

ДО ПИТАННЯ РОЗРОБКИ ПРЕДИКТОРІВ ВИХОДУ З ІНФЕКЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ, ПОВ'ЯЗАНОВОГО З COVID-19

¹Донецький національний медичний університет м. Лиман, Україна

²Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна

³Комунальне некомерційне підприємство «Інфекційна лікарня м. Костянтинівка», м. Костянтинівка, Україна

⁴КП «Волинська обласна інфекційна лікарня», м. Луцьк, Україна

⁵Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1 Святошинського району», м. Київ, Україна

⁶ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», м. Київ, Україна

Резюме. В динаміці захворювання на COVID-19 обстежено 432 особи середнього та важкого ступенів перебігу з метою визначення ранніх предикторів виходу з інфекційного процесу. Аналізували частоту відхилень від норми та середній вміст елементів лейкограми: паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, еозинофілів, базофілів, моноцитів та лімфоцитів у взаємозв'язку з частотою виявлення присутності в організмі маркерів вірусу SARS-CoV-2. Аналіз та статистична обробка даних проводилися в статистичній програмі Statistica 12.0 (3BA94C4ED07A). При порівнянні середніх величин у нормально розподілених сукупностях розраховували t-критерій Стьюдента. Статистично значущими вважали відмінності при $p \leq 0,05$. Отримані результати дозволили виявити елементи лейкограми, які можуть використовуватись в якості предикторів виходу з інфекційного процесу. Предиктором наявності маркерів збудника в організмі та активності інфекційного процесу є підвищений в декілька разів вміст паличкоядерних нейтрофілів. Основним предиктором прогнозування виходу з середнього та важкого ступенів інфекції COVID-19 є вміст лімфоцитів та динаміка змін їхнього вмісту. Відновлення вмісту лімфоцитів до норми в межах 8–17 доби захворювання може розцінюватись як показник завершення перебігу середнього та важкого ступенів тяжкості хвороби одужанням з формуванням імунітету. Реєстрація імунної недостатності після 17 доби (2,5 тижня) ймовірно свідчить про затяжний в майбутньому перебіг захворювання або формування носійства вірусу.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, предиктори, прогнозування, лейкограма, вміст лімфоцитів, вміст лейкоцитів.

О. А. Raksha-Slyusareva¹, О. А. Slyusarev¹, Т. Л. Bogdanova², V.P. Foltyn³, G. L. Yushchuk⁴, I. A. Tarasova⁵, P. G. Kovalenko¹, I. G. Kononova⁶, I. L. Marychev⁶

ON THE ISSUE OF DEVELOPING PREDICTORS OF OUTCOME FROM THE INFECTIOUS PROCESS ASSOCIATED WITH COVID-19

¹Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

²National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Kyiv, Ukraine

³Municipal Non-Profit Enterprise "Infectious Diseases Hospital of Kostyantynivka", Kostyantynivka, Ukraine

⁴CP "Volyn Regional Infectious Diseases Hospital", Lutsk, Ukraine

⁵Communal Non-Profit Enterprise "Center of Primary Medical and Sanitary Care No. 1 of Svyatoshynsky District", Kyiv, Ukraine

⁶SI "L. V. Hromashevskyi Institute of Epidemiology and Infectious Diseases National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Summary. In the dynamics of the disease, 432 patients with moderate and severe COVID-19 were examined in order to determine relatively early predictors of recovery from the disease. The frequency of deviations from the norm and the average content of leukogram elements: rod-shaped and segmented neutrophils, eosinophils, basophils, monocytes and lymphocytes were analyzed in relation to the frequency of detection of the presence in the body of SARS-CoV-2 virus markers. Data analysis and statistical processing were performed in the statistical program Statistica 12.0 (3BA94C4ED07A). When comparing mean values in normally distributed populations, Student's t-test was calculated. Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$. The results obtained allowed us to identify elements of the leukogram that can be used as predictors of recovery from infection. A predictor of the presence of pathogen markers in the body and the activity of the infectious process is a several-fold increased content of rod-shaped neutrophils. The main predictor of the course of recovery from moderate and severe infection associated with COVID-19 is the content of lymphocytes and its dynamics. The restoration of lymphocyte content to normal within 8–17 days of the disease can be regarded as an indicator of the completion of the course of moderate and severe disease with recovery from the formation of immunity. Registration of immune deficiency after 17 days (2.5 weeks) probably indicates a protracted course of the disease, or the formation of virus carriage.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, prediction predictors, leukogram, content of lymphocytes.

Актуальність. Епідемія COVID-19 стала викликом для системи охорони здоров'я всіх країн світу, зокрема й України [1–3]. Враховуючи те, що частка коморбідних хворих постійно зростає, клінічна симптоматика не завжди є надійним прогностичним показником імовірного завершення будь-якої патології, включаючи й інфекцію, пов'язану з SARS-CoV-2. З огляду на це, актуальним є пошук об'єктивізованих предикторів перебігу та завершення нової коронавірусної інфекції (одужання, хронізації, трагічного завершення). Як об'єктивізовані предиктори виходу з хвороби вже запропоновано такі показники: білки гострої фази, рівні прокальцитоніну, інтерлейкінів, D-димеру, біохімічні показники крові, а також дані гістологічних та радіологічних досліджень різних тканин організму, результати математичного моделювання, розрахункові, індекси співвідношень між окремими показниками лейкограми та біохімічними показниками крові [4–15]. Для отримання цих предикторів необхідні спеціальні лабораторні умови, часом дуже вартісні, навчені фахівці, великі часові витрати. Отримані результати не цілком задовольняють запити лікарської практики й вимагають продовження досліджень щодо більш точних та простих предикторів, які дозволятимуть проводити моніторинг та оцінку стану хворих за ступенем важкості перебігу захворювання. Клінічним проявам будь-якої хвороби передують порушення психонейроімунної регуляції, а такий її компартмент, як система імунітету, насамперед та більш тонко віддзеркалює зміни в організмі. Одночасно імунологічні тести є доступними та швидкими для дослідження. Отже, є сенс дослідити у якості предикторів прогнозування тяжкості перебігу коронавірусної хвороби такі доступні елементи лейкограми: вміст паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, еозинофілів, базофілів, моноцитів, лімфоцитів та їх співвідношення з маркерами, що свідчать про присутність в організмі вірусу SARS-CoV (антигену (Ag) та фрагментів геному збудника).

Метою даної роботи був пошук доступних, маловитратних та відносно ранніх критеріїв визначення перспективи завершення хвороби, зумовленої вірусом SARS-CoV-2.

Матеріали та методи. Обстежено 432 особи, які хворіли на COVID-19 середнього та тяжкого ступенів у віці 18–60 років і були госпіталізовані при погіршенні стану. Хворі знаходились на стаціонарному лікуванні у Комунальному некомерційному підприємстві «Інфек-

ційна лікарня м. Костянтинівка», м. Костянтинівка та КП «Волинська обласна інфекційна лікарня», м. Луцьк. Для дослідження були залучені особи, захворювання яких завершувалося одужанням і випискою із стаціонару в задовільному стані. Аналізувались історії хвороби та відповідні дані лабораторних досліджень, включаючи результати загального аналізу крові та визначення наявності маркерів SARS-CoV-2. Спостереження охоплювали догоспітальний період, починаючи з першої доби захворювання, і період перебування в стаціонарі. У хворих в динаміці захворювання аналізували вміст складових лейкограми периферичної крові, який виконувався за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора SFRI HEMIX 5–60. Оцінювали середній вміст показників лейкограми та частоту їх відхилень від норми в динаміці COVID-19, порівнюючи з показниками здорових осіб такого ж віку в паралельних дослідженнях [16, 17]. В динаміці хвороби аналізували присутність маркерів вірусу SARS-CoV-2, документовану в історіях хвороби (виявлення Ag за допомогою ІФА, швидких тестів та генетичного матеріалу вірусу в ПЛР).

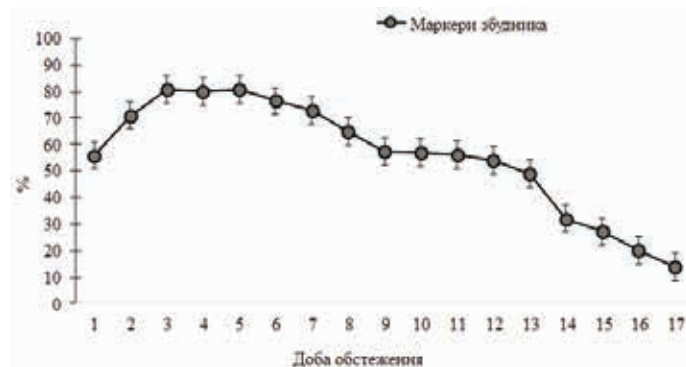
Матеріали дослідження були статистично оброблені з використанням параметричного та непараметричного аналізу. Аналіз та статистична обробка даних проводилися в статистичній програмі Statistica 12.0 (3BA94C4ED07A). При порівнянні середніх величин у нормально розподілених сукупностях розраховували t-критерій Стюдента. Статистично значущими вважали відмінності при $p \leq 0,05$. В якості кількісної міри оцінювання взаємозв'язку маркерів присутності збудника (Ag, генетичного матеріалу вірусу в ПЛР) та вмісту елементів лейкограми хворих було використано відношення шансів (OR), що визначалося як відношення ймовірності відхилення від норми кількості елементів крові в групі пацієнтів з позитивним тестом на присутність маркерів збудника до ймовірності відхилення від норми кількості елементів крові у пацієнтів з негативним тестом на присутність збудника. Взаємозв'язок між наявністю збудника та відхиленням від норми кількості елементів крові вважався доведеним у випадку знаходження довірчого інтервалу за межами відсутності ефекту, що був прийнятий за 1 (95% CI). Накопичення та систематизація результатів клінічного дослідження щодо наявності в організмі хворих маркерів збудника (Ag збудника SARS-CoV-2 або генетичного матеріалу вірусу) виконувалась з використанням електронних

таблиць Microsoft Office Excel.

Результати досліджень та їх обговорення. Більшість хворих надходила до лікарні на 4–5 добу перебігу хвороби, що в середньому становило $4,65 \pm 1,09$ доби. Середня тривалість перебування в стаціонарі становила $2,60 \pm 0,63$ тижня. При цьому у невеликій частини хворих ($12,30 \pm 1,60\%$) спостерігався затяжний перебіг захворювання з перебуванням у стаціонарі понад 5 тижнів.

На рисунку 1 наведено динаміку частоти виявлення осіб з наявністю маркерів вірусу SARS-CoV-2.

Рис. 1. Динаміка частоти виявлення осіб з наявністю маркерів збудника (Ag в ІФА, фрагменти геному в ПЛР) при гострому захворюванні, пов'язаному з SARS-CoV-2



Частота виявлення хворих з наявністю маркерів вірусу SARS-CoV-2 становила на першу добу захворювання $55,90 \pm 2,00\%$. На третю добу відсоток осіб з наявністю маркерів присутності вірусу в організмі збільшувався до $80,10 \pm 0,09\%$. Після цього відсоток осіб з наявністю маркерів вірусу виходив на плато, а з сьомої–восьмої доби хвороби поступово і вірогідно ($p < 0,05$) знижувався до $13,90 \pm 0,08\%$ на сімнадцяту добу спостереження. У подальшому в $12,60 \pm 0,08\%$ хворих маркери вірусу продовжували виявлятися понад 5 тижнів на тлі збереження клінічних симптомів хвороби. З першого дня хвороби у $11,20 \pm 0,07\%$ осіб не виявлялись маркери присутності вірусу SARS-CoV-2. Частота виявлення хворих з відсутністю у біологічних субстратах маркерів вірусу SARS-CoV-2 поступово збільшувалася у динаміці захворювання, досягаючи максимуму $87,60 \pm 0,08\%$ ($p < 0,05$) на сімнадцяту добу перебігу хвороби. Тобто клінічні показники були пов'язані з присутністю маркерів вірусу в обернено пропорційній залежності.

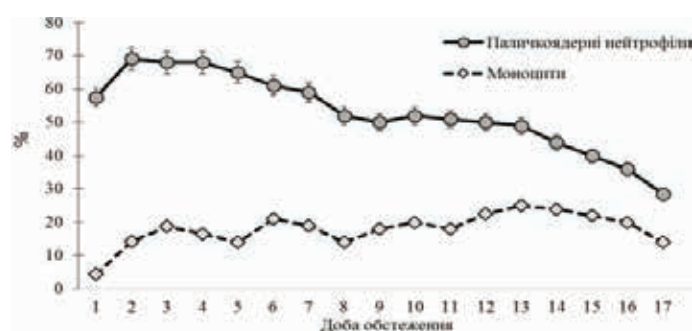
У результаті досліджень було встановлено різноспрямовану й відмінну за тенденцією динаміку частоти змін показників лейкограми, які могли б бути обрані в якості додаткових критеріїв прогнозування виходу з інфекційного процесу. Еозинофіли й базофіли не є постійними елементами лейкограми, їх присутність реєструвалась не у всіх обстежених хворих. Еозинофільні гранулоцити періодично виявлялись протягом хвороби у $9,60 \pm 0,10\%$ обстежених, їх вміст підвищувався у $5,80 \pm 0,06\%$ хворих. Закономірності у підвищенні вмісту еозинофілів щодо динаміки хвороби не були виявлені. Базофіли інколи виявлялись й не перевищували за вмістом показники норми. Зв'язок між частотою виявлення та коливанням вмісту еозинофілів та базофілів й циркуляцією в крові маркерів вірусу SARS-CoV-2 не був виявлений. В

динаміці спостереження збільшення вмісту базофілів не реєструвалось.

Такі показники лейкограми, як вміст паличкоядерних, сегментоядерних нейтрофілів та лімфоцитів є елементами неспецифічної резистентності та імунної системи і віддзеркалюють їх стан. На рисунках 2–4 наведено динаміку змін частоти відхилень від норми вмісту паличкоядерних, сегментоядерних нейтрофілів та лімфоцитів у перебігу захворювання.

Паличкоядерні нейтрофіли і моноцити звичайно не є постійними складовими лейкограми, але ці елементи лейкограми постійно були присутні в крові обстежених хворих. На рисунку 2 відображено динаміку виявлення хворих із показниками вмісту моноцитів, що перевищували показники норми. На 1 добу хвороби підвищений вміст моноцитів реєструвався у $4,30 \pm 0,04\%$ осіб й збільшувався до $26,00 \pm 0,10\%$ на 3 тижні. Протягом захворювання відсоток хворих з підвищеними показниками вмісту моноцитів коливався в межах від $14,00 \pm 0,08\%$ до $25,00 \pm 0,09\%$ без певної тенденції з розвитком хвороби. Динаміка частоти виявлення осіб з підвищеним вмістом паличкоядерних нейтрофілів нагадувала таку щодо частоти виявлення осіб з наявністю в організмі вірусу SARS-CoV-2 (рис. 2).

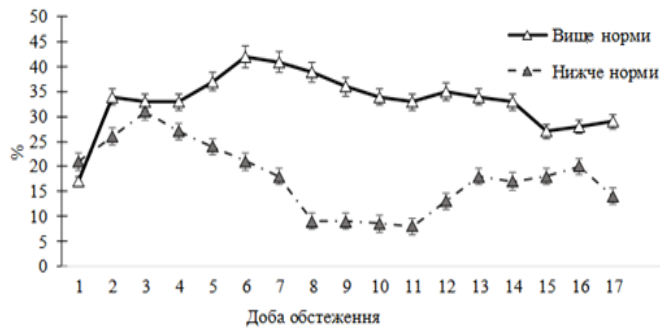
Рис. 2. Динаміка частоти виявлення осіб (%) із збільшенням вмістом паличкоядерних нейтрофілів та моноцитів у хворих в перебігу гострого захворювання, пов'язаного з коронавірусом SARS-CoV-2



На першу добу хвороби частота виявлення осіб з підвищеним вмістом паличкоядерних нейтрофілів становила $57,05 \pm 0,11\%$. Вона досягала максимальних показників ($69,20 \pm 0,12\%$) на другу добу й зберігалась на трохи нижчих цифрах (від $68,00 \pm 0,10\%$ до $65,00 \pm 0,10\%$), до п'ятої доби хвороби включно. З шостої доби частота виявлення хворих з підвищеним вмістом паличкоядерних нейтрофілів почала поступово знижуватись. На сімнадцяту добу частота виявлення осіб з підвищеним вмістом паличкоядерних нейтрофілів, порівняно з початком та розпалом хвороби вірогідно зменшилась до $28,10 \pm 0,1\%$ ($p < 0,05$). Тобто динаміка змін відсотка осіб з підвищеним вмістом паличкоядерних нейтрофілів співпадала з тенденціями реєстрації маркерів присутності збудника і відповідала тенденціям покращення клінічного стану обстежених.

На рисунку 3 наведено динаміку коливань частоти виявлення осіб зі змінами вмісту сегментоядерних нейтрофілів серед хворих на COVID-19.

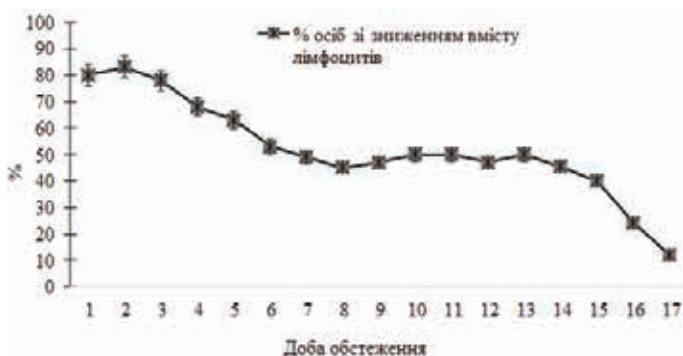
Рис. 3. Динаміка коливання частоти виявлення осіб зі змінами вмісту сегментоядерних нейтрофілів у хворих при гострому перебігу захворювання, пов'язаного з SARS-CoV-2



Аналіз отриманих результатів показав, що на всіх етапах виявлялись особи як з підвищеним, так і зі зниженим щодо норми вмістом сегментоядерних нейтрофілів. За частотою виявлення переважали особи з підвищеним вмістом цього елемента лейкограми. На першу добу хвороби частота виявлення осіб з підвищеним вмістом сегментоядерних нейтрофілів становила $17,10 \pm 0,08\%$, а осіб зі зниженим вмістом цих клітин – $21,00 \pm 0,09\%$. Більшість хворих ($61,90 \pm 0,11\%$) на цей час мала показники вмісту нейтрофілів, що відповідали нормі. На другу та третю добу хвороби частота виявлення осіб як з підвищеним вмістом сегментоядерних нейтрофілів, так і зі зниженим, збільшувалась, відповідно до $34,0 \pm 0,11\%$ та $26,0 \pm 0,10\%$. В подальшому частота виявлення осіб з підвищеним вмістом сегментоядерних нейтрофілів коливалась в межах від $27,00 \pm 0,10\%$ до $42,00 \pm 0,11\%$, а осіб зі зниженим вмістом клітин – в межах від $9 \pm 0,06\%$ до $31,00 \pm 0,11\%$ без виражених тенденцій. У більшості хворих переважно реєструвалися нормальні показники вмісту сегментоядерних нейтрофілів. Тобто такий показник, як частота виявлення сегментоядерних нейтрофілів не може бути використаний у якості показника прогнозування виходу з інфекційного процесу, пов'язаного з COVID-19.

Дані щодо динаміки частоти виявлення осіб із зниженням основного показника клітинної ланки імунної системи, що віддзеркалювалось зниженням вмісту лімфоцитів нижче $1,6 \text{ Г в } 1 \text{ л}$, наведено на рисунку 4.

Рис. 4. Динаміка частоти виявлення осіб (%) зі зниженими показниками вмісту лімфоцитів у хворих в перебігу захворювання, пов'язаного з SARS-CoV-2



Як видно з наведених даних, у перші дні хвороби, частота виявлення осіб зі зниженим вмістом лімфоцитів була найбільшою і становила на першу та другу добу, відповідно $80,40 \pm 0,09\%$ та $83,10 \pm 0,08\%$. З третьої доби хвороби, на тлі покращення клінічного стану хворих, частота виявлення осіб зі зниженням вмісту лімфоци-

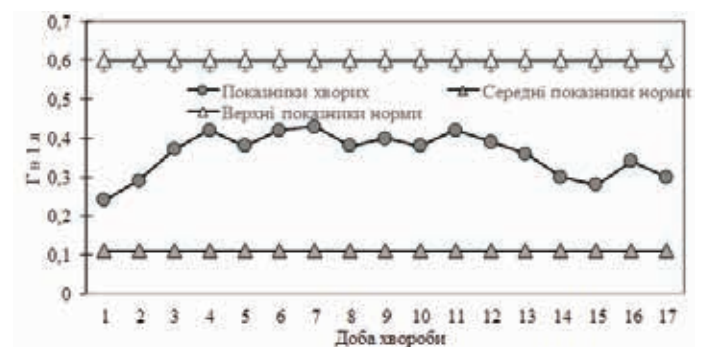
тів поступово зменшувалась до $12,10 \pm 0,07\%$ ($p < 0,05$) на сімнадцяту добу. В осіб, хвороба яких переходила у затяжну форму, недостатність імунної системи продовжувала реєструватись після 17 доби. Тенденція зменшення відсотка осіб зі зниженим вмістом лімфоцитів співпадала зі зниженням відсотка осіб, в яких реєстрували присутність в організмі маркерів збудника інфекції. Тобто циркуляція/присутність маркерів збудника зменшувалась при поступовому підвищенні вмісту лімфоцитів в організмі, що відповідає класиці протікання вірусної інфекції.

Динаміка змін частоти виявлення осіб зі зниженим вмістом лімфоцитів свідчила про її зв'язок з процесом реконвалесценції та виявляла прямо пропорційну залежність щодо циркуляції в організмі збудника.

На рисунках 5–8 наведено дані щодо динаміки вмісту основних елементів лейкограми при гострому захворюванні на COVID-19.

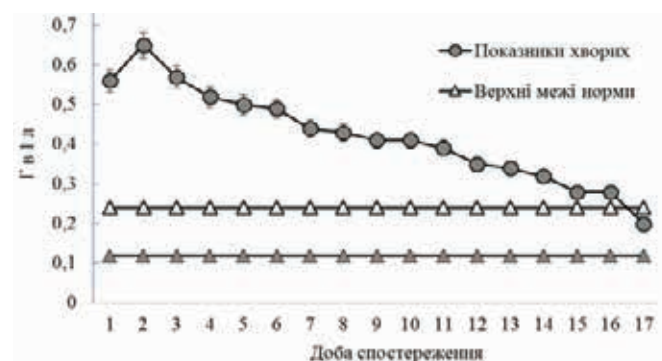
Аналіз результатів досліджень показав, що вміст моноцитів у хворих коливався в межах середніх показників норми від $0,24 \pm 0,03 \text{ Г в } 1 \text{ л}$ до $0,42 \pm 0,12 \text{ Г в } 1 \text{ л}$. Тенденції змін вмісту моноцитів у динаміці захворювання не спостерігалось (рис. 5).

Рис. 5. Динаміка змін вмісту моноцитів у осіб в перебігу гострого захворювання, пов'язаного з SARS-CoV-2



Вміст паличкоядерних нейтрофілів коливався в межах від $0,65 \pm 0,05 \text{ Г в } 1 \text{ л}$ до $0,20 \pm 0,09 \text{ Г в } 1 \text{ л}$ та значно перевищував середні показники норми – $0,12 \pm 0,01 \text{ Г в } 1 \text{ л}$ (рис. 6).

Рис. 6. Динаміка змін вмісту паличкоядерних нейтрофілів у осіб в перебігу гострого захворювання, пов'язаного з SARS-CoV-2



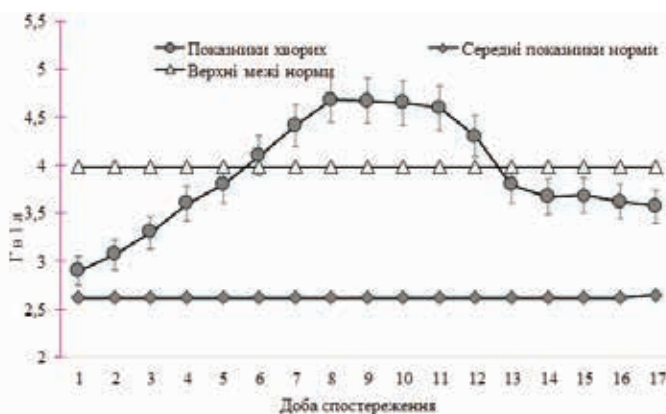
На першу добу хвороби середній вміст паличкоядерних нейтрофілів становив $0,56 \pm 0,08 \text{ Г в } 1 \text{ л}$ й значно збільшувався на другу добу до $0,65 \pm 0,05 \text{ Г в } 1 \text{ л}$. З третьої доби середній вміст паличкоядерних нейтрофілів поступово знижувався та досягав на сімнадцяту добу показників $0,20 \pm 0,09 \text{ Г в } 1 \text{ л}$, що відповідало показни-

Оригінальні дослідження

кам норми. Тобто вміст паличкоядерних нейтрофілів змінювався в динаміці гострої хвороби на COVID-19, відповідно до циркуляції чинника, й зменшувався із зниженням частоти виявлення маркерів збудника. В осіб, клінічне одужання яких не наступало протягом перших сімнадцяти днів, реєструвався підвищений рівень вмісту паличкоядерних нейтрофілів знову й тримався в подальшому протягом 5 тижнів.

Середній вміст сегментоядерних нейтрофілів збільшувався з першої до п'ятої доби захворювання, але не виходив за межі норми (рис. 7).

Рис 7. Динаміка змін вмісту сегментоядерних нейтрофілів у осіб в періоді гострого захворювання, пов'язаного з SARS-CoV-2

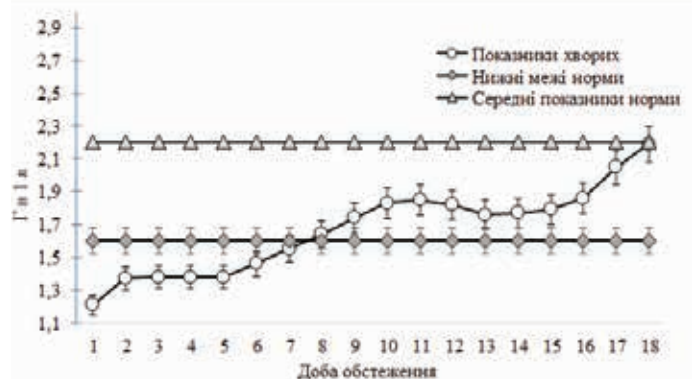


На першу добу хвороби середній вміст сегментоядерних нейтрофілів становив $2,97 \pm 0,50$ Г в 1 л, що відповідало середнім показникам норми – $2,67 \pm 0,36$ Г в 1 л. Поступово вміст цих клітин збільшувався на п'яту добу до $3,80 \pm 0,09$ Г в 1 л, наближаючись до верхніх меж норми – $3,98$ Г в 1 л. На шосту добу середній вміст сегментоядерних нейтрофілів підвищувався до показників більших за верхні показники норми і коливався в межах від $4,10 \pm 0,04$ Г в 1 л до $4,68 \pm 0,04$ Г в 1 л із сьомої по дванадцяту добу. Найбільші показники середнього вмісту сегментоядерних нейтрофілів ($4,68 \pm 0,04$ Г в 1 л) реєструвалися на 8 добу хвороби. З тринадцятої доби хвороби, на тлі клінічного покращення, середній вміст сегментоядерних нейтрофілів знижувався, досягаючи показників верхніх меж норми. Зв'язок між коливанням вмісту нейтрофілів й циркуляцією в крові маркерів присутності збудника не був виявлений. У $12,10 \pm 0,07\%$ хворих вміст цих клітин не мав тенденції до нормалізації на сімнадцяту добу. Клінічний стан цих осіб не по-

кращувався протягом 5 тижнів перебігу хвороби.

Середній вміст лімфоцитів при гострому захворюванні на COVID-19 з початку і до восьмої доби хвороби виходив за нижні межі норми – $1,60$ Г в 1 л (рис. 8).

Рис 8. Динаміка змін вмісту лімфоцитів у осіб в періоді гострого захворювання пов'язаного з SARS-CoV-2



На першу добу хвороби середній вміст лімфоцитів становив $1,21 \pm 0,02$ Г в 1 л і відповідав I ступеню імунної недостатності. При цьому у $17,4 \pm 0,08\%$ хворих реєструвалась недостатність імунної системи II, а у $34,8 \pm 0,11\%$ – III ступеню. Середній вміст лімфоцитів поступово збільшувався з тенденцією до відновлення до нижніх показників норми – $1,67 \pm 0,02$ Г в 1 л на восьму добу хвороби.

Після восьмої доби хвороби середній вміст лімфоцитів поступово підвищувався і становив на сімнадцяту добу $2,19 \pm 0,03$ Г в 1 л, майже досягнувши середніх показників норми – $2,20 \pm 0,08$ Г в 1 л.

Динаміка змін вмісту лімфоцитів була прямо пов'язана з клінічним покращенням у хворих і обернено пропорційною до динаміки змін вмісту паличкоядерних нейтрофілів та динаміки частоти виявлення хворих з наявністю маркерів збудника. В осіб, клінічний стан яких не покращувався на сімнадцяту добу, і які мали ускладнення та повертались в стаціонар на лікування, показники вмісту лімфоцитів залишались зниженими.

Результати проведеного статистичного аналізу щодо оцінювання кількісної міри взаємозв'язку між маркерами присутності збудника в організмі та вмістом елементів лейкограми хворих за співвідношенням шансів наведено в таблиці.

Таблиця. Статистичний аналіз щодо оцінювання кількісної міри взаємозв'язку між маркерами присутності збудника та вмістом елементів лейкограми хворих

Результати статистичного аналізу				
Співвідношення показників присутності збудника та елемента лейкограми		Відхилення значення показника від норми	Значення OR	Зв'язок між параметрами
Виявлення збудника	Елемент лейкограми			
Присутній в організмі	Моноцити	Збільшення вмісту	OR=0,76 [0,30–1,8 0]	Відсутній
Присутній в організмі	Базофіли	Збільшення вмісту	OR=0,23 [0,08–0,40]	Відсутній
Присутній в організмі	Еозинофіли	Збільшення вмісту	OR=0,28 [0,01–0,35]	Відсутній

Результати статистичного аналізу				
Співвідношення показників присутності збудника та елемента лейкограми		Відхилення значення показника від норми	Значення OR	Зв'язок між параметрами
Виявлення збудника	Елемент лейкограми			
Присутній в організмі	Паличкоядерні нейтрофіли	Збільшення вмісту	OR=2,05 [1,02–4,13]	Статистично значущий
Присутній в організмі	Сегментоядерні нейтрофіли	Збільшення вмісту	OR=0,90 [0,40–1,90]	Відсутній
Присутній в організмі	Сегментоядерні нейтрофіли	Зменшення вмісту	OR=1,90 [0,50–2,50]	Відсутній
Присутній в організмі	Сегментоядерні нейтрофіли	При відхиленні від норми загалом	OR=0,99 [0,50–1,90]	Відсутній
Присутній в організмі	Лімфоцити	Збільшення вмісту	OR=0,37 [0,07–1,83]	Відсутній
Присутній в організмі	Лімфоцити	Зменшення вмісту	OR=3,60 [1,70–7,84]	Статистично значущий
Присутній в організмі	Лімфоцити	При відхиленні від норми загалом	OR=2,70 [1,30–5,60]	Статистично значущий

Як видно з даних таблиці, результати проведеного статистичного аналізу показали, що співвідношення шансів виявлення маркерів присутності збудника COVID-19 при нормальному чи підвищеному вмісті моноцитів становить 0,76 [0,3–1,8], що вказує на відсутність зв'язку між цими показниками. Шанс виявити маркери збудника при наявності чи підвищенні вмісту еозинофілів та базофілів становить, відповідно, OR=0,28 [0,01–0,35] та OR=0,23 [0,08–0,40], що не є статистично достовірним і свідчить про відсутність зв'язку між цими показниками. Аналогічна ситуація встановлена при аналізі відхилення від норми вмісту сегментоядерних нейтрофілів: OR=1,9 [0,5–2,5] при зниженні, OR=0,9 [0,4–1,9] при підвищенні та OR=0,99 [0,5–1,9] при відхиленні від норми загалом. Тобто вміст еозинофілів, базофілів, моноцитів та сегментоядерних нейтрофілів не є показниками, пов'язаними з присутністю маркерів збудника коронавірусної інфекції в організмі хворої людини. Водночас співвідношення шансів щодо виявлення маркерів присутності збудника при збільшенні паличкоядерних нейтрофілів становив OR=2,05 [1,022–4,13], що є статистично значущим, і дає можливість стверджувати, що збільшення вмісту паличкоядерних нейтрофілів є маркером пов'язаним саме з наявністю збудника інфекції в організмі. Шанс виявити маркери збудника при зниженні лімфоцитів в крові осіб, хворих на ковід дорівнює 3,6 [1,7–7,84]. Значення отриманого показника дає змогу стверджувати, що виявлення маркерів збудника в організмі й зниження вмісту лімфоцитів нижче норми взаємопов'язані. Загалом шанс виявити маркери збудника при відхиленні вмісту лімфоцитів від норми дорівнює 2,7 [1,3–5,6], що також підтверджує взаємозв'язок між цими показниками. Водночас шанс виявити маркери збудника при підвищенні вмісту лімфоцитів до показників норми дорівнює 0,37 [0,074–1,829], що є статистично не значущим. Тобто можна стверджувати, що існує тісний зв'язок між зниженням вмісту лімфоцитів в крові та присутністю маркерів збудника в організмі осіб, які хворіють на COVID-19.

Отже, проведені дослідження дали можливість виявити елементи лейкограми, які можуть використовуватись як предиктори виходу з інфекційного процесу при COVID-19. Такими елементами лейкограми є показники вмісту паличкоядерних нейтрофілів та вмісту лімфоцитів, між якими встановлено тісний обернений зв'язок щодо присутності маркерів збудника коронавірусної інфекції в організмі хворих. Встановлення підвищеного в декілька разів вмісту паличкоядерних нейтрофілів є предиктором присутності SARS-CoV-2 в організмі та активності інфекційного процесу. Зниження вмісту паличкоядерних нейтрофілів з тенденцією до нормалізації протягом 2,5±0,5 тижня (до сімнадцятої доби хвороби включно) свідчить про завершення захворювання середнього та важкого ступенів тяжкості перебігу. Основним предиктором прогнозування перебігу та можливого завершення інфекції з середнім і тяжким ступенем тяжкості є вміст лімфоцитів та динаміка його змін. Зниження вмісту лімфоцитів асоціюється з присутністю SARS-CoV-2, а відновлення їх вмісту пов'язане з відсутністю цього маркера збудника в організмі хворого. Відновлення вмісту лімфоцитів до норми (1,6 Г в 1 л й вище) в межах восьмої–сімнадцятої доби перебігу захворювання (до 2,5 тижня) може розцінюватись як показник завершення хвороби одужанням з перспективою формування імунітету. Реєстрація імунної недостатності після 17 доби (2,5 тижня хвороби) ймовірно свідчить про затяжний перебіг захворювання, можливе формування носійства вірусу, і вимагає подальшого аналізу отриманих результатів дослідження.

Висновки.

1. Підвищення вмісту паличкоядерних нейтрофілів та зниження вмісту лімфоцитів є предиктором присутності SARS-CoV-2 в організмі, розпалу або активації інфекційного процесу.
2. Відновлення вмісту лімфоцитів до показників норми в межах 8–17 доби (до 2,5 тижня) захворювання може розцінюватись як предиктор завершення

перебігу тяжкої форми коронавірусної інфекції одужанням.

3. Отримані результати свідчать про перспективність проведення досліджень за даним напрямом.

Література

1. Zadorozhna V. I., Vynnyk N. P. Koronavirus 2019-nCoV: novi vykylyky okhoroni zdorov'ia ta liudstvu. Infektsiini khvoroby. 2020;1:5-15. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.1.11091>
2. Zadorozhna V. I. Molekuliarno-epidemiolohichni aspekty SARS-CoV-2. Infektsiini khvoroby. 2021; 1(103):32-44. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.1.11949>
3. Zadorozhna V. I., Vynnyk N. P., Gerilovych A. P. Molecular and genetic characteristic of some omicron variants of the SARS-CoV-2 virus and prospects for vaccine prevention of covid-19. One Health Journal. 2025;3(1):5-21. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.31073/onehealthjournal2025-1-01>
4. Bobrova O. M., Mikhanovska N. G., Kryvonos K. A., Vorobyov S. M. Main predictors of coronavirus disease severity prognosis International medical journal, 2020;26(44):76-82. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2020-4-14>
5. Shostakovych-Koretskaya L. R., Kireyeva T. V., Shevchenko-Makarenko O. P. et al. Clinical and laboratory markers of the new coronavirus disease SARS-CoV-2 COVID-19 in hospitalized patients. Medicni perspektivi. 2021;26(4):48-55. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.4.248085>
6. Briukhanova T. O., Zagayko A. L., Lytkin D. V. Pathophysiological mechanisms of coronavirus disease (COVID-19) progression and fatal complications in patients with diabetes. Pathologia. 2020;17(2):256-263. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212812>
7. Raksha-Sliusareva O. A., Sliusarev O. A., Boieva S. S. et al. Determination of prognostic criteria for elution of SARS COV-19 virus antigen from the body of patients based on immune system indicators. Emergency medicine. 2022;18(6):90-91. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.6.2022.1523>
8. Raksha-Sliusareva O. A., Sliusarev O. A., Bogdanova T. L. et al. State of non-specific resistance in patients infected with SARS COV-19 of the Donetsk region with a positive course of the disease which ended in recovery. Preventive medicine. Theory and practice. 2023;4(4):61-62. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.61948/prevmed-2023-4-44>
9. Yushchuk A., Pykaliuk V., Korzhuk 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. DOI: <https://doi.org/10.1002/hsr.2.1403>
10. Huang L., Han R., Ai T. et al. Serial Quantitative Chest CT Assessment of COVID-19: A Deep Learning Approach. Radiol Cardiothorac Imaging. 2020;2(2):e200075. DOI: <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200075>
11. Ai T., Yang Z., Hou H. et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases / T. Ai et al. // Radiology. 2020;296 (2): E32-E40. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
12. Henry B., Cheruyot I., Vikse J. et al. Lymphopenia and Neutrophilia at Admission Predicts Severity and Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis. Acta BioMed. 2020;91(3): e2020008. DOI: <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.10217>
13. Shi C., Wang L., Ye J. et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. BMC Infect Dis. 2021;21(663):1-55 DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06369-0>
14. Nguyen H. T. T., Le-Quy V., Ho S. V. et al. Outcome prediction model and prognostic biomarkers for COVID-19 patients in Vietnam. ERJ Open Research. 2023;9(2):00481-2022. DOI: <https://doi.org/10.1183/23120541.00481-2022>
15. Tamiru D. H., Azene A. G., Tsegaye G. W. et al. Time to Recovery from COVID-19 and Its Predictors in Patients Hospitalized at Tibebe Ghion Specialized Hospital Care and Treatment Center, A Retrospective Follow-Up Study, North West Ethiopia. Global Health, Epidemiology and Genomics. 2023;1-10 DOI: <https://doi.org/10.1155/2023/5586353>
16. Raksha-Sliusareva O. A., Sliusarev O. A., Boieva S. S. et al. Dynamics of nonspecific resistance indicators in the population of Ukraine in the territories of hostilities during the war with the Russian Federation. Concepts for the Development of Society's Scientific Potential. 2023;34(159):209-219 DOI: <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.06.2023.021>
17. Raksha-Sliusareva O. A., Sliusarev O. A., Boieva S. S., Sierykh N. O., Stryzhak N. V. Predictors of the blood and immune system in the conditionally healthy population of the Donetsk region during the Joint Operational Operations. Scientific research of the XXI Volume 1.2021;1. <https://doi.org/10.11587/9781-7364-13302-2021-001>

Відомості про авторів:

Ракша-Слюсарєва О. А. — к. мед. н., д. б. н., професор, професор кафедри мікробіології, вірусології, імунології та медичної біології Донецького національного університету, м. Лиман, Україна.
Телефон: +38 (095) 52 66 207
ORCID: 0000-0003-2144-6792

Слюсарєв О. А. — к. мед. н., доцент, завідувач кафедри мікробіології, вірусології, імунології та медичної біології Донецького національного університету, м. Лиман, Україна.
Телефон: +380 (95) 495 32 15
ORCID: 0000-0002-2968-9388

Фолтин В. П. — лікарка Комунального некомерційного підприємства «Інфекційна лікарня м. Костянтинівки», м. Костянтинівка, Україна.
Телефон: +380 (66) 065 17 44
ORCID: 0009-0005-2991-5567

Богданова Т. Л. — к. б. н., доцент Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського».
Телефон: +380 (95) 715 72 55
ORCID: 0000-0001-5501-132X

Ющук Г. Л. — к. б. н., завідувачка Лабораторного центру КП «Волинська обласна інфекційна лікарня», м. Луцьк, Україна.
Телефон: +380 (50) 634 61 52
ORCID: 0000-0001-8108-8216

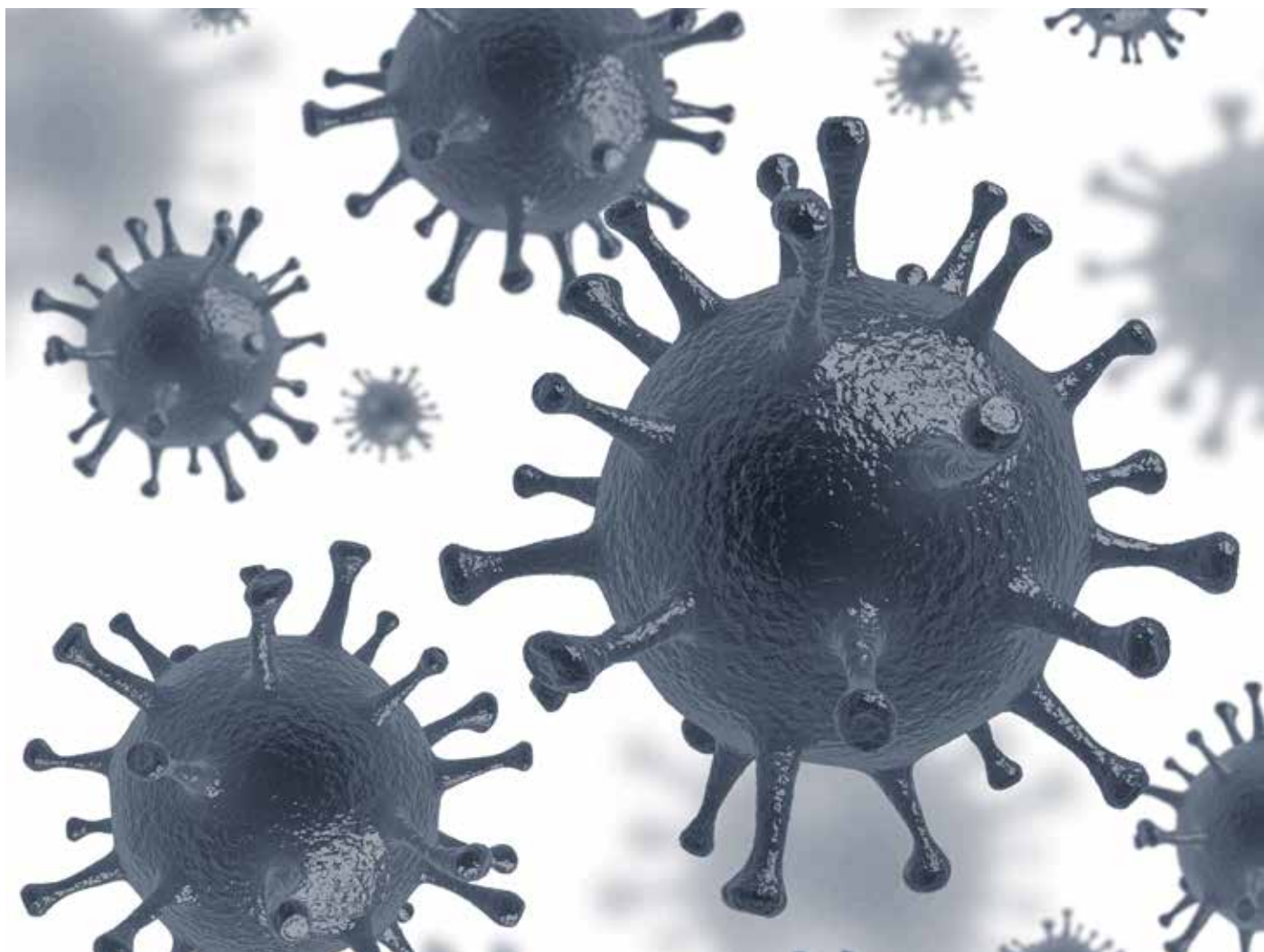
Тарасова І. А. — лікар загальної практики сімейної медицини КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1 Святошинського району», м. Київ, Україна.
Телефон: +380 (96) 554 22 31

Коваленко П. Г. — к. б. н., доцент кафедри мікробіології, вірусології, імунології та медичної біології Донецького національного медичного університету, м. Лиман, Україна.
Телефон: +380 (66) 321 29 76
ORCID: 0000-0003-4731-6902

Кононова І. Г. — к. мед. н., вчений секретар ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», м. Київ, Україна.
Телефон: +380 (50) 675 40 44
ORCID: 0009-0000-9344-1435

Маричев І. Л. — к. мед. н., старший науковий співробітник, завідувач лабораторії вакцинокерованих інфекцій та вакцинопрофілактики ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», м. Київ, Україна,
Телефон: +380 (50) 311 33 20
ORCID: 0009-0008-0845-8493

Конфлікт інтересів: конфлікт інтересів авторів відсутній.



Information on authors:

Raksha-Sliusareva O. A. — Candidate of Medical Sciences, Doctor of Biological Sciences, Full Professor, Professor at the Microbiology, Virology, Immunology and Medical biology Department of Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine.
Phone number: 380 (95) 526 62 07
ORCID: 0000-0003-2144-6792

Sliusarev O. A. — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Medical biology of Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine.
Phone number: +380 (95) 495 32 15
ORCID: 0000-0002-2968-9388

Foltin V. P. — Doctor of the Communal non-commercial enterprise "Infectious Disease Hospital of Kostyantynivka", Kostyantynivka, Ukraine.
Phone number: +380 (66) 065 17 44
ORCID: 0009-0005-2991-5567

Bohdanova T. L. — Candidate of Medical Sciences, Docent at the Department of Biomedical of National technical university of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine .
Phone number: +380 (95) 715 72 55
ORCID: 0000-0001-5501-132X

Yushchuk A. L. — Doctor of philosophy in Biology, Head of the Laboratory Center of the Volyn Regional Infectious Diseases Hospital, Lutsk, Ukraine.
Phone number: +380 (50) 634 61 52
ORCID: 0000-0001-8108-8216

Tarasova I. A. — general practitioner of family medicine, KNP "Center for Primary Medical and Sanitary Care No. 1 of Svyatoshynskiy District", Kyiv, Ukraine.
Phone number: +380 (96) 554 22 31

Kovalenko P. H. — Doctor of philosophy in Biology, Associate Professor at the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Medical biology of Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine.
Phone number: +380 (66) 321 29 76
ORCID: 0000-0003-4731-6902

Kononova I. H. — Candidate of Medical Sciences, learned secretary SI «L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine.
Phone number: +380 (50) 675 40 44
ORCID: 0009-0000-9344-1435

Marichev I. L. — Candidate of Medical Sciences, Senior researcher, Head of the Laboratory of Vaccine-Controlled Infections and Vaccine Prevention of SI «L. V. Hromashevskiy National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine.
Phone number: +380 (50) 311 33 20
ORCID: 0009-0008-0845-8493

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declar.