DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-31

УДК: 616.98-616.92

ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЯК ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ У ПАЦІЄНТІВ З COVID-19 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Лисенко Д. А., Андрушко І. І., Гулько І. П.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: irenavinnitsa@gmail.com

Статтю отримано 04 січня 2021 р.; прийнято до друку 01 лютого 2021 р.

Анотація. Зміни в загальному аналізі крові (ЗАК), які фіксували у хворих на фоні коронавірусної інфекції (COVID-19) привертати увагу багатьох дослідників від початку пандемії, особливо в ракурсі оцінки прогнозу, ступеню важкості перебігу захворювання у конкретного пацієнта. Слід відзначити, що зміни в загальному аналізі крові на фоні COVID-19 можуть мати як реактивний характер, так і характер системної відповіді або навіть відбивати токсичний вплив даної інфекції на кістково-мозкове кровотворення. В статті проаналізовані існуючі на сьогоднішній день в світовій літературі дані щодо змін в ЗАК на фоні COVID-19 інфекції, щоб оцінити їх цінність у перспективі прогностичної ознаки. Для оцінки прогнозу перебігу інфекційного процесу COVID-19 застосували ряд показників периферичної крові: кількість тромбоцитів, тромбоцитарно-лейкоцитарний індекс або системного індексу запалення (співвідношення нейтрофілів х тромбоцити х моноцити до лімфоцитів), традиційні індекси NLR (співвідношення нейтрофіл/лімфоцит), PLR (співвідношення тромбоцит/лімфоцит), які з різною прогностичною цінністю вказують на наявність Sars CoV-2 інфекції, ступінь важкості перебігу та вірогідність смертельного витоку чи одужання. Вже з ранніх фаз захворювання на COVID-19 пов'язано з морфологічними та функціональними змінами в клітинах крові, які легко виявляються звичайними гематологічними аналізаторами, однак узагальнення даних потребує подальшого профілювання та багатоцентрових досліджень. На сьогоднішній день відсутні узагальнюючі дослідження, присвячені змінам ЗАК у пацієнтів з COVID-19 в українській популяції, що не дозволяє зробити висновок про особливості даних змін в цій групі хворих. Перспективним є подальше вивчення показників периферичної крові у пацієнтів з COVID-19 саме української популяції з метою оцінки референтних та прогностичних ознак і подальшою імплементацією в практичну лікарську діяльність.

Ключові слова: COVID-19, гематологічні показники, периферична кров, прогноз.

Вступ

З моменту початку пандемії зміни в загальному аналізі крові, які фіксували у хворих на фоні коронавірусної інфекції (COVID-19), привернули увагу багатьох дослідників [1, 13, 17, 26], особливо в ракурсі оцінки прогнозу та ступеню важкості перебігу захворювання у кожного конкретного пацієнта. Загальновідомо [1], що гематологічні параметри, такі як білі кров'яні клітини (WBC) та їх субпопуляції, ширина розподілу еритроцитів, кількість тромбоцитів, середній об'єм тромбоцитів, тромбоцитарний критерій та похідні маркери, такі як співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR), співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів (PLR) та співвідношення лімфоцитів до моноцитів є встановленими біомаркерами запальних реакцій. Для оцінки прогнозу перебігу інфекційного процесу COVID-19 застосувалися ряд показників периферичної крові: кількість тромбоцитів, тромбоцитарно-лейкоцитарний індекс або системного індексу запалення (співвідношення нейтрофілів х тромбоцити х моноцити до лімфоцитів), традиційні індекси NLR (співвідношення нейтрофіл/лімфоцит), PLR (співвідношення тромбоцит/лімфоцит), які з різною прогностичною цінністю вказують на наявність Sars CoV-2 інфекції, ступінь важкості перебігу та вірогідність смертельного витоку чи одужання [1, 3, 12, 17, 26]. Однак зміни в загальному аналізі крові (ЗАК) на фоні COVID-19 можуть мати як реактивний характер, характер сис-

темної відповіді або навіть відображає токсичний вплив даної інфекції на кістково-мозкове кровотворення. Доведено, що запалення відіграє важливу роль у патогенезі COVID-19 і може бути важливим фактором прогнозу. Імунна відповідь на респіраторну інфекцію характеризується припливом нейтрофілів до легенів, особливо до альвеол [9]. Постійне вивільнення протизапальних цитокінів може призвести до широкого апоптозу лімфоцитів, що призводить до лімфопенії [1]. Для лікаря в практичній діяльності важливо виявити саме зміни в ЗАК, що можуть мати прогностичну цінність і вплинути на діагностико-лікувальну тактику, контроль яких дозволить активно моніторувати стан пацієнта та ефективність запропонованої терапії.

Мета роботи - проаналізувати існуючі дані щодо змін в ЗАК на фоні COVID-19 інфекції, щоб оцінити їх цінність в перспективі прогностичної ознаки.

Матеріали та методи

При підготовці роботи були використані аналітичний та синтетичний методи дослідження з наступним використанням методів індукції та дедукції. Пошук джерел інформації проводили за допомогою баз даних PubMed та Google Scholar із використанням наступних ключових слів: загальний аналіз крові, прогноз, COVID-19, blood test, prognosis, COVID-19. Серед виявлених дже-

рел виключались роботи без статистичного аналізу, опис окремих випадків. статті без висновків щодо прогностичної значимості показників периферичної крові та джерела із дублюючими результатами.

Результати

Незважаючи на величезну кількість публікацій про особливості перебігу COVID-19 інфекції у різноманітних групах відносно віку, соматичних проявів, впливу на різні системи та органи, ефективність різних режимів терапії досить незначна кількість робіт [3, 12, 17, 26] присвячена саме аналізу змін в ЗАК та їх прогностичній цінності. Даний факт можна віднести на рахунок утрудненого аналізу досить різноманітних груп пацієнтів, котрі впродовж перебігу пандемії отримували різні протоколи лікування, що суттєво ускладнює проведення ретроспективного й регресійного аналізу з неможливістю подальшого коректного порівняння. Однак, все ж таки, тривалість пандемії понад 1 рік дозволив виявити певні закономірності змін у ЗАК у пацієнтів з COVID-19 інфекцією, що має суттєву прогностичну цінність.

Першою прогностичною ознакою у пацієнтів з COVID-19, яка була встановлена в ЗАК, виявилась тромбоцитопенія, котру пов'язують зі збільшенням споживання тромбоцитів разом із відповідним збільшенням вироблення тромбоцитів, при цьому ступінь тромбоцитопенії асоціюється із підвищеним рівнем смертності [7]. Вірогідною причиною вираженої тромбоцитопенії у даної групи хворих є споживання тромбоцитів внаслідок утворення легеневих тромбів [28]. Утворення тромбів в останні два десятиліття розглядається у випадку ураження легень як протиінфекційний процес, в якому бронхоальвеолярна гемостатична система забезпечує попадання збудника в кров і розвиток сепсису [15, 19]. Однак ця гіперактивна дифузна захисна реакція може виявитись шкідливою або навіть фатальною для організму внаслідок системного утворення легеневих мікротромбів, що в загальному аналізі крові проявлялась суттєвим зниженням кількості тромбоцитів.

Відповідно, збільшення кількості тромбоцитів на фоні COVID-19 вказує на зменшення активності тромбоцитарного процесу і споживання тромбоцитів, тобто ознака зменшення інфекційного навантаження на легеневу тканину може вважатись позитивною прогностичною ознакою та непрямим доказом ефективності терапії [28]. В сучасних рекомендаціях [27] відзначається, що моніторинг кількості тромбоцитів на фоні COVID-19 (як і інших інфекцій та запальних станів) є першорядним заходом, оскільки зменшення кількості тромбоцитів після початкового сплеску може свідчити про зростання ризику розвитку мікротромбозів і вимагає активної антиагрегантної та антикоагулянтної терапії.

Серед інших показників периферичної крові привертають увагу дані мета-аналізу 38 досліджень різних популяцій COVID-19 пацієнтів [12] про значно вищий рівень лейкоцитів та гемоглобіну у важких пацієнтів поряд із

тим, що кількість лімфоцитів була вищою у пацієнтів з легким та середнім ступенем захворювання. В цьому дослідженні встановлено, що кількість тромбоцитів була вищою у критично хворих пацієнтів (середнє значення $205,96 \times 10^9$), і поряд з цим їх кількість була нижчою в групі інвазивної вентиляції порівняно з іншими групами (середній рівень = $185,67 \times 10^9$). В цілому зроблено висновок, що у більшості хворих на COVID-19 зі збільшенням важкості захворювання значно зростає кількість лейкоцитів, а кількість лімфоцитів зменшується. Зроблене припущення про існування суттєвої залежності між рівнем тромбоцитів, гемоглобіном та ступенем тяжкості захворювання, які потребують подальшого уточнення.

В індійській популяції хворих на COVID-19 було встановлено [12], що кількість лейкоцитів, абсолютна кількість лімфоцитів і кількість нейтрофілів були незалежно пов'язані та мали суттєвий вплив на прогноз смертності від COVID-19.

У цюгорічних дослідженнях тромбоцитопенія ($<150 \times 10^9/\text{л}$) та лімфопенія (<1000 клітин/мкл) були незалежно пов'язані зі смертністю під час госпіталізації серед COVID-19 пацієнтів похилого віку іспанської популяції [18]. Подібні результати отримані [12] і у хворих індійської популяції, де було виявлено анемію, лімфопенію, нейтрофілію та тромбоцитопенію у пацієнтів з важким перебігом, а для прогнозу смертності важливими та незалежними показниками виявились: кількість лейкоцитів, абсолютна кількість лімфоцитів, кількість нейтрофілів, що вимагає їх регулярного моніторингу. За даними китайських дослідників [28] нижчий рівень лімфоцитів теж виявився фактором ризику тяжкості перебігу COVID-19 інфекції, в іншому дослідженні в даній популяції [17] підтверджено високу прогностичну значимість тромбоцитопенії щодо прогнозу перебігу та смертності пацієнтів.

Однак більш точними прогностичними маркерами ніж кількісні показники, виявився PLR. Є публікація [22] щодо аналізу даного показника в китайській популяції: із 30 госпіталізованих пацієнтів з підтвердженою коронавірусною хворобою COVID-19 у муніципальній центральній лікарні Хучжоу з січня 2020 року по лютий 2020 року виявила певні закономірності. Зокрема, однофакторний аналіз показав, що: піки тромбоцитів та PLR на піку тромбоцитів були чинниками впливу у важких пацієнтів. Багатофакторний аналіз показав, що значення PLR на піку тромбоцитів під час лікування було незалежним фактором впливу для важких пацієнтів. Середній день госпіталізації пацієнтів з піками тромбоцитів під час лікування був довшим, ніж день без піків тромбоцитів ($p < 0,05$). Середній вік пацієнтів з піками тромбоцитів під час лікування був старшим, ніж пацієнтів без піків тромбоцитів ($p < 0,05$). У пацієнтів зі значно підвищеним вмістом тромбоцитів під час лікування середні дні госпіталізації були довшими. Більш високий рівень PLR у пацієнтів під час лікування мав більш тривалі середні дні госпіталізації. Дослідники припустили,

що кількість тромбоцитів та їх динамічні зміни під час лікування можуть мати значення щодо тяжкості та прогнозу захворювання. Пацієнт із помітно підвищеними тромбоцитами та довгими середніми днями госпіталізації може бути асоційований з бурєю цитокінів. У дослідженні зроблено висновок, що PLR пацієнтів вказує на вираженість цитокінової бурі конкретного хворого, що може забезпечити новий показник у моніторингу у пацієнтів з COVID-19.

Показник відношення тромбоцитів до лімфоцитів (PLR) вже визначений інформативним маркером, що виявляє зміни в рівні тромбоцитів і лімфоцитів на фоні гострих запальних та протромботичних станів [16, 19]. Роль PLR досить глибоко досліджена при пухлинних захворюваннях, що супроводжуються пригніченням імунітету та ризиком розвитку тромбозів, які можливо передбачити за допомогою загальної кількості клітин крові та їх співвідношення, зокрема і вищезгаданого показника [4]. Кілька великих досліджень продемонстрували значення змін PLR при оцінці тяжкості системного запалення та прогнозуванні інфекцій та інших супутніх захворювань при запальних ревматичних захворюваннях [8]. Значення PLR як запального маркера зростає, коли його коливання інтерпретуються разом з іншими доповнюючими гематологічними показниками, зокрема відношенням нейтрофілів до лімфоцитів (NLR), що надає додаткову інформацію про активність захворювання, наявність нейтрофільного запалення, інфекційні ускладнення [15]. Однак суттєвими лімітуючими факторами використання PLR є попередні аналітичні несправності, неадекватна стандартизація лабораторних вимірювань та невідповідний вибір популяції досліджень. Тим не менше, накопичені дані свідчать про те, що PLR може надати цінну інформацію клініцистам, які стикаються з багатовисхідними запальними захворюваннями, що відображається в зміні кількості тромбоцитів, лімфоцитів, нейтрофілів або моноцитів [24]. Інтерпретація PLR у поєднанні з додатковими гематологічними показниками є доцільною для більш точної діагностики багатьох та прогнозування запальних захворювань та ускладнень. Саме показник PLR виявився при багатовимірному регресійному аналізі незалежним прогностичним фактором підвищеної смертності на фоні COVID-19 інфекції [23].

Серед інших показників важливо відмітити що крім PLR та NLR, які у більшості випадків підтвердженої інфекції Sars CoV-2 більш тонким показником виявився показник індексу системної реакції запалення (SIRI = відношення нейтрофілів x моноцитів / лімфоцитів) [8, 14]. При надходженні даний показник самостійно прогнозує внутрішньолікарняну смертність у пацієнтів з COVID-19 і може допомогти ранньої стратифікації ризику у цій групі [17]. Даний показник є інтегративним відображенням співвідношення гранулоцитів та агранулоцитів в периферичній крові, що може більш тонко враховувати запальну реакцію яка формується в організмі пацієнта

ніж окремі абсолютні величини популяцій клітин і має значний діагностичний та прогностичний потенціал [20, 21]. При дослідженні кореляції тяжкості захворювання з використанням однофакторного та багатофакторного регресійних аналізів [25] були виявлені наступні результати : середня кількість лімфоцитів і моноцитів була нижчою, тоді як кількість лейкоцитів, нейтрофілів, NLR та PLR була вищою у пацієнтів з важкою формою захворювання у порівнянні з пацієнтами з легким перебігом захворювання (усі $p < 0,01$). Однофакторний аналіз показав, що старший вік, високий рівень лейкоцитів, високий рівень нейтрофілів, високий рівень NLR, високий рівень PLR, низький рівень моноцитів та низький рівень лімфоцитів є незалежними корелятами важкої хвороби. Однак багатофакторний аналіз визначив лише високий рівень НЛР як єдиний незалежний корелят важкого перебігу хвороби. Було зроблено висновок, що серед гематологічних показників NLR показав найкращу прогностичну цінність тяжкості захворювання у пацієнтів з інфекцією ГРВІ-CoV-2. В іншому дослідженні [18] при багатофакторному аналізі підвищена смертність асоціювалась серед всіх гематологічних показників при підвищенні показнику NLR та при тромбоцитопенії $< 100 \times 10^9/\text{л}$. Подібні дані були отримані і в іншому дослідженні [28] де було визнано, що саме параметр NLR та RDW-SD є найкращими гематологічними індексами, що асоціюються із прогнозом розвитку тяжкості захворювання.

В іншій роботі [26] було виявлено що у пацієнтів з COVID-19 відношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR), співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів (PLR), середнє відношення об'єму тромбоцитів до лімфоцитів (MPVLR) були значно підвищені в групі з важким перебігом порівняно з групою із легким перебігом, однак відношення лімфоцитів до моноцитів (LMR) було значно знижене ($p < 0,05$). При подальшому аналізі однофакторної логістичної регресії показала, що нижчий рівень лімфоцитів, підвищений рівень NLR, PLR, MPVLR були факторами ризику тяжкості COVID-19 ($p < 0,05$). Багатоваріантна логістична регресія показала, що $MPVLR > 8,9$ був незалежним фактором ризику тяжкості COVID-19.

Результати іншого дослідження показали, що NLR зросло у пацієнтів з COVID-19, які згодом померли і отримали нижчий рівень виживання ($p = 0,001$ та $p = 0,11$), а NLR також збільшив ризик смерті для пацієнтів з COVID-19 ($p = 0,08$; $HR = 1,34$) [22]. Більшість клітин крові приймають участь в імунній відповіді на COVID-19, тому зміни в периферичній крові відображають зміни загальної опірності організму. Однак їх співставлення ускладнюється недостатніми даними щодо "нормальної" та "патологічної" імунної відповіді на конкретну вірусну інфекцію, накопичені результати не дозволяють встановити роль імунної дисрегуляції у перебігу та прогнозі захворювання. Опосередковано на імунну дисрегуляцію вказують лімфопенія та еозінопенія, що пов'язані з важкою формою COVID-19 [20]. Також про да-

ний стан свідчить ефективність кортикостероїдів, як найкращого методу терапії імунної дисрегуляції при важкій формі COVID-19 [21].

Також в поодиноких роботах [10] встановлено, що спостерігається збільшення активованих Т-лімфоцитів (CD3+HLA-DR+ та CD3+CD8+HLA-DR+) на ранніх стадіях інфекції SARS-CoV-2 із супутнім зменшенням співвідношення CD4/CD8 у гематологічних хворих порівняно з негематологічними пацієнтами, які постраждали від COVID-19. Також виявлено зменшення γ/δ Т-клітин в обох досліджуваних групах пацієнтів, з меншим числом CD25+Т-клітин і CD16+CD56+NK-клітин у гематологічних пацієнтів порівняно з негематологічними пацієнтами з COVID-19. Отримані дані демонструють порушення адаптаційного імунітету у пацієнтів із гематологічними злоякісними пухлинами, інфікованими COVID-19, що призводить до порушення клітинної імунної відповіді.

Побічно про дисрегуляцію імунітету вказує висока частота гемофагоцитозу в кістковому мозку у пацієнтів із COVID-19 при автопсії (100% з 19 оцінюваних кісткових мозку) [13]. Поширеними гематологічними відхиленнями у пацієнтів із летальним захворюванням COVID-19 включали нейтрофільний лейкоцитоз, лімфопенію та анемію, та вторинний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз як одного з проявів COVID-19.

Обговорення

Існує проблема розмежування реактивних змін в периферичній крові на фоні патології та ознак патологічної імунної відповіді, яка може суттєво вплинути на прогноз у конкретного пацієнта. З вищенаведених публікацій ми виділили доведені зміни в аналізі крові, що є ознаками поганого прогнозу на основі регресійного аналізу і можуть бути рекомендованими до використання в загальній практиці при веденні пацієнтів COVID-19. Однак з перших публікацій дослідники відмічали також і реактивні зміни в загальному аналізі крові, що супроводжувались різними варіантами перебігу, але не мали прогностичної цінності. Зокрема були виявлені [6] зміни в рівнях еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту (HCT), середнього корпускулярного об'єму (MCV). Відносне зменшення кількості лімфоцитів може бути прогностичною ознакою, а й одночасно сама наявність лімфопенії може бути критерієм клінічної діагностики

[26]. Їх кількість у такому випадку, можливо, зменшується на фоні інтенсивної відповіді й виснаження "нормальної" імунної відповіді і також може бути ознакою недостатньої імунної відповіді, що потребує подальшого вивчення. Також важливо відмітити, що хоча реактивні зміни не можуть вказувати на прогноз, їх діагностична цінність залишається досить високою - наприклад, італійські дослідники запропонували [5] математичну модель, що враховує показники периферичної крові для оперативної діагностики інфекції при відсутності можливості проведення ПЛР тесту.

На сьогодні продовжується аналіз даних щодо змін в загальному аналізі крові, наприклад підтверджується значного зниження рівня лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів, еозинофілів, базофілів та тромбоцитів при надходженні порівняно з контролем [6, 11]. Отримуючі подібні дані щодо змін в загальному аналізі крові [9] дослідники зазначають, що ретроспективні дослідження дозволяють стверджувати про перехід пангемоцитометричного підходу у моніторингу COVID-19: лімфопенія, еозинопенія та базопенія спостерігаються при первинному спостереженні, а зміни нейтрофілів мають прогностичний характер. На превеликий жаль сьогодні відсутні узагальнюючі дослідження, присвячені змінам ЗАК у пацієнтів з COVID-19 в українській популяції, що не дозволяє зробити висновок про особливості змін показників крові в даній групі хворих і, як уже було вказано вище, вони можуть мати регіональні відмінності. В поодиноких публікаціях [3, 7] відмічають наявність лімфопенії при нормальній кількості лейкоцитів.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. COVID-19 пов'язаний з морфологічними та функціональними змінами в клітинах крові з ранніх фаз захворювання, які легко виявляються звичайними гематологічними аналізаторами, однак узагальнення даних потребує подальшого профілювання та багато центрових досліджень.

Видається перспективним подальше вивчення показників периферичної крові у пацієнтів з COVID-19 саме української популяції з метою оцінки референтних та прогностичних ознак і подальшою імплементацією в практичну лікарську діяльність.

Список посилань - References

- [1] Agbuduwe, C., & Basu, S. (2020). Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *European Journal of Haematology*, 105(5), 540-546. <https://doi.org/10.1111/ejh.13491>
- [2] Bashash, D., Hosseini-Baharanchi, F. S., Rezaie-Tavirani, M., Safa, M., Dilmaghani, N. A., Faranoush, M., & Abolghasemi, H. (2020). The prognostic value of thrombocytopenia in COVID-19 patients; a systematic review and meta-analysis. *Archives of Academic Emergency Medicine*, 8(1), 75.
- [3] Basina, B. O., Matykina, N. N. & Turchin, M. O. (2020). Героcп-італьна пневмонія на тлі коронавірусної хвороби: прин-

ципи діагностики й визначення факторів ризику обтяження патологічного процесу [Nosocomial pneumonia on the background of coronavirus disease: principles of diagnosis and determination of risk factors for the burden of the pathological process]. *Медичні перспективи - Medical Perspectives*, 25(3), 50-61. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30349-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30349-0)

- [4] Bong, T. S. H., Tan, G. H. C., Chia, C., Soo, K. C., & Teo, M. C. C. (2017). Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent prognostic marker and superior to carcinoembryonic antigen in colorectal peritoneal

- carcinomatosis patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Int. J. Clin. Oncol.*, 22(3), 511-518. doi: 10.1007/s10147-017-1092-3
- [5] Brinati, D., Campagner, A., Ferrari, D., Locatelli, M., Banfi, G., & Cabitza, F. (2020). Detection of COVID-19 Infection from Routine Blood Exams with Machine Learning: A Feasibility Study. *Journal of Medical Systems*, 44(8), 135. <https://doi.org/10.1007/s10916-020-01597-4>
- [6] Djakpo, D. K., Wang, Z., Zhang, R., Chen, X., Chen, P., & Antoine, M. (2020). Blood routine test in mild and common 2019 coronavirus (COVID-19) patients. *Bioscience Reports*, 40(8). <https://doi.org/10.1042/BSR20200817>
- [7] Duda, O. K., Vega, A. R., Boyko, V. O., Pechinka, A. M., & Kotsyubailo, L. P. (2020). Клінічні особливості COVID-19 у дорослих [Clinical features of COVID-19 in adults]. *Здоров'я суспільства - Health of Society*, 9(1), 19-23. <https://doi.org/10.22141/2306-2436.9.1.2020.205208>
- [8] Gasparyan, A. Y., Ayvazyan, L., Mukanova, U., Yessirkepov, M., & Kitas, G. D. (2019). The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Annals of laboratory medicine*, 39(4), 345. doi: 10.3343/alm.2019.39.4.345
- [9] Halstead, S. B., & Akkina, R. (2020). COVID-19 and SARS Coronavirus 2: Antibodies for the Immediate Rescue and Recovery Phase. *Front. Immunol.*, 11, 1196. doi: 10.3389/fimmu.2020.01196
- [10] Garg, M., Sharma, A. L., & Singh, S. (2021). Advancement in biosensors for inflammatory biomarkers of SARS-CoV-2 during 2019-2020. *Biosensors and Bioelectronics*, 171, 112703. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112703>
- [11] Kazancioglu, S., Yilmaz, F. M., Bastug, A., Sakalli, A., Ozbay, B. O., Buyukturkci, C. ... Yilmaz, G. (2020). Lymphocyte Subset Alteration and Monocyte CD4 Expression Reduction in Patients with Severe COVID-19. *Viral Immunology*, 1-10. <http://doi.org/10.1089/vim.2020.0166>
- [12] Kellam, P., & Barclay, W. (2020) The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *J. Gen. Virol.*, 101(8):791-797. doi: 10.1099/jgv.0.001439
- [13] Kim, Y.-I., Kim, S.-G., Kim, S.-M., Kim, E.-H., & Park, S.-J. (2020). Infection and rapid transmission of SARS-CoV-2 in ferrets. *Cell Host Microbe*. doi: 10.1016/j.chom.2020.03.023
- [14] Kim, N. Y., Chun, D. H., Kim, S. Y., Kim, N. K., Baik, S. H., Hong, J. H., ... & Shin, C. S. (2019). Prognostic Value of Systemic Inflammatory Indices, NLR, PLR, and MPV, for Predicting 1-Year Survival of Patients Undergoing Cytoreductive Surgery with HIPEC. *Journal of Clinical Medicine*, 8(5), 589. <https://doi.org/10.3390/jcm8050589>
- [15] Lefrançais, E., Ortiz-Munoz, G., Caudrillier, A., Mallavia, B., Liu, F., Sayah, D. M., Thornton, E. E., ... & Looney, M. R. (2017). The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*, 544(7648), 105-109. <https://doi.org/10.1038/nature21706>
- [16] Li, H., Zhou, Y., Ma, Y., Han, S., & Zhou, L. (2017). The prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 75(7), 666-673. doi: 10.5603/KP.a2017.0068
- [17] Liao, D., Zhou, F., Luo, L., Xu, M., Wang, H., Xia, J., ... & Hu, Y. (2020). Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology*, 7(9), e671-e678. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30217-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9)
- [18] Mesas, A. E., Caverio-Redondo, I., Alvarez-Bueno, C., Sarria Cabrera, M. A., Maffei de Andrade, S., ... & Martinez-Vizcaino, V. (2020). Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *PloS one*, 15(11), e0241742. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241742>
- [19] Manne, B. K., Xiang, S. C., & Rondina, M. T. (2017). Platelet secretion in inflammatory and infectious diseases. *Platelets*, 28(2), 155-164. <https://doi.org/10.1080/09537104.2016.1240766>
- [20] Melenotte, C., Silvain, A., Goubet, A. G., Lahmar, I., Dubuisson, A., Zumla, A., ... & Zitzvogel, L. (2020). Immune responses during COVID-19 infection. *Oncoimmunology*, 9(1), 1807836. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1807836>
- [21] Nurhayatun, E., Prabowo, N. A., Harioputro, D. R., Putranto, W., Indarto, D., & Purwanto, B. (2020). *Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Hs-CRP Predict Mortality in COVID-19 Patients*. In 4th International Conference on Sustainable Innovation 2020 - Health Science and Nursing (ICoSIHSN 2020). Atlantis Press. <https://doi.org/10.2991/ahsr.k.210115.016>
- [22] Qu, R., Ling, Y., Zhang, Y. H., Wei, L. Y., Chen, X., Li, X. M. ... Wang, Q. (2020). Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of Medical Virology*, 92(9), 1533-1541. <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>
- [23] Stegeman, I., Ochodo, E. A., Guleid, F., Holtman, G. A., Yang, B., Davenport, C. ... Leeftang, M. M. G. (2020). Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11. doi: 10.1002/14651858
- [24] Thachil, J. (2020). What do monitoring platelet counts in COVID-19 teach us? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(8), 2071-2072. doi: 10.1111/jth.14879
- [25] Wang, C., Deng, R., Gou, L., Fu, Z., Zhang, X., Shao, F., ... & Li, C. (2020). Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters. *Annals of Translational Medicine*, 8(9), 593. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3391>
- [26] Wang, H., Xing, Y., Yao, X., Li, Y., Huang, J., Tang, J., ... & Xiao, J. (2020). Retrospective study of clinical features of Covid-19 in inpatients and their association with disease severity. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 26, e927674-1. doi: 10.12659/MSM.927674
- [27] Xu, K., Zhou, M., Yang, D., Ling, Y., Liu, K., Bai, T., ... & Li, J. (2020). Application of ordinal logistic regression analysis to identify the determinants of illness severity of COVID-19 in China. *Epidemiology and Infection*, 148, E146. doi: 10.1017/S0950268820001533
- [28] Yang, X., Yang, Q., Wang, Y., Wu, Y., Xu, J., Yu, Y., & Shang, Y. (2020). Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(6), 1469-1472. doi: 10.1111/JTH.14848

HEMATOLOGICAL PARAMETERS OF PERIPHERAL BLOOD AS PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH COVID-19 (LITERATURE REVIEW)

Lysenko D. A., Andrushko I. I., Gunko I. P.

Annotation. Changes in the complete blood count (CBC) that were recorded in patients against the background of coronavirus infection (COVID-19) attracted the attention of many researchers from the beginning of the pandemic, especially in terms of assessing the prognosis, the severity of the course of the disease in a particular patient. It should be noted that changes in the CBC can be both reactive and systemic response or even reflect the toxic effects of this infection on bone marrow hematopoiesis. The article analyzes

the current data in the world literature on changes in CBC against the background of COVID-19 infection to assess their value in the future prognostic sign. To assess the prognosis of the course of the COVID-19 infectious process, a number of peripheral blood indicators were stuck: platelet count, platelet-leukocyte index or systemic inflammation index (ratio of neutrophils ? platelets ? monocytes to lymphocytes), traditional NLR indices (neutrophil / lymphocyte ratio), PLR (ratio thrombocytopenia / lymphocyte), which with different predictive values indicate the presence of SARS CoV-2 infection, the severity of the course, and the likelihood of a fatal leak or recovery. From the early stages of the disease, COVID-19 is associated with morphological and functional changes in blood cells that are easily detected by conventional haematology analysers, but generalization of the data requires further profiling and multicentre studies. To date, there are no generalized studies on changes in CBC in patients with COVID-19 in the Ukrainian population, which does not allow us to draw conclusions about the features of these changes in this group of patients. It is promising to further study the parameters of peripheral blood in patients with COVID-19 in the Ukrainian population in order to assess reference and prognostic signs and subsequent implementation into practical medical practice.

Keywords: COVID-19, haematological parameters, peripheral blood, prognosis.