маркери запалення значною мірою пов'язані з дисфункціями органів, включаючи печінку, нирково-серцеві ушкодження, на сьогодні залишається не до кінця вивченим питання, чи є ці дисфункції результатом руйнування тканини COVID-19 або ж це пов'язано з супутньою патологією. Для вивчення цього моменту, безсумнівно, потрібні подальші дослідження.

У значній кількості наукових робіт дослідницьку увагу автори зосереджували лише на клінічних характеристиках пацієнта та досліджували лише обрані біомаркери. Крім того, у роботі Roggiali та ін. [47] основний акцент дослідження було спрямовано на аналіз змін концентрації лактатдегідрогенази (LDH) (нормальний контрольний діапазон: чоловіки: 85–227 Од/л і жінки: 81–234 Од/л), який, на думку авторів, вважається індикатором пошкодження тканин і є фактором ризику настання гострого респіраторного дистрес синдрому у пацієнтів з COVID-19. LDH є поширеним внутрішньоклітинним ферментом, який відіграє важливу роль у метаболізмі вуглеводів як каталізатор взаємоперетворення лактату та пірувату з супутнім взаємоперетворенням коферментної системи НАД<sup>+</sup>/НАДН. У дослідженнях, що збіглися в часі з початком пандемії COVID-19, концентрація лактатдегідрогенази не розглядалася як класичний маркер запалення. Проте в науковій літературі є детальні відомості про те, що тяжкі інфекції провокують опосередковане цитокінами пошкодження тканин, а також вивільнення LDH

[121]. Пізніше таке збільшення рівня LDH вважалося індикатором руйнування тканин і клітин, а також індикатором пошкодження, яке зазвичай викликає SARS-CoV-2 [42]. Із цієї причини підвищений рівень лактатдегідрогенази також вважався предиктором прогресування тяжкої хвороби та вищих показників смертності [42; 93; 127; 129; 240].

В останніх дослідженнях також повідомлено, що співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR), співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів (PLR), співвідношення моноцитів до лімфоцитів (MLR) і співвідношення С-реактивного білка (CRP) до лімфоцитів (CLR) є новими маркерами запалення і вважаються корисними індикаторами для діагностики та прогнозу різних інфекційних захворювань, включаючи інфекцію COVID-19 [81; 89; 131; 153; 166; 223].

Співвідношення еозинофілів до лімфоцитів (ELR) є ще одним маркером запалення, і його можна легко розрахувати за відношенням кількості еозинофілів до кількості лімфоцитів [179].

Група науковців на чолі із Çakırca та ін. мала на меті дослідити корисність розрахункових індексів для стратифікації пацієнтів, хворих на COVID-19 із пневмонією та без пневмонії [46]. Це дослідження продемонструвало, що пацієнти з пневмонією мали значно вищі значення NLR, PLR та CLR, а також значно нижчий ELR, порівняно з хворими з нелегеневою формою COVID-19. Крім того, CLR виявився більш інформативним для виявлення випадків розвитку пневмонії у хворих на COVID-19 [46].

У той самий час низка науковців стверджує, що надмірне та неконтрольоване вироблення цитокінів відіграє важливу роль у патогенезі пневмонії COVID-19 [83]. Вірус проникає в альвеолярні клітини через рецептори ангіотензинперетворюючого ферменту 2 [176] і викликає вивільнення факторів запалення з клітин. У свою чергу каскад таких патофізіологічних процесів призводить до активації макрофагів у альвеолярній тканині [83]. Фактори індукції та хемокіни, що вивільняються з

макрофагів, викликають накопичення мононуклеарних клітин у легеневій тканині. Екстремальна інфільтрація запальних клітин викликає цитокіновий шторм, що призводить до гострого ураження легень і гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), тяжких наслідків внаслідок пневмонії COVID-19 [62; 83].

Дійсно, вищі рівні маркерів запалення, включаючи С-реактивний білок (CRP), NLR, а також різні запальні цитокіни та хемокіни, як було встановлено дослідниками [76; 94; 180; 186], пов'язані з більш тяжким клінічним перебігом у пацієнтів з COVID-19.

Проведені раніше дослідження дозволили систематизувати наявну інформацію про відхилення лабораторних показників від меж норми, а саме зниження кількості тромбоцитів, лімфоцитів, моноцитів й еозинофілів. Разом з тим, науковці та клініцисти повідомляли про збільшення кількості нейтрофілів і рівня С-реактивного білка (CRP) у пацієнтів із COVID-19 [25; 43; 105; 218].

Лейкоцити крові є важливою частиною захисної системи організму, й інфекційний процес можна передбачити, вимірявши рівень лейкоцитів. Проведені дослідження показують наявність сильної кореляції між абсолютною кількістю лімфоцитів та більш тяжким захворюванням і, відповідно, гіршим результатом перебігу захворювання, включно з потребою в штучній вентиляції легень, госпіталізацією у відділення інтенсивної терапії та вищим рівнем смертності. Раніше повідомлялося про лімфопенію в групі вірусних інфекцій, включаючи ГРВІ та Близькосхідний респіраторний синдром (MERS) [58; 92; 114]. Крім того, у декількох наукових роботах показано значний зв'язок між меншою абсолютною кількістю лімфоцитів і розвитком тяжкої форми COVID-19 [59; 109; 137]. Попередні дослідження Нуан та ін., Руан та ін. встановили значно більшу кількість лімфоцитів у тих, хто одужав, порівняно з летальними випадками [63; 109]. Таким чином, лімфопенія вважається одним із маркерів, пов'язаних із несприятливим прогнозом розвитку захворювання [59; 186]. Водночас нижчі значення

абсолютної кількості лімфоцитів пов'язані з ураженням багатьох органів, включно з гострими ураженнями печінки та нирок. Такі припущення деяких дослідників узгоджуються з іншими науковими працями, які показали, що пацієнти, у яких розвинулося гостре ураження нирок, частіше мали лімфоцитопенію, порівняно з пацієнтами без гострого ураження нирок [21]. Механізм, який може пояснити зв'язок між лімфоцитопенією та несприятливим прогнозом перебігу COVID-19, залишається не цілком зрозумілим. Однак попередні дослідження щодо інших подібних інфекцій, включаючи (SARS)-CoV і (MERS)-CoV, підкреслювали можливу роль секвестрації лімфоцитів у специфічних органах-мішенях, що може призвести до швидкого зниження як CD4+, так і CD8+ Т-лімфоцитів [202]. Інші запропоновані механізми цього зниження включають той факт, що рецептор ангіотензинового ферменту-2 (ACE2), який є необхідним для патогенезу COVID-19, також експресується в лімфоцитах, що може зробити їх прямою мішенню для інфекції SARS-CoV-2 [107]. Крім того, збільшення прозапальних цитокінів, включаючи інтерлекин-6 (IL-6), що зазвичай спостерігається при COVID-19, може призвести до подальшого зменшення кількості лімфоцитів [111].

Leng та ін. дійшли висновку про зв'язок лейкоцитів, включаючи лімфоцити, нейтрофіли, еозинофіли та моноцити із патогенезом запаленням та імунною відповіддю [37].

Тромбоцити є без'ядерними клітинами крові, що виробляються з мегакаріоцитів у кістковому мозку, відіграють важливу роль у запальних та імунних реакціях організму, а також у регуляції гемостазу та тромбозу [142]. Guan та ін. [57] опитали 1099 пацієнтів і виявили, що у 83,2% на момент госпіталізації було знижено кількість лімфоцитів. Крім того, у 36,2% хворих на COVID-19 був знижений рівень тромбоцитів у крові, а у 33,7% хворих на COVID-19 – кількість лейкоцитів. Sun та ін. провели дослідження за участю 116 пацієнтів із COVID-19 [20]. У хворих було виявлено зниження кількості лейкоцитів, лімфоцитів, еозинофілів, кількості тромбоцитів і рівня

гемоглобіну. Крім того, нейтропенія може передбачити несприятливий прогноз для пацієнтів із COVID-19 [54], а також є незалежним прогностичним фактором несприятливого для пацієнта завершення перебігу хвороби [173]. Беручи до уваги кількість нейтрофілів, у науковій публіцистиці наводяться аргументи щодо аномальної активації цих клітин як основної причини збільшеної їх кількості у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19. Інфільтрація нейтрофілів у легеневі капіляри та екстравазація нейтрофілів у альвеолярний простір спостерігалися у зразках автопсії [206]. Нейтрофіли є основними клітинами вродженої імунної системи. Коли виникає легенева інфекція, нейтрофіли швидко хемотаксично агрегують до місць інфекції, де вони вбивають патогени шляхом окислення і фагоцитозу [197]. Інший механізм дії включає утворення позаклітинних пасток нейтрофілів [156]. Нейтрофіли можуть спричинити пошкодження органів і смерть у пацієнтів із COVID-19. Наразі роль нейтрофілів у перебігу COVID-19 є потенційно важливою сферою, яку часто досліджують більш детально [148]. Рівень нейтрофілів у периферичній крові може знижуватися, головним чином, через їх перерозподіл або руйнування антитілами. Ху та ін. провели дослідження лімфоцитів у хворих на COVID-19 [162]. Результати патологічної анатомії померлих також показали значну запальну інфільтрацію моноцитів (переважно лімфоцитів) в інтерстицій легень. Значне зменшення кількості лімфоцитів у пацієнтів із COVID-19 також може бути пов'язане з перерозподілом і збільшенням їх «виснаження» [17]. Крім того, у гострій фазі індукованої вірусом легеневої інфекції еозинофіли накопичуються в інфікованих тканинах, щоб протистояти вірусній інфекції, і це призводить до низької кількості еозинофілів у периферійній крові [211]. Вірус може безпосередньо пригнічувати проліферацію ядерних клітин у кістковому мозку, що призводить до значного зниження кількості лімфоцитів, гранулоцитів і тромбоцитів у периферичній крові. Не та ін. [61] проаналізували клінічні характеристики 12 пацієнтів з безсимптомним COVID-19 і виявили, що кількість лімфоцитів була низькою у 2 пацієнтів і

нормальною в інших пацієнтів, а кількість лейкоцитів була нормальною у всіх пацієнтів. Xu та ін. провели дослідження 15 безсимптомних пацієнтів і виявили, що при шпиталізації кількість лейкоцитів була нормальною у всіх пацієнтів, а кількість лімфоцитів була низькою лише в 1 хворого [98]. З-поміж 15 безсимптомних пацієнтів у цьому дослідженні при госпіталізації кількість лейкоцитів була низькою лише у 2 осіб, кількість лімфоцитів була низькою лише у 2 хворих, а кількість нейтрофілів була нормальною у всіх обстежуваних. Таким чином, кількість лейкоцитів і диференціальний аналіз можуть демонструвати відхилення від меж норми у пацієнтів із COVID-19 і є також важливими факторами тяжкості перебігу COVID-19.

Метою дослідження Yardımcı та ін. було встановлення зв'язку між тромбоцитарними індексами та тяжкістю захворювання й наслідками лікування пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2. Тромбоцитопенія при надходженні була у 1,8% хворих із COVID-19. Пацієнти, переведені у відділення інтенсивної терапії, мали значно нижчу вихідну кількість лімфоцитів, тромбоцитів, прокальцитоніну і кількість лімфоцитів на третій день, порівняно з пацієнтами у звичайних палатах. Хворі на коронавірусну інфекцію, які знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії, також мали більш високі вихідні показники CRP, LDH, феритину, MPV/PCT, MPV/PLT, PDW/PLT, PDW/PCT і рівні PDW, CRP, LDH і феритину на 3-й день, порівняно із пацієнтами з легкою формою перебігу захворювання [34].

CRP, позитивний білок гострої фази, є одним із маркерів, що відображає системну запальну відповідь організму [238]. Han та ін. [172] досліджували сироваткові цитокіни у пацієнтів із COVID-19 і виявили, що рівень CRP був значно вищим у хворих, ніж у здорових людей. Chen та ін. [223] встановили, що рівень CRP у сироватці позитивно корелює з тяжкістю COVID-19. CRP також було визначено як незалежний предиктор несприятливого прогнозу для хворих на COVID-19 [223]. Дослідження групи науковців на чолі з Gu та ін. показують, що CRP є важливим індикатором хворобливого стану пацієнтів з COVID-19 [155].

У багатьох звітах фіксувалося значне підвищення рівнів CRP у пацієнтів із COVID-19 порівняно зі здоровими людьми. Крім того, вищі рівні CRP були виявлені у більшості пацієнтів із COVID-19, які перенесли тяжке захворювання, порівняно з пацієнтами з легким або нетяжким перебігом [57; 79; 88; 97; 173]. Таким чином, CRP є білком гострої фази, який зазвичай використовується як маркер системного запалення, а низка науковців підкреслює можливість використання цього показника як раннього та простого маркера для прогнозування ризику прогресування захворювання в хворих на COVID-19 [30; 78; 94]. Підвищення рівня CRP тісно пов'язане з надлишковою продукцією цитокінів запалення, а також із руйнуванням тканин, що спостерігалось у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19. Із цієї причини вимірювання прозапальних цитокінів, включаючи IL-6, у сироватці пацієнтів також було запропоновано як потенційний біомаркер не лише для оцінки ризику, але й для моніторингу прогресування захворювання, а також прогнозування відповіді на лікування [65].

Поряд з цим було виявлено, що прокальцитонін, який є попередником кальцитоніну і синтезується парафолікулярними С-клітинами щитовидної залози, синтезується під час бактеріальної інфекції в кількох екстратиреоїдних тканинах. Цей процес опосередковується фактором некрозу пухлини-альфа (TNF $\alpha$ ) та активністю інтерлейкіну 6 [134]. У багатьох звітах також акцентовано на сильному зв'язку між підвищеним рівнем PCT і тяжким перебігом COVID-19 [54; 134; 221].

У дослідженні Çakırca та ін. [46] представлено результати, що інформують про нижчу кількість лімфоцитів, моноцитів і еозинофілів у пацієнтів із легеневою пневмонією COVID-19. Тоді як у цієї ж групи обстежуваних науковцями зареєстровано більшу кількість нейтрофілів і CRP, ніж у пацієнтів без розвитку пневмонії. Більше того, Лі та інші [208] повідомили, що підвищений відсоток нейтрофілів, рівень CRP, а також зниження кількості лімфоцитів і моноцитів тісно пов'язані з тяжкістю перебігу пневмонії COVID-19. Хіе та інші [219] виявили, що пацієнти з



тяжким перебігом COVID-19 мали значно нижчу кількість еозинофілів, порівняно з пацієнтами з легким перебігом COVID-19. Інше дослідження показало, що збільшення кількості еозинофілів після шпиталізації може бути потенційним показником покращення стану пацієнтів із COVID-19 [164].

Останнім часом індекси NLR, PLR, MLR і CLR, розраховані на основі вищезазначених параметрів крові, були широко досліджені на предмет їхньої ролі в оцінці прогнозу та тяжкості інфекції COVID-19. Yang та інші [209] та Sun та інші [180] досліджували деякі гематологічні показники у пацієнтів з COVID-19 і виявили, що значення NLR, PLR та MLR були значно вищими у тяжких пацієнтів, ніж у хворих із легким перебігом захворювання. Ding та інші виявили, що індекс NLR позитивно корелює з тривалістю перебування в лікарні та відіграє роль у прогнозуванні перебігу захворювання для пацієнтів з COVID-19 [90]. Інше дослідження повідомило про підвищення NLR у тих, хто не вижив, ніж у одужалих. До того ж величина підвищення корелювала з тяжкістю захворювання [173]. Недавній мета-аналіз [131] показав, що високий NLR і низький LCR (співвідношення лімфоцитів до CRP) можуть бути пов'язані з поганим прогнозом для пацієнтів із COVID-19. Проведене дослідження на чолі із Çakırca та ін. [46] продемонструвало позитивну кореляцію між індексами NLR, PLR, CLR, CRP і прокальцитоніном, а такожі негативну кореляція між ELR і CRP. Відповідно до припущень науковців отримані результати свідчать про те, що ці показники можуть бути потенційними маркерами для діагностики та прогнозування розвитку пневмонії у хворих на COVID-19.

D-димер є важливим продуктом фібринолітичного розпаду фібрину, який підвищується в стані гіперкоагуляції і зазвичай використовується для оцінки тромбозу глибоких вен або емболії легеневої артерії, ризику аномального згортання крові [215], а також наявності дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції [23; 85]. У попередніх дослідженнях встановлено чіткий зв'язок між підвищеним рівнем D-димеру та прогресуванням захворювання у пацієнтів з COVID-19. Хворі, які

потребують ушпиталення у відділення інтенсивної терапії, мали значно вищі рівні D-димеру. Так само підвищений рівень D-димеру також спостерігався у пацієнтів із тяжким захворюванням і тісно корелював із кількістю летальних вислідів [60; 122]. Серед кількох клініко-патологічних характеристик і біохімічних маркерів, що були вибрані у дослідженні Nashim та ін., саме D-димер, на думку авторів, є одним із трьох предикторів, які можуть ідентифікувати пацієнтів із вищим ризиком розвитку критичної форми COVID-19 [171].

### **1.3. Особливості інфікування SARS-CoV-2 хворих із клінічною симптоматикою та безсимптомних**

COVID-19 – це гостре інфекційне захворювання, спричинене SARS-CoV-2. Більшість пацієнтів відчують клінічні симптоми, але деякі пацієнти відомі як безсимптомні. Важливо відрізнити пацієнтів із безсимптомним перебігом COVID-19 від пацієнтів із помірним перебігом захворювання. Багато досліджень показали, що безсимптомні хворі молодшого віку [61; 139]. Наприклад, у дослідженні Gu та ін. [155] вік пацієнтів із безсимптомним перебігом COVID-19 був меншим, ніж хворих із легкою формою COVID-19. Базуючись на отриманих результатах, науковці дійшли висновку, що вік хворих на COVID-19 може бути важливим предиктором тяжкості перебігу захворювання, а також пов'язаний з імунною відповіддю та іншими основними патологіями у пацієнтів різних вікових груп. Наприклад, COVID-19 зазвичай протікає легше у дітей, що призводить до слабких клінічних симптомів або їх відсутності [189] через їхню кращу адаптивну імунну відповідь [213] і нижчу концентрацію ангіотензинперетворювального рецептори ферменту 2 (ACE-2) [203]. Безсимптомна передача COVID-19 була важливою темою в науковій публіцистиці. Зростає кількість доказів того, що багато людей з COVID-19 не мають симптомів або мають лише легкі симптоми, проте можуть поширювати SARS-CoV-2 [18; 198]. Ці особи могли

бути пропущені під час скринінгу на ранній стадії пандемії через обмежені можливості тестування та характер безсимптомної інфекції. Проте безсимптомні хворі наразі виявляються завдяки посиленому моніторингу та скринінгу контактів [38]. Варто зазначити той факт, що багато респіраторних інфекційних захворювань можуть протікати безсимптомно. Дослідження показали, що при риновірусній інфекції людини безсимптомні пацієнти перевищують кількість пацієнтів із симптомами в 4 рази [67]. Наприклад, для вірусів грипу серологічні тести показують, що безсимптомні носії становлять від 5,2% до 35,5% усіх випадків [106]. Попередні дослідження свідчать, що безсимптомні випадки становлять приблизно 9,8% від усіх випадків коронавірусу Близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV) [31]. Для тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS) безсимптомність (серологія) становила приблизно 13% усіх випадків [39]. Дослідження Kim та ін. [56] показали, що 19,2% із 213 пацієнтів із COVID-19 були безсимптомними, починаючи від контакту до ушпиталення. У подальшому дослідженні за участю дітей віком до 15 років в Ухані (Китай), у 27 із 171 дитини (15,8%) із діагностованою інфекцією SARS-CoV-2 не було жодних симптомів або ознак пневмонії [189]. Симуляційне дослідження Mizumoto та ін. показало, що 17,9% усіх інфікованих пацієнтів можуть бути справді безсимптомними [144]. Безсимптомні особи поширюють хворобу, що створює серйозну проблему для контролю інфекції. У проспективному дослідженні рівень зараження серед тісних контактів безсимптомних осіб з COVID-19 становив 4,11%, що подібно до показника для тісних контактів осіб із підтвердженою COVID-19 [28]. Тому необхідно боротися з поширенням COVID-19 безсимптомними хворими. Профілактика та контроль безсимптомної інфекції є серйозною проблемою в усьому світі. Середні та безсимптомні випадки можуть бути найважливішими випадками COVID-19 у майбутньому.

Було проаналізовано характеристики пацієнтів із помірним та безсимптомним COVID-19, і результати показали, що вік, кластер

диференціювання (CD)8<sup>+</sup> (цитотоксичних) Т-клітин, С-реактивний білок (CRP), кількість лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів, еозинофілів і вміст заліза в сироватці крові були важливими факторами, які відрізняли пацієнтів із безсимптомною COVID-19 від таких із легкою формою COVID-19. Дослідження Gu та ін. [155] показало, що у пацієнтів із помірним COVID-19 значно нижчими були загальна кількість лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів і еозинофілів порівняно з безсимптомними пацієнтами. Багатофакторний аналіз показав, що кількість нейтрофілів та лімфоцитів були незалежними факторами, які відрізняли пацієнтів із безсимптомним COVID-19 від пацієнтів із помірним перебігом, а, отже, мали важливе діагностичне значення [155]. Крім того, вище згадане дослідження засвідчило, що рівень заліза в сироватці крові у пацієнтів із помірним перебігом COVID-19 був значно знижений (10,90 мкмоль/л) і характеризувався нижчими значеннями, аніж у безсимптомних пацієнтів. На думку науковців, сироваткове залізо було ще одним фактором, який відрізняв пацієнтів із безсимптомним COVID-19 від пацієнтів із помірною формою перебігу коронавірусної інфекції [60]. Попередні дослідження показали, що рівень заліза в сироватці крові у хворих на ГРВІ значно нижчий, ніж у здорових людей [72]. Це пояснюється тим, що інтерлейкін (IL)-6, що синтезується під час гострого та хронічного запалення, посилює гепсидин – негативний регулятор всмоктування заліза. А це своєю чергою призводить до низького вмісту заліза в сироватці крові [163]. Відповідно до результатів попередніх досліджень рівень CRP у хворих із середнім ступенем тяжкості перебігу COVID-19 був значно вищим, ніж у безсимптомних пацієнтів. Отже, цей показник теж можна використовувати для прогнозування виникнення клінічної симптоматики COVID-19 [155].

Імунна система є основою належної імунної функції. Підмножини Т-лімфоцитів у крові є найважливішим компонентом імунної системи. Дослідження показали [188], що гени, пов'язані з проникненням вірусу, і гени, залучені до вродженого імунітету, спільно експресуються в

епітеліальних клітинах носа. Таким чином, якщо рання імунна відповідь є достатньою для пригнічення реплікації вірусу та подальшого запобігання потраплянню вірусу в легені, інфікована людина може мати лише легкі симптоми або навіть не мати жодних. Ефективна вроджена реакція також дає організму достатньо часу для ініціації ефективної відповіді Т-клітин, що допомагає зменшити у пацієнтів тяжкість симптомів (слабких або без симптомів). На думку Maggi та ін., високий рівень CD8<sup>+</sup> Т-клітин у периферичній крові пов'язаний із стійкою та ефективною Т-клітинною імунною відповіддю [138]. Проведені раніше дослідження демонструють, що більшість безсимптомних пацієнтів мають нормальний рівень CD8<sup>+</sup> Т-клітин у периферичній крові, тоді як значно вищим був відсоток пацієнтів (28,07%) із легким перебігом COVID-19 та низьким рівнем CD8<sup>+</sup> Т-клітин. Крім того, окрім CD8<sup>+</sup> Т-клітин, не спостережено значущих міжгрупових відмінностей в інших підгрупах Т-лімфоцитів, таких як CD3<sup>+</sup> Т-клітини, CD4<sup>+</sup> Т-клітини та CD45<sup>+</sup> Т-клітини. Urra та ін. показали, що низький рівень CD8<sup>+</sup> Т-клітин, але не CD4<sup>+</sup> Т-клітин, пов'язаний із тяжкістю та клінічним прогресуванням COVID-19 [230]. Yin та ін. ретроспективно проаналізували клінічні дані 48 пацієнтів із COVID-19 і виявили, що кількість CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів у тяжких або критичних пацієнтів була нижчою, ніж у безсимптомних пацієнтів із легкими симптомами [232]. Водночас у науковій публіцистиці [48] є повідомлення, що CD8<sup>+</sup> Т-клітин набагато більше у пацієнтів з COVID-19, які мають легкий перебіг захворювання, ніж у тяжких хворих. Ці дані вказують на те, що рівень Т-клітин CD8<sup>+</sup> є найважливішим імунним фактором, який відрізняє пацієнтів із безсимптомним COVID-19 від пацієнтів із легкою формою перебігу захворювання.

#### **1.4. Клініко-лабораторні характеристики перебігу COVID-19 в осіб різного віку та статевої приналежності**

Хвороба COVID-19 вбила мільйони людей у всьому світі та часто була причиною невідомості реагування систем охорони здоров'я у найбільш постраждалих регіонах [73]. Варто наголосити на тому факті, що згубні наслідки пандемії COVID-19 були більш серйозними для вразливих осіб, особливо людей похилого віку та пацієнтів із супутніми патологіями [95]. Виявлення факторів ризику та використання показників системного запалення в діагностиці та моніторингу прогресування захворювання COVID-19 може бути ефективним у належному лікуванні та зниженні летальних випадків [102]. Ще одним критичним фактором ризику смерті ушпиталених пацієнтів з COVID-19 був їхній вік [26]. Результати низки досліджень демонструють, що рівень летальності у людей літнього віку був значно вищим, ніж у молодих пацієнтів. Різноманітність вікових фізіологічних та імунологічних змін, пов'язаних із наявністю супутніх патологій у пацієнтів, є несприятливими факторами для людей похилого віку та можуть призвести до загострення перебігу COVID-19 [28; 169; 27]. Різниця у рівнях смертності з-поміж пацієнтів молодого та літнього віку свідчить про те, що в основі таких відмінностей може бути кілька різних факторів ризику. Беручи до уваги висловлену робочу гіпотезу, дослідники проаналізували розрахункові індекси та деякі показники системного запалення для прогнозування смертності пацієнтів молодого та літнього віку. Багато показників системного запалення враховувалися при діагностиці та прогресуванні різних захворювань, особливо запальних [222]. Результати показали, що кількість лейкоцитів, нейтрофілів, NLR, MLR, dNLR, NLPR, AISI, SIR-I та SII були значно вищими у людей похилого віку, ніж у молодих пацієнтів. Крім того, нейтрофілія та лімфопенія як у померлих хворих молодого віку, так і в літніх осіб, а також підвищені рівні NLR, PLR, MLR, dNLR, NLPR, AISI, SIR-I та SII були значущими, порівняно із такими в осіб,

які одужали. Також кількість нейтрофілів, моноцитів і PLR були вищими у померлих пацієнтів літнього віку, ніж у молодих. Будучи частиною імунної системи, нейтрофіли відіграють вирішальну роль у захисті від мікробних і грибкових інфекцій [194]. Однак їхня роль у захисті від вірусу до кінця не вивчена. Дослідження перебігу COVID-19, об'єктом яких були інфіковані SARS-CoV-2 люди, повідомляли про інфільтрацію нейтрофілів у легені, хоча їх важливість у дослідженнях на тваринах не спостерігалася [226].

Крім того, у науковій літературі трапляються відомості про суттєву лімфопенію як у померлих людей молодого віку, так і у літніх пацієнтів. Науковці пояснюють таку патофізіологічну реакцію організму впливом вірусу на інфікування Т-клітин рецепторами ACE2 [49]. Т-клітинний дисбаланс має вирішальне значення для діагностики тяжкості COVID-19. Зниження рівня CD4+ і CD8+ Т-клітин може збільшити деякі розрахункові індекси, наприклад, NLR [222].

Попередні результати лабораторних досліджень показали, що в пацієнтів похилого віку на момент ушпиталення результати свідчили про більш тяжкий перебіг захворювання, ніж у пацієнтів молодшого віку. Узагальнюючи отримані завдяки проведеним попереднім дослідженням дані, лейкоцитоз, нейтрофілія і лімфопенія частіше спостерігалися у літніх людей. Лабораторні значення протромбінового часу (PT), міжнародного нормалізованого відношення (INR), рівнів азоту сечовини в крові (BUN) і креатиніну також були значно вищими у літніх пацієнтів [32; 136; 157]. Як індикатор тяжкості захворювання було виявлено, що госпіталізація у відділення інтенсивної терапії є більш поширеною у пацієнтів похилого віку, аніж у молодих хворих. Тому це означає несприятливий результат захворювання на COVID-19 у пацієнтів похилого віку [26].

Більшість досліджень показала, що чоловіча стать є незалежним фактором ризику смерті пацієнтів з COVID-19 [26].

Повідомлено, що симптоми коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) у хворих варіюються від незначних клінічних проявів (таких як головний

біль, втома та лихоманка) до серйозних симптомів (таких як задишка або гіпоксія) [71; 99; 216; 237]. З огляду на цей широкий діапазон клінічних характеристик у науковій літературі з цієї проблематики також є дані щодо відмінностей між пацієнтами різного віку [29; 116; 71; 68]. Проведені науковцями дослідження показують, що старший вік пов'язаний із високим ризиком тяжкого перебігу захворювання та смертністю [54]. Через фізіологічні та фармакологічні зміни, а також супутні захворювання, такі як діабет, серцево-судинні захворювання, захворювання легень і ниркова недостатність, люди похилого віку мають високий ризик розвитку тяжких захворювань і ушпиталення у відділення інтенсивної терапії, порівняно з особами молодшого віку [69; 136]. Оскільки люди похилого віку мають специфічні клінічні особливості, такі як когнітивні та поведінкові розлади, хронічні захворювання та клінічні прояви з неспецифічними та незвичайними симптомами, точно діагностувати COVID-19 у них складно [41; 74].

У новітній науковій літературі все більше дослідницької уваги зосереджено на співвідношенні нейтрофілів/лімфоцитів (NLR), співвідношенні моноцитів/лімфоцитів (MLR), співвідношенні тромбоцитів/лімфоцитів (PLR), похідному співвідношенні нейтрофілів/лімфоцитів (dNLR), співвідношенні нейтрофілів/лімфоцитів  $\times$  тромбоцити (NLPR) і сукупному індексі системного запалення (AISI). Перелічені лабораторні показники на сучасному етапі розглядаються як нові маркери запалення, що враховуються в діагностиці та прогресуванні різноманітних запальних та інфекційних захворювань, включно з інфекцією COVID-19. Крім того, для прогнозування тяжкості COVID-19 можна використовувати й інші запальні маркери: індекс системного запалення SIR-I та індекс системного запалення SII [46; 154; 222].

Групою науковців на чолі із Ghobadi та ін. [185] було встановлено, що кількість лейкоцитів і нейтрофілів у пацієнтів літнього (більше 65 років) та молодшого віку (18-65 років) були надійними предикторами завершення хвороби летальним вислідом. У пацієнтів літнього віку кількість лейкоцитів,



нейтрофілів, еозинофілів і моноцитів була значно вищою, ніж у пацієнтів молодшого віку, натомість кількість лімфоцитів значно нижча, ніж у молодих пацієнтів. Протромбіновий час, частковий тромбoplastиновий час (PTT) і міжнародне нормалізоване співвідношення (INR) описані авторами-дослідниками із вищими значеннями у літніх пацієнтів, ніж у пацієнтів молодшого віку. Поряд із цим варто зауважити, що статистично значущої різниці в рівні PTT не було встановлено. Швидкість осідання еритроцитів (ESR), рівень феритину та D-димеру істотно не відрізнялися у хворих на коронавірусну інфекцію різного віку.

Відповідно до результатів проведених раніше досліджень, у пацієнтів літнього віку із COVID-19 показники NLR, MLR, dNLR, NLPR, SIR-I, SII та AISI були значно вищими, ніж у хворих молодого віку. Цікавими видаються дані проведеного ROC-аналізу для оцінки прогнозування одужання. Із цією метою Ghobadi та ін. було визначено оптимальні порогові значення: кількість лейкоцитів (у пацієнтів молодого віку = 8,94 і похилого віку = 9,12), кількість нейтрофілів (у пацієнтів молодого віку = 8,91 і похилого віку = 8,93), кількість лімфоцитів (у хворих молодого віку = 1,23 і похилого віку = 0,64), NLR (у пацієнтів молодого віку = 9,38 і похилого віку = 9,13), MLR (у хворих молодого віку = 0,26 і похилого віку = 0,36), PLR (у пацієнтів молодого віку = 0,22 і похилого віку = 0,27), dNLR (у хворих молодого віку = 5,90 і похилого віку = 5,83), NLPR (у хворих молодого віку = 0,044 і похилого віку = 0,045), AISI (у хворих молодого віку = 492 і похилого віку = 518), SIR-I (у хворих молодого віку = 0,25 і похилого віку = 0,23) і SII (у хворих молодого віку = 1994 і похилого віку = 1868). Багатовимірна регресійна модель Кокса показала, що кількість лейкоцитів, нейтрофілів, dNLR і SII у пацієнтів молодого віку, а також кількість лейкоцитів, нейтрофілів у літніх осіб були суттєво пов'язані з виживанням [185].

Концентрація глюкози у крові пацієнтів літнього віку була значно вищою, ніж в осіб молодшого віку. Рівень ферментів печінки, а саме лужної фосфатази (ALP) у хворих літнього віку описаний у науковій публіцистиці

дослідниками як такий, що характеризується вищими величинами, порівняно із такими у молодих осіб. Тоді як рівень аланінамінотрансферази (ALT) мав вищі значення у пацієнтів молодшого віку, ніж в осіб літнього віку. У той же час науковці не встановили істотної різниці в концентраціях аспартатамінотрансферази (AST) й лактатдегідрогенази (LDH) у хворих на COVID-19 різних вікових груп.

У попередніх дослідженнях було проаналізовано функціональний стан нирок в осіб різного віку, інфікованих SARS-CoV-2. Якщо брати до уваги рівень сечовини та креатиніну, то у хворих на COVID-19 людей похилого віку їхня концентрація була значно вищою, ніж у пацієнтів молодшого віку. Для порівняння: рівень альбуміну у людей похилого віку характеризувався нижчими значеннями, ніж у молодих пацієнтів.

Проведений аналіз вікових особливостей щодо концентрації електролітів демонструє нижчий вміст натрію та більшу концентрацію калію у хворих на COVID-19 літнього віку порівняно із пацієнтами молодшого віку [185].

## Висновки до РОЗДІЛУ 1

Огляд літературних джерел дозволив проаналізувати вже наявні відомості та систематизувати отримані науковцями результати. Пандемія COVID-19 зумовила необхідність стрімкої активізації наукових досліджень у сфері лабораторної діагностики для детальнішого вивчення етіології та патогенезу захворювання. Проте наведені дані позбавлені комплексного підходу для детального аналізу окресленої проблематики з урахуванням загальноклінічних, біохімічних та гемостазиологічних показників крові. Здебільшого автори початково відбирають для дослідження лише декілька гематологічних параметрів, що не завжди є ефективними предикторами прогнозування тяжкості перебігу COVID-19 у хворих (а відтак, призначення адекватного лікування), а також не є раціонально обгрунтованими щодо їх використання з точки зору додаткового навантаження (кадрового та

ресурсного) на систему охорони здоров'я в цілому і медичного закладу зокрема. До того ж у більшості робіт когорта обстежуваних представлена без поділу на групи залежно від статевої приналежності. Згадана у п. 1.4 невелика кількість наукових робіт, у яких дослідники намагалися встановити статеві або ж вікові особливості перебігу COVID-19, також не мають системного й комплексного підходу до вивчення цієї проблеми. Крім того, огляд наукової літератури засвідчив значну прогалину в регіональному аспекті представлення результатів клініко-лабораторних досліджень хворих на COVID-19 як на території України, так і Європи загалом. Здебільшого дослідження охоплюють отримані результати з лабораторій Китаю, Азійсько-Тихоокеанського регіону, США тощо. Аналіз фактичної інформації в контексті тематики дослідження показав відсутність розроблених моделей (програмних продуктів) прогнозування тяжкості перебігу коронавірусної інфекції, що можуть практично використовуватись клініцистами на робочих місцях у разі ушпиталення пацієнта. Використання такої авторської моделі, в основі якої лише п'ять ключових гематологічних індексів-предикторів, є необхідністю для швидкого застосування, правильної стратифікації пацієнтів і швидкого реагування медичними працівниками без додаткового кадрового чи ресурсного навантаження.

Результати досліджень розділу 1 відображені в публікації:

Пикалюк В., Ющук А., Коржик О. Роль загальноклінічних показників крові для прогнозування перебігу коронавірусної інфекції у хворих на COVID-19: систематичний огляд. *Нотатки сучасної біології*. 2023. № 2. С. 73–76. <https://doi.org/10.29038/NCBio.23.2-10>

## **РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ (Матеріали, методи та методики)**

### **2.1. Характеристика контингенту обстежених пацієнтів**

У нашому дослідженні взяло участь 198 осіб жіночої та чоловічої статі віком від 34 до 96 років із лабораторно підтвердженим COVID-19, які перебували на стаціонарному лікуванні в комунальному підприємстві «Волинська обласна інфекційна лікарня» Волинської обласної ради у період 2020-2021 років. Усіх хворих із загальної вибірки поділено на 2 дослідницькі групи: померлі (група 0) та ті, хто вижив (група 1). У свою чергу група 1 була поділена за ступенем тяжкості перебігу COVID-19: одужалі із легким (група 2) та тяжким (група 3) перебігом хвороби. Критерієм вибору ступеня тяжкості перебігу захворювання було спрямування ушпиталених пацієнтів із коронавірусною хворобою у діагностичне відділення (дослідницька група 2) та у відділення інтенсивної терапії (дослідницька група 3). Також обстежуваних класифікували за приналежністю до однієї із вікових категорій: молодий вік – 25–44 роки, середній вік – 45–59 років, похилий вік – 60–74 роки, старечий вік – 75–90 років, довгожителі – після 90 років [205]. Для визначення наявності або ж відсутності супутніх патологій у хворих на COVID-19 було використано медичну базу КП «Волинська обласна інфекційна лікарня».

Усі пацієнти надали інформовану згоду на використання та обробку їхніх демографічних (вік, стать) та медичних даних. Дослідження виконано відповідно до положень Гельсінської декларації та з дотриманням усіх загальноприйнятих біоетичних норм та положень. Комісія з біоетики КП «Волинська обласна інфекційна лікарня» Волинської обласної ради погодила це дослідження. Комітет з біоетики ухвалив, що дослідження не суперечить загальноприйнятим міжнародним біоетичним нормам щодо проведення клінічних досліджень із залученням людей. Отримані результати можуть бути використані в опублікованих матеріалах (витяг з протоколу № 1 від 22 грудня 2022 року).

## 2.2. Організація клініко-лабораторних досліджень

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).

Для досягнення поставлених цілей було проведено такі лабораторні дослідження:

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

- виконувалася мікроскопічна оцінка фарбованих мазків периферійної крові;

- визначення активності ферментів: аланінамінотрансферази (ALT), аспаратамінотрансферази (AST), лактатдегідрогенази (LDH), креатинінфосфокінази (СРК), лактату у цільній крові, кількісного визначення С-реактивного білка (CRP) виконували із застосуванням автоматичного аналізатора Собаас 111 та реагентів виробництва Roche, Швейцарія;

- параметри гемостазу оцінювали клотинговими (протромбіновий індекс (PI), міжнародне нормалізоване відношення (INR), активований частковий тромбoplastиновий час (aPTT)) та імунотурбідиметричними (D-димер) методами за допомогою гемокоагулометра Bioksel 3003.

Окремо на основі гематологічних параметрів розраховувано низку індексів, що характеризують перебіг патологічних процесів, які могли б більш повно охарактеризувати тяжкість перебігу інфекції COVID-19:

- індекс системного запалення (SII)

$$\text{SII} = \text{кількість тромбоцитів} \times \text{абсолютна кількість нейтрофілів} / \text{абсолютна кількість лімфоцитів} \quad (2.2.1)$$

- коефіцієнт нейтрофілів-лімфоцитів (NLR)

$$\text{NLR} = \text{абсолютна кількість нейтрофілів} / \text{абсолютна кількість лімфоцитів} \quad (2.2.2)$$

- похідне NLR (d-NLR)

$$\text{d-NLR} = \text{абсолютна кількість нейтрофілів} / (\text{WBC} - \text{абсолютна кількість лімфоцитів}) \quad (2.2.3)$$

- співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів (PLR)

$$\text{PLR} = \text{PLT} / \text{абсолютна кількість лімфоцитів} \quad (2.2.4)$$

- співвідношення D-димеру до фібриногену

$$\text{D-димер/фібриноген} = \text{D-димер} / \text{фібриноген} \quad (2.2.5)$$

- індекс IG#

$$\text{IG\#} = \text{IG\%} \times \text{WBC} / 100 \quad (2.2.6)$$

- IGLR×100

$$\text{IGLR} \times 100 = \text{IG\#} \times 100 / \text{абсолютна кількість лімфоцитів} \quad (2.2.7)$$

### 2.3. Статистична обробка отриманих результатів

Використання параметричних або непараметричних статистичних критеріїв було обумовлено відповідністю отриманих числових значень нормальному розподілу. З такою метою проводили розрахунок тесту Шапіро-Уїлка (при  $p > 0,05$  розподіл даних вважали нормальним). Як описову статистику використовували значення середнього арифметичного (M) та стандартного відхилення ( $\pm SD$ ) за умови нормального розподілу числових даних, а також медіану (Me) із зазначенням 25% – 75% перцентилів [25%; 75%], якщо розподіл не відповідав нормальному.

Для встановлення відмінностей між чотирма дослідницькими групами розраховували непараметричний тест Kruskal-Wallis з подальшим проведенням post-hoc аналізу (за тестом Conover). Статистичний аналіз

вікових відмінностей значень лабораторних показників пацієнтів здійснювали з використанням дисперсійного аналізу ANOVA з подальшим post-hoc аналізом. З метою встановлення розбіжностей між двома незалежними вибірками розраховували тест Стюдента (Т) для нормального розподілу даних та критерій Манна-Уїтні для розподілу числових величин, відмінного від нормального. Усі встановлені відмінності вважали статистично достовірними при  $p < 0,05$ .

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 [196]. Для оцінки можливості настання несприятливих форм перебігу коронавірусної хвороби використали багатофакторний логістичний регресійний аналіз. Розраховували відношення шансів (OR – odds ratios) та їх 95% довірчі інтервали (ДІ).

Побудова прогностичної моделі для передбачення тяжкого стану у хворих на COVID-19 базувалася на результатах загального аналізу крові. Це дослідження можна схарактеризувати як Ad-hoc, оскільки емпіричні дані зібрано за фактом наявності, без попереднього планування експерименту.

Дослідження базується на використанні даних із загальної вибірки обстежуваних пацієнтів: група померлих та група тих, які одужали. До аналізу залучено первинні лабораторні показники аналізу крові, отримані при надходженні пацієнтів до лікарні, та деякі інтегральні (розрахункові) показники, призначені для відображення ступеня тяжкості стану. З інтегральних показників для цього дослідження використано NLR, d-NLR, IGLR, PLR та SII, які в наукових публікаціях щодо COVID-19 описані як придатні для прогностичних цілей. Зазначеним показникам у нашому дослідженні приділялась увага як потенційним вирішальним (pivotal) детекторам, які б дозволили якісно класифікувати майбутній перебіг хвороби

з особливою увагою на ризик виникнення важкого стану. Основним результуючим атрибутом у нашому дослідженні виступив показник Group, який набуває одного з двох можливих значень 1 (у значенні «помер»), або 0 (одужав). Традиційним статистичним методом моделювання даних з бінарним результуючим показником є логістична регресія. Дискримінантний аналіз для таких випадків також може виявитися прийнятним статистичним методом прогнозу класифікації.

Аналіз даних і створення рисунків здійснювали за допомогою статистичних програм MedCalc (версія 20.113) та Statistica. Використано методологію логістичної регресії з практичним виконанням у програмі R.



**РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ  
ПОКАЗНИКІВ ХВОРИХ НА КОРОНАВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ РІЗНОГО  
ВІКУ, СТАТІ ТА НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ (Результати  
власних досліджень)**

**3.1. Популяційна характеристика обстежуваних хворих на COVID-19**

У нашому дослідженні усі пацієнти з діагностованим COVID-19 були розподілені на 4 дослідницькі групи. За результатом перебігу захворювання обстежуваних класифікували як групу померлі (98 осіб) та ті, які вижили (100 осіб, з них 67 жінок та 33 чоловіки) (рис. 3.1). За складністю перебігу COVID-19 пацієнтів поділили на групу тих, хто одужав із легким перебігом захворювання (81 особа, з них 56 жінок та 25 чоловіків), та одужалі з тяжким перебігом (19 осіб: 11 жінок та 8 чоловіків).

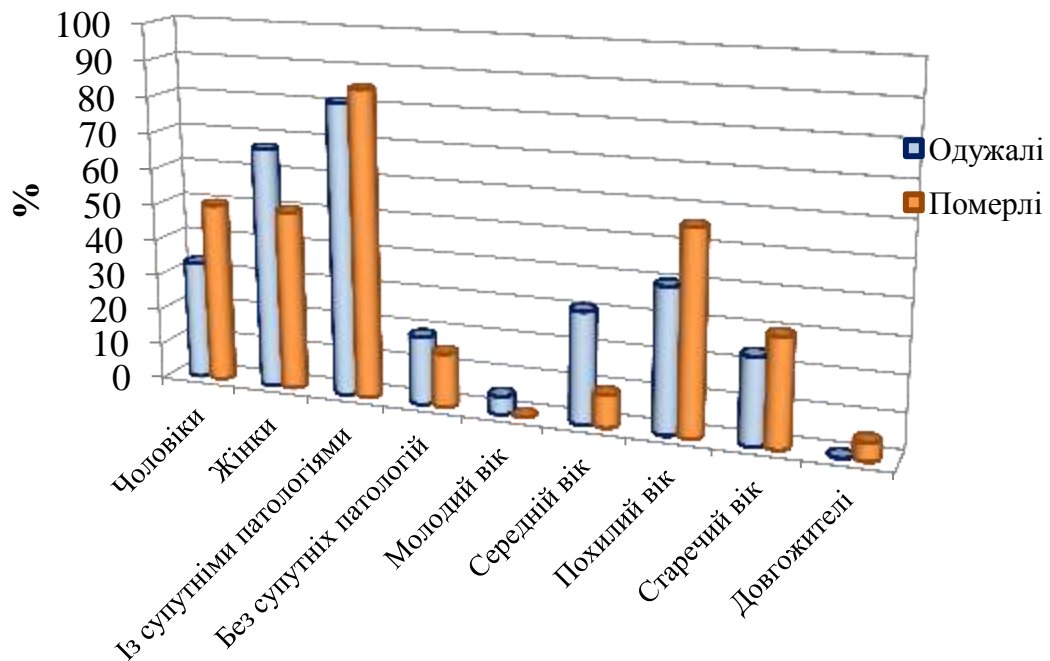


Рис. 3.1. Відсотковий розподіл хворих з COVID-19 залежно від статі, віку та супутніх патологій, ушпиталених у КП «Волинська обласна інфекційна лікарня» у 2020 – 2021 роках

У групі померлих розподіл за статевою приналежністю представлений у рівному співвідношенні (50 % – чоловіки, 50 % – жінки), наявність супутніх патологій зафіксовано у 85 %. Натомість у групі тих, хто вижив після перенесеного захворювання, більшою є частка жінок (67%), в анамнезі супутні патології наявні у 81 % обстежуваних (див. рис. 3.1).

Вік усіх хворих варіював від 34 до 96 років, середнє значення якого для обстежуваних кожної із дослідницьких груп становило понад 65 років (табл.3.1).

Таблиця 3.1

**Популяційні відомості про хворих на COVID-19 із різними формами тяжкості його перебігу**

	Усього померли (група 0)	Усього одужали (група 1)	Одужали, легкий перебіг (група 2)	Одужали, тяжкий перебіг (група 3)	р-значення (Т/ANOVA)	Post-hoc аналіз, р
Пацієнти, n	98	100	81	19		
Жінки, n	48	67	56	11		
Чоловіки, n	50	33	25	8		
Вік (роки), M±SD [Min-Max]	71.15±9.69 [49-96] *^	65,7±12,6 [34-90] *	65,96±12,96 [34-90] ^	65,05±11,5 [46-90]	0,003	0-1, 2*
Жінки (роки) M±SD [Min-Max]	71.29±9.08 [56-96]	65,76±12,6 [34-90]	66,63±13,04 [34-90]	62,18±10,4 [46-76]	p>0,05	0: p>0,05 1: p>0,05 2: p>0,05 3: p>0,05
Чоловіки (роки) M±SD [Min-Max]	71,02±10,4 [49-92]	65,58±12,8 [35-90]	64,48±12,94 [35-86]	69±12,52 [56-90]	p>0,05	p>0,05

Примітки до табл. 3.1: Т – тест Стьюдента для незалежних вибірок; ANOVA – параметричний однофакторний дисперсійний аналіз; post-hoc аналіз – тест Scheffe (у разі застосування однофакторного дисперсійного аналізу); \* – статистично достовірна відмінність між дослідницькою групою 0 (померли) та групою 1 (одужали) при  $p<0,05$ ; ^ - статистично достовірна відмінність між дослідницькою групою 0 (померли) та групою 2 (одужали із легким перебігом коронавірусної інфекції) при  $p<0,05$ .

Також виявлено достовірно більший вік ( $p < 0,05$ ) у померлих осіб, порівняно з одужалими (рис. 3.2А). Старшими за віком виявились жінки, які вижили й мали легкий перебіг захворювання (рис. 3.2В,  $p > 0,05$ ). Натомість у групі з тяжким перебігом COVID-19 вік чоловіків був більшим, аніж у жінок ( $p > 0,05$ ).

З-поміж одужалих пацієнтів переважали обстежувані середнього (31 %) та похилого (40 %) віку. Разом з тим 5 % обстежуваних належали до молодого віку, 31 % – до старечого (див. рис. 3.1).

Для групи хворих із летальним результатом перебігу коронавірусної хвороби зафіксовано відсутність молодих пацієнтів, натомість є довгожителі (5 %). Домінуючою є категорія похилого (56 %) та старечого (30 %) віку.

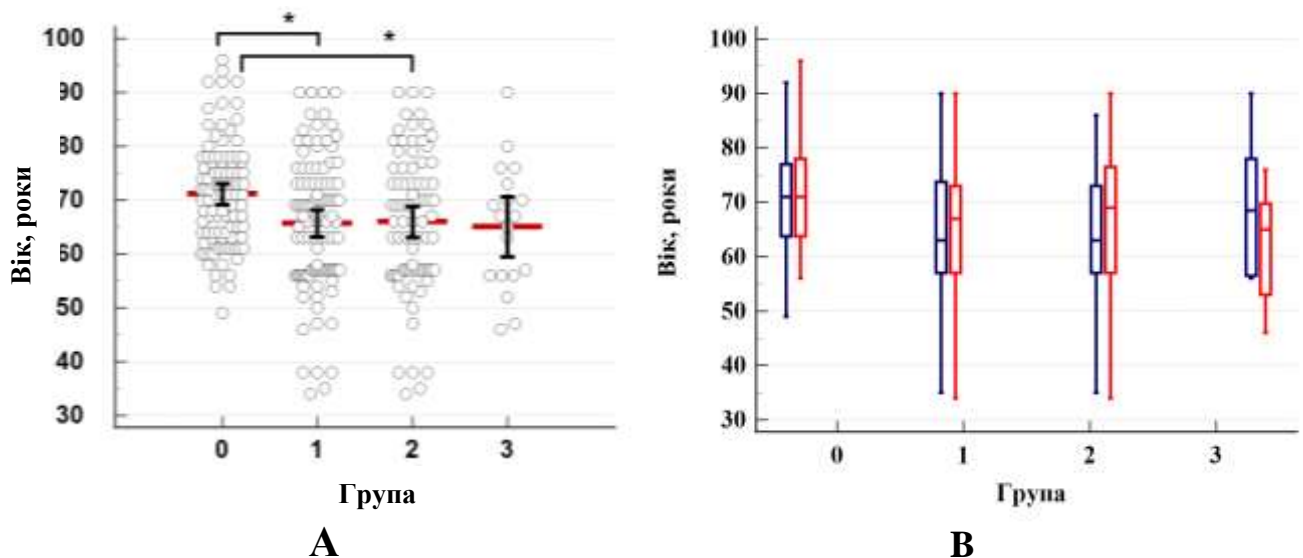


Рис. 3.2. Демографічна характеристика обстежуваних пацієнтів з COVID-19

Примітки до рис. 1: А – вік обстежуваних кожної із дослідницьких груп. В – особливості статевих розбіжностей за віком у кожній із дослідницьких груп. А, В: показано середнє арифметичне (горизонтальна лінія) із 95% довірчим інтервалом (вертикальні лінії). В: синій колір відповідає віку чоловіків, червоний – віку жінок.

Окрім відомостей про вік та стать обстежуваних, також враховували й наявність або ж відсутність у них супутніх патологій (рис. 3.3–3.4).

Основними супутніми патологіями в ушпиталених пацієнтів із коронавірусною інфекцією були хвороби серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, кардіосклероз, склероз аорти, недостатність мітрального клапана), метаболічні дисфункції (ожиріння, цукровий діабет), захворювання дихальної (пневмонія) та нервової (деменція) систем.

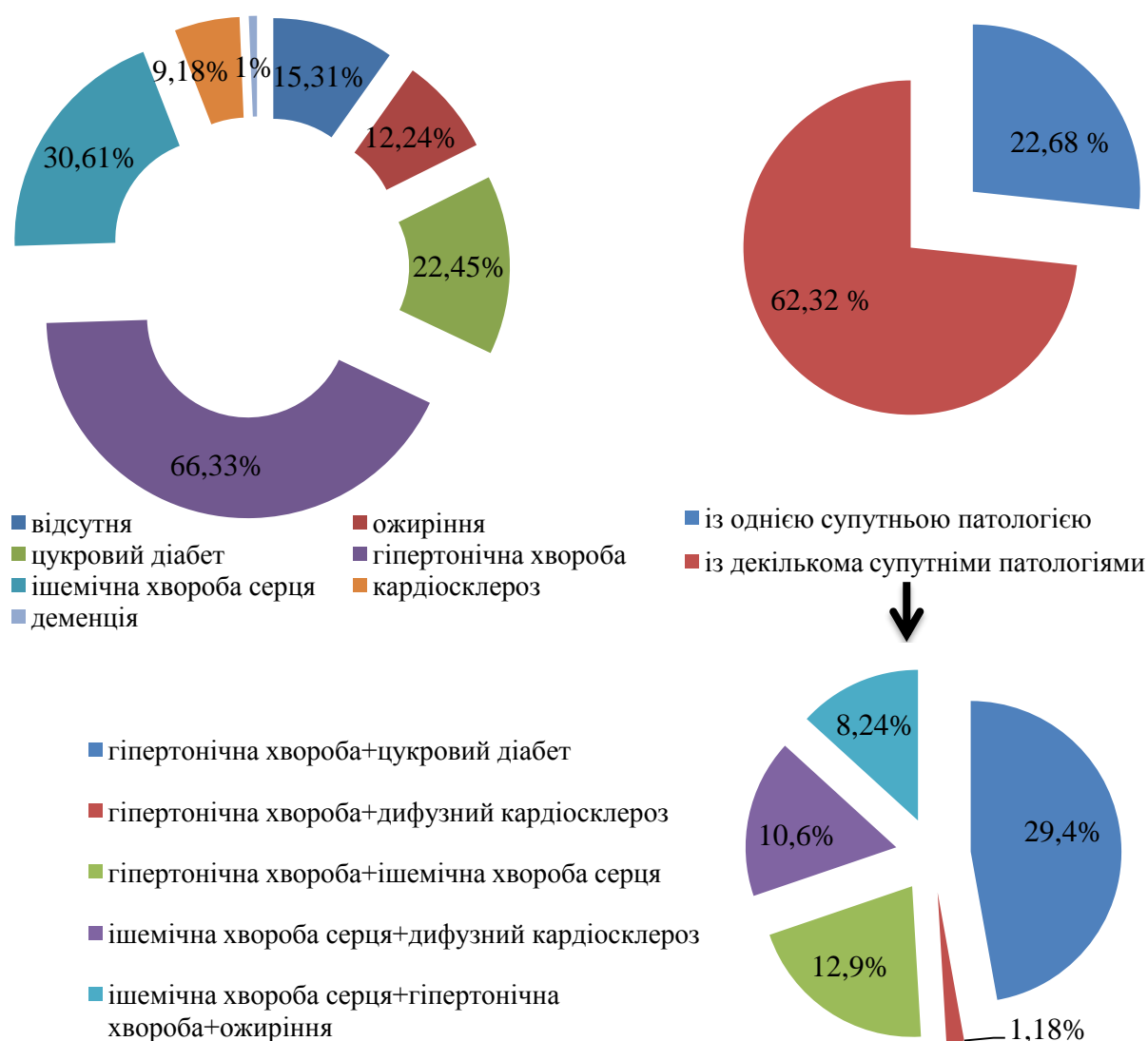


Рис. 3.3. Відсотковий розподіл хворих на COVID-19 із летальним завершенням перебігу захворювання залежно від наявності в анамнезі супутніх патологій.

У 85% хворих на COVID-19 із летальним завершенням інфекції зафіксовано наявність супутньої патології, з них у 62,32% обстежуваних в

анамнезі виявлено декілька супутніх захворювань (в основному, гіпертонічна хвороба та цукровий діабет). У групі одужалих встановлено менший відсоток осіб із декількома супутніми патологіями (17,27%) (див. рис. 3.4).

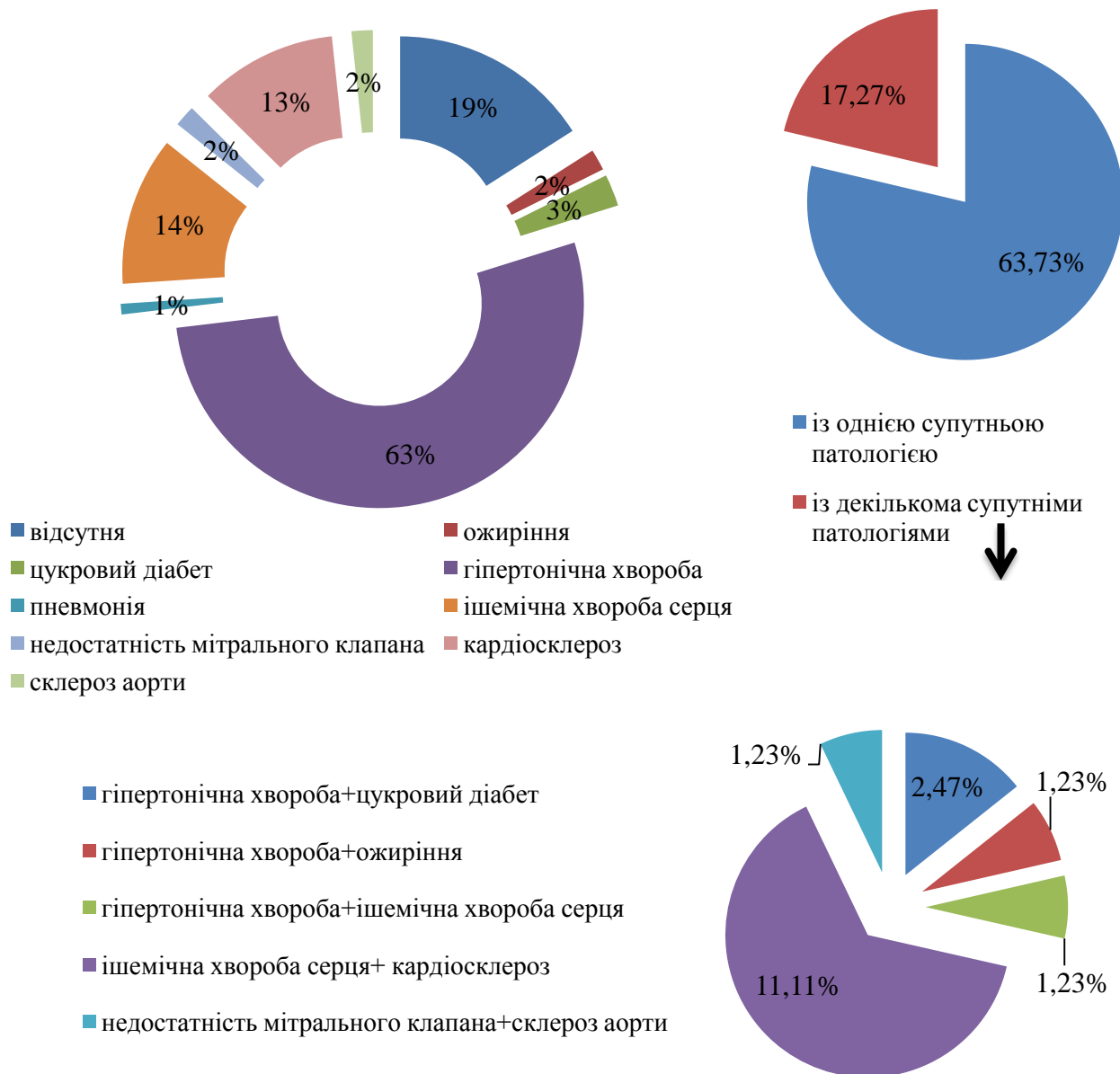


Рис. 3.4. Відсотковий розподіл одужалих хворих на COVID-19 залежно від наявності в анамнезі супутніх патологій

Таким чином, підвищені ризики тяжкого перебігу COVID-19 і його летального завершення були пов'язані з чоловічою статтю, віком і декількома наявними супутніми патологіями.

## 3.2. Особливості лабораторних показників крові у хворих на COVID-19

### 3.2.1. Лабораторні показники хворих на COVID-19 із урахуванням статевої приналежності

Проведений нами аналіз змін гематологічних, біохімічних та гемостазиологічних параметрів крові пацієнтів із COVID-19 чоловічої та жіночої статей дозволив встановити низку статистично достовірних відмінностей ( $p < 0,05$  -  $p < 0,001$ , рис. 3.5 – 3.6).

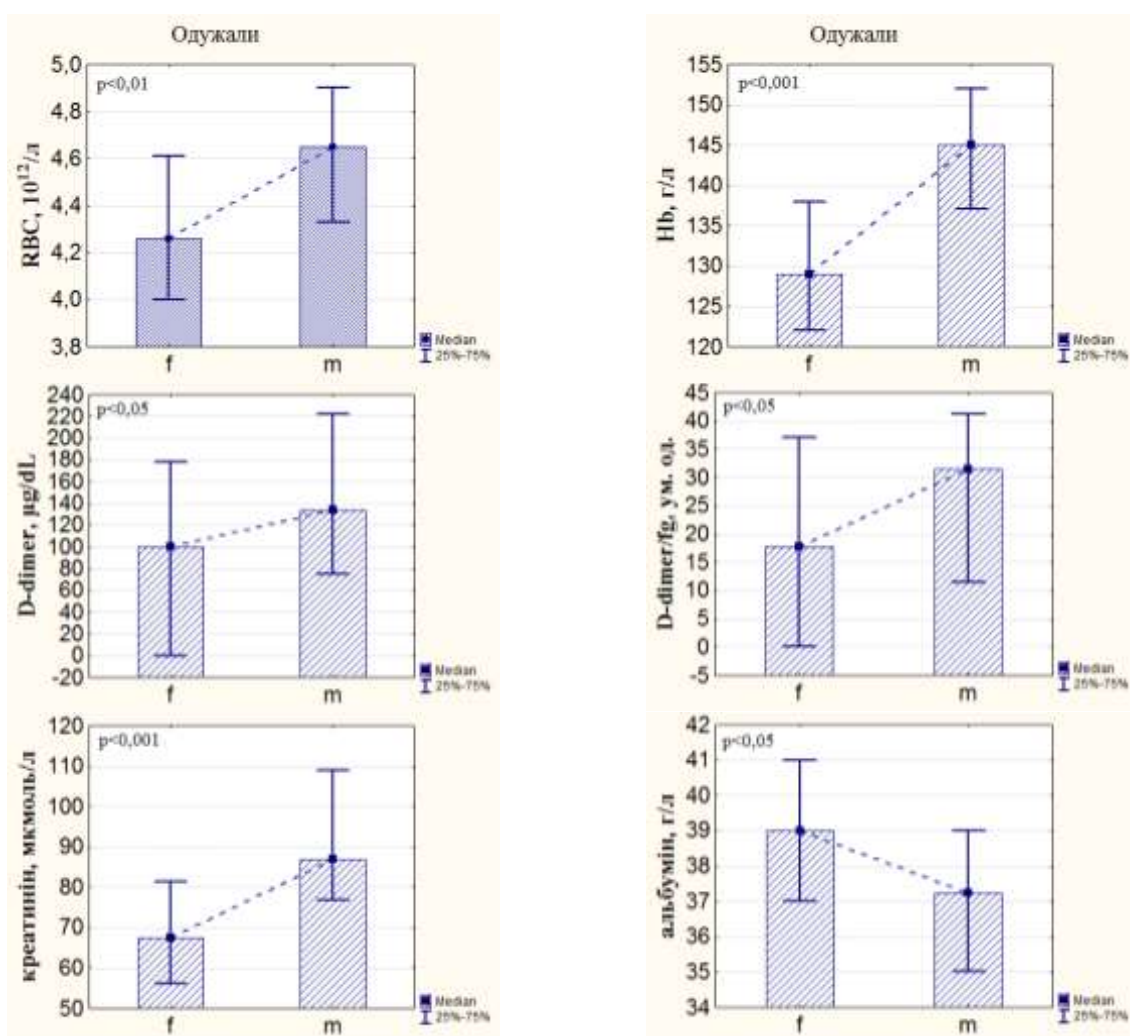


Рис. 3.5. Статистично достовірні відмінності значень показників крові у хворих на COVID-19 чоловічої та жіночої статей із позитивним завершенням захворювання (одужання)

Примітка до рис. 3.5. – 3.6: f – жіноча стать (female), m – чоловіча стать (male).

З-поміж хворих, які одужали після перенесеного захворювання, чоловіки характеризувалися достовірно більшою кількістю еритроцитів та вмістом гемоглобіну у крові, порівняно з жінками ( $p < 0,05$ ; Додаток А). Очевидно, коронавірусна інфекція не вносить змін у статеві фізіологічні особливості зазначених показників. Водночас у групі чоловіків також встановлено вищі значення гемостазиологічних параметрів, а саме D-димеру (чоловіки: 134 мг/дл [75; 222], жінки: 100 мг/дл [0; 178]) та розрахункового індексу D-димер/фібриноген (чоловіки: 31,56 ум. од. [11,41; 41,30], жінки: 17,82 ум. од. [0; 7,14],  $p < 0,05$ ). Біохімічні показники крові чоловіків характеризувалися вищими значеннями концентрації креатиніну (чоловіки: 86,9 мкмоль/л [76,9; 108,9], жінки: 67,5 мкмоль/л [56; 81,3]), а в жінок – альбуміну (чоловіки: 37,25 г/л [35; 39], жінки: 39 г/л [37; 41],  $p < 0,05$ ).

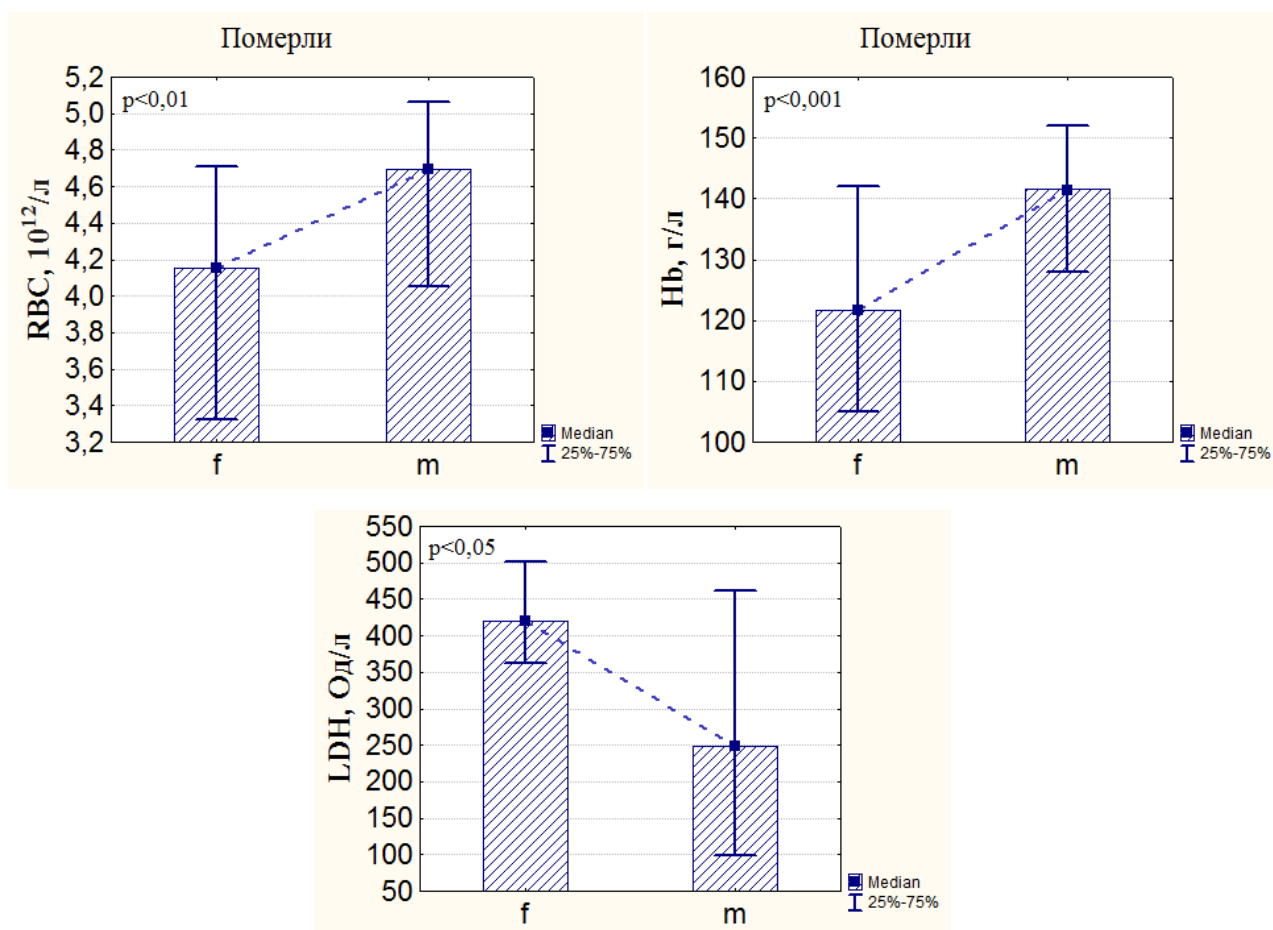


Рис. 3.6. Статистично достовірні відмінності значень показників крові у хворих на COVID-19 чоловічої та жіночої статей із летальним завершенням

Беручи до уваги однаковий відсотковий розподіл чоловіків та жінок, у яких перебіг COVID-19 завершився летальністю, нами зафіксовано статистично достовірно вищу концентрацію у жінок лактатдегідрогенази (чоловіки: 249,5 Од/л [99,05; 461,5], жінки: 420 Од/л [362; 501]) порівняно з чоловіками ( $p < 0,05$ ). Для групи чоловіків, які померли внаслідок коронавірусної інфекції, зафіксовано більшу кількість еритроцитів та гемоглобіну, що не відхиляється від меж фізіологічної норми ( $p < 0,05$ ; див. рис. 3.6).

### **3.2.2. Лабораторні показники хворих на COVID-19 із урахуванням наявності супутніх патологій**

Після проведеного аналізу ймовірного негативного впливу супутніх патологій на перебіг COVID-19 нами було встановлено такі особливості. Пацієнти, які одужали після перенесеної коронавірусної хвороби та без супутніх патологій в анамнезі, характеризувалися статистично достовірно більшою кількістю еритроцитів та вмістом гемоглобіну в крові порівняно із хворими із супутніми патологіями (Додаток Б;  $p < 0,05$ ). Водночас наявність супутньої патології зумовлювала більший рівень сечовини (5,56 ммоль/л [4,3; 7,2], без супутньої патології 4,34 ммоль/л [3,32; 5,4]) й лактату (1,8 ммоль/л [1,3; 2], без супутньої патології 1,2 ммоль/л [1; 1,9]) в крові ( $p < 0,05$ ; рис. 3.7).

У крові групи пацієнтів із летальним результатом перебігу COVID-19, які не мали в анамнезі встановлених супутніх патологій, нами встановлено більшу кількість лейкоцитів ( $14,56 \times 10^9/\text{л}$  [11,6; 24,03], із супутніми патологіями –  $11,28 \times 10^9/\text{л}$  [8,33; 15,6]), а також нейтрофілів (Neut%: 92 % [80; 94], Neut#: 13,4 абс.од. [10,44; 21,63], із супутніми патологіями відповідно 86 % [78; 90] та 9,63 абс. од. [6,11; 13,6]) ( $p < 0,05$ ; рис. 3.8).



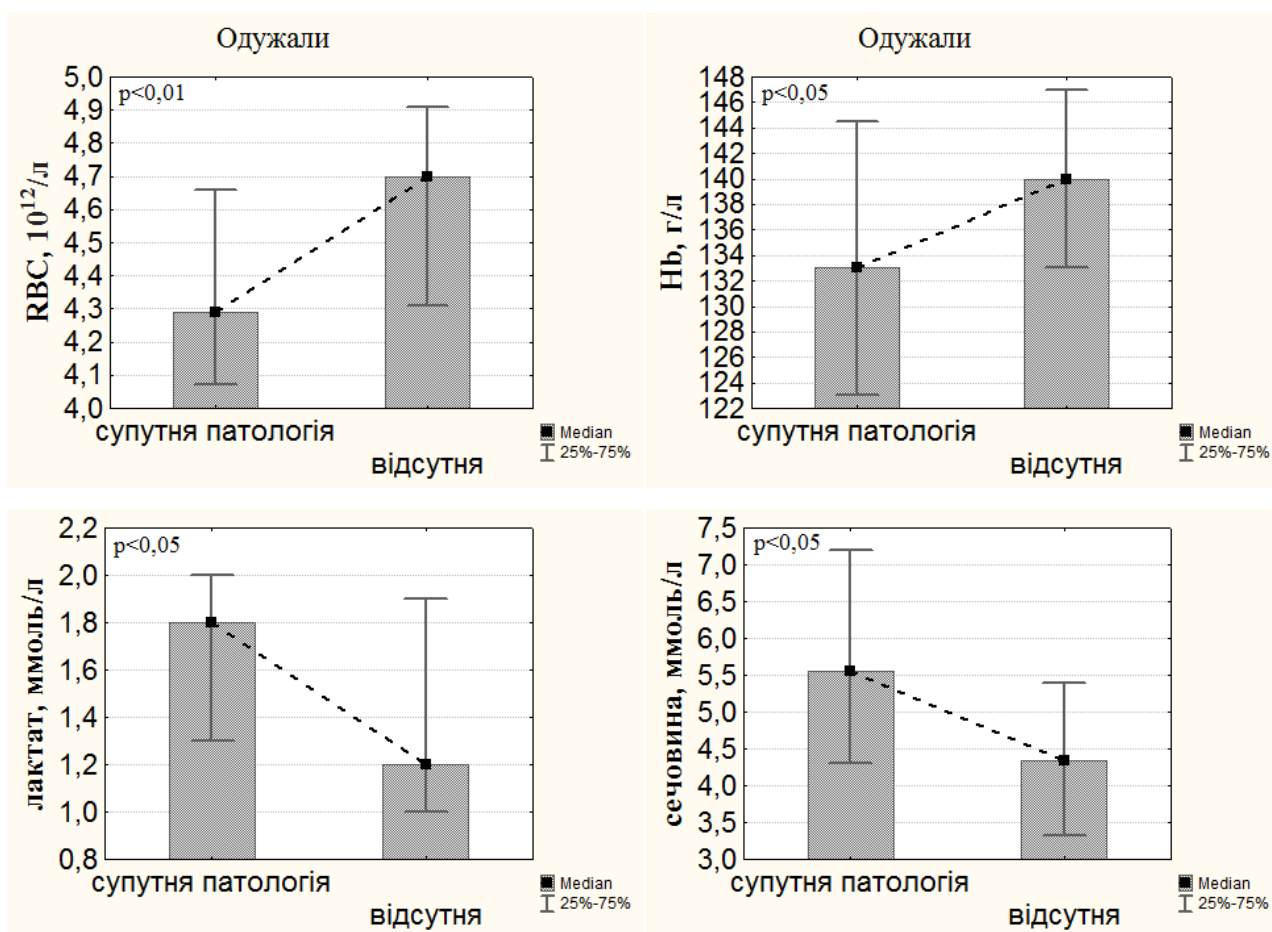


Рис. 3.7. Статистично достовірні відмінності значень показників крові у хворих на COVID-19 із позитивним завершенням (одужання) залежно від наявності супутньої патології

Також у хворих на коронавірусну інфекцію із летальним завершенням перебігу зафіксовано вищі значення розрахункового індекса NLR (31 ум.од. [8; 47,5], із супутніми патологіями 15,33 ум.од. [9,33; 29,67]) ( $p < 0,05$ ; див. рис. 3.8).

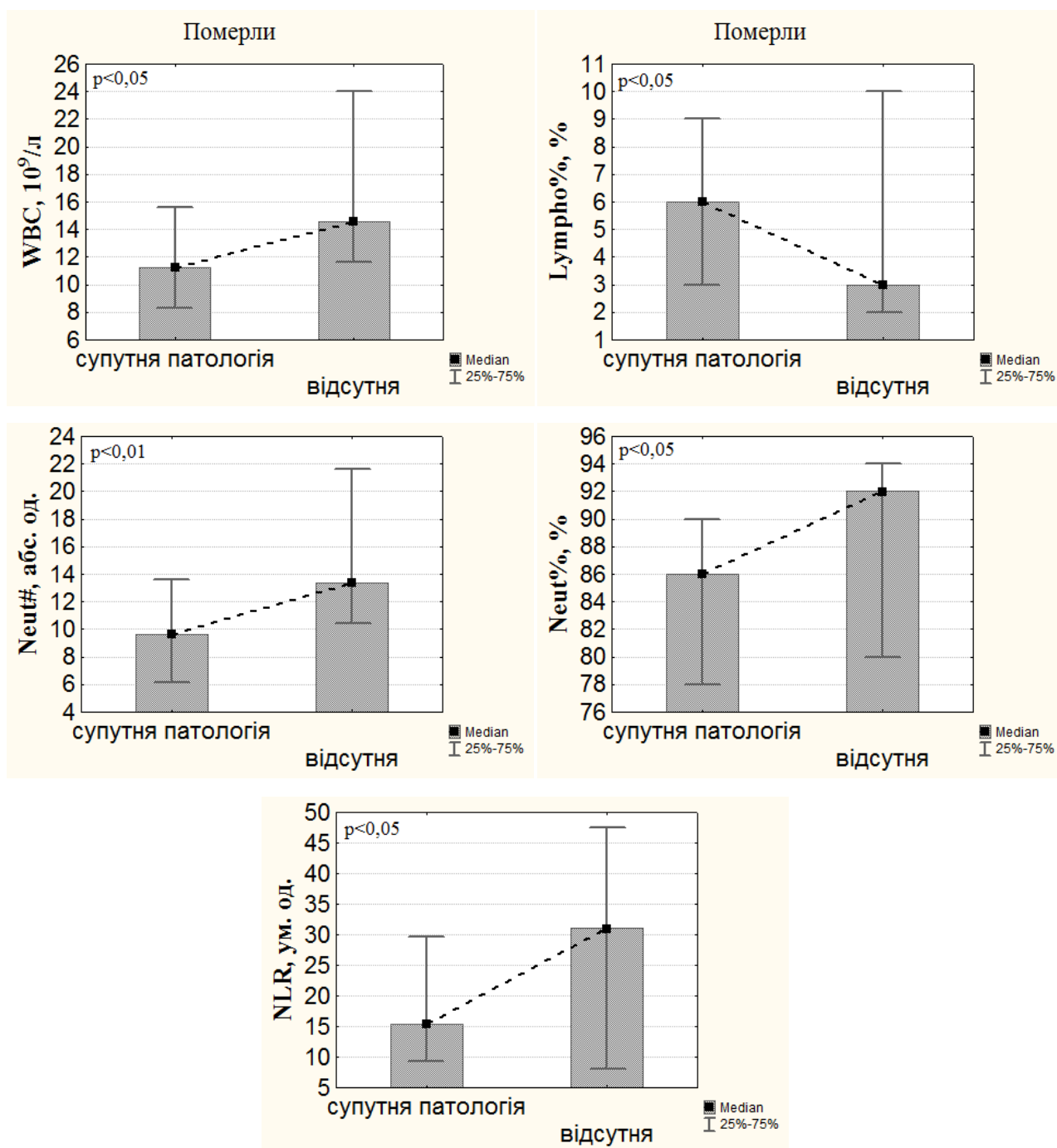


Рис. 3.8. Статистично достовірні відмінності значень показників крові у хворих на COVID-19 із летальним завершенням залежно від наявності супутньої патології

Вищий рівень лімфоцитів характерний для хворих із супутніми патологіями (Lympho%: 6 % [3; 9]), без супутніх патологій 3 % [2; 10]) (див. рис. 3.8;  $p < 0,05$ ).

### 3.2.3. Лабораторні показники хворих на COVID-19 різних вікових груп

Для встановлення наявності або ж відсутності статистично достовірних відмінностей показників крові у хворих різного віку нами був використаний непараметричний дисперсійний аналіз Крускала-Уолліса (Kruskal-Wallis ANOVA, Додаток В-Г). Для групи одужалих пацієнтів встановлено статистично достовірні вікові відмінності таких лабораторних показників крові, як кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну, лактатдегідрогенази, лактату, сечовини, Д-димеру та розрахункового індексу Д-димер/фібриноген ( $p < 0,05$ , рис. 3.9).

Встановлено вищі величини загальноклінічних показників (кількість еритроцитів та вміст гемоглобіну) у хворих середнього (еритроцити:  $4,55 \times 10^{12}/л$  [4,26; 4,78]; гемоглобін: 138,00 г/л [129; 149]) та похилого віку (еритроцити:  $4,33 \times 10^{12}/л$  [4,12; 4,69]; гемоглобін: 137,00 г/л [130; 146]), порівняно зі старечим (еритроцити:  $4,18 \times 10^{12}/л$  [3,88; 4,34]; гемоглобін: 125,50 г/л [116; 135,5],  $p < 0,05$ ) (див. рис. 3.9). Гемостазиологічні показники, а саме Д-димер (у хворих середнього та похилого віку) та розрахунковий індекс Д-димер/фібриноген (похилий вік), характеризувалися більшими значеннями порівняно з одужалими пацієнтами старечого віку (див. Додаток В). Водночас пацієнти молодого віку характеризувалися меншим значенням Д-димера (67,00 мг/дл [32; 75,0]) порівняно із такими похилого віку (165,00 мг/дл [52,5; 205];  $p < 0,05$ ). Таким чином, для пацієнтів із коронавірусною інфекцією, які одужали після перенесеного захворювання, було притаманне збільшення значень Д-димеру з віком (від молодого до похилого). Концентрація лактату в крові хворих похилого та старечого віку була вищою порівняно з молодими пацієнтами (молодий вік: 1,11 ммоль/л [1,08; 1,12]; похилий вік: 1,80 ммоль/л [1,3; 2]; старечий вік: 1,55 [1,25; 1,9];  $p < 0,01$ ). Водночас у цих пацієнтів встановлено меншу концентрацію лактатдегідрогенази порівняно з особами молодого віку (135,00 Од/л [118;

135]). Хворі старечого віку характеризувалися вищим вмістом сечовини у крові (6,37 ммоль/л [5,27; 9,21],  $p < 0,05$ ).

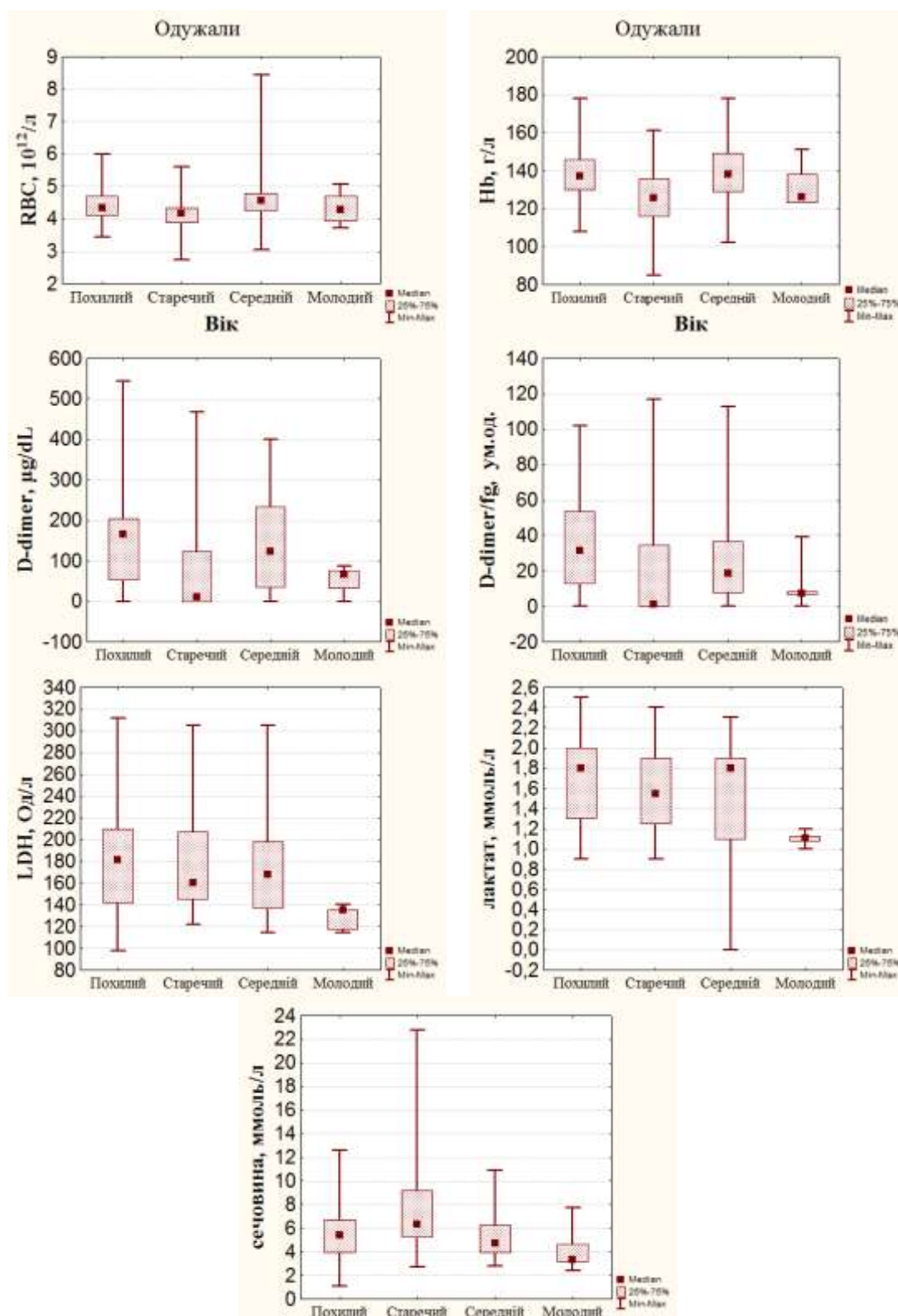


Рис. 3.9. Лабораторні показники крові у групі одужуваних, у яких результатом завершення перебігу COVID-19 було одужання

Для пацієнтів, які померли внаслідок перенесеного COVID-19, нами не встановлено статистично достовірних відмінностей змін значень лабораторних показників з віком (рис. 3.10, див. Додаток Г).

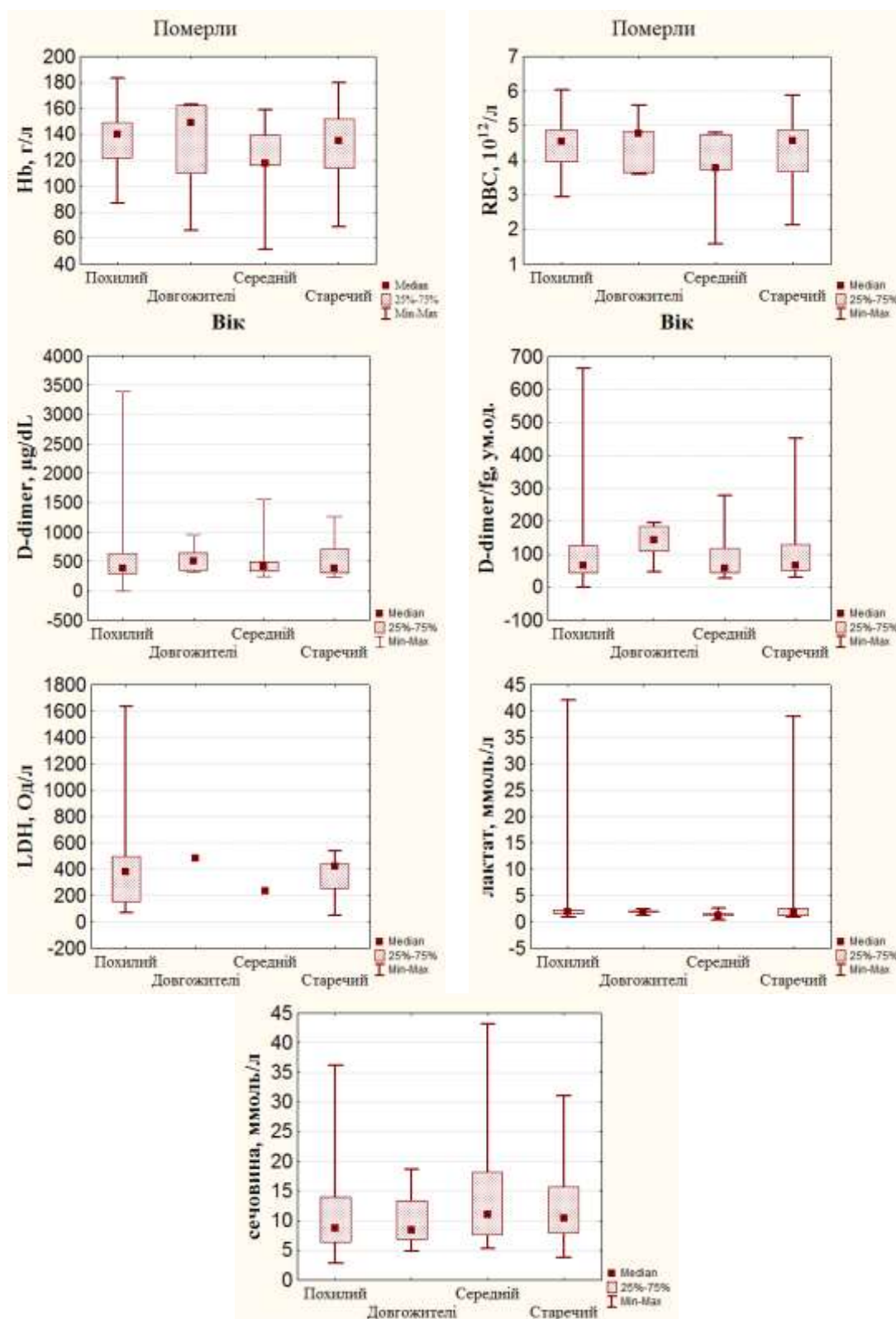


Рис. 3.10. Лабораторні показники крові у групі обстежуваних із летальним завершенням перебігу коронавірусної інфекції

### 3.3. Порівняльний аналіз результатів гематологічних, біохімічних та гемостазиологічних показників у хворих з коронавірусною інфекцією з летальним завершенням та одужалих

Проведений нами статистичний аналіз гематологічних, біохімічних та гемостазиологічних показників крові хворих на COVID-19 дозволив встановити конкретні показники крові (WBC, Bands#, Neut#, Lympho#, IG#, PLT, PLR, NLR, d-NLR, IGLR×100, SI, CRP, AST, LDH, СРК, сечовина, креатинін, загальний білок, альбумін, глюкоза, лактат, INR, фібриноген, aPPT, D-димер, D-димер/фібриноген, SFC), що характеризуються статистично достовірними відмінностями значень між групами пацієнтів померлих та тих, хто вижив (табл. 3.2). Загалом у групі померлих пацієнтів встановлено вищі значення результатів лабораторних досліджень ( $p < 0,05-0,01$ ), за винятком рівня Lympho#, PLT, загального білка та альбуміну. Останні мали, навпаки, менші значення в пацієнтів із летальним результатом перебігу захворювання ( $p < 0,05-0,01$ ).

Таблиця 3.2

#### Статистичні характеристики показників крові в хворих на COVID-19 із різними формами тяжкості його перебігу

Показники крові	Усього померли (група 0) Me (25%; 75%)	Усього одужали (група 1) Me (25%; 75%)	Одужали, легкий перебіг (група 2) Me (25%; 75%)	Одужали, тяжкий перебіг (група 3) Me (25%; 75%)	р-значення (KW)	Post-hoc аналіз, р
Еритроцити [RBC; 10 <sup>12</sup> /л]	4,54 (3,82; 4,84)	4,34 (4,13; 4,69)	4,32 (4,09; 4,66)	4,67 (4,26; 4,89)	0,13	$p > 0,05$
Гемоглобін [Hb; г/л]	138 (118; 149)	135 (124,25; 145)	132,5 (123; 142,5)	145 (135; 155)	0,04	0-3* 1-3* 2-3*
Лейкоцити [WBC; 10 <sup>9</sup> /л]	11,85 (8,82; 16,63)	6,37 (4,76; 8,0)	6,27 (4,75; 7,99)	6,44 (4,85; 8,0)	$< 0,001$	0-1, 2, 3***
Паличкоядерні нейтрофіли [Bands#; абс. од.]	0,43 (0,08; 1,0)	0,08 (0; 0,22)	0,07 (0; 0,17)	0,19 (0,11; 0,5)	$< 0,001$	0-1, 2*** 3-1*, 2**
Нейтрофіли [Neut#; абс. од.]	10,3 (6,7; 14,5)	3,8 (2,6; 5,1)	3,8 (2,6; 5,2)	3,8 (2,53; 4,98)	$< 0,001$	0-1, 2, 3***
Лімфоцити [Lympho#; абс. од.]	0,6 (0,3; 0,8)	1,45 (1; 1,9)	1,5 (1; 1,9)	1,4 (1,03; 1,68)	$< 0,001$	0-1, 2, 3***

Моноцити [Mono#; абс. од.]	0,4 (0,3; 0,6)	0,5 (0,3; 0,7)	0,5 (0,3; 0,63)	0,5 (0,3; 0,8)	0,25	p>0,05
IG# [ум. од.]	0,1 (0,05;0,23)	0,03 (0,01; 0,11)	0,03 (0,01; 0,09)	0,04 (0,02; 0,22)	<0,001	0-1, 2 <sup>***</sup> , 3*
Тромбоцити [PLT; 10 <sup>9</sup> /л]	202,5 (165; 270)	258 (181; 343,5)	267 (204,25;358)	201,8 (167,75; 259,25)	<0,001	0-1, 2 <sup>***</sup> 3-2*
PLR [ум. од.]	360,16 (241,38; 643,87)	176,63 (129,83; 242,19)	178,7 (129,94; 246,15)	173,93 (125,91; 235,61)	<0,001	0-1, 2, 3 <sup>***</sup>
NLR [ум. од.]	16,9 (9,67; 31,33)	2,39 (1,72; 3,63)	2,35 (1,69; 3,57)	2,81 (1,82; 4,55)	<0,001	0-1, 2, 3 <sup>***</sup>
d-NLR [ум. од.]	0,92 (0,86; 0,96)	0,83 (0,78; 0,88)	0,84 (0,8; 0,87)	0,77 (0,64; 0,87)	<0,001	0-1, 2, 3 <sup>***</sup> 3-2*
IGLR×100 [ум. од.]	20 (8; 45)	2,17 (1; 6,82)	2 (0,95; 5,57)	2,5 (1,34; 21;31)	<0,001	0-1, 2, 3 <sup>***</sup>
SII [ум. од.]	3643,6 (2035; 6840)	611,58 (400,31; 1004,41)	619,89 (443,07; 1004,272)	563,36 (272,98; 1242,16)	<0,001	0-1, 2, 3 <sup>***</sup>
Швидкість осідання еритроцитів [ESR; мм/год]	31 (20; 48)	27 (18; 38)	29 (18; 40)	25 (15,75; 30)	0,07	p>0,05
С-реактивний білок [CRP; мг/л]	98,4 (58,6; 166,2)	35,6 (13,5; 71,5)	35,5 (15,75; 74,2)	35,9 (4,36; 66,68)	<0,001	0-1, 2, 3 <sup>***</sup>
Аланін амінотрансфераза [ALT; Од/л]	36,65 (23; 50,6)	27,25 (19,2; 39,15)	27 (18,38; 41,4)	30 (22,78; 34,43)	0,06	p>0,05
Аспаргат амінотрансфераза [AST; Од/л]	37,5 (25;61)	30,75 (22,9; 39,45)	31 (22,95; 39,9)	28,9 (21,7; 35,75)	0,007	0-1, 2 <sup>**</sup> , 3*
Лактат дегідрогеназа [LDH; Од/л]	401 (219,25; 492)	166,5 (135; 200)	168 (137; 203)	159 (135; 199)	<0,001	0-1, 2 <sup>***</sup> , 3 <sup>**</sup>
Креатинін фосфокіназа [СРК; Од/л]	213 (190,5; 299,75)	116,5 (75; 137)	120 (79,25; 150,25)	105 (72,5; 135,5)	<0,001	0-1, 2, 3 <sup>***</sup>
Сечовина [ммоль/л]	9,13 (6,74;14,7)	5,39 (4,02; 7,15)	5,4 (4,02; 7,49)	5,18 (4,08; 6,15)	<0,001	0-1, 2, 3 <sup>***</sup>
Креатинін [мкмоль/л]	99 (74,13; 132,55)	71,5 (60,25; 89)	70,9 (59,85; 88,18)	77,1 (62,83; 97,48)	<0,001	0-1, 2 <sup>***</sup> , 3 <sup>**</sup>
Загальний білок [г/л]	69 (65; 72)	70,5 (69; 73)	70,65 (69; 73)	70,5 (69; 71,25)	< 0,001	0-1, 2 <sup>**</sup>
Альбумін [г/л]	34,5 (31,85; 38)	38 (35,85; 40,5)	38 (35,78; 41)	38 (35,5; 39,25)	<0,001	0-1, 2 <sup>***</sup> , 3 <sup>**</sup>
Глюкоза [ммоль/л]	7,25 (6,3; 9,9)	5,8 (5,18; 7,27)	5,84 (5,12; 7,05)	5,6 (5,3; 7,94)	<0,001	0-1, 2 <sup>***</sup> , 3*
Лактат [ммоль/л]	1,9 (1,3; 2,3)	1,6 (1,2; 1,98)	1,6 (1,2; 1,9)	1,8 (1,3; 2)	0,008	0-1, 2 <sup>**</sup>
Протромбіновий індекс [PI ; %]	94 (87; 102)	100 (91; 100)	100 (91; 100)	94 (90,25; 100)	0,34	p>0,05
Міжнародне нормалізоване відношення [INR]	1 (1; 1,18)	1 (1; 1,09)	1 (1; 1,05)	1 (1; 1,09)	0,002	0-1, 2 <sup>**</sup>
Фібріноген [г/л]	5,87 (4,5; 7,55)	5,3 (3,6; 6,68)	5,47 (3,77; 7,07)	4,88 (3,56; 5,6)	0,03	0-1, 3*

Активованний частковий тромбoplastиновий час [aPTT; s]	39 (38; 41)	35 (31; 38)	34,5 (31; 37)	36 (34; 39,25)	< 0,001	0-1, 2 <sup>***</sup>
D-димер [D-dimer; мг/дл]	390 (301; 637)	112,5 (0; 198,5)	114 (0; 198)	111 (0; 225,25)	<0,001	0-1, 2, 3 <sup>***</sup>
D-димер / фібриноген [D-dimer/fg; ум.од.]	66,1 (46,1; 135,2)	19,55 (0; 38,55)	20,5 (0; 38,43)	17,8 (0; 55,5)	<0,001	0-1, 2, 3 <sup>***</sup>
Розчинні фібрин-мономерні комплекси [SFC; мг/100 мл]	11 (8,75;17)	0 (0; 2)	0 (0;0)	0,6 (0; 4,2)	<0,001	0-1, 2, 3 <sup>***</sup> 3-1 <sup>*</sup> , 2 <sup>**</sup>

Примітки до табл. 3.2: KW – непараметричний тест Kruskal-Wallis; post-hoc аналіз-тест Conover (у разі застосування тесту Kruskal-Wallis); \* – статистично достовірна відмінність при  $p < 0,05$ ; \*\* – статистично достовірна відмінність при  $p < 0,01$ ; \*\*\* – статистично достовірна відмінність при  $p < 0,001$ .

У ході детального аналізу та зіставлення отриманих результатів нами виокремлено ряд гематологічних показників, значення яких суттєво (у рази) відрізняються ( $p < 0,001$ ) у групах померлих пацієнтів та одужалих: WBC (у 1,86 рази), Bands# (у 5,34 рази), Neut# (у 2,71 рази), Lympho# (у 2,42 рази), IG# (у 3,3 рази), PLR (у 2,04 рази), NLR (у 7,07 рази), IGLR $\times$ 100 (у 9,2 рази), SII (у 5,96 рази), CRP (у 2,76 рази), LDH (у 2,41 рази), СРК (у 1,82 рази), сечовина (у 1,69 рази), D-dimer (у 3,47 рази), D-dimer/fg (у 3,38 рази), SFC (у 11 разів) (див. табл. 3.2, рис. 3.11).

Наступним кроком було проведення аналізу ROC-кривих із метою встановити здатність лабораторних показників (відібраних на попередньому етапі) розмежовувати два можливих результати перебігу захворювання (летальність та одужання) у пацієнтів із COVID-19 (табл. 3.3-3.4).



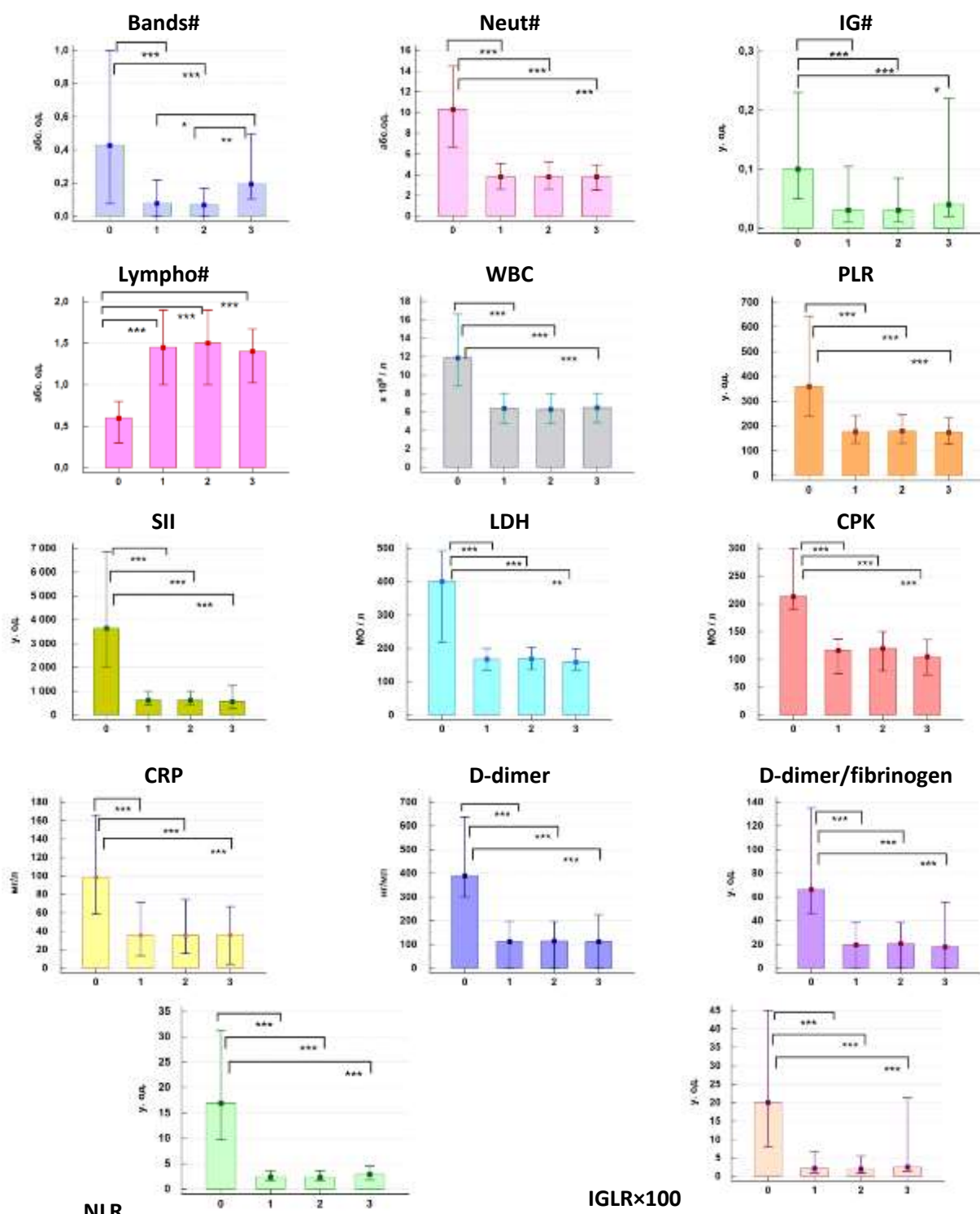


Рис. 3.11. Відмінності значень показників крові у групах хворих на COVID-19 із різним результатом та перебігом захворювання

Примітки до рис. 3.11: 0 – померлі хворі; 1 – усі, хто вижив; 2 – одужали з легким перебігом захворювання; 3 – одужали з тяжким перебігом захворювання. На рисунку зазначено Me (25%; 75%), а також рівень статистично достовірних відмінностей при  $p < 0,05$  (\*),  $p \leq 0,01$  (\*\*) та  $p \leq 0,001$  (\*\*\*)).

Таблиця 3.3

**Статистичні характеристики площі під ROC-кривою різних гематологічних показників у хворих на COVID-19 із різними формами тяжкості його перебігу**

Показники	AUC	95 % ДІ для AUC	p-значення
Bands#	0,7	0,63 – 0,76	<0,001
Neut#	0,91	0,86 – 0,94	<0,0001
Lympho#	0,87	0,82 – 0,91	<0,0001
IG#	0,72	0,66 – 0,79	<0,0001
PLT	0,64	0,57 – 0,71	0,0002
PLR	0,78	0,72 – 0,84	<0,0001
NLR	0,95	0,91 – 0,98	<0,0001
d-NLR	0,8	0,74 – 0,85	<0,0001
IGLR×100	0,84	0,78 – 0,89	<0,0001
SII	0,91	0,86 – 0,95	<0,0001
CRP	0,81	0,75 – 0,86	<0,0001
AST	0,62	0,55 – 0,69	0,0021
LDH	0,76	0,68 – 0,84	<0,0001
СРК	0,96	0,85 – 1	<0,0001
Сечовина	0,81	0,74 – 0,86	<0,0001
Креатинін	0,74	0,67 – 0,8	<0,0001
Загальний білок	0,65	0,57 – 0,72	0,0004
Альбумін	0,74	0,67 – 0,8	<0,0001
Глюкоза	0,7	0,63 – 0,76	<0,0001
Лактат	0,62	0,55 – 0,69	0,0035
INR	0,63	0,55 – 0,69	0,002
Фібриноген	0,6	0,52 – 0,67	0,017
aPTT	0,77	0,68 – 0,85	<0,0001
D-димер	0,95	0,9 – 0,97	<0,0001
D-димер/фібриноген	0,86	0,8 – 0,9	<0,0001
SFC	0,99	0,96 – 0,99	<0,0001

Примітка до табл. 3.3, 3.6, 3.9: AUC – площа під ROC-кривою (area under the curve); ДІ – 95 % довірчі інтервали.

При проведенні аналізу побудованих ROC-кривих досліджуваних гематологічних тестів встановлено їх чутливість (Se) та специфічність (Sp). Для характеристики інформативності визначено площу під ROC-кривою (AUC – Area Under the Curve) та значення точки відсікання (COV – cut-off value) для прогностичного розрізнення результатів перебігу захворювання

(летальність – одужання) (див. табл. 3.3-3.4). Графіки ROC-кривих наведені на рис. 3.12.

Таблиця 3.4

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

Показники	COV	Se, %	Sp, %	+LR	95 % ДІ	- LR	95 % ДІ
Bands#	>0,22	64,29	76	2,68	1,83-3,94	0,47	0,35-0,63
Neut#	>5,8	80,61	86	5,76	3,51-9,45	0,23	0,15-0,34
Lympho#	≤0,8	78,57	85	5,24	3,25-8,45	0,25	0,17-0,37
IG#	>0,04	75,51	63	2,04	1,54-2,7	0,39	0,27-0,57
PLT	≤228	63,27	60	1,58	1,19-2,1	0,61	0,45-0,83
PLR	>272,18	69,39	86	4,96	3-8,2	0,36	0,26-0,48
NLR	>7,36	85,71	94	14,29	6,55-31,16	0,15	0,09-0,25
d-NLR	>0,91	56,12	91	6,24	3,26-11,91	0,48	0,38-0,61
IGLR×100	>3,79	88,66	68	2,77	2,06-3,72	0,17	0,09-0,3
SII	>1407	88,78	85	5,92	3,69-9,49	0,13	0,08-0,23
CRP	>44,5	88,78	62	2,34	1,8-3,03	0,18	0,1-0,32
AST	>39,9	46,94	78	2,13	1,4-3,26	0,68	0,55-0,84
LDH	>231	75,68	89,74	7,38	3,73-14,58	0,27	0,15-0,48
СРК	>165	89,66	100	-	-	0,1	0,04-0,3
Сечовина	>6,29	81,72	68	2,55	1,89-3,45	0,27	0,17-0,42
Креатинін	>86,2	68,04	70	2,27	1,63-3,15	0,46	0,33-0,63
Загальний білок	≤68,9	40,91	88,42	3,53	1,92-6,5	0,67	0,55-0,81
Альбумін	≤36	65,91	70,83	2,26	1,6-3,19	0,48	0,35-0,66
Глюкоза	>6	80,61	60	2,02	1,56-2,61	0,32	0,21-0,5
Лактат	>2,01	36,96	88	3,08	1,7-5,58	0,72	0,6-0,85
INR	>1,02	59,79	72	2,14	1,5-3,04	0,56	0,43-0,73
Фібриноген	>6,44	43,88	73	1,63	1,1-2,41	0,77	0,62-0,95
aPTT	>36	83,1	69,7	2,74	1,62-4,65	0,24	0,14-0,43
D-димер	>234	92,78	89	8,43	4,82-14,77	0,08	0,04-0,17
D-димер/ фібриноген	>40,6	83,67	79	3,98	2,7-5,89	0,21	0,13-0,33
SFC	>4,2	97,94	91,43	11,43	5,31-24,57	0,02	0,01-0,09

Примітки до табл. 3.4, 3.7, 3.10: 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 імовірністю негативного результату тесту за наявності летальності та ймовірністю негативного результату тесту за відсутності летальності.

Для Neut# (Se = 80,61%, Sp= 86%) точка відсікання відповідає >5,8 (див. табл. 3.4). Таким чином, значення, які перевищують визначену величину із відмінною діагностичною інформативністю показника (AUC = 0,91,  $p < 0,001$ , див. табл. 3.3), можуть вказувати на летальний результат перебігу захворювання у пацієнтів.

Також відмінну діагностичну точність ( $p < 0,001$ ) виявлено і для низки інших гематологічних показників, таких як NLR (Se = 85,71 %; Sp = 94 %; COV >7,36), SII (Se = 88,78 %; Sp = 85 %; COV >1407), CPK (Se = 89,66 %; Sp = 100 %; COV >165), D-димер (Se = 92,78 %; Sp = 89 %; COV >234) та SFC (Se = 97,94 %; Sp = 91,43 %; COV >4,2).

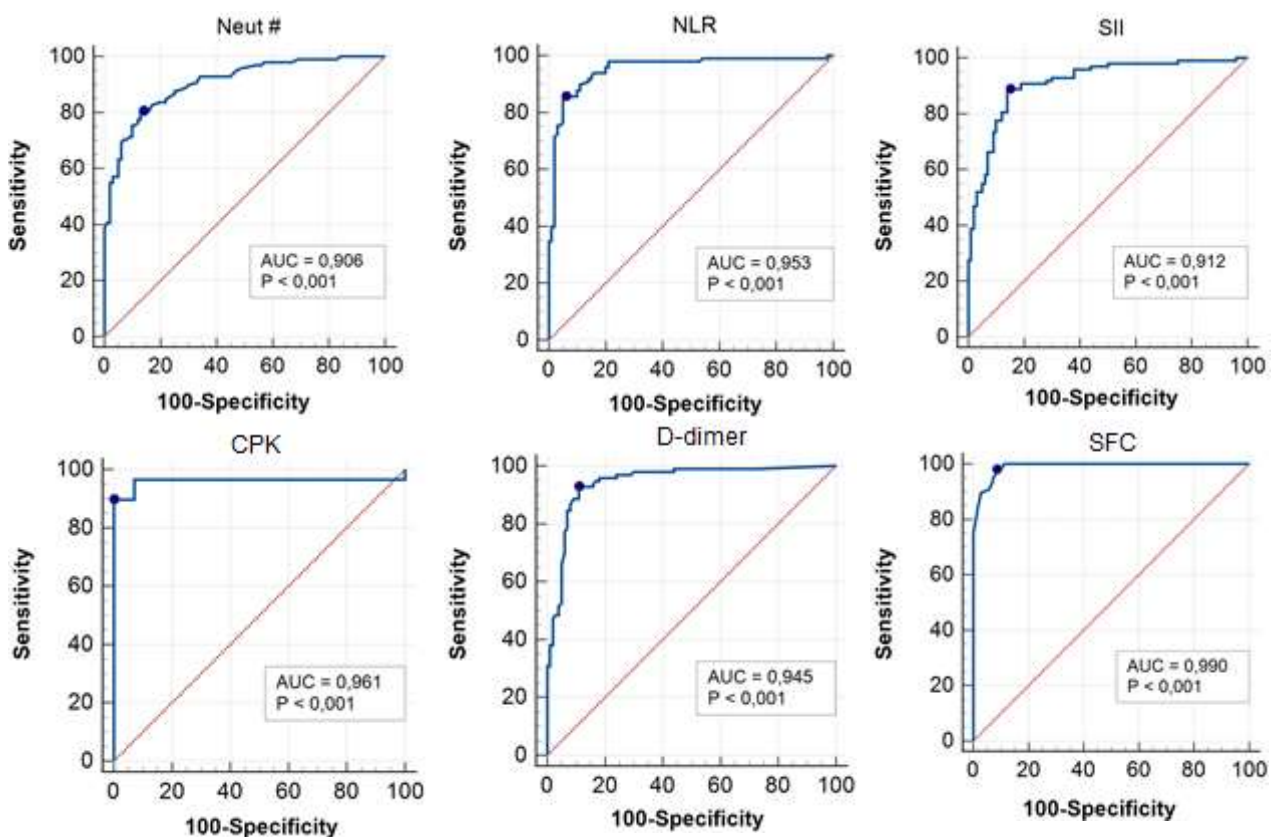


Рис. 3.12. ROC-криві показників крові у групах хворих із летальним результатом перебігу COVID-19 та одужалих

Водночас, беручи до уваги розраховані значення площі під ROC-кривою, інтерпретували як дуже добру діагностичну точність наступних показників крові: Lympho# (Se = 78,57 %; Sp = 85 %; COV  $\leq$ 0,8), IGLR $\times$ 100 (Se = 88,66 %; Sp = 68 %; COV  $>$ 3,79), CRP (Se = 88,78 %; Sp = 62 %; COV  $>$ 44,5), сечовина (Se = 81,72 %; Sp = 68 %; COV  $>$ 6,29) та D-димер/фібриноген (Se = 83,67 %; Sp = 79 %; COV  $>$ 40,6).

Для оцінки факторів ризику смертності ушпиталених пацієнтів із COVID-19 використали багатофакторний логістичний регресійний аналіз. Як можливі фактори ризику для аналізу обрали вік пацієнтів, наявність або ж відсутність у них супутніх патологій і п'ять основних гематологічних показників, виокремлених із попередніх етапів статистичного аналізу, включаючи D-dimer, D-dimer/fg, SII, NLR, IG# (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Фактори ризиків для ушпиталених пацієнтів настання летального завершення перебігу коронавірусної інфекції**

Фактори ризиків для пацієнта	Коефіцієнт регресії	Відношення шансів (OR)	95% ДІ	P	AUC
Аналіз для груп пацієнтів із летальністю та одужалих					
Вік (вікова категорія)	0,68	1,97	0,68-5,69	0,20	0,98
Супутні патології	0,11	1,11	0,19-6,41	0,99	
D-димер (збільшення на мг/дл)	0,02	1,02	1,01-1,02	$<$ 0,0001	
D-димер/фібриноген (зменшення на ум.од.)	-0,004	0,996	0,98-1,01	0,69	
SII (зменшення на ум.од.)	-0,0001	0,999	0,99-1	0,82	
NLR (збільшення на ум.од.)	0,35	1,42	1,08-1,9	0,01	
IG# (зменшення на абс.од.)	-4,13	0,02	0,0-14,31	0,23	

Відповідно до отриманих нами результатів дослідження ризик смертності асоціювався з віком, наявністю супутніх патологій ( $p >$ 0,05), D-димер (OR=1,02;  $p <$ 0,0001) та NLR (OR=1,42;  $p \leq$ 0,01).

### **3.4. Порівняльний аналіз результатів гематологічних, біохімічних та гемостазиологічних показників у хворих з коронавірусною інфекцією із летальністю та одужалих із тяжким перебігом хвороби**

Важливим аспектом лікування пацієнтів із коронавірусною хворобою є постійний моніторинг значень гематологічних показників з метою прогнозування та мінімізації ризиків можливості настання летального результату. Особливо ретельне відслідковування за змінами крові хворих потрібне у разі тяжкого перебігу захворювання з метою недопущення летального вислідку. У результаті проведеного дослідження у групі померлих пацієнтів із COVID-19 нами встановлено достовірно більші значення лабораторних показників WBC, Neut#, IG#, PLR, NLR, d-NLR, IGLR×100, SII, CRP, AST, LDH, CPK, сечовина, креатинін, альбумін, глюкоза, фібриноген, D-димер, D-димер/фібриноген, SFC та їх менші значення для Lympho# та рівня Hb і альбуміна ( $p < 0,05-0,001$ ), якщо порівнювати із такими для пацієнтів одужалих із тяжким перебігом (див. табл. 3.2). Для подальшого аналізу діагностичної точності прогностичного диференціювання різних форм тяжкості перебігу захворювання (летальність – одужання із тяжким перебігом) нами був виконаний ROC-аналіз (табл. 3.6 – 3.7, рис. 3.13).

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: WBC (у 1,84 рази), Neut# (у 2,71 рази), Lympho# (у 2,33 рази), IG# (у 2,5 рази), PLR (у 2,07 рази), NLR (у 6,01 рази), IGLR×100 (у 8 разів), SII (у 6,47 рази), CRP (у 2,47 рази), LDH (у 2,52 рази), CPK (у 2,03 рази), D-димер (у 3,51 рази), D-димер/фібриноген (у 3,71 рази) та SFC (у 18 разів).

Таблиця 3.6

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

Показники	AUC	95 % ДІ для AUC	p-значення
WBC	0,84	0,76 – 0,9	< 0,0001
Neut#	0,9	0,83 – 0,95	< 0,0001
Lympho#	0,87	0,8 – 0,93	< 0,0001
IG#	0,67	0,57 – 0,75	0,04
PLR	0,82	0,74 – 0,89	< 0,0001
NLR	0,96	0,9 – 0,99	< 0,0001
IGLR×100	0,78	0,7 – 0,85	< 0,0001
SII	0,94	0,88 – 0,98	< 0,0001
CRP	0,83	0,74 – 0,89	< 0,0001
LDH	0,77	0,63 – 0,88	0,0001
CPK	0,97	0,84 - 1	< 0,0001
D-димер	0,9	0,83 – 0,95	< 0,0001
D-димер/ фібриноген	0,81	0,73 – 0,88	< 0,0001
SFC	0,97	0,92 – 0,99	< 0,0001

Для прогностичного розрізнення обох можливих сценаріїв перебігу хвороби з відмінною діагностичною точністю ( $p < 0,001$ ; див. табл. 3.7, див. рис. 3.13) нами встановлено значення точки відсікання для показників Neut# (COV >5,5; Se = 82,65 %; Sp = 89,47 %), NLR (>5,57; Se = 91,84 %; Sp = 89,47 %), SII (>1914; Se = 77,55 %; Sp = 100 %), CPK (>137; Se = 96,55 %; Sp = 100 %), D-димер (>243; Se = 88,66 %; Sp = 84,21 %), та SFC (>6,5; Se = 89,69 %; Sp = 88,89 %).

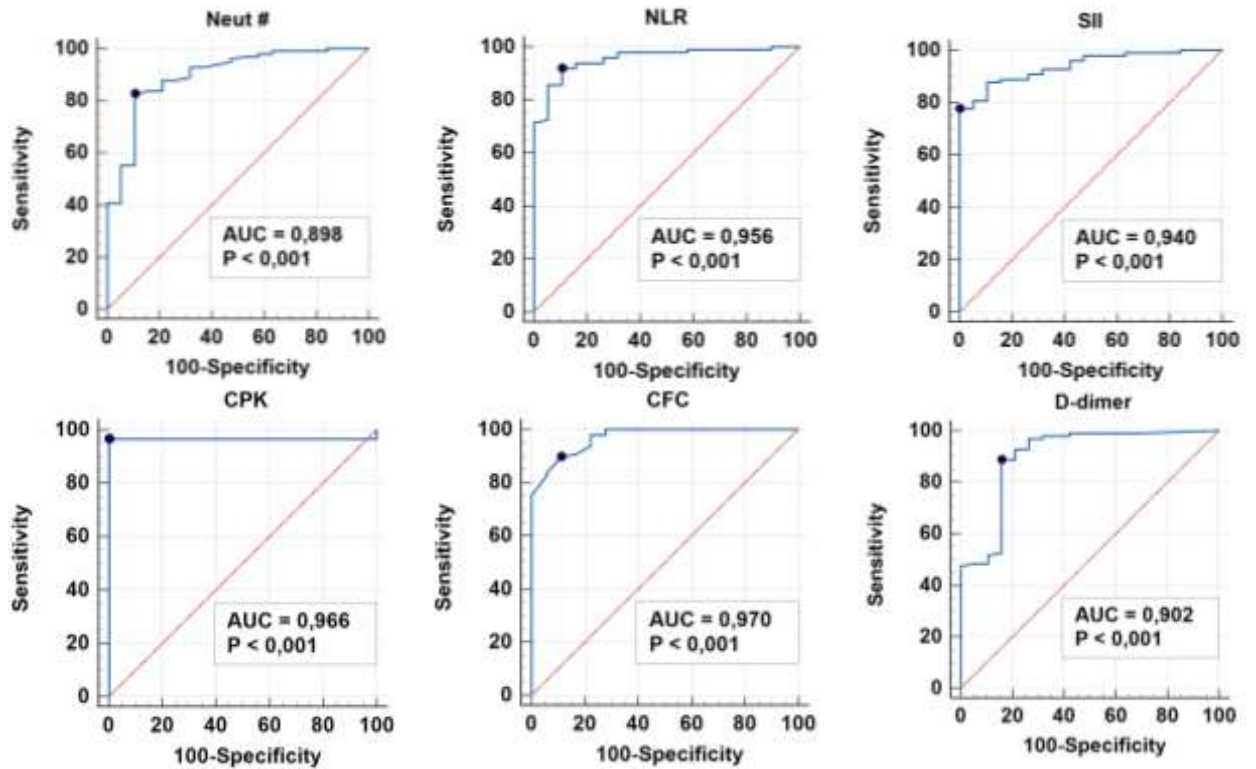


Рис. 3.13. ROC-криві гематологічних показників у групах хворих з летальним результатом перебігу COVID-19 та одужалих із тяжким перебігом захворювання

Таблиця 3.7

**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
WBC	>8,65	75,51	89,47	7,17	1,92-26,74	0,27	0,19-0,40
Neut#	>5,5	82,65	89,47	7,85	2,11-29,22	0,19	0,12-0,31
Lympho#	≤0,8	78,57	89,47	7,46	2,00-27,8	0,24	0,16-0,36
IG#	>0,02	91,84	42,11	1,59	1,08-2,34	0,19	0,08-0,45
PLR	>254,55	72,45	94,74	13,77	2,04-93,11	0,29	0,21-0,41
NLR	>5,57	91,84	89,47	8,72	2,35-32,41	0,091	0,05-0,18
IGLR×100	>4,55	84,54	68,42	2,68	1,37-5,22	0,23	0,13-0,39
SII	>1914	77,55	100	-	-	0,22	0,16-0,32
CRP	>43,9	88,78	68,42	2,81	1,44-5,47	0,16	0,09-0,31
LDH	>201	75,68	92,86	10,59	1,59-70,66	0,26	0,15-0,47
CPK	>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
D-димер/ фібриноген	>39,6	83,67	73,68	3,18	1,49-6,78	0,22	0,13-0,37
SFC	>6,5	89,69	88,89	8,07	2,18-29,87	0,12	0,06-0,21



За результатами багатofакторного логістичного регресійного аналізу (табл. 3.8) ризик несприятливого результату (летальність) асоціювався з віком, наявністю супутніх патологій, значеннями показників NLR (OR = 1,77;  $p \leq 0,05$ ) та CRP (OR=1,02;  $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.8

**Фактори ризиків для ушпиталених пацієнтів настання летального завершення перебігу коронавірусної інфекції**

Фактори ризиків для пацієнта	Коефіцієнт регресії	Відношення шансів (OR)	95% ДІ	P	AUC
Аналіз груп пацієнтів із летальністю та одужалих із тяжким перебігом хвороби					
Вік (вікова категорія)	0,84	2,31	0,52-10,19	0,27	0,97
Супутні патології	0,41	1,5	0,13-18	0,75	
NLR (збільшення на ум.од.)	0,57	1,77	0,99-3,17	0,05	
SII (збільшення на ум.од.)	0,0001	1	0,99- 1,002	0,91	
CRP (збільшення на мг/мл)	0,02	1,02	1,002-1,05	0,03	

**3.5. Порівняльний аналіз результатів гематологічних, біохімічних та гемостазиологічних показників у хворих з коронавірусною інфекцією із легким і тяжким перебігом захворювання**

Наступним нашим завданням було проаналізувати отримані результати лабораторних досліджень в одужалих хворих із легким і тяжким перебігом захворювання та виявити конкретні показники крові, значення яких статистично достовірно відрізняються в обох групах. Нами встановлено достовірно вищі значення Bands# (тяжкі: 0,19 [0,11; 0,5], легкі: 0,07 [0; 0,17],  $p < 0,01$ ) та SFC ( $p < 0,01$ ) для пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 порівняно із такими для хворих із легким перебігом захворювання (див. табл. 3.2). Навпаки, менші значення PLT (тяжкі: 201,8 [167,75;259,25], легкі: 267 [204,25;358],  $p < 0,05$ ; ) та d-NLR (тяжкі: 0,77 [0,64; 0,87], легкі: 0,84 [0,8; 0,87],  $p < 0,05$ ) вказують на тяжкий перебіг захворювання у пацієнтів.

Встановлено добру діагностичну точність показника Bands# при розрізненні ступеня тяжкості перебігу захворювання у пацієнтів із COVID-19 (AUC=0,72;  $p < 0,001$ ; табл.3.9, рис. 3.14).

Таблиця 3.9

**Статистичні характеристики площі під ROC-кривою показників крові у хворих на COVID-19 із легким та тяжким перебігом інфекції**

Показники	AUC	95 % ДІ для AUC	p-значення
Bands#	0,72	0,62 – 0,81	0,0008
PLT	0,66	0,56 – 0,75	0,0279
d-NLR	0,68	0,58 – 0,77	0,0497
SFC	0,66	0,54 – 0,77	0,0258

Точка відсікання (cut-off value) для паличкоядерних нейтрофілів становить  $>0,10$  абсолютних одиниць. Тобто значення, які перевищують визначену величину із діагностичною чутливістю 83,67% та специфічністю 79%, можуть прогнозувати тяжкий перебіг COVID-19 у хворих (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Статистичні параметри аналізу ROC-кривих показників крові в одужалих пацієнтів із легким і тяжким перебігом коронавірусної інфекції**

Показники	COV	Se, %	Sp, %	+LR	95 % ДІ	- LR	95 % ДІ
Bands#	$>0,10$	78,95	65,43	2,28	1,56 - 3,34	0,32	0,13-0,78
PLT	$\leq 213$	63,16	70,37	2,13	1,32 - 3,45	0,52	0,29-0,96
d-NLR	$\leq 0,79$	63,16	77,78	2,84	1,67 - 4,84	0,47	0,26-0,86
SFC	$>3,4$	38,89	94,23	6,74	1,95-23,34	0,65	0,45-0,94

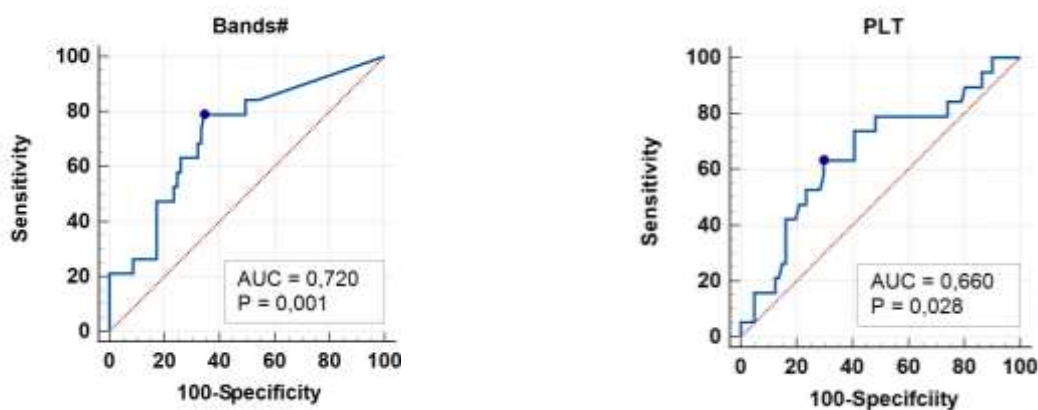


Рис. 3.14. ROC-криві паличкоядерних лейкоцитів (Bands#) та тромбоцитів (PLT) у групах одужалих пацієнтів із різним перебігом (легким – тяжким) COVID-19

Факторами ризику для логістичного регресійного аналізу було обрано вік пацієнтів, наявність у них супутніх патологій і ті показники крові, значення яких статистично достовірно відрізняються у групах хворих із легким і тяжким перебігом захворювання (див. табл. 3.2): Bands#, PLT, d-NLR. Розраховані коефіцієнти регресії мають чіткий клінічний зміст, тому що вони показують відношення шансів, тобто кількісно характеризують імовірність потрапляння хворих в ту чи ту групу. Ризик тяжкого перебігу захворювання асоціювався з віком ( $p > 0,05$ ), наявністю супутніх патологій ( $OR = 2,09$ ,  $p > 0,05$ ) та рівнем Bands# ( $OR = 4,96$ ;  $p < 0,05$ ) (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

**Фактори ризиків тяжкого перебігу коронавірусної інфекції в ушпиталених пацієнтів**

Фактори ризиків для пацієнта	Коефіцієнт регресії	Відношення шансів	95% ДІ	P	AUC
Одужалі пацієнти із легким і тяжким перебігом захворювання					
Вік (вікова категорія)	0,14	1,14	0,45-2,91	0,78	0,82
Супутні патології	0,74	2,1	0,38-11,65	0,4	
PLT (зменшення на $10^9/л$ )	-0,008	0,99	0,98-1	0,02	
Bands# (збільшення на абс.од.)	1,6	4,96	1,24-19,88	0,02	

Так, якщо кількість паличкоядерних нейтрофілів збільшується на абсолютну одиницю, то шанси пацієнтів до входження в групу хворих із тяжким перебігом COVID-19 зростають у 4,96 рази (див. табл. 3.11).

### **3.6. Побудова прогностичної моделі для передбачення тяжкого перебігу COVID-19 на основі аналізу крові**

Нещодавній світовий та вітчизняний досвід пандемії COVID-19 виявив певні проблеми медичних систем при забезпеченні лікування тяжких хворих в умовах стаціонару. Однією з проблем є відсутність достатньо ефективного алгоритму первинної класифікації пацієнтів із визначенням майбутнього перебігу хвороби з метою виявлення найбільш тяжких випадків. У фазах найвищої інтенсивності пандемії до приймальних відділень надходило дуже багато нових пацієнтів, а можливості лікувальних закладів перебували в певному обмеженому діапазоні. За умов фіксованої загальної кількості місць, місць зі спеціалізованим обладнанням, місць у відділеннях реанімації, при обмеженій кількості медичного персоналу можливість швидко та технологічно ефективно провести первинну класифікацію пацієнтів стала б інструментом підвищення загальної ефективності діяльності лікувального закладу. Крім того, вибір найбільш ефективної траєкторії лікувального процесу для кожного індивідуального пацієнта є фактором надзвичайної ваги.

У цьому підрозділі розглянемо можливість розробки алгоритму ефективною класифікації пацієнтів з метою виявлення ризиків тяжкого перебігу хвороби. Бажаними ознаками такої технології класифікації є:

- 1) швидкість отримання результату;
- 2) технологічна доступність (тобто можливість застосування при типових комплектаціях лікарняних закладів діагностичними приладами, уникаючи застосування технологій унікальних, складних, тривалих у часі або особливо дорогих);

3) інструментальна автоматизація (наприклад, наявність комп'ютерної програми для проведення обчислень);

4) зрозуміла інтерпретація отриманих результатів.

Серед засобів аналізу первинних хворих обов'язковим елементом є загальний аналіз крові. Не ставлячи під сумнів доцільність інших методів, проведено ретроспективне дослідження лабораторних даних аналізу крові хворих на COVID-19. Одним із завдань було побудувати прогностичну модель для встановлення наявного або передбачення можливості настання тяжкого стану.

До набору даних залучені числові показники аналізу крові, що, власне, і відображає основний намір дослідження сконструювати прогностичний алгоритм, обмежуючись лише лабораторними атрибутами (або розрахунковими похідними) без використання показників інших типів.

Як початковий крок створення прогностичної моделі була спроба перевірити придатність кожного з показників NLR, d-NLR, IGLR×100, PLR та SII бути єдиним достатнім предиктором, здатним надійно передбачити майбутній характер перебігу хвороби. У ході дослідження було обчислено значення показників NLR, d-NLR, IGLR, PLR та SII для всіх обстежуваних пацієнтів. Ці показники на наших даних демонструють статистично значущу різницю для двох груп (Group=1, Group=0) пацієнтів, що перевірено критерієм Манна-Уїтні. Тобто на наших даних прогностична цінність вказаних показників для класифікації даних підтверджується. Для кожного з цих 5 показників було підібрано коефіцієнти логістичної регресії методом максимальної вірогідності, обчислено точку відсікання (cut-off value), яка максимізує кількість правильних класифікацій, та знайдено критичне значення показника, при якому відношення шансів (odd ratio, OR) дорівнює 1. Отримано такі логістичні моделі:

$$\text{model NLR} = -2.70826 + 0.356078 * \text{NLR} \quad (3.6.1)$$

$$\text{model dNLR} = -12.5535 + 14.5272 * \text{dNLR} \quad (3.6.2)$$

$$\text{model IGLR100} = -0.891404 + 0.0617352 * \text{IGLR100} \quad (3.6.3)$$

$$\text{model PLR} = -1.3532 + 0.0045125 * \text{PLR} \quad (3.6.4)$$

$$\text{model SII} = -2.07886 + 0.0010841 * \text{SII} \quad (3.6.5)$$

Коефіцієнти моделей логістичної регресії є значущими на рівні значущості  $p < 0,01$ .

Для кожного пацієнта було знайдено значення відношення шансів (OR) показника Group із застосуванням логістичних моделей кожного з п'яти інтегральних показників і на основі цього знайдено прогнозне значення для Group. Для обчислення прогнозного значення відношення шансів OR для певного пацієнта використовується формула:

$$Y = \exp(\text{model}) / (1 + \exp(\text{model})) \quad (3.6.6)$$

де аргумент «model» – це одне із model NLR, або model dNLR і т.д., залежно від того, який показник-предиктор застосовується.

Побудова прогнозного значення виконана двома способами: з використанням критичного значення показника, при якому відношення шансів OR дорівнює 1, та з використанням значення cut-off value.

У першому способі прогнозне значення показника Group встановлювалось 1, якщо для пацієнта значення NLR перевищувало критичне значення, при якому  $OR=1$  (аналогічно для dNLR,  $IGLR \times 100$ , PLR, SII). Значення предиктора, коли  $OR=1$ , обчислене програмою R (табл.3. 12).

Таблиця 3.12

**Кількість неправильних прогнозів при застосуванні вирішальної точки (OR=1) для прогнозу значення**

	NLR	dNLR	IGLR×100	PLR	SII
OR=1	7,61	0,86	14,44	299,88	1917,59
Group = 1	16	25	41	40	24
Group = 0	6	30	16	12	10
Усього	22	55	57	52	34

Примітка до табл. 3.12: прогноз значення 1 або 0. Розрахунок за моделями логістичної регресії для окремо взятих показників-детекторів NLR, dNLR,  $IGLR \times 100$ , PLR та SII.

У другому способі використовується значення відношення шансів  $Y$ , обчислене для відповідної моделі. Якщо відповідне  $Y$ , обчислене для конкретного пацієнта з використанням NLR, перевищує величину cut-off value для NLR, то прогнозне значення показника Group визначалося як 1, якщо ж  $Y$  не перевищує величину cutoff для NLR, то прогнозне значення показника Group визначалося як 0. І так для всіх інших показників-детекторів (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

**Відсоток правильно передбачених значень показника Group з використанням cut-off рівня**

	NLR	dNLR	IGLR×100	PLR	SII
cut-off value	0,5	0,55	0,4	0,45	0,35
Group = 1 (%)	84	69	75	71	87
Group = 0 (%)	94	77	78	79	83
Усього (%)	89	73	76,5	75	85

Із групи 100 пацієнтів, які померли, 35 пацієнтів правильно класифіковано усіма п'ятьма предикторами, 30 — чотирма з п'яти, 12 — трьома, 8 — двома, 7 — лише одним з предикторів, а 8 не визначені жодним з п'яти.

Зауважимо, що з тих випадків, які правильно класифіковані лише одним з предикторів, визначені NLR – 2, dNLR – 2, PLR – 1, IGLR×100 – 2. Тобто різні предиктори «помиляються» на різних випадках.

Виявилось, що жоден із окремо взятих показників-предикторів (тобто їхні логістичні моделі) на наших даних не забезпечують прийнятний рівень точності прогнозів та значущості коефіцієнтів. Тобто, на нашу думку, жоден окремо взятий з показників NLR, d-NLR, IGLR×100, PLR та SII не забезпечує прогнозу показника Group з прийнятною надійністю (хоча б 95%) і не може слугувати самодостатнім детектором.

Тому, як наступний крок, було вивчено можливість комплексного застосування цих показників. При спробі побудувати множинну модель логістичної регресії із залученням одночасно показників NLR, d-NLR, IGLR×100, PLR та SII як предикторів (перевірено також різні їх комбінації), а Group як результату виявилось, що така модель також не забезпечує якісного прогнозу.

Після детальнішого розгляду, на яких саме випадках відбуваються помилкові прогнози показників-предикторів, з'ясувалося, що різні предиктори отримують помилки на різних випадках. Через те що одночасне використання всіх п'яти предикторів в одній логістичній моделі вже виявлено неефективним, то наступною нашою робочою гіпотезою стало можливе послідовне застосування цих предикторів. Робоча гіпотеза була перевірена. Як видно з таблиць 3.12 та 3.13, найвищий відсоток правильних прогнозів на наших даних забезпечив показник NLR (16 помилок для Group=1 та 22 помилки в цілому за критерієм OR=1,89% правильних прогнозів за критерієм cutt-off). Тому саме NLR вирішено використовувати як початковий при послідовному застосуванні.

Для з'ясування, який наступний з показників-предикторів варто використати, було встановлено кількість правильних прогнозів після помилкового прогнозу за NLR (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

### Кількість правильних прогнозів після помилкового прогнозу за NLR

	dNLR*		IGLR×100*		PLR*		SII*	
	1	0	1	0	1	0	1	0
NLR* = 1		14		27		28		10
NLR* = 0	5		2		4		2	

Примітки до табл. 3.14. На перетині рядків та стовпчиків вказано кількість пацієнтів з такими прогнозними значеннями. Тут (\*) означає прогноз, здійснений на основі критичного значення OR=1 для даного атрибуту.



Бачимо, що найбільшу кількість «виправлень» після помилки предиктора NLR забезпечує показник dNLR. Тому саме його застосуємо наступним.

Після розгляду помилкових випадків було запропоновано такий алгоритм побудови прогнозу виникнення тяжкого стану:

1. Обчислити прогнозне значення з використанням критичного ( $OR=1$ ) значення для предиктора NLR. Якщо отримане значення виявиться 1, то вважати його остаточним і виконання алгоритму завершити.

2. Для тих випадків, для яких прогнозне значення за NLR буде дорівнювати 0, застосувати прогнозування за критичним ( $OR=1$ ) значенням для предиктора dNLR. Якщо отримане значення виявиться 1, то вважати його остаточним і виконання алгоритму завершити.

3. Для тих випадків, для яких прогнозні значенні за NLR і за dNLR будуть дорівнювати 0, застосувати прогнозування за критичним ( $OR=1$ ) значенням для предиктора  $IGLR \times 100$ . Якщо отримане значення виявиться 1, то вважати його остаточним і виконання алгоритму завершити.

4. Для тих випадків, для яких прогнозні значенні за NLR, dNLR і за  $IGLR \times 100$  будуть дорівнювати 0, застосувати прогнозування за критичним ( $OR=1$ ) значенням для предиктора PLR. Якщо отримане значення виявиться 1, то вважати його остаточним і виконання алгоритму завершити.

5. Для тих випадків, для яких прогнозні значенні за NLR, dNLR,  $IGLR \times 100$  і за PLR будуть дорівнювати 0, застосувати прогнозування за критичним ( $OR=1$ ) значенням для предиктора SII. Якщо отримане значення виявиться 1, то вважати його остаточним, інакше прийняти прогнозне значення 0. Виконання алгоритму завершити.

Як результат, застосування прогнозних значень показників у послідовності NLR, dNLR,  $IGLR \times 100$ , PLR, SII на наших даних отримано помилкових 3 випадки із загальної кількості обстежуваних із летальним вислідом перебігу коронавірусної хвороби ( $GROUP=1$ ).

Зауваження 1. На наших даних спроба усунути з аналізу застосування хоча б одного з показників-предикторів призводила до збільшення кількості помилкових прогнозів.

Зауваження 2. Цей алгоритм не бере до уваги помилки для групи одужалих пацієнтів, оскільки основною його метою є мінімізація помилок не помічення ризику виникнення тяжких станів. Тобто ті помилки, за яких отримано хибний прогноз тяжкого стану, тут не розглядаються.

Зауваження 3. Ефективність запропонованого алгоритму встановлена на визначеному наборі даних. Дієвість цієї моделі на інших даних потребує верифікації.

### Висновки до РОЗДІЛУ 3.

Отже, встановлена нами конкретизація гематологічних, біохімічних та гемостазиологічних показників крові та їх значення можуть використовуватися клініцистами як прогностична стратифікація ризику пацієнтів із COVID-19 та допоможуть оптимізувати розподіл обмежених людських і технічних ресурсів під час пандемії, що триває. Одним із факторів ризику померти від COVID-19 є вік. Встановлено, що вік померлих хворих із підтвердженим COVID-19 був більшим від віку осіб, які залишилися живими.

Хворі з летальним результатом захворювання характеризувалися суттєво вищими значеннями гематологічних показників (Bands#, Neut#, IG#, NLR, IGLR×100, SII, CRP, D-димер, D-димер/фібриноген, SFC) порівняно із такими в пацієнтів, які вижили. Відмінну діагностичну точність для прогностичного розрізнення двох можливих результатів (летальність – виживання) із врахуванням значення точки відсікання зафіксовано для Neut# (>5,8), NLR(>0,91), SII (>1407), CRP (>165), D-димер (>234) та SFC (>4,2). Ризик смертності достовірно асоціювався з NLR (відношення шансів 1,42).

Порівняно із одужалими пацієнтами із тяжким перебігом коронавірусної хвороби, померлі із підтвердженим COVID-19 характеризувалися у рази більшими значеннями показників WBC, Neut#, IG#,

PLR, NLR, IGLR×100, SII, CRP, LDH, CPK, D-димер, D-димер/фібриноген, SFC та їх меншими значення для Lympho#. Встановлено відмінну діагностичну точність прогностичної стратифікації хворих з летальним вислідом для Neut# (>5,5), NLR (>5,57), SII (>1914), CPK (>137), D-dimer (>243) та SFC (>6,5). Ризик несприятливого результату (летальність по відношенню до можливості ожужати з тяжким перебігом) асоціювався з NLR (відношення шансів 1,77) та CRP (відношення шансів 1,02).

Для тяжких випадків перебігу COVID-19, порівняно із легкими, зафіксовано більшу кількість Bands#, Hb, SFC та менший d-NLR і концентрацію PLT. Встановлена добра діагностична інформативність Bands# (>0,1) для прогнозування ступеня тяжкості перебігу COVID-19 у хворих. Ризик тяжкого перебігу захворювання достовірно асоціювався з кількістю паличкоядерних нейтрофілів (відношення шансів 4,96).

Застосування моделі послідовного прогнозування з використанням предикторів NLR, dNLR, IGLR×100, PLR, SII на наших даних показує, що запропонований алгоритм є ефективним методом передбачення ризику виникнення тяжких станів хворих на COVID-19. Використання описаного алгоритму на інших даних потребує додаткових досліджень із залученням додаткових даних.

Результати досліджень розділу 3 відображені в наступних публікаціях:

1. Yushchuk A, Rykaliuk V, Korzhyk O. Hematocytological, biochemical, and hemostasis parameters' role in predicting the possibility of the various forms of the COVID-19 course in hospitalized Ukrainian patients: A cross-sectional study. *Health Sci Rep.* 2023. 6 (7). e 1403. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1403>
2. Пикалюк В. С., Ющук А. Л. Особливості клініко-біохімічного та молекулярно-імунологічного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку та супутньої патології. *Нотатки сучасної біології.* 2021. №1(2). С. 34–39. <https://doi.org/10.29038/NCBio.21.2.34-39>

3. Пикалюк В., Ющук А., Коржик О. Особливості протікання коронавірусної інфекції COVID-19 у хворих при їх госпіталізації залежно від віку та статі. *Нотатки сучасної біології*. 2022. № 1(1). С. 74–78. <https://doi.org/10.29038/2617-4723-2022-1-1-12>

4. Ющук А. Л. Особливості клініко-біохімічного статусу хворих на covid-19 залежно від віку та супутньої патології. Матеріали 83-го Всеукраїнського наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених «*Медицина XXI сторіччя*» (з міжнародною участю). (18-19 листопада 2021 р. м. Лиман), Лиман, 2021. С. 123.

5. Пикалюк В. С., Ющук А. Л., Шевчук Т. Я., Бояркевич А. О. Характеристика клініко-біохімічного та молекулярно-імунологічного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку та супутньої патології. Матеріали п'ятої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «*Теорія та практика сучасної морфології*». (20-22 жовтня 2021 року м. Дніпро), Дніпро, 2021. С.116-120.

6. Ющук А. Л., Коржик О. В. Особливості гематологічних показників хворих на COVID-19 із різним перебігом захворювання. *Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини* : матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнародною участю (м. Полтава, 11-12 жовтня 2022 р.). Полтава, 2022. С. 126–129.

7. Ющук А. Л., Пикалюк В. С., Коржик О. В. Гематологічні предиктори ризику настання летального висліду у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. «*Молода наука Волині: пріоритети та перспективи досліджень*» : Матеріали XVII Міжнародної науково-практичної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених (м. Луцьк, 16–17 травня 2023 р.). Луцьк, 2023. С. 688–690.

8. Ющук А. Л., Пикалюк В. С. Основні лабораторні показники ризику настання летального висліду у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. II Міжнародний морфологічний симпозіум «*Новітні досягнення клінічної*

*анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології»* (м. Полтава, 22–23 червня 2023 р.). Полтава, 2023. С. 19.

#### **РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА COVID-19 ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ, СТАТІ ТА НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ (Аналіз і узагальнення отриманих результатів)**

Мета дисертаційної роботи – дослідити особливості лабораторного статусу у хворих на COVID-19 залежно від віку, статі, наявних супутніх патологій та розробити прогностичну модель стратифікації перебігу коронавірусного захворювання у пацієнтів.

Результати нашого дослідження продемонстрували той факт, що фактор статевої приналежності, імовірно, може впливати на настання сприятливого прогнозу щодо завершення перебігу COVID-19 в ушпиталених пацієнтів із підтвердженою коронавірусною інфекцією. А саме: для групи жінок встановлено вищий відсоток одужалих (67 %) порівняно з чоловіками (33 %). Водночас отримані нами результати вказують, що чим більший вік хворого, а також наявність у нього супутніх патологій, тим вищий ризик настання тяжкого перебігу COVID-19 (включно із летальним завершенням).

Аналіз клініко-лабораторних особливостей показників у хворих обох статей дозволив встановити вищі значення D-димеру та розрахункового індексу D-димер/фібриноген у групі чоловіків. Як відомо з наукових літературних джерел, D-димер є важливим продуктом фібринолітичного розпаду фібрину, який підвищується в стані гіперкоагуляції, використовується для оцінки тромбозу глибоких вен або емболії легеневої артерії, ризику аномального згортання крові [215], а також наявності дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції [23; 85]. Тому можна припустити, що вищі значення зазначених лабораторних показників у нашому дослідженні пов'язані з важчим перебігом коронавірусної інфекції у пацієнтів чоловічої статі, а відтак, з підвищеним ризиком для таких осіб настання летального висліду. Отримані нами результати та сформульовані припущення корелюють із підсумками проведених досліджень із

закордонних лабораторій. Так, Guan W.J. та ін, досліджуючи особливості інфікування SARS-CoV-2 населення Китаю, встановили чіткий зв'язок між підвищеним рівнем D-димеру та прогресуванням захворювання у пацієнтів із COVID-19. Хворі, які потребували госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, мали значно вищі значення D-димеру. Так само підвищений рівень D-димеру також спостерігався у пацієнтів із тяжким захворюванням і тісно корелював із кількістю летальних вислідів [57; 60]. Водночас Nachim та ін. у своїх публікаціях також висловлювали думку про те, що саме D-димер можна розглядати як предиктор ідентифікації пацієнтів із вищим ризиком розвитку критичної форми COVID-19 [171].

У ході проведеного нами дослідження встановлено вищий рівень креатиніну у групі чоловіків порівняно з жінками. Припускаємо, що в чоловіків, хворих на коронавірусну інфекцію, підвищений рівень креатиніну, імовірно, був пов'язаний із критичними або смертельними наслідками завершення коронавірусної хвороби. Такі припущення дещо віддзеркалюють висловлені трактування інших науковців, а саме висновки мета-аналізів, проведених Zheng та ін. [184] й Wu та ін. [117]. Зміна сироваткового креатиніну може бути корисним лабораторним інструментом стратифікації хворих на COVID-19 для швидкого виявлення пацієнтів із високим ризиком, які потребують термінового інтенсивного лікування. Виходячи з цих результатів, зниження функції нирок може мати важливе клінічне прогностичне значення, оскільки такий стан напряду впливає на перебіг коронавірусної інфекції та виживання хворих. Очевидно, беручи до уваги результати дослідження рівня креатиніну, виявлення пацієнтів групи високого ризику відразу після їхньої госпіталізації дозволяє вчасно призначити підтримуюче лікування та унеможливорює або ж мінімізує подальше ураження нирок. Отже, зміна концентрації креатиніну може бути корисним прогностичним маркером для стратифікації пацієнтів, хворих на COVID-19, які належать до групи високого ризику настання гострого ураження нирок або ж несприятливого прогнозу щодо завершення перебігу

коронавірусної хвороби. У контексті швидкозмінної ситуації із поширенням SARS-CoV-2 своєчасне виявлення пацієнтів із високим ризиком гострого ураження нирок дозволяє закладам охорони здоров'я визначити пріоритетність підтримувального лікування для найбільш уразливих осіб. Щоб запобігти та мінімізувати ураження нирок, медичні пакети догляду за хворими з гострим ураженням нирок повинні включати адекватну гідратацію, уникнення нефротоксичних препаратів та скасування потенційно шкідливих препаратів, таких як блокатори ренін-ангіотензинової системи та метформін [145; 132].

Нами встановлено нижчі значення концентрації альбуміну в групі чоловіків порівняно із такими з-поміж жінок. Альбумін є білком, що синтезується в печінці. В організмі людини він виконує багато фізіологічних функцій, таких як забезпечення онкотичного тиску, зв'язування та транспортування речовин, а також підтримання кислотно-лужної рівноваги [146]. У часі тяжкої форми перебігу захворювання медіатори запалення знижують синтез альбуміну. Крім того, ці медіатори збільшують проникність судин. Як наслідок альбумін мігрує в екстраваскулярний простір. Усе це також може призвести до зниження рівня альбуміну в сироватці [176]. Концентрація сироваткового альбуміну може бути знижена безліччю факторів, включаючи недоїдання, запалення, гепатоцелюлярне пошкодження та ниркові втрати [146]. А втім рівень альбуміну є вирішальним, оскільки було показано, що альбумін демонструє значні антиоксидантні властивості, такі як поглинання вільних радикалів кисню (OFR) [207]. Зниження окисного стресу, спричиненого вільними радикалами кисню, є критичним під час сепсису, оскільки ці вільні радикали можуть призвести до ішемії тканин, реперфузійного пошкодження та інтенсивної системної запальної відповіді [201]. Це означає, що пацієнти з гіпоальбумінемією характеризуються зниженою імунологічною реакцією у відповідь на поглинання кисневих радикалів, що відбувається під час сепсису, а також ускладнень, пов'язаних із сепсисом, таких як венозний тромбоемболізм, гострий респіраторний дистрес



синдром та летальність [77; 96]. Крім того, альбумін виявляє антикоагулянтну дію завдяки своїй здатності зв'язуватися з антитромбіном, подібно до гепарину, а також має інгібуючий вплив на агрегацію тромбоцитів [33].

Отже, припускаємо, що низька концентрація сироваткового альбуміну може вказувати на ймовірний тяжкий перебіг коронавірусної хвороби. Рівень сироваткового альбуміну при госпіталізації пацієнта з COVID-19 може слугувати прогностичним біомаркером. Скринінг пацієнтів за рівнем альбуміну дозволить виявляти осіб із ризиком розвитку внутрішньолікарняних ускладнень і, таким чином, покращить оптимізацію та профілактичні зусилля задля досягнення позитивного результату завершення перебігу коронавірусної хвороби. Отримані нами результати та сформульований домисел узгоджується із даними дослідження, проведеного Kheir M та ін. в лабораторії США. Науковці виявили, що більш високі рівні альбуміну під час надходження хворого у медичний заклад були пов'язані зі значно меншою кількістю несприятливих наслідків, включаючи меншу кількість випадків венозної тромбоемболії, розвитку гострого респіраторного дистрес синдрому, скерування у відділення інтенсивної терапії та повторну шпиталізацію упродовж 90 днів [108]. Дослідження інших науковців розглядають гіпоальбумінемію як фактор, що сприяє високій частоті венозної тромбоемболії приблизно від 11% до 70% у пацієнтів з COVID-19 [24; 43; 168; 233].

Відповідно до результатів нашого дослідження в групі жінок із летальним завершенням коронавірусної хвороби встановлено вищі значення лактатдегідрогенази порівняно із такими у групі чоловіків. Лактатдегідрогеназа (LDH) каталізує останню стадію аеробного гліколізу, перетворення пірувату в лактат [62; 128]. Підвищення LDH означає гіперперфузію тканин, вказує на ступінь захворювання, отже, може вплинути на прогноз [120; 174]. Однак варто наголосити на тому, що тут існує наукова полеміка, а саме: окремі дослідження демонструють, що LDH не пов'язана з

несприятливим прогнозом [181], тоді як інші науковці підвищення рівня LDH асоціювали з несприятливим прогнозом для пацієнтів із COVID-19 [15; 62; 175; 183]. Деякі дослідники пов'язують підвищення LDH з наявністю діабету, внаслідок зниженого синтезу глікогену, зміни окисного метаболізму глюкози та підвищеної швидкості неокисного гліколізу в усьому організмі [130]. Такі механізми спричиняють підвищення рівня лактату в пацієнтів з резистентністю до інсуліну порівняно з пацієнтами без резистентності. Підвищення LDH у пацієнтів із COVID-19 вказує на пошкодження легень і тканин [183]. COVID-19 може призвести до неадекватної тканинної перфузії та поліорганної недостатності через різні механізми, включаючи тромбоз, що також призводить до підвищення LDH [79]. Результати інших досліджень показують, що на зв'язок між підвищенням LDH і поганим прогнозом не впливають вік, стать, гіпертонія чи діабет [44; 113].

Отже, припускаємо, що LDH є потенційним прогностичним біомаркером ступеня захворювання у пацієнтів з COVID-19. Водночас імовірно, що LDH може мати низьку прогностичну ефективність та специфічність і бути подібним до інших метаболічних маркерів фізіологічного дистресу. Такі узагальнення дещо співзвучні із висновками інших дослідників [79; 109; 119]. Підвищені ризики як ушпиталення, так і смерті через COVID-19 були пов'язані з чоловічою статтю, віком і багатьма наявними патологіями. Результати нашого дослідження встановили той факт, що переважна більшість хворих на коронавірусну інфекцію, які були ушпиталені до медичного закладу, мали супутні патології, включаючи серцево-судинні захворювання та метаболічні дисфункції. Чим більша кількість супутніх патологій, тим більший ризик несприятливих наслідків, пов'язаних із COVID-19: імовірність ушпиталення та смерті більш ніж удвічі збільшується для людей із більш ніж двома супутніми захворюваннями порівняно з тими, хто має одну основну хворобу. Отримані результати є особливо доречними, враховуючи, що пацієнти з уже наявними супутніми захворюваннями є причиною майже всіх випадків госпіталізації через

COVID-19. Проте варто зазначити, що для померлих осіб як із супутніми патологіями в анамнезі, так і для тих, у кого раніше не було встановлено патологічних відхилень у стані здоров'я, були характерними лейкоцитоз, нейтрофілія та підвищений NLR. Однак значення перелічених показників у ході проведеного статистичного аналізу виявилися більшими для пацієнтів без супутніх патологій. Така особливість може бути пояснена більшою реактивністю імунної системи таких осіб у відповідь на проникнення вірусу SARS-CoV-2 в організм.

Також нами встановлено збільшення з віком значень D-димеру (від молодого до старечого віку), розрахункового індексу D-димер/фібриноген (від похилого до старечого віку), а також концентрації сечовини. Тоді як хворі на COVID-19 молодого віку характеризуються нижчими рівнями лактату й лактатдегідрогенази.

Проведене дослідження дало можливість зробити узагальнення про те, що хворі з летальним завершенням перебігу COVID-19 мали лімфопенію, лейкоцитоз й нейтрофілію, тромбоцитопенію, збільшення IG# та інтегральних індексів (NLR, d-NLR, IGLR×100, SII). Що стосується біохімічних показників, то значно підвищеними були такі: аспартаттрансфераза, лактатдегідрогеназа, креатинінфосфокіназа, сечовина, креатинін, глюкоза, лактат та значно високий рівень С-реактивного білка. Щодо гемостазу: прослідковувалося збільшення D-димера, фібриногену, D-димера/фібриногену, міжнародного нормалізованого відношення, активованого часткового тромбoplastинового часу, розчинних фібрин-мономерних комплексів. Відмінну діагностичну точність для прогностичного розрізнення двох можливих результатів (летальність – виживання) з урахуванням значення точки відсікання (вище чи нижче значень якої хворі мають несприятливий прогноз із можливим летальним вислідом) зафіксовано для Neut# (>5,8 абс. од.), NLR(>7,36 ум. од.), SII (>1407 ум. од.), СРК (>165 Од/л), D-димер (>234 μg/dL) розчинних фібрин-мономерних комплексів (>4,2 мг/100 мл), лімфоцитів (≤0,8 абс. од.), IGLR×100 (>3,79 ум. од.), С-

реактивний білок ( $>44,5$  мг/л), сечовина ( $>6,29$  ммоль/л) та D-димер/фібриноген ( $>40,6$  ум. од.) Ризик смертності асоціювався з віком, наявністю супутніх патологій, рівнями NLR (підвищення ризику для пацієнтів у 1,42 рази) та D-димер (у 1,02 рази при підвищенні значень показника на мг/дл). Отримані нами результати суттєво доповнюють та конкретизують сферу досліджень особливостей показників крові в осіб із коронавірусною хворобою з метою ефективною та швидкою стратифікації ушпиталених хворих та призначення дієвого та адекватного лікування без додаткового кадрового забезпечення та ресурсних затрат закладу охорони здоров'я. Водночас отримані нами результати близькі, але не тотожні іншим проведеним дослідженням. Так, в опублікованих наукових працях повідомляється, що  $NLR \geq 6,9$  ум. од. (чутливість 20,9% і специфічність 70,9%) підвищував ризик летальності у пацієнтів із підтвердженим COVID-19 у 1,721 рази [104].

Припускаємо, що підвищення параметрів коагуляції (активованого часткового тромбoplastинового часу, D-димеру, фібриногену, D-димер/фібриноген), імовірно, означає взаємодію між надмірною реактивністю імунної відповіді та дисфункцією коагуляції, що може слугувати більш чутливим прогнозованим показником несприятливого прогнозу перебігу інфекції COVID-19 у пацієнтів. Усі хворі з COVID-19, незалежно від ступеня тяжкості, повинні пройти скринінг на гіперзапалення як запобіжний захід щодо потенційного гострого респіраторного дистрес-синдрому після виявлення підвищення запальних показників (C-реактивного білка). Виявлення ранніх ознак гострого респіраторного дистрес синдрому (таких як низькі дихальні об'єми та вентиляція легень) [112] має вирішальне значення для покращення оксигенації. Крім того, результатом проведеного дослідження є ідентифікація кількох біохімічних параметрів, що є репрезентативними для ураження міокарда (лактатдегідрогеназа), печінки (аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза) або нирок (креатинін, сечовина, альбумін) у групі обстежуваних із летальним завершенням. Хоча

патофізіологічні механізми, що лежать в основі ураження міокарда / печінки / нирок внаслідок COVID-19 наразі недостатньо відомі, вроджена дисфункція та реактивність імунної системи, що спричиняє цитокіновий шторм, імовірно, відіграють певну роль у пошкодженні нелегених органів, особливо тих пацієнтів із COVID-19, які мають супутні захворювання серцево-судинної системи, печінки, нирок.

За результатами багатofакторного логістичного регресійного аналізу ризик настання летальності у хворих із COVID-19 (прогнозування летальності – одужання з тяжким перебігом) статистично достовірно асоціювався зі значеннями показників NLR (при підвищенні значень показника на умовну одиницю ризик зростає у 1,77 рази) та С-реактивного білка (при підвищенні значень на мг/мл ризик настання летальності збільшується у 1,02 рази).

Результати дослідження дозволили встановити статистично достовірні особливості показників крові в хворих на COVID-19 із різною формою тяжкості перебігу захворювання – легкою і тяжкою. Для тяжких випадків перебігу COVID-19, порівняно з легкими, у пацієнтів зафіксовано більшу кількість паличкоядерних лейкоцитів та розчинних фібрин-мономерних комплексів. Хоча для хворих із тяжким перебігом коронавірусної інфекції характерним були менша концентрація тромбоцитів та рівня d-NLR. Зниження кількості тромбоцитів спричинено складним процесом прямого руйнування мегакаріоцитів у кістковому мозку, активацією шляхів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи й утворенням імунного комплексу аутоантитіла [125; 135]. Наші результати дослідження свідчать, що при рівні паличкоядерних лейкоцитів у крові ушпиталених хворих на COVID-19  $> 0,10$  абсолютних одиниць і концентрації тромбоцитів  $\leq 213 \cdot 10^9/\text{л}$  пацієнти прогностично повинні ідентифікуватись у потенційну групу із тяжким перебігом COVID-19. Ризик тяжкого перебігу захворювання (прогнозування тяжкий перебіг – легкий перебіг) статистично достовірно асоціювався з кількістю паличкоядерних лейкоцитів. Так, якщо кількість Bands#

збільшується на абсолютну одиницю, то шанси пацієнтів до входження в групу хворих із тяжким перебігом COVID-19 зростають у 4,96 рази.

У дисертаційній роботі ми мали за мету конкретизувати гематологічні, біохімічні та гемостазиологічні показники крові у пацієнтів із Covid-19, які вказували на розподіл хворих за тяжкістю стану. Таких показників кількісно виявилось 21. На початку пандемії була проблема відсутності достатньо ефективного алгоритму первинної класифікації пацієнтів з метою виявлення найбільш тяжких випадків, а відповідно і правильного вибору ефективного лікування.

Одним з перших та обов'язкових досліджень при поступленні у лікувальний заклад є загальний аналіз крові. Це дослідження дозволяє отримати дані, які в подальшому використовуються для розрахунку таких інтегральних показників як NLR, d-NLR, PLR, IGLR та SII. Ці показники в наукових публікаціях щодо COVID-19 описані як придатні для прогностичних цілей [165; 189].

Тому в ході дослідження нами було обчислено значення інтегральних показників для всіх пацієнтів із загальної вибірки обстежуваних. Отже, ми простежили прогностичну цінність вказаних інтегральних показників для хворих із COVID-19. Були створені логістичні моделі для кожного предиктора, а також формула, де використовується кожна модель (NLR, d-NLR, PLR, IGLR $\times$ 100, SII). У результаті ми отримали комп'ютерний продукт (рис.), завдяки якому клініцисти можуть мати змогу отримати швидкий результат виявлення ризиків тяжкого перебігу хвороби.

Перевагами цього продукту є:

- технологічна доступність (рис. 4.1);
- недороговартісне дослідження;
- простота у виконанні;
- швидкість отримання результатів;
- загальний аналіз крові є першочерговий та невід'ємний у процесі

встановлення діагнозу.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Хворий	A									
2											
3	Показники аналізу крові										
4				Значення індикаторів-предикторів			Точка рівноваги (OR=1)			Прогнозне значення	
5	NEUT	4,94		NLR	2,330188679		7,61			0	
6	LYMPH	2,12		dNLR	0,824707846		0,86			0	
7	WBC	8,11		IGLR100	3,773584906		14,44			0	
8	IG	0,08		PLR	194,8113208		299,88			0	
9	PLT	413		SII	962,3679245		1917,59			0	
10											
11											
12	Точка рівноваги (OR=1) це значення показника, при якому відношення шансів (Odd Ratio) для важкого та легкого стану однакові.										
13											
14				Якщо значення показника > за точку рівноваги, то прогнозується важкий стан						1 – важкий випадок	
15				Якщо значення показника < за точку рівноваги, то прогнозується легкий стан						0 – легкий випадок	
16											
17											
18	Значення індикаторів-предикторів		Параметри моделі		Відношення шансів Y (OR		Точка відсічення для OR		Прогнозне значення		
19							(Cut-off level)				
20	NLR	2,3301887		modelNLR	-1,878531075	0,1325577	0,5			0	
21	dNLR	0,8247078		modeldNLR	-0,572804174	0,36059	0,55			0	
22	IGLR100	3,7735849		modelIGLR100	-0,658440981	0,3410899	0,4			0	
23	PLR	194,81132		modelPLR	-0,474113915	0,383643	0,45			0	
24	SII	962,36792		modelSII	-1,035556933	0,2620082	0,35			0	
25											
26	Параметри моделі розраховано для логістичної регресії										
27	Відношення шансів Odd Ratio (OR) розраховано за формулою $Y=EXP(model)/(1+EXP(model))$										
28	Якщо отримане відношення шансів $Y >$ за точку відсічення (cut-off level), то прогнозується важкий стан										
29	Якщо отримане відношення шансів $Y <$ за точку відсічення (cut-off level), то прогнозується легкий стан										
30											
31											

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Хворий										
2											
3	Показники аналізу крові										
4				Значення індикаторів-предикторів			Точка рівноваги (OR=1)			Прогнозне значення	
5	NEUT	65		NLR	2,03125		7,61			0	
6	LYMPH	32		dNLR	-2,443609023		0,86			0	
7	WBC	5,4		IGLR100	0,3125		14,44			0	
8	IG	0,1		PLR	8		299,88			0	
9	PLT	256		SII	520		1917,59			0	
10											
11											
12	Точка рівноваги (OR=1) це значення показника, при якому відношення шансів (Odd Ratio) для важкого та легкого стану однакові.										
13											
14				Якщо значення показника > за точку рівноваги, то прогнозується важкий стан						1 – важкий випадок	
15				Якщо значення показника < за точку рівноваги, то прогнозується легкий стан						0 – легкий випадок	
16											
17											
18	Значення індикаторів-предикторів		Параметри моделі		Відношення шансів Y (OR		Точка відсічення для OR		Прогнозне значення		
19							(Cut-off level)				
20	NLR	2,03125		modelNLR	-1,984976563	0,1207893	0,5			0	
21	dNLR	-2,443609		modeldNLR	-48,05229699	1,353E-21	0,55			0	
22	IGLR100	0,3125		modelIGLR100	-0,87211175	0,2948151	0,4			0	
23	PLR	8		modelPLR	-1,3171	0,2113012	0,45			0	
24	SII	520		modelSII	-1,515128	0,1801801	0,35			0	
25											
26	Параметри моделі розраховано для логістичної регресії										
27	Відношення шансів Odd Ratio (OR) розраховано за формулою $Y=EXP(model)/(1+EXP(model))$										
28	Якщо отримане відношення шансів $Y >$ за точку відсічення (cut-off level), то прогнозується важкий стан										
29	Якщо отримане відношення шансів $Y <$ за точку відсічення (cut-off level), то прогнозується легкий стан										
30											
31											

Рис. 4.1. Вигляд програмного продукту, розробленого на основі прогностичної моделі для передбачення важкого (А) та легкого (Б) перебігу COVID-19 із використанням платформи Office 365 (Microsoft Excel)

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі подано теоретичне узагальнення практичної проблеми встановлення особливостей лабораторного статусу у хворих на COVID-19 різного віку, статі та з наявними супутніми патологіями і практичної реалізації питання розробки прогностичної моделі для стратифікації перебігу коронавірусної інфекції у пацієнтів.

1. У хворих на коронавірусну інфекцію важкість перебігу інфекції корелювала з віковими характеристиками. З-поміж одужалих пацієнтів переважали обстежувані середнього та похилого віку; із летальним результатом домінуюча категорія – пацієнти похилого та старечого віку. У дослідницькій групі з позитивним завершенням COVID-19 встановлено більший відсоток одужалих жіночої статі порівняно з чоловіками. Отже, підвищені ризики тяжкого перебігу COVID-19 і його летального завершення були пов'язані з чоловічою статтю, старшим віком і декількома наявними супутніми патологіями.

2. Для лабораторних показників хворих на коронавірусну інфекцію із супутньою патологією, як і в пацієнтів без неї, характерні лейкоцитоз, нейтрофілія та підвищений NLR. Вищі значення кількості лейкоцитів, нейтрофілів (Neut#, Neut%) та NLR встановлено для групи пацієнтів без супутніх патологій. Така особливість, імовірно, може бути пояснена більшою реактивністю їхньої імунної системи у відповідь на проникнення в організм вірусу SARS-CoV-2.

3. У хворих на COVID-19 встановлено збільшення з віком (від молодого до старечого) значень D-димеру, розрахункового індексу D-димер/фібриноген (від похилого до старечого віку), а також концентрації сечовини (від молодого до старечого). Обстежувані молодого віку характеризуються нижчими рівнями лактату й лактатдегідрогенази.

4. У групі хворих із летальним завершенням перебігу COVID-19 встановлено лімфопенію й нейтрофілію, лейкоцитоз, тромбоцитопенію,



збільшення IG# та інтегральних індексів (NLR, d-NLR, IGLR×100, SII), підвищення біохімічних показників (аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази, креатинінфосфокінази, сечовини, креатиніну, глюкози, лактату та рівня С-реактивного білка), зростання значень показників гемостазу (D-димера, фібриногена, D-димера/фібриногену, міжнародного нормалізованого відношення, активованого часткового тромбoplastинового часу, розчинних фібрин-мономерних комплексів).

5. Відмінну діагностичну точність для прогностичного диференціювання методом ROC-аналізу двох можливих результатів завершення перебігу COVID-19 (летальність – одужання) зафіксовано для нейтрофілів (>5,8 абс. од.), NLR(>7,36 ум. од.), SII (>1407 ум. од.), креатинінфосфокінази (>165 Од/л), D-димер (>234 мг/дл), розчинних фібрин-мономерних комплексів (>4,2 мг/100 мл). Добру діагностичну точність – для лімфоцитів (≤0,8 абс. од.), IGLR×100 (>3,79 ум. од.), С-реактивного білка (>44,5 мг/л), сечовини (>6,29 ммоль/л) та D-димер/фібриноген (>40,6 ум. од.)

6. У пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусного захворювання зафіксовано вміст більшої кількості паличкоядерних нейтрофілів та розчинних фібрин-мономерних комплексів, меншу концентрацію тромбоцитів та рівня d-NLR.

7. Ризик смертності (прогнозування летальність – одужання) корелює з рівнем NLR (при підвищенні значень показника на умовну одиницю зростання ризику для пацієнтів у 1,42 рази) та D-dimer (у 1,02 рази при підвищенні значень показника на мг/дл). За результатами багатофакторного логістичного регресійного аналізу ризик настання летальності у хворих із COVID-19 (прогнозування летальність – одужання з тяжким перебігом) статистично достовірно асоціювався зі значеннями показників NLR (при підвищенні значень показника на умовну одиницю ризик зростає у 1,77 рази) та С-реактивного білка (при підвищенні значень на мг/мл ризик настання летальності збільшується у 1,02 рази). Ризик тяжкого перебігу захворювання (прогнозування тяжкий перебіг – легкий перебіг)

статистично достовірно пов'язаний із кількістю паличкоядерних нейтрофілів (при збільшенні на абсолютну одиницю у 4,96 рази).

8. Розроблена авторська модель превентивного прогнозування перебігу коронавірусної інфекції з використанням предикторів NLR, dNLR, IGLR×100, PLR, SII. Практична апробація демонструє, що запропонована модель є ефективним методом диференціювання алгоритму терапії у хворих на COVID-19.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Загальний аналіз крові є позачерговим та обов'язковим у процесі встановлення діагнозу COVID-19.

2. Наявність у хворих на COVID-19 лімфопенії, лейкоцитозу, нейтрофілії, тромбоцитопенії та збільшення IG# вказує на можливість поганого прогнозу захворювання.

3. Рівень запального показника С-реактивного білка корелює із тяжкістю перебігу у хворих на COVID-19.

4. Несприятливий прогноз перебігу COVID-19 асоціюється з підвищенням параметрів коагуляції: D-димеру, фібриногену, D-димеру/фібриногену та потребує постійного контролю.

5. Для прогнозування тяжкості перебігу захворювання на COVID-19 та диференціювання терапевтичних груп рекомендовано розрахувати інтегральні індекси: NLR, d-NLR, IGLRx100, PLR, SII.

6. Застосування моделі послідовного прогнозування з використанням предикторів NLR, dNLR, IGLR×100, PLR, SII за нашими дослідженнями показує, що запропонований алгоритм є ефективним методом передбачення ризику виникнення тяжких станів хворих на COVID-19.

7. Бажаними ознаками такої технології є:

- швидкість отримання результату;
- технологічна доступність (тобто можливість застосування при типових комплектаціях лікарняних закладів діагностичними приладами, уникаючи застосування технологій унікальних, складних, тривалих у часі або особливо дорогих);
- інструментальна автоматизація (наприклад, наявність комп'ютерної програми для проведення обчислень);
- зрозуміла інтерпретація отриманих результатів.

8. Ризик смертності асоціюється з віком, статтю та наявністю супутніх патологій.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Грищук Л. А., Лопушанська Н. М. Повторне захворювання двобічною полісегментарною пневмонією, асоційованою із COVID-19 (клінічний випадок). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція*. 2022. № 3. С. 45–51. DOI: 10.30978/ТВ-2022-3-45
2. Доцільність застосування проточної цитометрії на основі аналізу змін у загальному аналізі крові хворих на COVID-19 / О. М. Ігнат'єв [та ін.]. Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія: Медицина / голов. ред. С. С. Філіп. Ужгород, 2022. Вип. 2. С. 62–66.
3. Епідеміологічні тенденції щодо туберкульозу в Україні на початку пандемії COVID-19 / Ю. М. Валецький [та ін.]. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2021. № 4. С. 36–42.
4. Пикалюк В. С., Ющук А. Л. Особливості клініко-біохімічного та молекулярно-імунологічного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку та супутньої патології. *Нотатки сучасної біології*. 2021. № 1. С. 34–39.
5. Пикалюк В. С., Ющук А. Л., Шевчук Т. Я., Боякевич А. О. Характеристика клініко-біохімічного та молекулярно-імунологічного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку та супутньої патології. *Теорія та практика сучасної морфології* : матеріали п'ятої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (20–22 жовт. 2021 р., м. Дніпро). Дніпро, 2021. С. 116–120.
6. Пикалюк В., Ющук А. Основні лабораторні показники ризику настання летального висліду у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. *Вісник проблем біології і медицини*. 2023. Вип. 2. С. 19.
7. Пикалюк В., Ющук А., Коржик О. Особливості протікання коронавірусної інфекції COVID-19 у хворих при їх госпіталізації залежно від віку та статі. *Нотатки сучасної біології*. 2022. № 1. С. 74–78.
8. Пикалюк В., Ющук А., Коржик О. Роль загальноклінічних показників крові для прогнозування перебігу коронавірусної інфекції у

хворих на COVID-19: систематичний огляд. *Нотатки сучасної біології*. 2023. № 2. С. 73–76.

9. Тащук В. К., Нестеровська Р. А., Калараш В. О. Взаємозв'язок між госпітальною смертністю та маркерами запалення у хворих на COVID-19 та ішемічну хворобу серця. *Буковинський медичний вісник*. 2021. Т. 25, № 3. С. 118–123.

10. Тихліб В., Беляєва К., Цюак Н., Палатна Л. Особливості показників загального аналізу крові у хворих із негоспітальною пневмонією під час пандемії COVID-19. *Актуальна інсектологія*. 2022. № 9. С. 33–41.

11. Ющук А. Л. Особливості клініко-біохімічного статусу хворих на covid-19 залежно від віку та супутньої патології. *Медицина XXI сторіччя : матеріали 83-го Всеукр. наук.-мед. конгр. студентів та молодих вчених (з міжнар. участю) (18–19 листоп. 2021 р. м. Лиман), Лиман, 2021. С. 123.*

12. Ющук А. Л., Коржик О. В. Особливості гематологічних показників хворих на COVID-19 із різним перебігом захворювання. *Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини : матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю (м. Полтава, 11–12 жовт. 2022 р.). Полтава, 2022. С. 126–129.*

13. Ющук А. Л., Пикалюк В. С. Основні лабораторні показники ризику настання летального висліду у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. *Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології : II Міжнар. морфол. симп. (м. Полтава, 22–23 черв. 2023 р.). Полтава, 2023. С. 19.*

14. Ющук А. Л., Пикалюк В. С., Коржик О. В. Гематологічні предиктори ризику настання летального висліду у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. *Молода наука Волині: пріоритети та перспективи досліджень : матеріали XVII Міжнар. наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених (м. Луцьк, 16–17 трав. 2023 р.). Луцьк, 2023. С. 688–690.*

15. A cohort study of 676 patients indicates D-dimer is a critical risk factor for the mortality of COVID-19 / Y. Huang [et al.]. *PLoS One*. 2020. Vol. 15, iss. 11. e0242045
16. A Novel Coronavirus From Patients With Pneumonia in Chin / N. Zhu [et al.]. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
17. A Pathological Report of Three COVID-19 Cases by Minimal Invasive Autopsies / X. H. Yao [et al.]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020. No 49. P. 411–417.
18. A Systematic Review of Asymptomatic Infections With COVID-19 / Z. Gao [et al.]. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2021. No 54. P. 12–16. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.05.001
19. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang [et al.]. *J. Thromb Haemost.* 2020. Vol. 18, No 4. P. 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768 - DOI - PMC – PubMed
20. Abnormalities of Peripheral Blood System in Patients With COVID-19 in Wenzhou, China / S. Sun [et al.]. *Clin. Chim. Acta.* 2020. Vol. 507. P. 174–180. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.024
21. Absolute lymphocyte count is a prognostic marker in Covid-19: A retrospective cohort review / J. Wagner [et al.]. *Int J Lab Hematol*, 2020. Vol. 42, iss. 6. P. 761–765. DOI: 10.1111/ijlh.13288]
22. Acute cardiac injury is associated with adverse outcomes, including mortality in COVID-19 patients. A single- center experience / K. B. Naeem [et al.]. *Saudi Med J.* 2020. Vol. 41, iss. 11. P. 1204–1210. DOI: 10.15537/smj.2020.11.25466 - DOI - PMC – PubMed
23. Adam S. S., Key N. S., Greenberg C. S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009. Vol. 113. P. 2878–2887. DOI: 10.1182/blood-2008-06-165845 - DOI – PubMed

24. Admission serum albumin is predictive of outcome in critically ill trauma patients / J. Sung [et al.]. *Am Surg*. 2004. No 70. P. 1099–1102. pmid:15663053
25. Advancing scientific knowledge in times of pandemics / N. Vabret [et al.]. *Nat Rev Immunol*, 2020. Vol. 20, iss. 6. P. 338. DOI: 10.1038/s41577-020-0319-0
26. Age-related risk factors and complications of patients with COVID-19: a population-based retrospective study / H. Zhang [et al.]. *Front Med*. 2021. No 11. P. 8. DOI: 10.3389/fmed.2021.757459
27. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2 / M. O'Driscoll [et al.]. *Nature*. 2021. Vol. 590. P. 140–145. DOI: 10.1038/s41586-020-2918-0)
28. Aging in COVID-19: vulnerability, immunity and intervention / Y. Chen [et al.]. *Ageing Res Rev*. 2021. Vol. 65. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101205 - DOI - PMC - PubMed
29. Ahrenfeldt L. J., Otavova M., Christensen K., Lindahl-Jacobsen R. Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe. *Wien Klin Wochenschr*. 2021. Vol. 133. P. 393–3988. DOI: 10.1007/s00508-020-01793-9 - DOI - PMC - PubMed
30. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J. Med Virol*, 2020. Vol. 92, iss. 11. P. 2409–2411. DOI: 10.1002/jmv.26097
31. Al-Tawfiq J. A., Gautret P. Asymptomatic Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Infection: Extent and Implications for Infection Control: A Systematic Review. *Travel Med. Infect. Dis*. 2019. No 27. P. 27–32. DOI: 10.1016/j.tmaid.2018.12.003
32. Analysis of epidemiological and clinical features in older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) outside Wuhan / J. Lian [et al.]. *Clin Infect Dis*. 2020. No 71. P. 740–747. DOI: 10.1093/cid/ciaa242 - DOI - PMC - PubMed

33. Anticoagulant action of low, physiologic, and high albumin levels in whole blood / M. Paar [et al.]. *PLoS One*. 2017. No 12. pmid:28800610
  34. Association between platelet indices and the severity of the disease and mortality in patients with COVID-19 / A. C. Yardımcı [et al.]. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2021. Vol. 25, iss. 21. P. 6731–6740.
  35. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis / P. Ji [et al.]. *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99, iss. 47. e23315. DOI: 10.1097/MD.00000000000023315 - DOI - PMC - PubMed
  36. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis / F. Zeng [et al.]. *Int J. Infect Dis*. 2020. No 96. P. 467–474. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.055 - DOI - PMC - PubMed
  37. Associations of neutrophil and monocyte counts with frailty in community dwelling disabled older women: results from the Women's Health and Aging Studies I / S. X. Leng [et al.]. *Exp. Gerontol*. 2009. Vol. 44, iss. 8. P. 511–516.
  38. Asymptomatic Novel Coronavirus Pneumonia Patient Outside Wuhan: The Value of CT Images in the Course of the Disease / C. Lin [et al.]. *Clin. Imaging*. 2020. No 63. P. 7–9. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.02.008
  39. Asymptomatic SARS Coronavirus Infection Among Healthcare Workers, Singapore / A. Wilder-Smith [et al.]. *Emerg. Infect. Dis*. 2005. No 11. P. 1142–1145. DOI: 10.3201/eid1107.041165
  40. Attenuated Replication and Pathogenicity of SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron / H. Shuai [et al.]. *Nature*. 2022. Vol. 603, iss. 7902. P.693–699.
  41. Atypical presentations of older adults at the emergency department and associated factors / P. Limpawattana [et al.]. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016. No 62. P. 97–102. DOI: 10.1016/j.archger.2015.08.016 - DOI - PubMed
- Gómez-Belda  
AB



42. Bartziokas K., Kostikas K. Lactate dehydrogenase, COVID-19 and mortality. *Med. Clin. (Engl. Ed)*. 2021. Vol. 156, iss. 1. P. 37. DOI: 10.1016/j.medcle.2020.07.017]
43. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression / G. Ponti [et al.]. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020. Vol. 57, iss. 6. P. 389–399. pmid:32503382
44. Body mass index and outcome in patients with COVID-19: a dose-response meta-analysis / R. Pranata [et al.]. *Diabetes Metab*. 2021. Vol. 47, iss. 2. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.07.005.
45. Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Omicron Variant despite Booster Dose of mRNA vaccine booster dose / C. Kuhlmann [et al.]. *Lanzet*. 2022. Vol. 12, iss. 399. P. 625–626.
46. Çakırca T. D., Torun A., Çakırca G., Portakal R. D. Role of NLR, PLR, ELR and CLR in differentiating COVID-19 patients with and without pneumonia. *Int. J. Clin Pract*. 2021. Vol. 75, iss. 11. DOI: 10.1111/ijcp.14781
47. Can lung ultrasound help critical care clinicians in the early diagnosis of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia? / E. Poggiali [et al.]. *Radiology*. 2020. Vol. 295, iss. 3 : E6
48. CD8 + T Cells Specific for Conserved Coronavirus Epitopes Correlate With Milder Disease in COVID-19 Patients / Y. Mallajosyula [et al.]. *Sci. Immunol*. 2021. Vol. 6, iss. 61. DOI: 10.1126/sciimmunol.abg5669
49. Chan A. S., Rout A. Use of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in COVID-19. *J. Clin. Med. Res*. 2020. No 12. P. 448–453. DOI: 10.14740/jocmr4240
50. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared with Previous Waves / C. Maslo [et al.]. *JAMA*. 2021. Vol. 327. P. 583–584.
51. Characteristics of Asymptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in Jinan, China / Y. Ma [et al.]. *Microbes Infect*. 2020. No 22. P. 212–217. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.04.011

52. Clinical and Laboratory Profile of Hospitalized Symptomatic COVID-19 Patients: Case Series Study From the First COVID-19 Center in the UAE / S. Hannawi [et al.]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021. Vol. 11, iss. 78. DOI: 10.3389/fcimb.2021.632965 - DOI - PMC – PubMed
53. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study / T. Chen [et al.]. *BMJ*. 2020. Vol. 368. DOI: 10.1136/bmj.m1091 - DOI - PMC - PubMed
54. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang [et al.]. *JAMA*. 2020 Vol. 323. P. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
55. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China / J. J. Zhang [et al.]. *Allergy*. 2020. Vol. 75, iss. 7. P. 1730–1741. DOI: 10.1111/all.14238 - DOI – PubMed
56. Clinical Characteristics of Asymptomatic and Symptomatic Patients With Mild COVID-19 / G. U. Kim [et al.]. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. No 26. 948. e1–948.e3. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.040
57. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W. J. Guan [et al.]. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
58. Clinical characteristics, management and prognostic factors in patients with probable severe acute respiratory syndrome (SARS) in a SARS center in Taiwan. / C. Y. Liu [et al.]. *J Chin Med Assoc.* 2005. Vol. 68, iss. 3. P. 110–117. DOI: 10.1016/S1726-4901(09)70231-X [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study / X. Yang [et al.]. *Lancet Respir. Med.* 2020. No 8. P. 475–481.

60. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou [et al.]. *Lancet*. 2020. Vol. 395, iss. 10229. P. 1054–1062
61. Clinical Feature of Silent Infections of Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Wenzhou / G. He [et al.]. *J. Med. Virol.* 2020. No 92. P. 1761–1763. DOI: 10.1002/jmv.25861
62. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Hufng [et al.]. *Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 497–506.
63. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan [et al.]. *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46, iss. 5. P. 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
64. Clinical Severity of COVID-19 Patients Admitted to Hospitals in Gauteng, South Africa During the Omicron-Dominant Fourth Wave / W. Jassat [et al.]. URL: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3996320](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3996320)
65. Clinical significance of measuring serum cytokine levels as inflammatory biomarkers in adult and pediatric COVID-19 cases: A review / B. M. Liu [et al.]. *Cytokine*. 2021. Vol. 142. P. 155–478. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155478 ]
66. Combination of obesity and co-morbidities leads to unfavorable outcomes in COVID-19 patients / S. Al Heialy [et al.]. *Saudi J Biol Sci.* 2021. Vol. 28, iss. 2. P. 1445–1450. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.11.081 - DOI - PMC – PubMed
67. Comparison of Asymptomatic and Symptomatic Rhinovirus Infections in University Students: Incidence, Species Diversity, and Viral Load / A. Granados [et al.]. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2015. No 82. P. 292–296. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.05.001
68. Comparison of clinical characteristics and outcomes of COVID-19 between young and older patients: a multicenter, retrospective cohort study / C. Umeh [et al.]. *Cureus*. 2022. Vol. 14, iss. 1. DOI: 10.7759/cureus.21785 - DOI - PMC - PubMed

69. Comparison of clinical characteristics of COVID-19 between elderly patients and young patients: a study based on a 28-day follow-up / B. Hao [et al.]. *Aging*. 2020. No 12. P. 19898–19910. DOI: 10.18632/aging.104077 - DOI - PMC - PubMed
70. Comparison of clinical characteristics of COVID-19 between elderly patients and young patients: a study based on a 28-day follow-up / L. Zhang [et al.]. *Aging*. 2020. Vol. 12, iss. 20. P. 19898–19910. DOI: 10.18632/aging.104077 - DOI - PMC - PubMed,
71. Comparison of COVID-19 disease between young and elderly patients: hidden viral shedding of COVID-19 / H. Mori [et al.]. *J. Infect. Chemother*. 2021. No 27. P. 70–75. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.09.003 - DOI - PMC - PubMed
72. Comparison of Serum Biochemical Features Between SARS and Other Viral Pneumonias / S. Z. Song [et al.]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2004. No 16. P. 664–666.
73. COVID-19 in early 2021: current status and looking forward / C. Wang Wang [et al.]. *Signal Transduct Target Ther*. 2021. No 6. P. 1–14. DOI: 10.1038/s41392-021-00527-1
74. COVID-19 in older adults: what are the differences with younger patients? / M. Fernández-Garcés [et al.]. *Gerontol Int*. 2021. No 21. P. 60–65. DOI: 10.1111/ggi.14102
75. COVID-19 pneumonia: infection control protocol inside computed tomography suites / K. Nakajima [et al.]. *Jpn J. Radiol*. 2020. Vol. 38, iss. 5. P. 391–393.
76. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta [et al.]. *Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0].
77. COVID-19–associated Acute Respiratory Distress Syndrome Clarified: A Vascular Endotype? / N. S. Mangalmurti [et al.]. *Am J. Respir Crit Care Med*. 2020. Vol. 202. P. 750–753. PMID:32631071.

78. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19 / N. R. Smilowitz [et al.]. *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, iss. 23. P. 2270–2279. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1103 - DOI - PMC - PubMed
79. C-Reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis / I. Huang [et al.]. *Ther Adv Respir Dis*. 2020. No 14. DOI: 175346662093717
80. Cross-Reactive Memory T Cells Associate with Protection against SARS-CoV-2 Infection in COVID-19 Contacts / R. Kundu [et al.]. *Nat. Commun*. 2022. Vol. 13, iss. 80.
81. Cunha B. A., Connolly J. J., Irshad N. The clinical usefulness of lymphocyte:monocyte ratios in differentiating influenza from viral non- influenza like illnesses in hospitalized adults during the 2015 influenza A (H3N2) epidemic: the uniqueness of HPIV- 3 mimicking influenza A. *Eur J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2016. Vol. 35, iss 1. P. 155–158. - PMC - PubMed
82. Cytokine profile and C-reactive protein level in patients with ischemic heart disease on the background metabolic syndrome / M. Shchurko [et al.]. *Rom. J. Diabetes. Nutr. Metab. Dis*. 2021. Vol. 28, iss. 2. P. 121–125.
83. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia / X. Sun [et al.]. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020. No 53. P. 38–42
84. Damar Çakırca T., Torun A., Çakırca G., Portakal R. D. Role of NLR, PLR, ELR and CLR in differentiating COVID-19 patients with and without pneumonia. *International journal of clinical practice*. 2021. Vol. 75, iss. 11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8646493>
85. D-Dimer elevation and adverse outcomes / R. Halaby [et al.]. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2015. Vol. 39, iss. 1. P. 55–59. DOI: 10.1007/s11239-014-1101-6
86. Decreased Severity of Disease during the First Global Omicron Variant Covid-19 Outbreak in a Large Hospital in Tshwane, South Africa / F. Abdullah [et al.]. *Int. J. Infect. Dis*. 2022. Vol. 116. P. 38–42.

87. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding / T. N. Starr [et al.]. *Cell*. 2020. Vol. 182. P. 1295–1310. e20.
88. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 / Y. Gao [et al.]. *J. Med Virol*. 2020. Vol. 92, iss. 7. P. 791–796. DOI: 10.1002/jmv.25770 ]
89. Diagnostic value of peripheral hematologic markers for coronavirus disease 2019 (COVID- 19): a multicenter, cross- sectional study / J. Peng [et al.]. *J. Clin Lab Anal*. 2020. Vol. 34, iss. 10 :e23475. - PMC - PubMed
90. Dynamic profile and clinical implications of hematological parameters in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 / X. Ding [et al.]. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2020. Vol. 58, iss. 8. P. 1365–1371
91. Early Assessment of the Clinical Severity of the SARS-CoV-2 Omicron Variant in South Africa: A Data Linkage Study / N. Wolter [et al.]. *Lancet*. 2022. Vol. 399. P. 437–446.
92. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets / Z. He [et al.]. *Int J. Infect. Dis*. 2005. Vol. 9, iss. 6. P. 323–330. DOI: 10.1016/j.ijid.2004.07.014 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
93. Elevated Lactate Dehydrogenase (LDH) level as an independent risk factor for the severity and mortality of COVID-19 / C. Li [et al.]. *Aging (Albany NY)*. 2020. Vol. 12, iss. 15. P. 15670–15681. DOI: 10.18632/aging.103770 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. *Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19* / T. Herold [et al.]. *J. Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 146, iss. 1. P. 128–136. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.008
95. Emily L., Gilad G., Haim M. E., Galina G. Functional dependency and COVID-19 in elderly patients with mild to moderate disease. experience of tertiary geriatric hospital. *Experiment Gerontol*. 2022. Vol. 157. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111620 ).

96. Englert J. A., Bobba C, Baron R. M. Integrating molecular pathogenesis and clinical translation in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *JCI Insight*. 2019. Vol. 4, iss. 2. pmid:30674720
97. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen [et al.]. *Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 507–513.
98. Epidemiological and Clinical Features of Asymptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection / T. Xu [et al.]. *J. Med. Virol*. 2020. No 92. P. 1884–1889. DOI: 10.1002/jmv.25944
99. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study / M. J. Cummings [et al.]. *Lancet*. 2020. No 395. P. 1763–1770. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2 - DOI - PMC – PubMed
100. Evidence for a Mouse Origin of the SARS-CoV-2 Omicron Variant / C. Wei [et al.]. *J. Genet. Genom*. 2021. No 48. P. 1111–1121.
101. Fang F., Shi P.-Y. Omicron: A Drug Developer’s Perspective. *Emerg. Microbes Infect*. 2022. No 11. P. 208–211.
102. Giammaria D., Pajewski A. Can early treatment of patients with risk factors contribute to managing the COVID-19 pandemic? *J. Glob Health*. 2020. DOI: 10:10377. 10.7189/jogh.10.010377
103. Gounden V., Vashisht R., Jialal I. Hypoalbuminemia. StatPearls. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2020.
104. Haryati H., Wicaksono B., Syahadatina M. Complete blood count derived inflammation indexes predict outcome in COVID-19 patients: a study in Indonesia. *J. Infec. Dev. Ctries*. 2023. No 17. P. 319–326.
105. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis / B. M. Henry [et al.]. *Clin Chem Lab Med*. 2020. Vol. 58, iss. 7. P. 1021–1028. - PubMed

106. Heterogeneous and Dynamic Prevalence of Asymptomatic Influenza Virus Infections / L. Furuya-Kanamori [et al.]. *Emerg. Infect. Dis.* 2016. No 22. P. 1052–1056. DOI: 10.3201/eid2206.151080
107. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa / H. Xu [et al.]. *Int J Oral Sci.* 2020. Vol. 12, iss 1. P. 8. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x
108. Higher albumin levels on admission predict better prognosis in patients with confirmed COVID-19 / M. Kheir [et al.]. *PLOS ONE.* 2021. Vol. 16, iss. 3. DOI: 10.1371/journal.pone.0248358
109. Huang I., Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2020. No 8. P. 36. DOI: 10.1186/s40560-020-00453-4
110. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression / R. Pranata [et al.]. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2020. Vol. 21, iss. 2. DOI: 10.1177/147032032092689
111. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia / L. Lin [et al.]. *Emerg Microbes Infect.* 2020. Vol. 9, iss. 1. P. 727–732. DOI: 10.1080/22221751.2020.1746199
112. Immunity and inflammatory biomarkers in COVID-19: A systematic review / A. P. D. Iwamura [et al.]. *Rev Med Virol.* 2021. Vol. 31, iss. 4. DOI: 10.1002/rmv.2199
113. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19—systematic review, meta-analysis, and meta-regression / R. Pranata [et al.]. *J. Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020. No 29. 104949
114. Impact of Comorbidity on Fatality Rate of Patients with Middle East Respiratory Syndrome / Y. M. Yang [et al.]. *Sci Rep.* 2017. Vol. 7, iss 1. P. 11307. DOI: 10.1038/s41598-017-10402-1



115. Increased Risk of SARS-CoV-2 Reinfection Associated with Emergence of the Omicron Variant in south Africa / J. R. C. Pulliam [et al.]. *Science*. 2022. Vol. 376. DOI: 10.1126/science.abn4947. Epub 2022 May 6.
116. Inflamm-aging: why older men are the most susceptible to SARS-CoV-2 complicated outcomes / M. Bonafe [et al.]. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020. Vol. 53. P. 33–37. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.005
117. Is creatinine an independent risk factor for predicting adverse outcomes in COVID-19 patients? / J. Wu [et al.]. *Transplant infectious disease*. 2021. Vol. 23, iss 2. DOI: 10.1111/tid.13539
118. Ito K., Piantham C., Nishiura H. Relative Instantaneous Reproduction Number of Omicron SARS-CoV-2 Variant with Respect to the Delta Variant in Denmark. *J. Med. Virol*. 2022. Vol. 94, iss. 5. P. 2265–2268.
119. Januar W. M., Arief W., Pranata R. Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Postgraduate Medical Journal*. 2022. Vol. 98, iss. 1160. P. 422–427. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-139542.
120. Kang H. E, Park D. W. Lactate as a biomarker for sepsis prognosis? *Infect. Chemother*. 2016. Vol. 48, iss. 3. P. 252–253.
121. Ketones and lactate increase cancer cell "stemness," driving recurrence, metastasis and poor clinical outcome in breast cancer: achieving personalized medicine via Metabolo-Genomics / U. E. Martinez-Outschoorn [et al.]. *Cell Cycle*. 2011. Vol. 10, iss. 8. P. 1271–1286. DOI: 10.4161/cc.10.8.15330].
122. Kidney Dysfunction among COVID-19 Patients in the United Arab Emirates / I. Y. Hachim [et al.]. *Oman Med J*. 2021. Vol. 36, iss. 1. e221. DOI: 10.5001/omj.2020.92 - DOI - PMC – PubMed
123. Kozlov M. Omicron’s feeble attack on the lungs could make it less dangerous. *Nature*. 2022. Vol. 601, iss. 177. DOI: 10.1038/d41586-022-00007-8
124. Kumar S., Thambiraja T. S., Karuppanan K., Subramaniam G. Omicron and Delta Variant of SARS-CoV-2: A Comparative Computational Study of Spike Protein. *J. Med. Virol*. 2022. Vol. 94, iss. 4. P. 1641–1649.

125. Kupferschmidt K. Where did ‘Weird’ Omicron Come From? *Science*. 2021. Vol. 374. P. 1179.
126. Kutsuna S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): research progress and clinical practice. *Glob Health Med*. 2020. Vol. 2, iss. 2. P. 78–88. DOI: 10.35772/ghm.2020.01031
127. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients / E. Poggiali [et al.]. *Clin Chim Acta*. 2020. Vol. 509. P. 135–138. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.012
128. Lactate dehydrogenase is associated with 28-day mortality in patients with sepsis: a retrospective observational study / J. Lu [et al.]. *J. Surg Res*. 2018. Vol. 228. P. 314–321.
129. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis / B. M. Henry [et al.]. *Am J Emerg Med*. 2020. Vol. 38, iss. 9. P. 1722–1726. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.073
130. Lactate, a neglected factor for diabetes and cancer interaction / Y. Wu [et al.]. *Mediators Inflamm*. 2016. DOI: 10.1155/2016/6456018
131. Lagunas- Rangel F. A. Neutrophil- to- lymphocyte ratio and lymphocyte- to- C- reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID- 19): a meta- analysis. *J Med Virol*. 2020. Vol. 92, iss. 10. P. 1733–1734. DOI: 10.1002/jmv.25819 - DOI - PMC - PubMed
132. Lameire N., Van Biesen W., Hoste E., Vanholder R. The prevention of acute kidney injury: an in-depth narrative review Part 1: volume resuscitation and avoidance of drug- and nephrotoxin-induced AKI. *NDT Plus*. 2008. No 1. P. 392–402.
133. Li A., Maier A., Carter M., Guan T. H. Omicron and S-Gene Target Failure Cases in the Highest COVID-19 Case Rate Region in Canada-December 2021. *J. Med. Virol*. 2022. Vol. 94, iss. 5.
134. Lippi G., Cervellin G. Procalcitonin for diagnosing and monitoring bacterial infections: for or against? *Clin Chem Lab Med*. 2018. Vol. 56, iss. 8. P. 1193–1195. DOI: 10.1515/cclm-2018-0312 ]

135. Lippi G., Plebani M., Henry B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020. Vol. 506. P. 145–148.
136. Liu K., Chen Y., Lin R., Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *J. Infect.* 2020. Vol. 80, iss. 6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.005
137. Lymphopenia and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS- CoV-2) Infection Among Hospitalized Obstetric Patients / C. R. Duffy [et al.]. *Obstet Gynecol.* 2020. Vol. 136, iss. 2. P. 229–231. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003984 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
138. Maggi E., Canonica G. W., Moretta L. COVID-19: Unanswered Questions on Immune Response and Pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. Vol. 146. P. 18–22. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.001
139. Mahase E. COVID-19: Hospital Admission 50–70% Less Likely with Omicron than Delta, but Transmission a Major Concern. *BMJ.* 2021. Vol. 375. n3151.
140. Majumdar S., Sarkar R. Mutational and Phylogenetic Analyses of the Two Lineages of the Omicron Variant. *J. Med. Virol.* 2022. Vol. 94, iss. 5. P. 1777–1779/
141. Mapping the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein-Derived Peptidome Presented by HLA Class II on Dendritic Cells / R. Parker [et al.]. *Cell Rep.* 2021. No 35. DOI: 109179
142. Meijden P. E. J., Heemskerk J. W. M. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019. Vol. 16, iss. 3. P. 166–179.
143. Merad M., Martin J. C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2020. Vol. 20, iss. 6. P. 355–362. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4 - DOI - PMC - PubMed

144. Mizumoto K., Kagaya K., Zarebski A., Chowell G. Estimating the Asymptomatic Proportion of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Cases on Board the Diamond Princess Cruise Ship, Yokohama, Japa. *Euro Surveill.* 2020. No 25. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180
145. Modena Covid-19 Working Group (MoCo19) (2021). Twenty-four-hour serum creatinine variation is associated with poor outcome in the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients / G. Alfano [et al.]. *Kidney research and clinical practice.* 2021. Vol. 40, iss. 2. P. 231–240.
146. Moman R. N., Gupta N., Varacallo M. *Physiology, Albumin.* StatPearls, Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2020.
147. Monoclonal Antibodies against SARS-CoV-2 : Current Scenario and Future Perspectives / E. Quiros-Roldan [et al.]. *Pharmaceuticals.* 2021. Vol. 14, iss. 12. P. 1272. DOI: 10.3390/ph14121272
148. Mozzini C., Girelli D. The Role of Neutrophil Extracellular Traps in Covid-19: Only an Hypothesis or a Potential New Field of Research? *Thromb. Res.* 2020. Vol. 191. P. 26–27. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.031
149. Mutations on RBD of SARS-CoV-2 Omicron Variant Result in Stronger Binding to Human ACE2 Receptor / C. S. Lupala [et al.]. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2022. Vol. 590. P. 34–41
150. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. What Is Genomic Surveillance? URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/genomic-surveillance.html> (accessed on 24 January 2022)
151. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Science Brief: Omicron (B.1.1.529) Variant. 2020. URL: <http://surl.li/tlrpq> (accessed on 24 January 2022).].
152. Neutralizing Antibody Levels Are Highly Predictive of Immune Protection from Symptomatic SARS-CoV-2 Infection / D. S. Khoury [et al.]. *Nat. Med.* 2021. No 27. P. 1205–1211.

153. Neutrophil count percentage and neutrophil- lymphocyte ratio as prognostic markers in patients hospitalized for community- acquired pneumonia / J. Curbelo J. [et al]. *Arch Bronconeumol*. 2019. Vol. 55, iss. 9. P. 472–477.

154. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19 / M. Seyit [et al.]. *Am J Emerg Med*. 2021. No 40. P. 110–114. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.11.058

155. Neutrophils and Lymphocytes Can Help Distinguish Asymptomatic COVID-19 From Moderate COVID-19 / X. Gu [et al.]. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2021. No 11. DOI: 10.3389/fcimb.2021.654272

156. Novel Cell Death Program Leads to Neutrophil Extracellular Traps / T. A. Fuchs [et al.]. *J. Cell. Biol.* 2007. Vol. 176. P. 231–241. DOI: 10.1083/jcb.200606027

157. Older adults hospitalized with Covid-19: clinical characteristics and early outcomes from a single center in Istanbul, Turkey / A. Medetalibeyoglu [et al.]. *J. Nutr. Health Aging*. 2020. No 24. P. 928–937. DOI: 10.1007/s12603-020-1499-9

158. Omicron Genetic and Clinical Peculiarities That May Overturn SARS-CoV-2 Pandemic: A Literature Review / G. Tiecco [et al.]. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, iss. 4. P. 1987. DOI: 10.3390/ijms23041987

159. Omicron SARS-CoV-2 Variant: Unique Features and Their Impact on Pre-Existing Antibodies / S. R. Kannan [et al.]. *J. Autoimmun.* 2022. Vol. 126. DOI:10.1016/j.jaut.2021.102779

160. Omicron Variant Is Highly Resistant against Antibody-Mediated Neutralization: Implications for Control of the COVID-19 Pandemic / A.-S. Moldenhauer [et al.]. *Cell*. 2021. Vol. 185. P. 447–456. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

161. Pappuswamy M., Chaudhary A., Shitut A. Systemic Review on Omicron Variant of SARS-CoV-2. *Biomed. Pharmacol. J.* 2023. Vol. 16, iss. 2. URL: <https://bit.ly/3BoE0an>

162. Pathological Findings of COVID-19 Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome / Z. Xu [et al.]. *Lancet Respir. Med.* 2020. No 8. P. 420–422. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30076-x

163. Patient Blood Management During the COVID–19 Pandemic: A Narrative Review / D. M. Baron [et al.]. *Anaesthesia.* 2020. No 75. P. 1105–1113. DOI: 10.1111/anae.15095

164. Patients of COVID-19 may benefit from sustained Lopinavir-combined regimen and the increase of Eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression / F. Liu [et al.]. *Int J Infect Dis.* 2020. No 95. P. 183–191

165. Plasma CRP Level is Positively Associated With the Severity of COVID-19 / W. Cen [et al.]. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2020. Vol. 19, iss. 1. P. 18. DOI: 10.1186/s12941-020-00362-2

166. Platelet- to- lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease- 19 / R. Qu [et al.]. *J. Med Virol.* 2020. Vol. 92, iss. 9. P. 1533–1541. DOI: 10.1002/jmv.25767

167. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count / X. Bi [et al.]. *Platelets.* 2020. Vol. 31, iss. 5. P. 674–679. DOI: 10.1080/09537104.2020.1760230 - DOI - PMC – PubMed

168. Predictive Value of Serum Albumin Level for the Prognosis of Severe Sepsis Without Exogenous Human Albumin Administration: A Prospective Cohort Study / M. Yin [et al.]. *J. Intensive Care Med.* 2018. No 33. P. 687–694. PMID:28013574

169. Predictors for development of critical illness amongst older adults with COVID-19: beyond age to age-associated factors / J. P. Lim [et al.]. *Arch Gerontol Geriatr.* 2021. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104331 - DOI - PMC - PubMed

170. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study / R. H. Du [et al.]. *Eur Respir J.* 2020. Vol. 55, iss. 5. – PMC – PubMed

171. Presentation With COVID-19 can Predict ICU Admission: A Single Centered Study / M. Y. Hachim [et al.]. *Front Med (Lausanne)*. 2020. No 7. DOI: 10.3389/fmed.2020.585003
172. Profiling Serum Cytokines in COVID-19 Patients Reveals IL-6 and IL-10 Are Disease Severity Predictors / H. Han [et al.]. *Emerg. Microbes Infect.* 2020. No 9. P. 1123–1130. DOI: 10.1080/22221751.2020.1770129
173. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With COVID-19 / X. Luo [et al.]. *Clin. Infect. Dis.* 2020. No 71. P. 2174–2179. DOI: 10.1093/cid/ciaa641
174. Prognostic value of neglected biomarker in sepsis patients with the old and new criteria: predictive role of lactate dehydrogenase / A. Duman [et al.]. *Am J. Emerg Med.* 2016. No 34. P. 2167–2171.
175. Ramos-Rincon J.-M., Buonaiuto V., Ricci M. Clinical characteristics and risk factors for mortality in very old patients hospitalized with COVID-19 in Spain. *Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2020. Vol. 76, iss. 3. e28-e37. DOI: 10.1093/gerona/glaa243.
176. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus / Y. Wan [et al.]. *J Virol.* 2020. Vol. 94, iss. 7 :e00127-e00220.
177. Reduced Interferon Antagonism but Similar Drug Sensitivity in Omicron Variant Compared to Delta Variant of SARS-CoV-2 Isolates / D. Bojkova [et al.]. *Cell. Res.* 2022. Vol. 32, iss. 3. P. 319–321. DOI: 10.1038/s41422-022-00619-9. Epub 2022 Jan 21
178. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study W. Zhao [et al.]. *Am J Roentgenol.* 2020. Vol. 214, iss. 5. P. 1072–1077.
179. Relationship between blood parameters and *Clonorchis sinensis* infection: a retrospective single center study / H. Chen [et al.]. *Immunopharmacol.* 2018. Vol. 59. P. 120–126.

180. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China / C. Wu [et al.]. *JAMA Intern Med.* 2020. Vol. 180, iss 7. P. 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994 - DOI - PMC - PubMed

181. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China / J. Zhang [et al.]. *Clin Microbiol. Infect.* 2020. No 26. P. 767–772.

182. Risk Factors for Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected With COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis / J. J. Y. Zhang [et al.]. *Clin Infect Dis.* 2020. Vol. 71, iss. 16. P. 2199–2206. DOI: 10.1093/cid/ciaa576

183. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan / X. Li [et al.]. *J. Allergy Clin Immunol.* 2020. Vol. 146. P. 110–118.

184. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis / Z. Zheng [et al.]. *J. Infection.* 2020. Vol. 81, iss. 2. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021

185. Role of leukocytes and systemic inflammation indexes (NLR, PLR, MLP, dNLR, NLPR, AISI, SIR-I, and SII) on admission predicts in-hospital mortality in non-elderly and elderly COVID-19 patients / H. Ghobadi [et al.]. *Frontiers in medicine.* 2022. No 9. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.916453>

186. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. (2020). Correction to: Clinical Predictors of Mortality Due to COVID-19 Based on an Analysis of Data of 150 Patients From Wuhan, China / Q. Ruan [et al.]. *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46, iss. 1294–1297. doi: 10.1007/s00134-020-06028

187. SARS-CoV-2 Omicron Variant: Characteristics and Prevention / X. He [et al.]. *MedComm.* 2021. No 2. P. 838–845.

188. SARS-CoV-2 Entry Factors Are Highly Expressed in Nasal Epithelial Cells Together With Innate Immune Genes / W. Sungnak [et al.]. *Nat. Med.* 2020. No 26. P. 681–687. DOI: 10.1038/s41591-020-0868-6



189. SARS-CoV-2 Infection in Children / X. Lu [et al.]. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 1663–1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073
190. SARS-CoV-2 Omicron Variant Neutralization in Serum from Vaccinated and Convalescent Persons / A. Rössler [et al.]. *N. Engl. J. Med.* 2022. Vol. 386, iss. 7. P. 698–700.
191. SARS-CoV-2 Omicron Variant Shows Less Efficient Replication and Fusion Activity When Compared with Delta Variant in TMPRSS2-Expressed Cells / H. Zhao [et al.]. *Emerg. Microbes Infect.* 2022. No 11. P. 277–283.
192. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 Variant Leads to Less Severe Disease than Pango B and Delta Variants Strains in a Mouse Model of Severe COVID-19 / E. G. Bentley [et al.]. medRxiv 2021. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.12.26.474085>
193. SARS-CoV-2 Variant Prediction and Antiviral Drug Design Are Enabled by RBD In Vitro Evolution / J. Zahradník [et al.]. *Nat. Microbiol.* 2021. No 6. P. 1188–1198.
194. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology / F. P. Veras [et al.]. *J Experiment Med.* 2020. Vol. 217. DOI: 10.1084/jem.20201129
195. Saudi Arabian SARS-CoV-2 Genomes Implicate a Mutant Nucleocapsid Protein in Modulating Host Interactions and Increased Viral Load in COVID-19 Patients / T. Mourier [et al.]. DOI: 10.1101/2021.05.06.21256706
196. Schlisterman E. F., Perki N. J. Optimal cut-point and it's corresponding youden index to discriminate individuals using pooled blood samples. *Epidemiology.* 2005. Vol. 16, iss. 1. P. 73–81. DOI: 10.1097/01.ede.0000147512.81966.ba.
197. Schönrich G., Raftery M. J. Neutrophil Extracellular Traps Go Viral. *Front. Immunol.* 2016. Vol. 7. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00366
198. Screening of Healthcare Workers for SARS-CoV-2 Highlights the Role of Asymptomatic Carriage in COVID-19 Transmission / L. Rivett [et al.]. *Elife.* 2020. Vol. 11, iss. 9. DOI: 10.7554/eLife.58728

199. Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19 / M. Sugiyama [et al.]. *Gene*. 2021. Vol. 766. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145145
200. Sheikh A., Kerr S., Mcmenamin J., Robertson C. Severity of Omicron variant of concern and vaccine effectiveness against symptomatic disease in Scotland (EAVE II) : a national cohort study with nested test-negative design / A. Sheikh [et al.]. *Lancet Infect. Dis.* 2022. Vol. 22, iss. 7. P. 959–966.
201. Shim H., Jang J. Y, Lee S. H., Lee J. G. Correlation of the oxygen radical activity and antioxidants and severity in critically ill surgical patients—study protocol. *World J. Emerg. Surg.* 2013. No 8. P. 18. pmid:23641906
202. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome / T. Li [et al.]. *J. Infect Dis.* 2004. Vol. 189, iss. 4. P. 648–651. DOI: 10.1086/381535
203. Single Nucleus Multiomic Profiling Reveals Age-Dynamic Regulation of Host Genes Associated With sARS-CoV-2 Infection / A. Wang [et al.]. *Elife*. 2020. No 9. e62522. DOI: 10.1101/2020.04.12.037580
204. Soeters P. B, Wolfe R. R, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *JPEN J. Parenter Enteral Nutr.* 2019. No 43. P. 181–193. pmid:3028875
205. Striking Antibody Evasion Manifested by the Omicron Variant of SARS-CoV-2 / L. Liu [et al.]. *Nature*. 2022. Vol. 602. P. 676–681.
206. Targeting Potential Drivers of COVID-19: Neutrophil Extracellular Traps / B. J. Barnes [et al.]. *J. Exp. Med.* 2020. Vol. 217. DOI: 10.1084/jem.20200652
207. Taverna M., Marie A-L., Mira J-P., Guidet B. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann Intensive Care.* 2013. No 3. P 4. pmid:23414610
208. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia / K. Li [et al.]. *Invest Radiol.* 2020. Vol. 55, iss. 6. P. 327–331

209. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients / A-P. Yang [et al.]. *Int Immunopharmacol.* 2020. Vol. 84. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106504
210. The extraordinary ligand binding properties of human serum albumin / M. Fasano [et al.]. *IUBMB Life.* 2005. Vol. 57. P. 787–796. pmid:16393781
211. The Immune Profile Associated With Acute Allergic Asthma Accelerates Clearance of Influenza Virus / A. E. Samarasinghe [et al.]. *Immunol. Cell Biol.* 2014. No 92. P. 449–459. DOI: 10.1038/icb.2013.113
212. The inflammatory biomarkers profile of hospitalized patients with COVID-19 and its association with patient's outcome: A single centered study / I. Y. Hachim. *PloS one.* 2021. Vol. 16, iss. 12. e0260537.
213. The Interplay Between CD27(dull) and CD27(bright) B Cells Ensures the Flexibility, Stability, and Resilience of Human B Cell Memory / O. Grimsholm [et al.]. *Cell. Rep.* 2020. No 30. P. 2963–2977. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.02.022
214. The Omicron Variant Is Highly Resistant against Antibody-Mediated Neutralization: Implications for Control of the COVID-19 Pandemic / M. Hoffmann [et al.]. *Cell.* 2021, Vol. 185. P. 447–456. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
215. The poor prognosis and influencing factors of high D-dimer levels for COVID-19 patients / X. He [et al.]. *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11, iss. 1. P. 18–30. DOI: 10.1038/s41598-021-81300-w
216. The prognostic role of functional dependency in older inpatients with COVID-19 / G. Plotnikov [et al.]. *BMC Geriatr.* 2021. No 21. P. 1–7. DOI: 10.1186/s12877-021-02158-1 - DOI - PMC - PubMed
217. The Puzzling Mutational Landscape of the SARS-2-variant Omicron / J. Fantini [et al.]. *J. Med. Virol.* 2022. Vol. 94, iss. 5. P. 2019–2025. DOI: 10.1002/jmv.27577
218. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19- A systematic review / M. Kermali [et al.]. *Life Sci.* 2020. Vol. 254. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117788 – PMC - PubMed

219. The role of peripheral blood eosinophil counts in COVID-19 patients / G. Xie [et al.]. *Allergy*. 2021. Vol. 76, iss 2. P. 471–482.
220. The SARS-CoV-2 Omicron Virus Causes Attenuated Infection and Disease in Mice and Hamsters / M. Diamond [et al.]. *Nature*. 2022. Vol. 603, iss. 7902. P. 687–692. DOI: 10.1038/s41586-022-04441-6. Epub 2022 Jan 21
221. The Significant Immune Escape of Pseudotyped SARS-CoV-2 Variant Omicron / L. Zhang [et al.]. *Emerg. Microbes Infect.* 2022. No 11. P. 1–5.
222. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients / A. G. Fois [et al.]. *Molecules*. 2020. Vol. 25. DOI: 10.3390/molecules25235725
223. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: a systematic review and meta-analysis / C. D. Russell [et al.]. *J. Infect.* 2019. Vol. 78, iss. 5. P. 339–348. - PMC – PubMed
224. Thomas E., Delabat S., Carattini Y. L., Andrews D. M. SARS-CoV-2 and Variant Diagnostic Testing Approaches in the United States. *Viruses*. 2021. Vol. 13, iss. 12. P. 2492.
225. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19 / X. Yang [et al.]. *J. Thromb Haemost.* 2020. No 18. P. 1469–1472.
226. Tomar B., Anders H. J., Desai J., Mulay S. R. Neutrophils and neutrophil extracellular traps drive necroinflammation in COVID-19. *Cells*. 2020. Vol. 9, iss. 6. P. 1383. DOI: 10.3390/cells9061383
227. Track Omicron’s Spread with Molecular Data / L. Scott [et al.]. *Science*. 2021. Vol. 374. P. 1454–1455
228. U.S. Food & Drug Administration. SARS-CoV-2 Viral Mutations: Impact on COVID-19 Tests. URL: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-covid-19-and-medical-devices/sars-cov-2-viral-mutations-impact-covid-19-tests#omicronvariantimpact> (accessed on 24 January 2022).
229. UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 Variants of Concern and Variants under Investigation in England. Technical Briefing: Update on Hospitalisation and Vaccine Effectiveness for Omicron VOC-21 NOV-01

(B.1.1.529).

URL:

[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1045619/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron\\_severity\\_update.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1045619/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron_severity_update.pdf) (accessed on 9 January 2022).

230. Urra J. M., Cabrera C. M., Porras L., Ródenas I. Selective CD8 Cell Reduction by SARS-CoV-2 Is Associated With a Worse Prognosis and Systemic Inflammation in COVID-19 Patients. *Clin. Immunol.* 2020. Vol. 217. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108486

231. Velavan T. P., Meyer C. G. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers. *Int J Infect Dis.* 2020. No 95. P. 304–307. - PMC - PubMed

232. Viral Loads, Lymphocyte Subsets and Cytokines in Asymptomatic, Mildly and Critical Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection: A Retrospective Study / S. W. Yin [et al.]. *Viol. J.* 2021. No 18. P. 126. DOI: 10.1186/s12985-021-01597-x

233. VTE in ICU Patients With COVID-19 / M. Moll [et al.]. *Chest.* 2020. Vol. 158. P. 2130–2135. pmid:32710891

234. Wang Y., Wang Y., Chen Y., Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J. Med Virol.* 2020. Vol. 92, iss. 6. P. 568.

235. WHO (2020). WHO Main Website. Available at: <https://www.who.int> (Accessed August 05, 2020).

236. World Health Organization (WHO). URL: <https://covid19.who.int>

237. Yahav D. COVID-19 in special populations. *Clin Microbiol Infect.* 2022. Vol. 28, iss. 6. P. 771–772. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.02.038)

238. Yao Z., Zhang Y., Wu H. Regulation of C- reactive protein conformation in inflammation. *Inflamm Res.* 2019. No 68. P. 815–823.

239. Yushchuk A., Pykaliuk V., Korzhyk O. Hematocytological, biochemical, and hemostasis parameters' role in predicting the possibility of the various forms of the COVID-19 course in hospitalized Ukrainian patients: A cross-sectional study. *Health Sci Rep.* 2023. Vol. 6, iss. 7. e 1403.

240. Zhu F., Li X. Lactate-dehydrogenase associated with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico. *Ann Hepatol.* 2021. No 24. DOI: 10.1016/j.aohep.2021.100348

# ДОДАТКИ

## Додаток А

**Гематологічні, біохімічні та гемостазиологічні показники хворих на COVID-19 із урахуванням статевої приналежності**

Показники крові	Померли		Показники крові	Одужали	
	Чоловіки, Ме [25%; 75%]	Жінки, Ме [25%; 75%]		Чоловіки, Ме [25%; 75%]	Жінки, Ме [25%; 75%]
Еритроцити [RBC; 10 <sup>12</sup> /л]	4,7 [4,05; 5,06]	4,16 [3,32; 4,71]**	Еритроцити [RBC; 10 <sup>12</sup> /л]	4,65 [4,33; 4,9]	4,26 ** [4; 4,61]
Гемоглобін [Hb; г/л]	141,5 [128; 152]	121,75 [105; 142]***	Гемоглобін [Hb; г/л]	145,00 [137; 152]	129,00 [122; 138]***
Лейкоцити [WBC; 10 <sup>9</sup> /л]	12,3 [8,85; 15,6]	11,19 [8,05; 17,6]	Лейкоцити [WBC; 10 <sup>9</sup> /л]	6,44 [4,65; 7,97]	6,02 [4,8; 8,03]
Паличкоядерні нейтрофіли [Bands#; абс. од.]	0,4 [0; 0,85]	0,41 [0,15; 1]	Паличкоядерні нейтрофіли [Bands#; абс. од.]	0,09 [0; 0,22]	0,07 [0; 0,22]
Паличкоядерні нейтрофіли [Bands%; %]	4 [3; 10]	5 [3; 9]	Паличкоядерні нейтрофіли [Bands%; %]	3,00 [2; 7]	3,00 [2; 7]
Нейтрофіли [Neut#; абс. од.]	10,56 [6,8; 14,2]	9,81 [5,62; 15,14]	Нейтрофіли [Neut#; абс. од.]	4,01 [2,55; 5,24]	3,83 [2,58; 4,96]
Нейтрофіли [Neut%; %]	86,5 [80; 92]	87 [78; 90]	Нейтрофіли [Neut%; %]	61,00 [53; 66]	61,00 [54; 69]
Лімфоцити [Lympho#; абс. од.]	0,57 [0,31; 1,05]	0,69 [0,47; 0,8]	Лімфоцити [Lympho#; абс. од.]	1,41 [1,13; 1,89]	1,51 [0,93; 1,85]
Лімфоцити [Lympho%; %]	5 [2; 8]	5,5 [3; 10]	Лімфоцити [Lympho%; %]	28,00 [20; 32]	24,00 [16; 33]
Моноцити [Mono#; абс. од.]	0,42 [0,3; 0,65]	0,39 [0,21; 0,67]	Моноцити [Mono#; абс. од.]	0,54 [0,32; 0,71]	0,46 [0,33; 0,65]
Моноцити [Mono%; %]	3 [2; 6]	3 [2; 5]	Моноцити [Mono%; %]	8,00 [7; 12]	8,00 [6; 10]
IG# [ум. од.]	0,08 [0,04; 0,21]	0,1 [0,05; 0,29]	IG# [ум. од.]	0,02 [0,01; 0,05]	0,04 [0,01; 0,11]
IG% [%]	0,8 [0,4; 1,4]	1 [0,5; 1,8]	IG% [%]	0,40 [0,2; 1]	0,70 [0,3; 1,2]
Тромбоцити [PLT; 10 <sup>9</sup> /л]	186,5 [161; 256]	221,5 [157; 292]	Тромбоцити [PLT; 10 <sup>9</sup> /л]	245,00 [182; 296]	264,0 [181; 362]
PLR [ум. од.]	344,09 [194,54; 660,87]	361,92 [241,38; 594,24]	PLR [ум. од.]	157,95 [119,8; 210,08]	185,42 [132,61; 257,89]



NLR [ум. од.]	17,1 [10,75; 40,5]	15,88 [8; 31]	NLR [ум. од.]	2,25 [1,73; 3,25]	2,71 [1,7; 4,53]
d-NLR [ум. од.]	0,93 [0,86; 0,96]	0,91 [0,87; 0,95]	d-NLR [ум. од.]	0,81 [0,77; 0,86]	0,84 [0,79; 0,89]
IGLR×100 [ум. од.]	20 [6,25; 37,5]	18,75 [8,57; 50]	IGLR×100 [ум. од.]	1,43 [0,94; 3,64]	2,67 [1,15; 7,81]
SIІ [ум. од.]	3558,27 [2081,2; 6133,33]	3533,5 [1815; 8025,6]	SIІ [ум. од.]	544,09 [368,67; 982,5]	690,55 [456; 1121,54]
Швидкість осідання еритроцитів [ESR; мм/год]	30 [21; 48]	33,5 [20; 50]	Швидкість осідання еритроцитів [ESR; мм/год]	22,00 [14; 32]	29,00 [20; 38]
С-реактивний білок [CRP; мг/л]	93,3 [58,6; 166,2]	100,9 [60,9; 170]	С-реактивний білок [CRP; мг/л]	35,90 [9,9; 67]	35,50 [13,5; 74,8]
Аланін аміотрансфераза [ALT; Од/л]	36,65 [23; 49,7]	36,5 [21; 52,9]	Аланін аміотрансфераза [ALT; Од/л]	28,70 [21,3; 45]	26,50 [18; 37,9]
Аспартат аміотрансфераза [AST; Од/л]	39,5 [25; 61,2]	36 [25; 57,3]	Аспартат аміотрансфераза [AST; Од/л]	33,20 [27; 39,9]	28,30 [22; 39,4]
Лактат дегідрогеназа [LDH; Од/л]	249,5 [99,05; 461,5]	420 [362; 501]*	Лактат дегідрогеназа [LDH; Од/л]	149,00 [132; 199]	170,00 [145; 205]
Креатинін фосфокіназа [СРК; Од/л]	214 [195; 260]	199,5 [176; 347]	Креатинін фосфокіназа [СРК; Од/л]	113,00 [38; 150]	120,00 [75; 137]
Сечовина [ммоль/л]	8,77 [6,7; 14,6]	9,65 [6,58; 14,1]	Сечовина [ммоль/л]	5,64 [4,7; 7,75]	5,05 [3,8; 6,82]
Креатинін [мкмоль/л]	99,5 [74,5; 134,2]	99 [70,5; 132]	Креатинін [мкмоль/л]	86,90 [76,9; 108,9]	67,50 [56; 81,3]***
Загальний білок [г/л]	69 [65; 71]	69 [65; 72]	Загальний білок [г/л]	70,00 [69; 72]	71,00 [69,75; 73]
Альбумін [г/л]	35 [32; 38]	34 [31; 38]	Альбумін [г/л]	37,25 [35; 39]	39,00 [37; 41]*
Глюкоза [ммоль/л]	7,33 [5,9; 10,1]	7,23 [6,65; 9,02]	Глюкоза [ммоль/л]	5,60 [5,3; 7,46]	5,90 [5,09; 7]
Лактат [ммоль/л]	1,9 [1,6; 2,4]	1,6 [1,2; 2,2]	Лактат [ммоль/л]	1,70 [1,2; 1,9]	1,60 [1,12; 2]
Протромбіновий індекс [PI ; %]	95 [88; 102]	93 [84; 102]	Протромбіновий індекс [PI ; %]	95,00 [91; 100]	100,00 [91; 108]

Міжнародне нормалізоване відношення [INR]	1,09 [1, 1,2]	1,07 [1; 1,18]	Міжнародне нормалізоване відношення [INR]	1,00 [1; 1,09]	1,00 [0,97; 1,04]*
Фібриноген [г/л]	5,74 [4,5; 7,15]	5,84 [5,1; 8,2]	Фібриноген [г/л]	5,40 [4; 6,44]	5,11 [3,35; 6,7]
Активованій частковий тромбопластиновий час [аРТТ; s]	39,65 [38,5; 42]	39 [37,4; 40]	Активованій частковий тромбопластиновий час [аРТТ; s]	32,00 [31; 35]	36,00 [32; 39]
D-димер [D-dimer; мг/дл]	382,5 [320; 520]	398 [301; 670]	D-димер [D-dimer; мг/дл]	134,00 [75; 222]	100,00 [0; 178]*
D-димер / фібриноген [D-dimer/fg; ум.од.]	63,41 [44,46; 144,24]	66,71 [51,43; 129,92 ]	D-димер / фібриноген [D-dimer/fg; ум.од.]	31,56 [11,41; 41,3]	17,82 [0; 37,14]*
Розчинні фібрин-мономерні комплекси [SFC; мг/100 мл]	11 [9; 15]	10,2 [8; 19]	Розчинні фібрин-мономерні комплекси [SFC; мг/100 мл]	0,00 [0; 1,75]	0,00 [0; 2,9]

Примітка до додатків А-Б: статистично достовірна відмінність при  $p < 0,05$  (\*),  $p < 0,01$  (\*\*),  $p \leq 0,001$  (\*\*\*)

## Додаток Б

**Гематологічні, біохімічні та гемостазиологічні показники у хворих на COVID-19 із різним перебігом інфекції залежно від наявності супутньої патології**

Показники крові	Померли		Показники крові	Одужали	
	Із супутньою патологією Me [25%; 75%]	Без супутньої патології Me [25%; 75%]		Із супутньою патологією Me [25%; 75%]	Без супутньої патології Me [25%; 75%]
Еритроцити [RBC; 10 <sup>12</sup> /л]	4,540 [3,78; 4,87]	4,530 [4,32; 4,71]	Еритроцити [RBC; 10 <sup>12</sup> /л]	4,29 [4,07; 6,66]	4,70 [4,31; 4,91]**
Гемоглобін [Hb; г/л]	136,000 [115; 150]	140,000 [134; 142]	Гемоглобін [Hb; г/л]	133,00 [123; 144,5]	140,00 [133; 147]*
Лейкоцити [WBC; 10 <sup>9</sup> /л]	11,280 [8,33; 15,6]	14,560 [11,6; 24,03] *	Лейкоцити [WBC; 10 <sup>9</sup> /л]	6,20 [4,8; 7,97]	6,80 [4,72; 8,03]
Паличкоядерні нейтрофіли [Bands#; абс. од.]	0,372 [0; 1]	0,432 [0; 0,85]	Паличкоядерні нейтрофіли [Bands#; абс. од.]	0,08 [0; 0,19]	0,08 [0; 0,52]
Паличкоядерні нейтрофіли [Bands%; %]	5,000 [3; 10]	4,000 [2; 6]	Паличкоядерні нейтрофіли [Bands%; %]	3,00 [2; 5]	4,00 [2; 7]
Нейтрофіли [Neut#; абс. од.]	9,630 [6,11; 13,6]	13,395 [10,44; 21,63]**	Нейтрофіли [Neut#; абс. од.]	3,85 [2,58; 4,96]	3,84 [2,55; 5,24]
Нейтрофіли [Neut%; %]	86,000 [78; 90]	92,000 [80; 94]*	Нейтрофіли [Neut%; %]	62,00 [54; 68]	61,00 [50; 70]
Лімфоцити [Lympho#; абс. од.]	0,655 [0, 38; 0,83]	0,580 [0,28; 0,78]	Лімфоцити [Lympho#; абс. од.]	1,51 [1,1; 1,82]	1,43 [0,82; 2,24]
Лімфоцити [Lympho%; %]	6,000 [3; 9]	3,000 [2; 10]*	Лімфоцити [Lympho%; %]	26,00 [19; 32]	23,00 [18; 33]
Моноцити [Mono#; абс. од.]	0,396 [0,26; 0,66]	0,421 [0,28; 0,65]	Моноцити [Mono#; абс. од.]	0,47 [0,33; 0,65]	0,47 [0,31; 0,85]
Моноцити [Mono%; %]	4,000 [2; 6]	3,000 [2; 5]	Моноцити [Mono%; %]	8,00 [6; 10]	8,00 [6; 11]
IG# [ум. од.]	0,090 [0,04; 0,21]	0,143 [0,06; 0,34]	IG# [ум. од.]	0,03 [0,02; 0,08]	0,04 [0,01; 0,16]
IG% [%]	0,800 [0,5; 1,5]	1,000 [0,4; 1,7]	IG% [%]	0,50 [0,3; 1,1]	0,65 [0,1; 2]

Тромбоцити [PLT; 10 <sup>9</sup> /л]	204,000 [165; 265]	185,000 [112; 271]	Тромбоцити [PLT; 10 <sup>9</sup> /л]	256,00 [181; 331]	258,00 [160; 353]
PLR [ум. од.]	344,086 [220,63; 594,24]	359,888 [241,38; 647,11]	PLR [ум. од.]	174,33 [126,67; 242,24]	188,35 [136,97; 242,13]
NLR [ум. од.]	15,333 [9,33; 29,67]	31,000 [8; 47,5]*	NLR [ум. од.]	2,36 [1,73; 3,57]	2,81 [1,66; 3,89]
d-NLR [ум. од.]	0,918 [0,85; 0,95]	0,947 [0,89; 0,96]	d-NLR [ум. од.]	0,83 [0,79; 0,88]	0,82 [0,77; 0,86]
IGLR×100 [ум. од.]	20,000 [6,25; 40]	38,000 [10; 70]	IGLR×100 [ум. од.]	2,00 [1,11; 5,38]	3,03 [0,3; 13,57]
SIІ [ум. од.]	3068,000 [1815; 6020]	5425,000 [2168; 9690]	SIІ [ум. од.]	603,26 [403,97; 982,5]	879,00 [289,66; 1081,17]
Швидкість осідання еритроцитів [ESR; мм/год]	31,000 [20; 46]	42,000 [23; 52]	Швидкість осідання еритроцитів [ESR; мм/год]	27,00 [18; 38]	27,00 [18; 38]
С-реактивний білок [CRP; мг/л]	91,500 [60,9; 155]	139,300 [49; 197]	С-реактивний білок [CRP; мг/л]	36,30 [17,7; 74,9]	24,80 [5,35; 57,3]
Аланін амінотрансфераза [ALT; Од/л]	36,300 [22,7; 50]	38,000 [23; 60,8]	Аланін амінотрансфер аза [ALT; Од/л]	27,00 [20,1; 41]	29,10 [18,8; 36,2]
Аспартат амінотрансфераза [AST; Од/л]	38,000 [27,2; 61,2]	28,500 [16,7; 50]	Аспартат амінотрансфер аза [AST; Од/л]	29,30 [22; 37,2]	35,20 [24; 45,2]
Лактат дегідрогеназа [LDH; Од/л]	420,000 [243; 482]	183,500 [88; 501]	Лактат дегідрогеназа [LDH; Од/л]	168,50 [142; 200,5]	141,00 [132; 198]
Креатинін фосфокіназа [СРК; Од/л]	207,000 [183; 299]	214,000 [195; 315]	Креатинін фосфокіназа [СРК; Од/л]	123,00 [84; 150]	65,00 [38; 120]
Сечовина [ммоль/л]	9,850 [6,75; 15]	7,100 [5,54; 9,13]	Сечовина [ммоль/л]	5,56 [4,3; 7,2]	4,34 [3,32; 5,4]*
Креатинін [мкмоль/л]	102,000 [77; 141]	89,250 [71; 98]	Креатинін [мкмоль/л]	72,30 [62,7; 89,6]	70,60 [58; 87,4]
Загальний білок [г/л]	69,700 [65; 72]	69,000 [65,7; 72]	Загальний білок [г/л]	70,50 [69; 73]	70,65 [69,5; 74]
Альбумін [г/л]	34,000 [31; 38]	34,000 [32; 39]	Альбумін [г/л]	38,00 [35,7; 41]	38,00 [36; 39]
Глюкоза [ммоль/л]	7,210 [6,2; 10,2]	7,310 [6,81; 8,3]	Глюкоза [ммоль/л]	5,84 [5,29; 7,25]	5,56 [4,96; 7,82]

Лактат [ммоль/л]	1,900 [1,3; 2,3]	1,900 [1,6; 2,2]	Лактат [ммоль/л]	1,80 [1,3; 2]	1,20 [1; 1,9]*
Протромбіновий індекс [PI; %]	93,000 [85;100 ]	99,000 [92; 105]	Протромбіновий індекс [PI ; %]	100,00 [91; 100]	100,00 [91;100]
Міжнародне нормалізоване відношення [INR]	1,065 [1; 1,85]	1,090 [1; 1,27]	Міжнародне нормалізоване відношення [INR]	1,00 [1; 1,09]	1,00 [1; 1,09]
Фібриноген [г/л]	5,620 [4,5; 7,2]	7,150 [5,1; 8,22]	Фібриноген [г/л]	5,11 [3,55; 6,4]	5,47 [3,6; 8,3]
Активованій частковий тромбопласти- новий час [aPTT; s]	39,000 [38; 40]	40,000 [38; 42]	Активованій частковий тромбопласти- новий час [aPTT; s]	35,00 [32; 38]	32,50 [28,85; 37,5]
D-димер [D-dimer; мг/дл]	399,000 [305,5; 659,5]	379,000 [292; 620]	D-димер [D-dimer; мг/дл]	114,00 [0; 198]	99,00 [67; 208]
D-димер / фібриноген [D-dimer/fg; ум.од.]	66,667 [51,43; 144,24]	64,103 [42,1; 109,63]	D-димер / фібриноген [D-dimer/fg; ум.од.]	18,56 [0; 38,59]	22,00 [8,07; 38,37]
Розчинні фібрин- мономерні комплекси [SFC; мг/100 мл]	11,000 [8; 18]	12,000 [9; 15]	Розчинні фібрин- мономерні комплекси [SFC; мг/100 мл]	0,00 [0; 2,9]	0,00 [0; 0]

## Додаток В

**Гематологічні, біохімічні та гемостазиологічні показники в групі одужалих хворих різних вікових груп**

Показники крові	Вік			
	Молодий Ме [25%; 75%]	Середній, Ме [25%; 75%]	Похилий Ме [25%; 75%]	Старечий Ме [25%; 75%]
Еритроцити [RBC; 10 <sup>12</sup> /л]	4,29 [3,93; 4,7]	4,55 [4,26; 4,78] <b>Ср-Ст***</b>	4,33 [4,12; 4,69]	4,18 [3,88; 4,34] <b>П-Ст*</b>
Гемоглобін [Hb; г/л]	126,00 [123; 138]	138,00 [129; 149]	137,00 [130; 146]	125,50 [116; 135,5] <b>П-Ст**</b> <b>Ср-Ст**</b>
Лейкоцити [WBC; 10 <sup>9</sup> /л]	5,21 [3,17; 6,99]	6,30 [4,5; 8,45]	6,50 [5,13; 8,22]	5,97 [4,8; 7,28]
Паличкоядерні нейтрофіли [Bands%; %]	2,50 [1, 7]	3,00 [2; 7]	4,00 [2; 10]	2,00 [1;3,5]
Паличкоядерні нейтрофіли [Bands#; абс. од.]	0,07 [0,03;0,11]	0,07 [0; 0,26]	0,10 [0; 0,28]	0,08 [0; 0,14]
Нейтрофіли [Neut%; %.]	64,00 [56; 75]	57,00 [52; 63]	61,00 [53; 67,5]	66,00 [58; 76]
Нейтрофіли [Neut#; абс. од.]	3,33 [1,59; 5,24]	3,76 [2,49; 4,96]	3,84 [2,64; 5,04]	4,31 [2,86; 5,05]
Лімфоцити [Lympho%; %.]	22,00 [15; 29]	30,00 [18; 33]	26,00 [19; 31,5]	22,00 [14; 29,5]
Лімфоцити [Lympho#; абс. од.]	1,15 [0,98; 1,51]	1,58 [1,11; 2,09]	1,56 [1,16; 1,98]	1,30 [0,8; 1,78]
Моноцити [Mono%; %]	8,00 [7; 11]	8,00 [6; 11]	8,00 [6; 10,5]	8,00 [5,5; 9]
Моноцити [Mono#; абс. од.]	0,38 [0,31; 0,56]	0,48 [0,31; 0,81]	0,48 [0,35; 0,82]	0,43 [0,29; 0,62]
Тромбоцити [PLT; 10 <sup>9</sup> /л]	202,00 [157; 267]	258,00 [182; 364]	269,00 [180,5; 310]	245,00 [181,5; 339]
PLR [ум. од.]	176,24 [136,97; 182,13]	178,70 [129,6; 221,63]	160,58 [120,42; 221,25]	224,98 [148,67; 279,85]
SI [ум. од.]	456,73 [289,66; 1370,6]	576,91 [409,5; 991,76]	638,77 [379,11; 959,99]	712,74 [407,6; 1275,85]
Швидкість осідання еритроцитів [ESR; мм/год]	34,00 [32; 35]	27,00 [19; 35]	27,50 [15,5; 38]	23,50 [18; 40,5]

NLR [ум. од.]	2,91 [1,93; 5,13]	1,90 [1,63; 3,25]	2,49 [1,72; 3,45]	2,95 [2; 5,23]
d-NLR [ум. од.]	0,82 [0,79; 0,87]	0,81 [0,77; 0,85]	0,84 [0,78; 0,86]	0,86 [0,81; 0,89]
IG# [ум. од.]	0,01 [0,01; 0,12]	0,04 [0,01; 0,08]	0,03 [0,01; 0,12]	0,03 [0,02; 0,04]
IGLR×100 [ум. од.]	0,91 [0,61; 8]	2,00 [1,07; 5,38]	1,96 [0,92; 7,66]	2,44 [1,43; 5,56]
IG% [%]	0,75 [0,25; 1,55]	0,60 [0,2; 1,2]	0,55 [0,2; 1,55]	0,52 [0,35; 1,1]
С-реактивний білок [CRP; мг/л]	37,80 [25,8; 57,3]	35,90 [12; 92,5]	33,90 [11,65; 53,3]	42,50 [18,3; 71,95]
Аланін амінотрансфераза [ALT; Од/л]	31,00 [26,5; 43,5]	29,90 [25,3; 38,8]	22,55 [18,65; 38,7]	24,10 [16,1; 42,5]
Аспартат амінотрансфераза [AST; Од/л]	25,60 [23; 57,1]	31,50 [21,1; 39,9]	29,15 [26; 38,2]	28,70 [19,15; 40,25]
Сечовина [ммоль/л]	3,32 [3,15; 4,62]	4,70 [3,96; 6,29]	5,41 [3,96; 6,73]	6,37 [5,27; 9,21] <b>М-С†*</b> <b>П-С†*</b> <b>Ср-С†**</b>
Креатинін [мкмоль/л]	61,80 [56; 64]	70,60 [57; 84]	77,60 [63,8; 92,75]	82,80 [65,4; 101,95]
Лактат дегідрогеназа [LDH; Од/л]	135,00 [118; 135]	168,00 [137; 198] <b>М-Ср**</b>	181,00 [142; 210] <b>М-П**</b>	160,50 [145; 207] <b>М-С†**</b>
Загальний білок [г/л]	71,50 [69,5; 74]	70,00 [69; 72]	71,00 [69,25; 73];	70,50 [69; 73]
Альбумін [г/л]	39,00 [38,5; 40]	38,50 [35; 40]	38,00 [36; 41]	37,50 [35; 39]
Глюкоза [ммоль/л]	5,95 [5,9; 6,84]	5,60 [5,3; 6,7]	5,78 [5,21; 7,22]	6,15 [4,85; 7,85]
Лактат [ммоль/л]	1,11 [1,08; 1,12]	1,80 [1,1; 1,9]	1,80 [1,3; 2] <b>М-П**</b>	1,55 [1,25; 1,9] <b>М-С†**</b>
Протромбінний індекс [PI; %]	102,00 [100; 110]	94,00 [91; 100]	98,50 [91; 100]	100,00 [91,5; 100]
Міжнародне нормалізоване відношення [INR]	1,00 [0,91; 1,13]	1,00 [1; 1,09]	1,00 [1; 1,06]	1,00 [1; 1]
Фібриноген [г/л]	4,72 [4,6; 8,3]	5,80 [3,99; 7,71]	5,01 [3,43; 6,36]	4,90 [3,78; 6,11]

D-димер [D-dimer; мг/дл]	67,00 [32; 75,0] <b>М-П*</b>	123,00 [35; 233]	165,00 [52,5; 205]	11,50 [0; 123] <b>Ср-Ст*</b> <b>П-Ст**</b>
D-димер / фібриноген [D-dimer/fg; ум.од.]	7,35 [6,78; 8,07]	18,56 [7,85; 36,85]	31,55 [13,19; 53,63]	1,05 [0; 34,65] <b>П-Ст*</b>
Розчинні фібрин- мономерні комплекси [SFC; мг/100 мл]	0,00 [0; 5]	0,00 [0;0]	0,00 [0; 2,95]	0,00 [0; 1,2]

Примітка до додатка В: статистично достовірна відмінність між віковими групами при  $p < 0,05$  (\*),  $p < 0,01$  (\*\*). Використовуючи тест Крускала-Уоліса (Kruskal-Wallis ANOVA) та post-hoc аналізу, встановлено статистично достовірну відмінність отриманих результатів в обстежуваних молодого й середнього віку (М-Ср), молодого і похилого віку (М-П), молодого й старечого віку (М-Ст); середнього й старечого віку (Ср-Ст), похилого й старечого віку (П-Ст).



## Додаток Г

## Гематологічні, біохімічні та гемостазиологічні показники у хворих різних вікових груп із летальним завершенням коронавірусної інфекції

Показники крові	Вік			
	Середній, Ме [25%; 75%]	Похилий Ме [25%; 75%]	Старечий Ме [25%; 75%]	Довгожителі Ме [25%; 75%]
Еритроцити [RBC; 10 <sup>12</sup> /л]	3,790 [3,72; 4,76]	4,535 [3,95; 4,88]	4,560 [3,68; 4,87]	4,780 [3,66; 4,83]
Гемоглобін [Hb; г/л]	118,000 [116; 139]	140,000 [122; 149]	135,000 [114; 152]	149,000 [110; 162]
Лейкоцити [WBC; 10 <sup>9</sup> /л]	9,500 [7,7; 13,74]	11,550 [9; 16,32]	11,950 [8,85; 15,9]	21,170 [7,64; 21,5]
Паличкоядерні нейтрофіли [Bands%; %]	10,000 [4; 16]	4,000 [2,5; 7,5]	5,000 [3; 10]	10,000 [5; 13]
Паличкоядерні нейтрофіли [Bands#; абс. од.]	0,488 [0; 1,52]	0,346 [0; 0,83]	0,420 [0,1; 0,88]	1,059 [0,76; 3,3]
Нейтрофіли [Neut%; %]	82,000 [73; 86]	87,500 [79,5; 92]	87,000 [79; 90]	84,000 [80; 87]
Нейтрофіли [Neut#; абс. од.]	6,740 [5,13; 10,74]	10,352 [6,71; 14,11]	9,939 [6,8; 13,83]	18,060 [6,53; 19,29]
Лімфоцити [Lympho%; %]	8,000 [5; 10]	5,000 [2; 9,5]	5,500 [3; 8]	4,000 [2; 5]
Лімфоцити [Lympho#; абс. од.]	0,813 [0,61; 1,38]	0,615 [0,31; 0,82]	0,689 [0,36; 0,82]	0,430 [0,38; 0,54]
Моноцити [Mono%; %]	3,000 [2; 4]	3,000 [2; 6]	4,000 [2; 6]	3,000 [2; 4]
Моноцити [Mono#; абс. од.]	0,366 [0,32; 0,48]	0,418 [0,23; 0,66]	0,390 [0,32; 0,67]	0,300 [0,23; 0,43]
Тромбоцити [PLT; 10 <sup>9</sup> /л]	212,000 [177,6; 256]	198,000 [154,5; 268]	208,600 [176; 292]	136,000 [130; 151]
Швидкість осідання еритроцитів [ESR; мм/год]	52,000 [25; 57]	33,500 [21,5; 50]	30,500 [20; 42]	13,000 [10; 28]
NLR [ум. од.]	10,750 [7,7; 17,6]	16,800 [8,58; 44,5]	16,067 [11; 29,67]	19,000 [17,4; 42]
d-NLR [ум. од.]	0,863 [0,76; 0,93]	0,929 [0,87; 0,96]	0,920 [0,84; 0,95]	0,860 [0,86; 0,92]
IG% [%]	0,600 [0,5; 1,4]	0,800 [0,5; 1,45]	1,000 [0,3; 1,8]	0,400 [0,2; 1,5]

IG# [ум. од.]	0,048 [0,04; 0,21]	0,102 [0,05;0,22]	0,090 [0,05;0,24]	0,042 [0,03;0,38]
IGLR×100 [ум. од.]	12,000 [6,25;28]	18,750 [8,45; 48,89]	20,714 [6,25;45]	20,000 [5,71;37,5]
PLR [ум. од.]	334,174 [134,64; 581,82]	360,156 [241,45; 618,81]	364,133 [257,62; 714,89]	243,082 [133,96; 402,13]
SI [ум. од.]	2518,500 [1424,5; 3575,2]	4260,500 [1993,14; 6802]	4024,500 [2306,8;7645,33]	2584,000 [1485,71; 2627,4]
С-реактивний білок [CRP; мг/л]	166,200 [88,6; 227,5]	100,900 [71,05; 172,9]	71,750 [46,7;145]	105,200 [91,5; 133,5]
Аланін амінотрансфераза [ALT; Од/л]	36,300 [22,7; 39]	37,500 [22; 56,85]	34,150 [24,1; 44]	41,300 [29,3; 45]
Аспаргат амінотрансфераза [AST; Од/л]	63,900 [40,5; 66,1]	33,800 [23,25; 56,55]	37,550 [26,2; 57]	43,100 [41,9; 43,1]
Лактат дегідрогеназа [LDH; Од/л]	235,000 [235; 235]	378,000 [152; 499,5]	420,000 [256; 442]	482,000 [482; 482]
Сечовина [ммоль/л]	11,030 [7,6; 18,23]	8,640 [6,4;14]	10,450 [7,93; 15,75]	8,400 [6,84; 13,29]
Креатинін [мкмоль/л]	132,000 [123; 176]	93,200 [72;129]	104,750 [80; 176]	108,400 [93,5; 118,6]
Загальний білок [г/л]	70,500 [65; 72,5]	70,000 [67;72]	68,000 [65; 70]	69,000 [65; 70]
Альбумін [г/л]	35,000 [32; 38]	35,000 [32;39]	34,000 [32; 36]	31,000 [31; 39]
Глюкоза [ммоль/л]	6,840 [6,3; 8,2]	7,405 [6,47;10,2]	7,185 [6,2; 9,5]	8,900 [7,5; 9,25]
Лактат [ммоль/л]	1,300 [1,2; 1,6]	1,900 [1,5;2,2]	1,900 [1,2; 2,6]	1,900 [1,9; 2]
Протромбіновий індекс [PI ; %]	100,000 [87; 104]	93,000 [85;101,5]	96,000 [89;102]	87,000 [80; 90]
Міжнародне нормалізоване відношення [INR]	1,000 [0,96; 1,14]	1,090 [1;1,2]	1,020 [0,95; 1,18]	1,100 [1,09; 1,22]
Фібриноген [г/л]	6,660 [4,6; 8,84]	5,795 [4,73;8,21]	5,990 [4,44; 7,2]	4,700 [4,5; 5,2]
Активованій частковий тромбопласти- новий час [aPTT;	39,000 [38,5; 40]	39,000 [38;41]	39,000 [35; 41]	39,500 [38; 40]

s]				
D-димер [D-dimer; мг/дл]	407,000 [342; 496]	379,000 [292;633]	380,000 [301; 710]	510,000 [350; 649]
D-димер / фібриноген [D-dimer/fg; ум.од.]	56,371 [43,67; 118,95]	65,030 [43,28;127,71]	66,292 [52,03; 129,92]	144,222 [108,51; 183,85]
Розчинні фібрин- мономерні комплекси [SFC; мг/100 мл]	11,000 [9; 12]	11,000 [9;17]	10,500 [8; 18]	9,000 [9; 18]

## Додаток Д

Апробація авторської прогностичної моделі перебігу COVID-19 на  
прикладі клінічного випадку хворого А, ушпиталеного до КП  
«Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради

Sample No.: 38      Adapter:      Pos.: 25/03/2024 10:26:31 WB  
Patient ID:      Ward:      Doctor:  
Name:      Birth:      Sex:  
Sample Comment:      Nickname: Sysmex XN-350

## Negative

WBC 8.11 [10<sup>9</sup>/L]  
RBC 4.51 [10<sup>12</sup>/L]  
HGB 156 [g/L]  
HCT 44.6 [%]  
MCV 98.9 [fL]  
MCH 34.6 [pg]  
MCHC 350 [g/L]  
PLT 413 + [10<sup>9</sup>/L]  
RDW-SD 41.0 [fL]  
RDW-CV 11.1 [%]  
PDW 11.0 [fL]  
MPV 10.2 [fL]  
P-LCR 26.3 [%]  
PCT 0.42 + [%]  
NEUT 4.94 [10<sup>9</sup>/L] 61.0 [%]  
LYMPH 2.12 [10<sup>9</sup>/L] 26.1 [%]  
MONO 0.73+ [10<sup>9</sup>/L] 9.0 [%]  
EO 0.27 [10<sup>9</sup>/L] 3.3 [%]  
BASO 0.05 [10<sup>9</sup>/L] 0.6 [%]  
IG 0.09 [10<sup>9</sup>/L] 1.1 [%]

WBC ( 4.0 - 9.0 )  
RBC (ч 4.5-5.0 ж 3.8-4.5)  
HGB (ч 130-160, ж 120-140)  
HCT (ч 37-51, ж 35-47 )  
MCV ( 86.0 - 110.0 )  
MCH ( 26.0 - 38.0 )  
MCHC ( 310 - 370 )  
PLT ( 50 - 400 )  
RDW-SD ( 37.0 - 54.0 )  
RDW-CV ( 11.0 - 16.0 )  
PDW ( 9.0 - 17.0 )  
MPV ( 9.0 - 13.0 )  
P-LCR ( 13.0 - 43.0 )  
PCT ( 0.17 - 0.35 )  
NEUT# ( 1.50 - 7.00 ) NEUT% ( 37.0 - 72.0 )  
LYMPH# ( 1.00 - 3.70 ) LYMPH% ( 20.0 - 50.0 )  
MONO# ( 0.00 - 0.70 ) MONO% ( 0.0 - 14.0 )  
EO# ( 0.00 - 0.40 ) EO% ( 0.0 - 6.0 )  
BASO# ( 0.00 - 0.10 ) BASO% ( 0.0 - 1.0 )  
IG# (до 0,08 10<sup>9</sup>/л) IG% (до 1%)

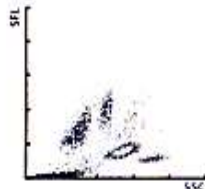
## RBC



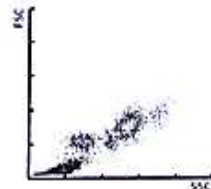
## PLT



## WDF



## WDF-CBC



ШОЕ: (ч 1-10, ж 2-15 мм/год)

## Мікроскопія мазка:

(норми:)  
Міелоцити ( - )  
Метаміелоцити ( - )  
Паличкоядерні ( 1,0 - 6,0% )  
Сегментоядерні ( 47,0 - 72,0% )  
Еозинофіли ( 0 - 5,0% )  
Базофіли ( 0 - 1,0% )  
Лімфоцити ( 19,0 - 37,0% )  
Моноцити ( 3,0 - 11,0% )  
Плазматичні клітини ( - )  
Нормоцити ( - )

Клінічний випадок хворого А з легким перебігом коронавірусної інфекції. На цьому прикладі розглянуто виконання алгоритму, описаного в пункті 3.6. Використовуючи формули 3.6.1 – 3.6.5 (див. п. 3.6), знайдено значення моделей логістичної регресії:

$$\text{model NLR} = -2.70826 + 0.356078 * 2,30 = -1,889$$

$$\text{model dNLR} = -12.5535 + 14.5272 * 0,82 = -0,641$$

$$\text{model IGLR100} = -0.891404 + 0.0617352 * 3,7 * 100$$

$$\text{model PLR} = -1.3532 + 0.0045125 * 194,8 = -0,4741$$

$$\text{model SII} = -2.07886 + 0.0010841 * 962,3 = -1,0356$$

Для обчислення прогнозного значення відношення шансів OR для конкретного пацієнта використовуємо формулу 3.6.6 (див. п. 3.6). Отримуємо результати: NLR= 2,3; dNLR=0,82; IGLR×100=3,7; PLR =194,8; SII = 962,3.

Беручи до уваги дані таблиці 3.12 (див. п. 3.6), наші значення менші ніж значення OR=1:

1-й спосіб

		OR=1	Пояснення	Прогноз
NLR	2,3	7,61	Значення < (OR=1)	0
dNLR	0,82	0,86	Значення < (OR=1)	0
IGLR×100	3,7	14,44	Значення < (OR=1)	0
PLR	194,8	299,88	Значення < (OR=1)	0
SII	962,3	1917,59	Значення < (OR=1)	0

Отже, хворий попадає у Group 0, що прогнозує легкий перебіг захворювання та 100 % одуження.

Використовуючи формулу 3.6.6 та дані таблиці 3.13 (див. п. 3.6) бачимо, що наші обчислення мають значення відношення шансів менше, ніж точка відсікання (cut off):

$$Y(\text{NLR}) = 0,13135853$$

$$Y(\text{dNLR}) = 0,3400$$

$$Y(\text{IGLR} \times 100) = 0,3450$$

$$Y(\text{PLR}) = 0,383$$

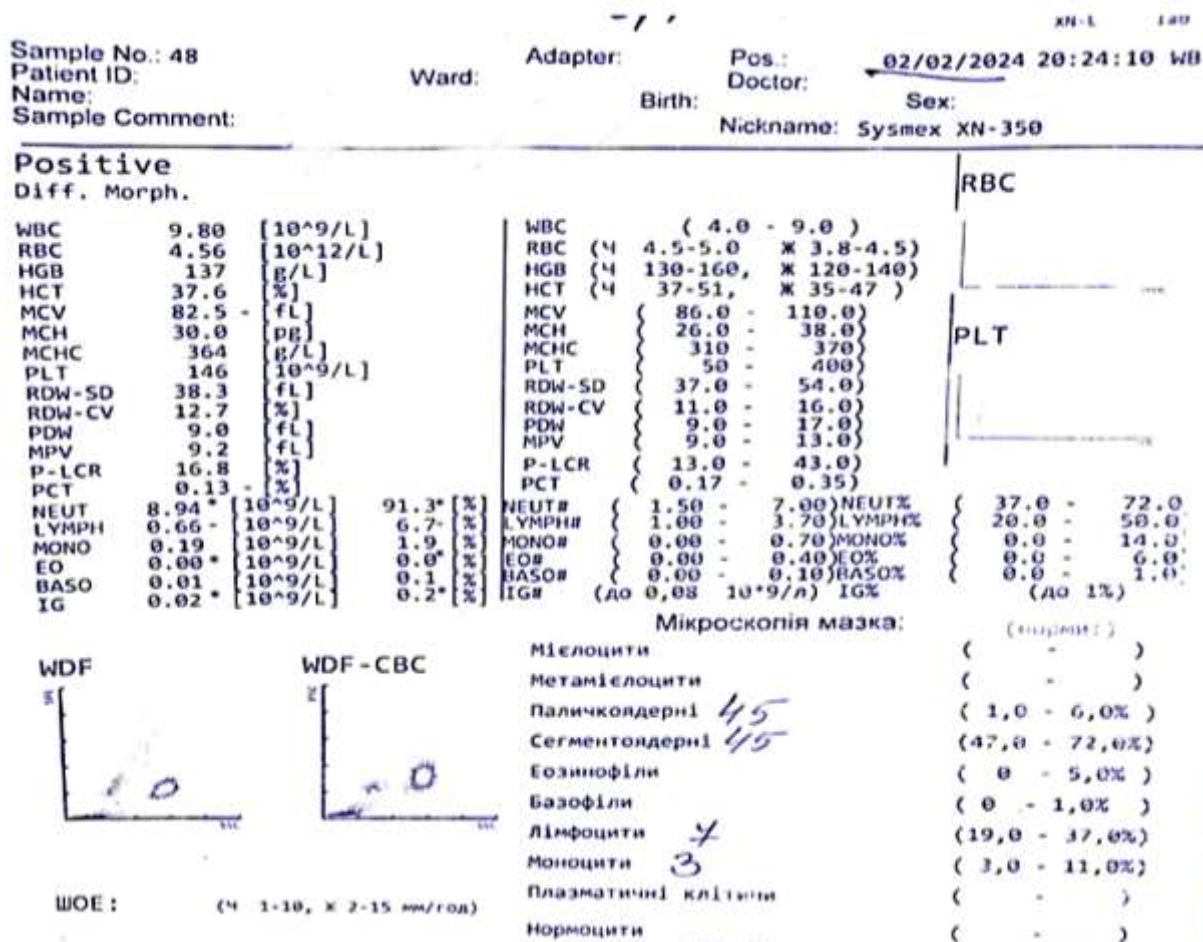
$$Y(\text{SII}) = 0,2619$$

## 2-й спосіб

	Cut-off	model	Y (odd ratio)	Пояснення	Прогноз
NLR	0,5	-1,889	0,13135853	Y<cut-off	0
dNLR	0,55	-0,641	0,34502052	Y<cut-off	0
IGLR×100	0,4	-0,663	0,34006603	Y<cut-off	0
PLR	0,45	-0,4741	0,38364629	Y<cut-off	0
SII	0,35	-1,0356	0,26199987	Y<cut-off	0

Отже, другий спосіб розрахунків також прогнозує приналежність хворого до Group 0 (легкий перебіг COVID-19 та одужання).

Апробація авторської прогностичної моделі перебігу COVID-19 на прикладі клінічного випадку хворого Б, ушпиталеного до КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради



Це клінічний випадок хворого Б із тяжким перебігом коронавірусної інфекції (хворий знаходився у реанімаційному відділенні). На цьому прикладі розглянуто виконання алгоритму, описаного в пункті 3.6. Використовуючи формули 3.6.1 – 3.6.5 (див.п. 3.6), знайдено значення моделі логістичної регресії.

$$\text{model NLR} = -2.70826 + 0.356078 * 13,54 = 2,1130369$$

$$\text{model dNLR} = -12.5535 + 14.5272 * 0,82 = 1,53784$$

$$\text{model IGLR} \times 100 = -0.891404 + 0.0617352 * 100$$

$$\text{model PLR} = -1.3532 + 0.0045125 * 194,8 = 0,19$$

$$\text{model SII} = -2.07886 + 0.0010841 * 962,3 = 0,39$$

Для обчислення прогнозного значення відношення шансів OR для конкретного пацієнта використовуємо формулу 3.6.6 (див. п. 3.6). Отримуємо результати:  $NLR = 13,54$ ;  $dNLR = 0,97$ ;  $IGLR \times 100 = 3,3$ ;  $PLR = 221,1$ ;  $SII = 1977$ .

Беручи до уваги дані таблиці 3.12 (див. п. 3.6), наші значення більші, ніж значення  $OR=1$ :

1-й спосіб

		OR=1	Прогноз	Пояснення
NLR	13,54	7,61	1	Значення > (OR=1)
dNLR	0,97	0,86	1	Значення > (OR=1)
IGLR×100	3	14,44	0	Значення < (OR=1)
PLR	221,2	299,88	0	Значення < (OR=1)
SII	1977	1917,59	1	Значення > (OR=1)

Отже, хворий попадає у Group 1 (тяжкий перебіг захворювання, несприятливий прогноз).

Використовуючи формулу 3.6.6 та дані таблиці 3.13 (див. п. 3.6), бачимо, що наші розрахунки мають значення відношення шансів менше, ніж точка відсікання (cut-off):

$$Y(NLR) = 4,1130363$$

$$Y(dNLR) = 1,537884$$

$$Y(IGLR) = -0,7061984$$

$$Y(PLR) = 0,383$$

$$Y(SII) = 1,560797$$



## 2-й спосіб

	cut-off	model	Y (odd ratio)	Пояснення	Прогноз
NLR	0,5	4,11303612	0,98390524	Y>cut off	1
dNLR	0,55	1,537884	0,82315691	Y>cut off	1
IGLR×100	0,4	-0,7061984	0,3304394	Y<cut off	0
PLR	0,45	-0,355035	0,41216198	Y<cut off	0
SII	0,35	1,560797	0,82646769	Y>cut off	1

Отже, апробація другого способу розрахунку в прогностичній моделі продемонструвала приналежність хворого до Group 1, що свідчить про тяжкий перебіг COVID-19 та обов'язкове якнайшвидше скерування пацієнта до відділення реанімації, оскільки є високий ризик летальності.



**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Генеральний директор

КП «Волинське обласне територіальне  
медичне об'єднання захисту  
материнства і дитинства»

*Горавська* Ірина ГОРАВСЬКА  
«05» січня 2024 р.

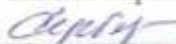
### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Прогностична модель перебігу COVID-19 залежно від демографічних та клінічних показників.
2. **Установа-розробник, її адреса:** Волинський національний університет імені Лесі Українки, кафедра анатомії людини, 43025, м. Луцьк проспект Волі, 13.
3. **Автор:** Аспірантка Ющук Ганна Львівна.
4. **Джерело інформації:** Ющук Ганна Львівна «Особливості лабораторного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку та супутньої патології».
5. **Впроваджено:** в практику лабораторного аналізу у клініко-діагностичній лабораторії.
6. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства».
7. **Форма впровадження:** практичне використання конкретизованих лабораторних показників крові та прогностичної моделі в клініко-діагностичній лабораторії й диференціюванні лікувального процесу хворих на COVID-19 в стаціонарі.
8. **Термін впровадження:** жовтень, листопад, грудень 2023 р. – січень, лютий, березень 2024 р.
9. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:  
Медичний директор КП «Волинське  
обласне територіальне медичне  
об'єднання захисту материнства і  
дитинства»

*Савка Роман Володимирович*  
Савка Роман Володимирович

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о директора КП «Волинська  
обласна інфекційна лікарня» Любов СЕРБА

« 05 » січня 2024 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Прогностична модель перебігу COVID-19 залежно від демографічних та клінічних показників.
2. **Установа-розробник, її адреса:** Волинський національний університет імені Лесі Українки, кафедра анатомії людини, 43025, м. Луцьк, проспект Волі, 13.
3. **Автор:** Аспірантка Ющук Ганна Львівна.
4. **Джерело інформації:** Ющук Ганна Львівна «Особливості лабораторного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку та супутньої патології».
5. **Впроваджено:** в практику лабораторного аналізу у клініко-діагностичній лабораторії.
6. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КП «Волинська обласна інфекційна лікарня»
7. **Форма впровадження:** практичне використання конкретизованих лабораторних показників крові та прогностичної моделі в клініко-діагностичній лабораторії та диференціюванні лікувального процесу хворих на COVID-19 в стаціонарі.
8. **Термін впровадження:** жовтень, листопад, грудень 2023 р. – січень, лютий, березень 2024 р.
9. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:  
Медичний директор КП «Волинська  
обласна інфекційна лікарня»

Капустіна Ірина Анатоліївна