

UDC 616.15:578.834.1COVID-19

Юлія Іваницька

**КОМПЛЕКСНИЙ АНАЛІЗ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ
ХВОРИХ НА COVID-19**

Yuliia Ivanytska

**COMPLEX ANALYSIS OF HEMATOLOGICAL INDICATORS
OF PATIENTS WITH COVID-19**

DOI: 10.58407/bht.2.24.10

ABSTRACT

Метою роботи було виявити значення гематологічних параметрів, які вказують на «типову» та «атипову» імунні відповіді організму людини на дію вірусу SARS-CoV-2.

Методологія. В основу дослідження покладені результати лабораторної діагностики, проведеної на основі використання автоматичного гематологічного аналізатора BC-6000 MINDRAY на базі Комунального Підприємства «Олександрівська клінічна лікарня міста Києва» для контрольної та досліджуваної групи – хворих, для яких клінічно встановлено діагноз «Covid-19, середній ступінь тяжкості».

Наукова новизна. Подальшого розвитку набуло обґрунтування біохімічних процесів, які відображають імунні відповіді організму людини на дію вірусу SARS-CoV-2, який спричиняє коронавірусну хворобу Covid-19.

Висновки. Серед біологічних маркерів «типової імунної відповіді» організму хворих на Covid-19 обрано: збільшення порівняно з референтними значеннями рівня лейкоцитів WBC (лейкоцитоз), гранулоцитів GRA, зменшення рівня лімфоцитів LYM (лімфопенія), що супроводжується нейтрофіліозом. На основі одержаних результатів серед членів досліджуваної групи виявлено умовну «групу ризику», для яких клінічно лікарями встановлений діагноз «Covid-19, середній ступінь тяжкості», мають «атипову імунну відповідь» організму на дію вірусу SARS-CoV-2: рівні лейкоцитів WBC, лімфоцитів LYM, гранулоцитів GRA знаходилися переважно в межах референтних значень або наближені до нижньої межі референтних значень. Визначено додаткові біологічні маркери, які вказують на «атипову імунну відповідь» організму на коронавірусну інфекцію Covid-19: однаковий рівень концентрації лімфоцитів (LYM) та нейтрофілів на лейкоцитарній гістограмі WBC; зменшення порівняно з референтними значеннями середнього об'єму еритроцитів (MCV) та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH), що обумовлює виникнення мікроцитозу, є підставою для появи анемії; розширення еритроцитарної кривої на гістограмі RBC, існування двох піків вказують на неоднорідність розмірів еритроцитів, що спричиняє зміни в гомеостазі заліза та порушення еритропоезу; зменшення рівня тромбокриту (PCT) вказує на високу ймовірність тромбоцитопенії; наявність на тромбоцитарній гістограмі PLT, яка не закінчується на базисній лінії, дрібних «зубчастих вершин» свідчить про можливу агрегацію тромбоцитів та їх здатність утворювати кров'яні згустки.

Ключові слова: Covid-19, гематологічні показники, BC-6000 MINDRAY

АНОТАЦІЯ

Purpose of the work. To reveal the values of hematological parameters that indicate “typical” and “atypical” immune responses of the human body to the effect of the SARS-CoV-2 virus.

Methodology. The research is based on the results of laboratory diagnostics conducted on the basis of the automatic hematology analyzer VS-6000 MINDRAY on the basis of the Municipal Enterprise “Olexandriv Clinical Hospital of the City of Kyiv” for the control group and the research group - patients for whom clinically established the diagnosis “Covid-19, medium degree of severity”.

Scientific novelty. The substantiation of biochemical processes that reflect the immune response of the human body to the action of the SARS-CoV-2 virus, which causes the coronavirus disease Covid-19, has gained further development.

Conclusions. Among the biological markers of the “typical immune response” of the body of patients with Covid-19, the following were selected: an increase compared to the reference values in the level of WBC leukocytes (leukocytosis), GRA granulocytes, a decrease in the level of LYM lymphocytes (lymphopenia), accompanied by neutrophilia. Based on the obtained results, a conditional “risk group” was identified among the members of the research

group, for whom doctors clinically diagnosed "Covid-19, medium degree of severity", have an "atypical immune response" of the body to the effect of the SARS-CoV-2 virus: the levels of WBC leukocytes, LYM lymphocytes, and GRA granulocytes were mainly within the reference values or close to the lower limit of the reference values. Additional biological markers were identified that indicate the body's "atypical immune response" to the Covid-19 coronavirus infection: the same level of concentration of lymphocytes (LYM) and neutrophils on the WBC leukocyte histogram; a decrease compared to the reference values of the average volume of erythrocytes (MCV) and the average content of hemoglobin in an erythrocyte (MCH), which causes the occurrence of microcytosis, is the basis for the appearance of anemia; expansion of the erythrocyte curve on the RBC histogram, the existence of two peaks indicate heterogeneity of erythrocyte sizes, which causes changes in iron homeostasis and disruption of erythropoiesis; a decrease in the level of thrombocrit (PCT) indicates a high probability of thrombocytopenia; the presence of small "jagged peaks" on the PLT platelet histogram, which does not end at the baseline, indicates the possible aggregation of platelets and their ability to form blood clots.

Key words: Covid-19, hematological parameters, BC-6000 MINDRAY

Постановка проблеми

Сучасні дослідження у галузі біології та медицини продовжують вивчати проблематику впливу коронавірусної інфекції Covid-19 на організм людини, незважаючи на те, що минув значний час після спалаху пандемії (2019 рік). Така зацікавленість науковців обумовлена рядом причин, серед яких: щосезонний прояв захворювання на Covid-19 серед населення, виникнення у хворих неврологічних ускладнень, порушення когнітивних функцій на етапі одужання (Al-Aly & Rosen, 2024); легкий перебіг захворювання у дітей (немовлят) порівняно із дорослими, а також можливість вертикальної передачі інфекції (Melnyk et al., 2021); прояв після захворювання ураження серця, нирок з розвитком гострої ниркової недостатності, поява вторинної інфекції (Jiang et al., 2020) тощо. Оскільки ефективність лікування коронавірусної інфекції безпосередньо пов'язана із лабораторною діагностикою – загальним аналізом крові (ЗАК), то використання сучасних автоматичних гематологічних аналізаторів надає можливість не лише порівняти одержані результати з референтними значеннями, а й спрогнозувати перебіг захворювання та його можливі наслідки. Тому постає *проблема*: які гематологічні показники хворих на Covid-19 відображають імунну відповідь організму людини на коронавірусну інфекцію. Зазначена проблема пов'язана з обґрунтуванням відповідних біохімічних процесів, які відбуваються в організмі людини під впливом вірусу SARS-CoV-2. Відповідно *мета роботи* полягає у виявленні значення гематологічних параметрів, які вказують на «типову» та «атипову» імунні відповіді організму людини на дію вірусу SARS-CoV-2.

Матеріали та методи досліджень

Об'єктом дослідження обрано параметри крові людини, після впливу на організм коронавірусної інфекції Covid-19, серед яких рівень: лейкоцитів (WBC), лімфоцитів (LYM), моноцитів (MON), гранулоцитів (GRA), еритроцитів (RBC), гемоглобіну (HGB), гематокриту (HCT), середнього об'єму еритроцитів (MCV), середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH), середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитарній масі (MCHC), неоднорідності червоних клітин (RDW), середнього об'єму тромбоцитів (MPV); анізоцитозу тромбоцитів (PDV); тромбокрити (PCT); абсолютного вмісту тромбоцитів (PLT) тощо. Для вивчення вказаних параметрів обрано комплексний метод аналізу гістограм, одержаних на основі використання автоматичного гематологічного аналізатора BC-6000 MINDRAY. Лабораторна діагностика проведена на базі Комунального Підприємства (КП) «Олександрівська клінічна лікарня міста Києва». Для вибору кількості осіб, яких треба обстежити, щоб з імовірністю $p = 0,95$ можна було стверджувати, що похибки результатів дослідження не перевищують 5 % ($p = 0,05$),

обчислювали $n = \frac{t^2 pq}{\varepsilon^2}$, де $p = q = 0,05$; $t = 0,95$,

$n = \frac{0,86^2 \cdot 0,5 \cdot 0,5}{0,05^2} = 74$. Згідно з вибіркою

сформовано 2 групи чоловіків віком від 17 до 24 років: 37 осіб контрольної групи (КГ) та 37 осіб досліджуваної групи (ДГ). Жінок до складу КГ та ДГ не обирали, враховуючи вікові гормональні зміни. Члени КГ та ДГ не мали хронічних захворювань серцево-судинної системи, шкідливих звичок, попередніх щеплень вакциною проти Covid-19. До складу КГ було обрано студентів Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), які не

хворіли на Covid-19 та не мали скарг на стан здоров'я. До складу ДГ входили пацієнти, які перебували на стаціонарному лікуванні пневмонії у пульмонологічному відділенні КП «Олександрівська клінічна лікарня міста Києва», для яких було клінічно встановлено діагноз «Covid-19, середній ступінь тяжкості», та які не мали супутніх захворювань. Дослідження проводилось у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

Для перевірки достовірності та подання кінцевих результатів $x_n = \bar{x}_n \pm \sigma_n$ розподіл ознак аналізувався за законом Гауса з урахуванням середнього арифметичного для набору значень \bar{x}_n та стандартного відхилення σ_n . Оцінка статистичної значущості та

перевірка наявності різниці між КГ та ДГ проводилась за U-критерієм Манна-Уїтні (КГ $n_1 = 37$; ДГ $n_2 = 28$ (перша підгрупа) або $n_2 = 9$ (друга підгрупа)):

$$U_{emp} = (n_1 \cdot n_2) + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x \quad (1)$$

де n_x – кількість осіб у групі з більшою сумою рангів, T_x – більша з двох рангових сум.

Відповідно сформульовано такі гіпотези: H_0 – рівень ознаки у виборці 1 не відрізняється від рівня ознаки у виборці 2; H_1 – рівень ознаки у виборці 1 відмінний від рівня ознаки у виборці 2.

Результати дослідження

Для членів ДГ було встановлено, що гематологічні гістограми на початку захворювання мають два види: рівень нейтрофілів переважає рівень лімфоцитів (рис. 1); рівень лімфоцитів та нейтрофілів однаковий (рис. 2).

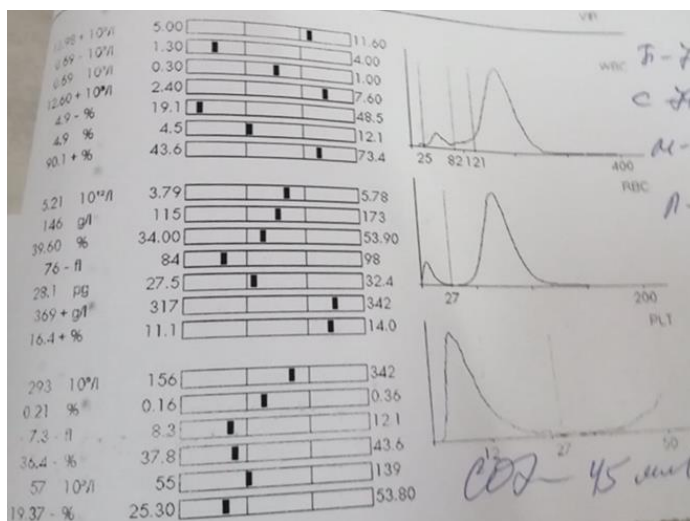


Рис.1. Гематологічні показники хворого №1 (члена ДГ) на початку захворювання, одержані на основі автоматичного аналізатора BC-6000 MINDRAY

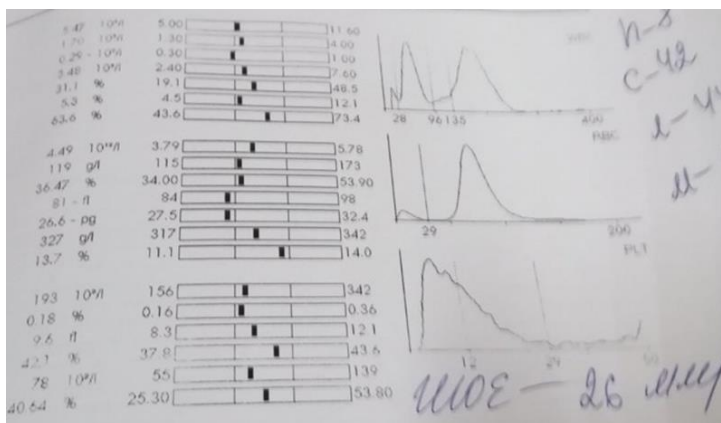


Рис.2. Гематологічні показники хворого №2 (члена ДГ) на початку захворювання, одержані на основі автоматичного аналізатора BC-6000 MINDRAY

Відповідно було сформовано серед членів ДГ (37 осіб) дві підгрупи: перша – 28 осіб, для яких характерний перший вид гематологічних гістограм (рис. 1); друга – 9 осіб, для яких характерний другий вид гематологічних гістограм (рис. 2). Аналіз одержаних результатів для членів КГ та ДГ потребує врахування основних етапів кровотворення, відповідних біохімічних процесів, які при цьому відбуваються, та їх порівняння із відповідними гістограмами. Автоматичний аналізатор BC-6000 MINDRAY роздруковує поруч із одержаними значеннями гематологічних показників хворого лейкоцитарну WBC, еритроцитарну RBC,

тромбоцитарну PLT гістограми, а також схематичні діаграми, на яких відображено діапазони референтних значень (середня частина діаграми), та відповідні схематичні позначення одержаних результатів: WBC, LYM, MON, GRA тощо. За підсумками лабораторної діагностики для КГ та ДГ одержано середні значення (СЗ) для лейкоцитарних (табл. 1), еритроцитарних (табл. 2), тромбоцитарних (табл. 3) показників.

Порядок їх розміщення та одиниці вимірювання (ОВ) відповідають порядку показників, зазначеному на бланку результатів.

Таблиця 1

**Лейкоцитарні показники стану крові
членів КГ та ДГ ($p \leq 0,05$)**

Показник стану крові / ОВ	СЗ для КГ (37 осіб)	СЗ для першої підгрупи ДГ (28 осіб)	СЗ для другої підгрупи ДГ (9 осіб)	Діапазон референтних значень
WBC ($10^9/\text{л}$)	9,02±0,72	13,02±0,78	5,15±0,41	(5,00-11,60)
LYM ($10^9/\text{л}$)	3,21±0,29	0,98±0,06	1,74±0,14	(1,30-4,00)
MON ($10^9/\text{л}$)	0,62±0,04	1,52±0,01	0,51±0,04	(0,30-1,00)
GRA ($10^9/\text{л}$)	6,23±0,34	12,56±1,01	3,07±0,28	(2,40-7,60)
LYM (%)	26,31±2,37	8,35±0,67	31,10±1,86	(19,10-48,50)
MON (%)	8,35±0,67	5,45±0,38	5,30±0,42	(4,50-12,10)
GRA (%)	61,24±5,51	86,70±6,07	63,60±5,09	(43,60-73,40)
PCT (%)	0,24±0,01	0,22±0,01	0,10±0,01	(0,16-0,36)
MPV (фл)	9,32±0,02	8,05±0,58	9,18±0,73	(8,30-12,10)
P-LCR (%)	38,10±3,43	36,20±3,26	40,63±2,84	(37,80-43,60)
P-LCC ($10^9/\text{л}$)	72,14±5,77	58,12±4,65	32,18±2,25	(55,00-139,00)
PDW (%)	27,34±1,91	21,28±1,70	36,34±3,27	(25,30-53,80)

Таблиця 2

**Еритроцитарні показники стану крові
членів КГ та ДГ ($p \leq 0,05$)**

Показник стану крові / ОВ	СЗ для КГ (37 осіб)	СЗ для першої підгрупи ДГ (28 осіб)	СЗ для другої підгрупи ДГ (9 осіб)	Діапазон референтних значень
RBC ($10^{12}/\text{л}$)	4,21±0,21	5,12±0,35	4,18±0,39	(3,79-5,78)
HGB (г/л)	128,01±11,52	147,10±11,77	119,50±8,36	(115,00-173,00)
HCT (%)	36,23±2,89	39,71±3,57	38,29±2,68	(34,00-53,90)
MCV (фл)	86,12±6,03	76,24±6,86	78,75±5,51	(84,00-98,00)
MCH (пг)	28,31±1,98	28,12±1,96	27,23±2,18	(27,50-32,40)
MCHC (г/л)	324,02±29,16	368,21±29,46	346,75±17,34	(317,00-342,00)
RDW (%)	12,21±0,73	16,21±0,81	15,13±1,21	(11,10-14,00)

Тромбоцитарні показники стану крові членів КГ та ДГ ($p \leq 0,05$)

Показник стану крові / ОВ	СЗ для КГ (37 осіб)	СЗ для першої підгрупи ДГ (28 осіб)	СЗ для другої підгрупи ДГ (9 осіб)	Діапазон референтних значень
PLT ($10^9/\text{л}$)	164,23±14,78	292,18±26,29	131,25±10,50	(156,00-342,00)
PCT (%)	0,24±0,01	0,22±0,01	0,10±0,01	(0,16-0,36)
MPV (фл)	9,32±0,02	8,05±0,58	9,18±0,73	(8,30-12,10)
P-LCR (%)	38,10±3,43	36,20±3,36	40,63±2,84	(37,80-43,60)
P-LCC ($10^9/\text{л}$)	72,14±5,77	58,12±4,65	32,18±2,25	(55,00-139,00)
PDW (%)	27,34±1,91	21,28±1,70	36,34±3,27	(25,30-53,80)

Для обраної вибірки $U_{\text{кр}} = 393$ для $p \leq 0,05$ або $U_{\text{кр}} = 341$ для $p \leq 0,01$. Аналогічно обчислено за формулою (1) для КГ $n_1 = 37$ та другої підгрупи ДГ $n_2 = 9$ значення $U_{\text{емп}}$ за умови, що $U_{\text{емп}} = 106$ для $p \leq 0,05$ або $U_{\text{емп}} = 81$ для $p \leq 0,01$. Оскільки обчислені значення $U_{\text{емп}}$ окремо для кожного із вимірних показників стану крові (WBC, LYM, MON тощо) зазначених вибірок задовольняють нерівність $U_{\text{емп}} \leq U_{\text{кр}}$, то H_0 відхиляється і приймається H_1 . Таким чином, статистична обробка одержаних даних дозволяє стверджувати, що значення для першої та другої підгруп ДГ відрізняються від КГ.

Проаналізуємо результати, одержані для першої підгрупи ДГ. Основним призначенням лімфоцитів є розпізнавання чужорідних антигенів та формування адаптивного імунітету. Етапами імунної відповіді є розпізнавання та переробка антигену, селекція відповідних Т-клітин та В-клітин, що супроводжується міжклітинними взаємодіями, цитокінами, Т- і В-лімфоцитами (Sikulina, n.d.). Оскільки під час дії на організм людини вірусу SARS-CoV-2 найбільш поширеною імунною відповіддю («типова імунна відповідь») є зменшення рівня лімфоцитів (LYM) порівняно з референтними значеннями (для першої підгрупи ДГ становить $(0,98 \pm 0,06) \times 10^9 / \text{л}$), то лікарі-лаборанти обирають його як один з біологічних маркерів коронавірусної інфекції Covid-19 (рис. 1). Згідно з дослідженнями (Niu et al., 2022) зниження кількості лімфоцитів іноді спостерігається у поєднанні із тромбоцитопенією. Серед механізмів, які спричиняють лімфопенію під час дії на організм людини коронавірусної інфекції Covid-19, науковці (Mahmoodpoor et al., 2022) вказують на ураження лімфатичних органів,

кісткового мозку, цитокиновий шторм тощо. Згідно з дослідженнями (Wenping Zhang et al., 2020) лімфоцити відіграють вирішальну роль у підтримці системного імунного балансу: вірус SARS-CoV-2 атакує і вбиває лімфоцити; на ранній стадії інфекції В-лімфоцити виробляють антитіла, які зв'язуються з вірусом і вбивають його, а Т-лімфоцити поглинають уражені вірусом клітини, тобто зменшення рівня лімфоцитів може бути пов'язано з активною імунною відповіддю організму; вірус впливає на функціонування лімфатичних органів, що призводить до різкого зниження кількості лімфоцитів; інтерлейкін 6 (IL-6) та інші прозапальні цитокіни індукують апоптоз лімфоцитів, що спричиняє різке зменшення їх кількості; постійне підвищення рівня молочної кислоти в крові пригнічує проліферацію лімфоцитів. Вищезазначені механізми можуть спільно спричинити лімфопенію, ознаки якої демонструє лейкоцитарна гістограма WBC (рис. 1): зменшення вершини (піку) лімфоцитів, що відповідає області від 25 фл до 82 фл, порівняно з нормальним розподілом лейкоцитів. Наступним типовим біологічним маркером імунної відповіді організму на вірусну інфекцію SARS-CoV-2 є збільшення рівня гранулоцитів (GRA) порівняно з референтними значеннями: $(12,56 \pm 1,01) \times 10^9 / \text{л}$. Оскільки дозрівання нейтрофілів відбувається в кістковому мозку, де є попередники нейтрофілів (проліферативний пул), під впливом запальних цитокинів збільшується їх резерв, що не тільки відображає складність перебігу процесу, а й створює додаткове навантаження на роботу кісткового мозку. Нейтрофіли є найбільшою групою лейкоцитів: становлять 50-75 % від їх загальної кількості. Лейкоцитарна гісто-

грама WBC (рис.1) підтверджує значне збільшення рівня нейтрофілів (нейтрофільоз). Провідним біологічним маркером, який вказує на «типову імунну відповідь» організму людини на вірусну інфекцію SARS-CoV-2 (рис. 1) є збільшення рівня лейкоцитів (WBC) $(13,02 \pm 0,78) \times 10^9$ /л (лейкоцитоз). Результати для членів першої підгрупи ДГ лабораторно підтвердили «типову імунну відповідь» організму на дію коронавірусної інфекції Covid-19 на основі вказаних біологічних маркерів.

Однак, згідно проведеного нами дослідження виявлено, що така імунна відповідь не є однаковою для всіх хворих на Covid-19. Для членів другої підгрупи ДГ, яким клінічно лікарями було встановлено діагноз «Коронавірусна інфекція Covid-19 середнього ступеня тяжкості», на початку лікування середні значення рівнів лейкоцитів WBC, лімфоцитів LYM, гранулоцитів GRA відрізнялися від зазначених вище типових біологічних маркерів (рис. 2). Оскільки, згідно наукових досліджень (Delshad M. et al., 2021), вивчення показників ЗАК надає можливості лікарям-лаборантам не лише підтвердити клінічно встановлений діагноз Covid-19, а й спрогнозувати динаміку захворювання, то поява серед хворих таких, що мають «атипову імунну відповідь» організму на дію коронавірусної інфекції Covid-19, тобто умовної «групи ризику», потребує, на нашу думку, виявлення додаткових біомаркерів, які дозволять не лише виявити «приховану» дію вірусу SARS-CoV-2 на ранніх стадіях або «приховану» хворобу Covid-19, а й здійснити моніторинг перебігу захворювання. Згідно досліджень науковців (Panchenko O. & Zavarzina A., 2020), захворювання на Covid-19 передбачає такі етапи: зараження, інкубаційний період (3-5 день), поява симптомів (5-7 день), розвиток захворювання (7-12 день), пік захворювання (12-18 день), спад захворювання (18-30 день), одужання та формування імунної пам'яті (більше 30 днів). Відповідно аналіз гематологічних показників на основі ЗАК з урахуванням основних та додаткових біомаркерів, які визначають дію вірусу SARS-CoV-2 є актуальним на всіх етапах захворювання. Проаналізуємо для членів другої підгрупи ДГ можливі біохімічні процеси та відповідні лейкоцитарні гематологічні показники: рівень лейкоцитів WBC

становить $(5,15 \pm 0,41) \times 10^9$ /л – нижня межа (далі – Н/М) референтних значень; рівень лімфоцитів LYM – $(1,74 \pm 0,14) \times 10^9$ /л у нормі (далі – Н); рівень моноцитів MON – $(0,51 \pm 0,04) \times 10^9$ /л (Н); рівень гранулоцитів GRA – $(3,07 \pm 0,28) \times 10^9$ /л (Н); частка лімфоцитів серед інших лейкоцитів LYM (%) – $(31,10 \pm 1,86)$ % (Н); частка моноцитів серед інших лейкоцитів MON (%) – $(5,30 \pm 0,42)$ % (Н); частка гранулоцитів серед інших лейкоцитів GRA (%) – $(63,60 \pm 5,09)$ % (Н). Для комплексного аналізу одержаних показників (табл. 1) та пояснення можливих причин «атипової імунної відповіді» у членів другої підгрупи ДГ використаємо метод лейкоцитарних гістограм (WBC): згідно одержаного розподілу, концентрація лімфоцитів (LYM), яким відповідає область від 35 до 90 фл, та концентрація нейтрофілів, яким відповідає область від 120 до 250 фл, приблизно однакові, оскільки їх максимуми розподілу знаходяться приблизно на одному рівні. Серед функцій лімфоцитів – пригнічення дії чужорідних клітин та білків, вірусів та інфекцій, виділення у кров антитіл, блокування антигенів. Враховуючи, що переважна кількість лейкоцитарних показників у членів другої підгрупи ДГ знаходиться у межах референтних значень, то для «атипової імунної відповіді» характерна відсутність активної протидії або блокування вірусу SARS-CoV-2. Оскільки концентрація нейтрофілів, які виконують захисну функцію в організмі, приблизно однакова із концентрацією лімфоцитів, то антиблокування вірусу надає йому «подвійний вільний доступ» до системи кровотворення.

Для доповнення ознак та можливих причин «атипової імунної відповіді» проаналізуємо еритроцитарну гістограму та відповідні гематологічні показники (рис. 2) для членів другої підгрупи ДГ: рівень еритроцитів (RBC) $(4,18 \pm 0,39) \times 10^{12}$ /л (Н), гемоглобіну (HGB) $(119,50 \pm 8,36)$ г/л (Н/М), гематокриту (HCT) $(38,29 \pm 2,68)$ % (Н/М), середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитарній масі (MCHC) $(346,75 \pm 17,34)$ г/л (вище норми), неоднорідності червоних клітин (RDW) $(15,13 \pm 1,21)$ % (вище норми). Середній об'єм еритроцитів (MCV) $(78,75 \pm 5,51)$ фл, середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH) $(27,23 \pm 2,18)$ пг менші за референтні значення. Зменшення середнього об'єму еритроцитів (MCV), дископодібних кров'яних

тілець, здатних стискатися та згинатися під впливом певних факторів по найтонших капілярах, спричиняє зменшення постачання кисню до тканин. Спостерігається анізоцитоз – переважають еритроцити, менші за розмірами від референтних значень. Зменшення рівня МСН вказує на зменшення щільності заповнення гемоглобіном еритроцитів. При відсутності корекції середнього об'єму еритроцитів (MCV) розвивається анемія різних видів, що підтверджують сучасні дослідження ускладнень у хворих на COVID-19 (Trichlib, 2020).

Згідно з проведеними нами попередніми дослідженнями (Ivanyska, 2024) на гістограмі розширення еритроцитарної кривої RBC (рис. 2) та поява двох вершин вказують на неоднорідність розмірів еритроцитів. Зазначимо, що рівні гемоглобіну (HGB) та гематокриту (HCT), які наближаються до Н/М референтних значень, мають важливе діагностувальне значення COVID-19. Згідно з сучасними дослідженнями (Lippia & Mattiuzzib, 2020) зниження рівня значення гемоглобіну (HGB), який бере участь у транспорті кисню та вуглекислоти, метаболізмі монооксиду азоту, а також виконує буферні функції, вказує на прогресування COVID-19. Зменшення рівня HGB науковці пояснюють тим фактом, що вірус SARS-CoV-2 прилипає до поверхні гемопоетичних клітин і проникає в кровотворну систему (Wenping Zhang et al., 2020). Речовини, що вивільняються вірусом, спільно змінюють імунну регуляцію та призводять до аномального гемопоетичного мікрооточення; тим самим пригнічується кровотворна функція кісткового мозку, що впливає на компенсаторну продукцію гемоглобіну (HGB), постійне його зниження, спричиняє анемію. Згідно з сучасними дослідженнями COVID-19 викликає значні зміни розміру еритроцитів, зниження рівня гематокриту (HCT) та збільшення амплітуди еритроцитів RDW (Russo et al., 2022). Аномалії еритроцитів можуть мати кілька причин: зміни в гомеостазі заліза, які спричиняють порушення еритропоезу та прискорене вивільнення циркулюючих еритроцитів; фрагментація білків, аномалії метаболізму ліпідів; окислювальний стрес, який сприяє зміні морфології еритроцитів.

Проаналізуємо гематологічні показники для членів другої підгрупи ДГ з урахуванням

тромбоцитарної гістограми PLT (рис.2): кількість тромбоцитів (PLT) $(131,25 \pm 10,50) \times 10^9 / \text{л}$ (менше норми); рівень тромбокриту (PCT) $(0,10 \pm 0,01) \%$ (менше норми); середній об'єм тромбоцитів (MPV) $(9,18 \pm 0,73)$ фл (Н); відсоток великих тромбоцитів (P-LCR) $(40,63 \pm 2,84) \%$ (Н); абсолютний вміст великих тромбоцитів (P-LCC) $(32,18 \pm 2,25) \times 10^9 / \text{л}$ (менше норми); ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW) $(36,34 \pm 3,27) \%$ (Н). Оскільки рівень тромбокриту (PCT) відображає вміст тромбоцитів в об'ємі крові, то при його зменшенні може виникати тромбоцитопенія або порушення функціонування кісткового мозку. Згідно з проведеними нами попередніми дослідженнями (Ivanyska & Gaidai, 2024) аналіз тромбозитарних індексів потребує врахування особливостей інтерпретації тромбозитарних гістограм. Оскільки тромбозитарна гістограма PLT (рис. 2) не закінчується на базисній лінії, як і у випадку «типової імунної відповіді» організму на COVID-19 (рис.1), то це свідчить про можливу агрегацію тромбоцитів. Існування значної кількості дрібних «зубчастих вершин» на тромбозитарній гістограмі підтверджує здатність тромбоцитів утворювати мікротромби. Оскільки лейкоцитарна гістограма WBC не починається на базисній лінії, то серед причин відхилення від нормального у розподілу може бути наявність згустків тромбоцитів PLT.

Для статистичної перевірки одержаних результатів та підтвердження того, що гематологічні показники для членів першої підгрупи ДГ відмінні від відповідних показників другої підгрупи ДГ використано U-критерій Манна-Уїтні. За формулою (1) для вибірки $n_1 = 28$ та $n_2 = 9$ обчислено значення $U_{kr} = 79$ для $p \leq 0,05$ або $U_{kr} = 59$ для $p \leq 0,01$. Оскільки обчислені значення U_{emp} окремо для кожного із вимірних показників стану крові (WBC, LYM, MON тощо) зазначених вибірок задовольняють нерівність $U_{emp} \leq U_{kr}$, то H_0 відхиляється і приймається H_1 . Таким чином, статистична обробка одержаних даних дозволяє стверджувати: значення для першої та другої підгруп ДГ відрізняються між собою; для членів першої підгрупи ДГ характерна «типова імунна відповідь» на дію вірусу SARS-CoV-2, для членів другої підгрупи ДГ (умовної «групи ризику») – «атипова імунна відповідь».

Висновки

Комплексний аналіз гематологічних показників хворих на COVID-19 дозволив виявити «типову імунну відповідь» та «атипову імунну відповідь» організму на дію вірусу SARS-CoV-2. Серед біологічних маркерів «типової імунної відповіді» обрано: збільшення рівня лейкоцитів WBC, гранулоцитів GRA, зменшення рівня лімфоцитів LYM, що супроводжується нейтрофіліозом. На основі одержаних результатів виявлено умовну «групу ризику», для членів якої клінічно встановлено діагноз «Covid-19, середній ступінь тяжкості», але проявляють «атипову імунну відповідь» організму на дію вірусу SARS-CoV-2, визначену нами на основі додаткових біологічних маркерів: рівні лейкоцитів WBC, лімфоцитів LYM, гранулоцитів GRA знаходилися переважно в межах референтних значень або наближені до Н/М; однакові рівні концентрації лімфоцитів (LYM) та нейтрофілів на лейкоцитарній

гістограмі WBC; зменшення порівняно з референтними значеннями середнього об'єму еритроцитів (MCV) та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH), що обумовлює виникнення мікроцитозу та є підставою для появи анемії; розширення еритроцитарної кривої на гістограмі RBC, існування двох піків – неоднорідність розмірів еритроцитів, що спричиняє зміни в гомеостазі заліза та порушення еритропоезу; зменшення рівня тромбокрити (PCT), що обумовлює високу ймовірність виникнення тромбоцитопенії; наявність на тромбоцитарній гістограмі PLT, яка не закінчується на базисній лінії, дрібних «зубчастих вершин» – можлива агрегація тромбоцитів, їх здатність утворювати кров'яні згустки. Визначені нами додаткові біологічні маркери для «атипової імунної відповіді» є важливими, оскільки дозволяють виявити «приховану» хворобу Covid-19.

Заява інституційної ревізійної ради / Institutional Review Board Statement

Експериментальні процедури були схвалені Комітетом з біоетики Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т.Г.Шевченка (№ протоколу: 4, 15 травня 2024 р., Чернігів, Україна) / The experimental procedures were approved by the Bioethics Committee of T.H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium" (Protocol Number: 4, 15 May 2024, Chernihiv, Ukraine).

Заява про інформовану згоду / Informed Consent Statement

Інформована згода була отримана від усіх учасників дослідження / Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

References

- Al-Aly, Z., & Rosen, C.J. (2024). Long Covid and Impaired Cognition – More Evidence and More Work to Do. *The new England journal of medicine*, 390(9), 858-860.
- Delshad, M., Tavakolinia, N., Pourbagheri-Sigaroodi, A., Safaroghli-Azar, A., Bagheri, N., & Bashash, D. (2021). The contributory role of lymphocyte subsets, pathophysiology of lymphopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity in COVID-19. *International Immunopharmacology*, 95, 107586.
- Ivanytska, Yu. (2024). Peculiarities of using the erythrocyte histogram method for the analysis of indicators of the state of human blood. *Youth and modern trends of scientific thought: A collection of abstracts of reports of the All-Ukrainian multidisciplinary scientific and practical internet conference* (March 1, 2024, Nizhyn, Ukraine) (pp. 26–30). (in Ukrainian).

Іваницька Ю. Особливості використання методу еритроцитарних гістограм для аналізу показників стану крові людини. *Молодь і сучасні тренди наукової думки* : зб. тез доп. Всеукр. мультидисциплінар. науково-практ. інтернет-конф., м. Ніжин, 1 берез. 2024 р. Ніжин, 2024. С. 26–30.

Ivanytska, Yu., & Gaidai D. (2024). The method of platelet histograms in blood analysis of persons who have contracted COVID-19. *Actual issues of biological science: Proceedings of International extramural scientific and practical conference* (pp. 102–107). (in Ukrainian)

Іваницька Ю., Гайдай Д. Метод тромбоцитарних гістограм в аналізі крові осіб, які перехворіли на COVID-19. Міжнародна заочна науково-практична конференція «Актуальні питання біологічної науки». 2024. С. 102–107

Jiang, F. et al. (2020). Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of General Internal Medicine*, (35), 10223.

Lippia, G., & Mattiuzzib, C. (2020). Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 42(2), 116–117.

Mahmoodpoor, A., Sanaie, S., Roudbari, F., Sabzevari, T., Sohrabifar, N., & Kazeminasab, S. (2022). Understanding the role of telomere attrition and epigenetic signatures in COVID-19 severity. *Gene*, 811, 146069

Melnyk, O., & Lyashenko, Yu. (2022). The issue of vertical transmission of coronavirus infection in infants. *Grail of Science*, (11), 520-523 (in Ukrainian) <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.24.12.2021.097>

Мельник О., Ляшенко Ю. Питання вертикальної передачі коронавірусної інфекції у немовлят. *Грааль науки*. 2022. (11). С. 520-523. <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.24.12.2021.097>

Niu, J., Sareli, C., Mayer, D., Visbal, A., & Sareli, A. (2022). Lymphopenia as a predictor for adverse clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19: A Single Center Retrospective Study of 4485 Cases. *Journal of Clinical Medicine*, 11(3), 700.

Panchenko, O., & Zavarzina A. (2020). Diagnosis of coronavirus infection as an actual problem at the state level. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 5(27), 278–284. <http://surl.li/twhvm> (in Ukrainian)

Панченко О. А, Заварзіна А. Р. Діагностика коронавірусної інфекції як актуальна проблема державного рівня. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020. Т. 5, № 5 (27). С. 278–284. <http://surl.li/twhvm>

Russo, A., Tellone, E., Barreca, D., Ficarra, S., & Laganà, G. (2022). Implication of COVID-19 on Erythrocytes Functionality: Red Blood Cell Biochemical Implications and Morpho-Functional Aspects. *International Journal of Molecular Science*, (23), 2171. <http://surl.li/hoixws>

Sikulina, A. (n.d.). Hemopoiesis. Changes in the number and morphology of leukocyte blood cells in pathology. Deciphering histograms of 3 DIFF hematological analyzers. <http://surl.li/urpwl> (in Ukrainian)

Сікуліна А. Гемопоез. Зміни кількості та морфології клітин крові лейкоцитарного ряду при патології. Розшифровка гістограм 3 DIFF гематологічного аналізатора. <http://surl.li/urpwl>

Trichlib, V. (2020). Complications in patients with COVID-19. *Infectious diseases*, 1(99), 37-46 (in Ukrainian)

Трихліб В. Ускладнення у хворих на COVID-19. *Інфекційні хвороби*. 2020. Вип. 1(99). С. 37-46

Wenping, Z., Zhongming, Z., Yi, Y., Yanting, L., Shiyao, P., Huan, Qi, Zhiyong, Yu, & Jiuxin, Qu. (2020). Lymphocyte percentage and hemoglobin as a joint parameter for the prediction of severe and nonsevere COVID-19: a preliminary study. *Annals of Translational Medicine*, 8(19). <http://surl.li/hmwhay>

Received: 29.07.2024. **Accepted:** 23.08.2024. **Published:** 18.09.2024.

Ви можете цитувати цю статтю так:

Іваницька Ю. Комплексний аналіз гематологічних показників хворих на Covid-19. *Biota. Human. Technology*. 2024. №2. С. 125-134.

Cite this article in APA style as:

Ivanytska, Yu. (2024). Complex analysis of hematological indicators of patients with Covid-19. *Biota. Human. Technology*, 2, 125-134. (in Ukrainian)

Information about the author:

Ivanytska Yu. [*in Ukrainian: Іваницька Ю.*], Ph.D. Student, email: ivanytska98@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8860-1254

Educational and scientific institute of natural and mathematical, medical and biological sciences and information technologies, Nizhyn Mykola Gogol State University
2 Graftska Street, Nizhyn, Chernihivska Oblast, 16600, Ukraine