

Міністерство освіти і науки України
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Іваницька Юлія Анатоліївна

УДК 616.98:578.834]:616.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**ДИНАМІКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ
ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ТА КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ
З COVID-19**

Спеціальність 091 – Біологія

Галузь знань 09 – Біологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Іваницька Юлія Анатоліївна

Науковий керівник: **Кучменко Олена Борисівна**, доктор біологічних наук, професор

Ніжин –2025

АНОТАЦІЯ

Іваницька Ю.А. Динаміка клініко-лабораторних показників функціонального стану серця та крові у пацієнтів з COVID-19. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія. – Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, Ніжин, 2025.

У березні 2020 року Всесвітньою організацією охорони здоров'я повідомлено про стрімке поширення гострого респіраторного синдрому (SARS), який спричинений коронавірусом типу 2 (SARS-CoV-2). Відповідно ВООЗ був введений термін «коронавірусна хвороба 2019» (COVID-19). Тому актуальним постало питання вивчення патогенезу та діагностики COVID-19 для запобігання його поширення та зменшення ймовірності повторного захворювання населення. Серед основних ускладнень, які спричиняє коронавірусна інфекція COVID-19, не лише вірусна пневмонія, а й патології серцево-судинної системи. Тому зростає роль досліджень з біології та біохімії, які надають можливість відобразити динаміку клініко-лабораторних показників функціонального стану серця та крові у пацієнтів з COVID-19 та мають прогностичний характер. Особливої актуальності набуває питання своєчасної діагностики та захисту від дії коронавірусної інфекції COVID-19 студентської молоді, яка є соціальним, виробничим, інтелектуальним та репродуктивним потенціалом сучасної України, що в умовах воєнного стану найбільше відчуває демографічну кризу та відтік осіб юнацького віку за кордон. Відповідно зростає цінність здоров'язбереження молоді нашої країни та дослідження морфо-функціональних особливостей та біохімічних показників у взаємозв'язку із факторами ризику, які виникають як результат поширення коронавірусної інфекції COVID-19. Разом з тим в умовах постійних спалахів захворюваності на COVID-19 все більш гострим постає питання ранньої діагностики коронавірусної інфекції, самоконтролю стану здоров'я серед молоді та профілактики захворювання коронавірусною інфекцією.

Вивчення дії коронавірусної інфекції COVID-19 на організм людини залишається актуальним у 2025 році з ряду ключових причин:

1. Еволюція вірусу – вірус SARS-CoV-2 постійно мутує і з'являються нові варіанти та підваріанти (наприклад, NB.1.8.1, LP.8.1, XFG, XEC, JN.1 та інші), деякі з них можуть бути більш заразними, викликати важчий перебіг захворювання або бути менш чутливими до наявних вакцин та ліків, у 2025 році ВООЗ відстежує декілька таких варіантів.

2. Продовження циркуляції вірусу – згідно з статистичними даними у 2025 році спостерігається зростання активності SARS-CoV-2 в деяких регіонах, а показники позитивності тестів досягають рівнів, яких не було з липня 2024 року.

3. Існування постковідного синдрому (Long COVID) – значна кількість людей, які перехворіли на COVID-19, продовжують страждати від довготривалих симптомів, що включають втому, головний біль, проблеми з диханням, когнітивні порушення тощо.

4. Розробка та адаптація вакцин і лікування – оскільки вірус еволюціонує, необхідно постійно адаптувати вакцини, щоб вони залишалися ефективними проти нових варіантів, відповідно продовжуються дослідження нових антивірусних препаратів та інших методів лікування для ефективної боротьби з інфекцією та її ускладненнями.

5. Розуміння довгострокових наслідків та імунітету – продовжується вивчення дії COVID-19 на організм людини в довгостроковій перспективі, формування імунітету (природного та вакцинального), його стійкості до нових варіантів коронавірусної інфекції.

Таким чином, вивчення COVID-19 залишається критично важливим для захисту громадського здоров'я, адаптації медичних стратегій та мінімізації довгострокових наслідків цієї інфекції.

У дисертаційній роботі з'ясовано, що для виявлення впливу коронавірусної інфекції COVID-19 на серцево-судинну систему пацієнтів та визначення їх функціонального стану серця та крові методи диференціальної діагностики використовують переважно комплексно, що дозволяє спрогнозувати імунну відповідь

організму на дію вірусу SARS-CoV-2 на основі аналізу динаміки клініко-лабораторних показників, серед яких найбільш інформативними є рівні: 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); тромбокрити (PCT); абсолютного вмісту тромбоцитів (PLT); ширини розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW).

Обґрунтовано, що застосування сучасного обладнання із вбудованими аналізаторами надає можливості для автоматичного розрахунку гематологічних показників із високою точністю на основі методу диференціювання, порівняння із референтними значеннями, що дозволяє спрогнозувати динаміку розвитку захворювання та відповідної імунної дії організму на вірус SARS-CoV-2.

Встановлено, що прогнозування динаміки захворювання COVID-19, згідно з протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», потребує врахування того, що за однакового діагнозу початкові умови, за яких відбувається лікування, та імунна відповідь на дію вірусу SARS-CoV-2 неоднакові відповідно до проведеного аналізу «типової імунної відповіді», «атипових імунних відповідей» на основі узагальнених гематологічних показників.

Доведено необхідність врахування ряду особливостей для передбачення можливих ускладнень перебігу захворювання, їх біохімічних та фізіологічних обґрунтувань як для переважної більшості пацієнтів, так і для членів умовних «груп ризиків» – імовірність розвитку: лейкоцитозу, лімфопенії, моноцитозу, нейтрофіліозу, мікроцитозу («типова імунна відповідь»); лейкопенії, нейтропенії, тромбоцитопенії, мікроцитозу («перша атипова імунна відповідь»); мікроцитозу («друга атипова імунна відповідь»); лімфопенії, моноцитопенії, нейтрофіліозу, мікроцитозу («третя атипова імунна відповідь»).

Виявлено, що використання методу гематологічних гістограм (лейкоцитарних, еритроцитарних, тромбоцитарних) надасть можливості не лише проаналізувати одержані результати, а й унаочнити динаміку гематологічних показників під час

лікування, спрогнозувати перебіг захворювання та наступного відновлення організму.

Встановлено на основі аналізу динаміки гематологічних показників стану крові лейкоцитарного, еритроцитарного та тромбоцитарного ряду з урахуванням відповідних гістограм у пацієнтів з COVID-19 високу ймовірність:

- розвитку для «типової імунної відповіді» лейкоцитозу, лімфопенії, моноцитозу, нейтрофілозу, мікроцитозу; прояву імунної відповіді – максимальної активізації на всіх етапах захворювання вродженого протиінфекційного захисту, переважно клітинних механізмів: знищення вірусу SARS-CoV-2 гранулоцитами (GRA) та великими фагоцитарними клітинами – моноцитами (MON); мінімальна адаптивна імунна відповідь, обумовлена низьким рівнем лімфоцитів протягом усього періоду захворювання;

- розвитку для «першої атипової імунної відповіді» лейкопенії, нейтропенії (нейтрофільного гранулоциту), тромбоцитопенії на перших етапах захворювання; відсутності активного захисту організму гранулоцитами, слабкої адаптивної імунної відповіді лімфоцитів (LYM) та вродженої імунної відповіді моноцитів (MON), пригнічення кровотворення в кістковому мозку, що спричиняє зменшення первинного утворення тромбоцитів (на початку захворювання); збільшення ролі гранулоцитів в імунній відповіді на дію вірусу та адаптивної імунної відповіді (на етапі розвитку захворювання);

- розвитку для «другої атипової імунної відповіді» мікроцитозу, оскільки на всіх етапах захворювання спостерігається анізоцитоз еритроцитів; збільшення ролі гранулоцитів в імунній відповіді на дію вірусу та адаптивної імунної відповіді (на початку захворювання); зменшення адаптивної імунної відповіді порівняно із дією першої лінії захисту та активізації вродженої імунної відповіді (на етапі розвитку захворювання); зростання адаптивної імунної відповіді за рахунок активізації Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів, які беруть участь у формуванні імунної пам'яті (під час піку захворювання);

- розвитку для «третьої атипової імунної відповіді» мікроцитозу; слабкої адаптивної та вродженої імунної відповіді на дію вірусу SARS-CoV-2 під час

захворювання; домінування на перших трьох етапах захворювання першої лінії захисту організму від коронавірусної інфекції (нейтрофільний гранулоцит).

Обґрунтовано зміни біохімічних показників крові під впливом COVID-19 на різних етапах захворювання, що дозволило підтвердити припущення:

- для «типової імунної відповіді» про те, що під час COVID-19 створюються сприятливі умови для агрегації тромбоцитів; визначити причини дегідратації організму пацієнтів на різних етапах захворювання та розвитку запального процесу; обґрунтувати наявність пневмонії у переважної більшості членів досліджуваної групи, виникнення мікроцитозу, анізоцитозу як однієї з причин утворення мікротромбів – підвищення рівня С-реактивного білка порівняно з нормою на всіх етапах захворювання крім етапу одужання;

- для «першої атипової імунної відповіді» про те, що під час COVID-19 спостерігається тромбоцитопенія, та існує висока ймовірність утворення великих, щільних згустків крові за рахунок неоднорідності тромбоцитів, збільшення рівня активованого часткового тромбопластинового часу та протромбінового часу у поєднанні зі збільшенням рівня фібриногену та зменшення концентрації лейкоцитів; виявити мінімальну адаптивну імунну відповідь, що супроводжується зменшенням рівня альбуміну та глюкози на перших етапах захворювання; високу ймовірність ускладнень з боку печінки за рахунок одночасного збільшення аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, С-реактивного білка та білірубіну; причину неоднорідності еритроцитів – збільшення рівнів аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та С-реактивного білка; встановити відсутність дегідратації та ризику порушення серцевого ритму пацієнтів; виявити наявність пневмонії у переважної більшості пацієнтів обраної досліджуваної групи;

- для «другої атипової імунної відповіді» про підвищення адаптивної імунної відповіді на етапі появи захворювання та під час його піку; відсутність пневмонії; наявність мікроцитозу, оскільки протягом хвороби рівень гемоглобіну менший за референтні значення або наближений до нижньої межі; виявити одночасне підвищення рівня фібрину, фібриногену, активованого часу рекальцифікації,

наближення до верхньої межі рівня активованого часткового тромбoplastинового часу, відсотка протромбіну за Квіком, що вказують на високу ймовірність прояву синдрому «згусток-розчин»; підтвердити дегідратацію організму та високу ймовірність брадикардії під час піку захворювання, що обумовлено наближенням до верхньої межі рівня Натрію, Калію та Хлору; встановити, що різке збільшення аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази під час піку захворювання може свідчити про пошкодження серцевого м'яза;

- для «третьої атипової імунної відповіді» про те, що на перших етапах COVID-19 система згортання крові стала активнішою, для неї характерний дисбаланс, оскільки спостерігається одночасне підвищення рівня фібрину, фібриногену та збільшення активованого часу рекальцифікації; визначити зменшення рівня альбуміну та синтезу білка на етапі розвитку захворювання, підвищенням його розпаду та втратою; виявити причини пошкодження клітин серця (запалення серцевого м'яза) – на всіх етапах захворювання збільшення рівня аспартатамінотрансферази; обґрунтувати ймовірність ризику розвитку ускладнень (пневмонія, тромбоемболія) за умови відсутності своєчасного професійного лікування, оскільки на етапі появи захворювання спостерігається різке збільшення рівня С-реактивного білка.

Доведено, що три типи аналізів (електрокардіограма, гематологічний, біохімічний) не суперечать один одному, а взаємно підтверджують спільний висновок щодо імунної відповіді організму на дію вірусу SARS-CoV-2:

- для «типової імунної відповіді» виявлено у пацієнтів ознаки синусової брадикардії, помірної аритмії, дифузної ішемії міокарда, помірного порушення провідності на етапі розвитку захворювання; показано для піку захворювання ознаки регулярного синусового ритму, нормального положення електричної осі серця та відсутності порушень серцевого ритму;

- для «першої атипової імунної відповіді» виявлено у пацієнтів на етапі розвитку захворювання високу ймовірність ризику утворення мікротромбів (розвитку тромбоцитопенії), міокардиту, порушення проведення електричного імпульсу в одній з основних гілок провідної системи серця; показано для піку захворювання: зниження

кількості тромбоцитів (тромбоцитопенія); формування мікротромбів; блокування мікротромбами судин може спричинити ішемію або поширене запалення;

- для «другої атипової імунної відповіді» виявлено у пацієнтів на етапі розвитку захворювання високу ймовірність брадикардії, міокардиту (запалення серцевого м'яза), дифузного ураження міокарда; для піку захворювання – брадикардію, ймовірно міокардит (різке збільшення аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази).

Ключові слова: клітинна ланка імунітету, лейкоцити, лімфоцити, тромбоцити, моноцити, серцево-судинні захворювання, артеріальна гіпертензія, запалення, печінка, альбумін, сечовина, плазма крові, моноклеари периферичної крові, цитокіни, коронавірусна інфекція.

ABSTRACT

Ivanytska J.A. Dynamics of clinical and laboratory indicators of the functional state of the heart and blood in patients with COVID-19.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 091 – Biology. – Nizhyn Mykola Gogol State University, Nizhyn, 2025.

In March 2020, the World Health Organization reported the rapid spread of severe acute respiratory syndrome (SARS), which is caused by coronavirus type 2 (SARS-CoV-2). Accordingly, the WHO introduced the term «coronavirus disease 2019» (COVID-19). Therefore, the issue of studying the pathogenesis and diagnostics of COVID-19 has become relevant to prevent its spread and reduce the likelihood of re-infection of the population. Among the main complications caused by COVID-19 coronavirus infection are not only viral pneumonia, but also pathologies of the cardiovascular system. Therefore, the role of biology and biochemistry studies is increasing, which provide the opportunity to reflect the dynamics of clinical and laboratory indicators of the functional state of the heart and blood in patients with COVID-19 and are of a prognostic nature. The issue of timely diagnosis and protection from the effects of the COVID-19 coronavirus infection of student youth, who are the social, production, intellectual and reproductive potential of modern Ukraine, which, under martial law, is most affected by the demographic crisis and the outflow of young people abroad, is becoming particularly relevant. Accordingly, the value of preserving the health of our country's youth and the study of morpho-functional features and biochemical indicators in relation to risk factors that arise as a result of the spread of the COVID-19 coronavirus infection is increasing.

However, in the face of constant outbreaks of COVID-19, the issue of early diagnosis of coronavirus infection, self-monitoring of health among young people, and prevention of coronavirus infection is becoming increasingly acute.

The study of the effects of COVID-19 coronavirus infection on the human body remains relevant in 2025 for a number of key reasons:

1. Evolution of the virus – the SARS-CoV-2 virus is constantly mutating and new variants and subvariants appear (for example, NB.1.8.1, LP.8.1, XFG, XEC, JN.1 and

others), some of which may be more contagious, cause a more severe course of the disease or be less sensitive to available vaccines and drugs, in 2025 the WHO is tracking several such variants.

2. Continued circulation of the virus – according to statistics, in 2025 there is an increase in SARS-CoV-2 activity in some regions, and test positivity rates are reaching levels not seen since July 2024.

3. The existence of post-COVID syndrome (Long COVID) – a significant number of people who have recovered from COVID-19 continue to suffer from long-term symptoms, including fatigue, headache, breathing problems, cognitive impairment, etc.

4. Development and adaptation of vaccines and treatments – as the virus evolves, vaccines need to be constantly adapted to remain effective against new variants, and accordingly, research into new antiviral drugs and other treatments continues to effectively combat the infection and its complications.

5. Understanding long-term consequences and immunity - the study of the effects of COVID-19 on the human body in the long term, the formation of immunity (natural and vaccine-induced), and its resistance to new variants of coronavirus infection continues.

Thus, studying COVID-19 remains critically important for protecting public health, adapting medical strategies, and minimizing the long-term consequences of this infection.

The dissertation work found that to identify the impact of COVID-19 coronavirus infection on the cardiovascular system of patients and determine their functional state of the heart and blood, differential diagnostic methods are used mainly in a comprehensive manner, which allows predicting the body's immune response to the SARS-CoV-2 virus based on the analysis of the dynamics of clinical and laboratory indicators, among which the most informative are the levels: leukocytes (WBC), lymphocytes (LYM), monocytes (MON), granulocytes (GRA), erythrocytes (RBC), hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin (MCHC), red cell heterogeneity (RDW), mean platelet volume (MPV), platelet count (PCT), absolute platelet count (PLT), platelet distribution width (PDW).

It is substantiated that the use of modern equipment with built-in analyzers provides opportunities for automatic calculation of hematological indicators with high accuracy

based on the differentiation method, comparison with reference values, which allows predicting the dynamics of the development of the disease and the corresponding immune response of the body to the SARS-CoV-2 virus.

It has been established that predicting the dynamics of COVID-19 disease, according to the protocol «Provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)», requires taking into account that with the same diagnosis, the initial conditions under which treatment occurs, and the immune response to the SARS-CoV-2 virus are different according to the analysis of «typical immune response», «atypical immune responses» based on generalized hematological indicators.

It has been proven that it is necessary to take into account a number of features to predict possible complications of the course of the disease, their biochemical and physiological justifications for both the vast majority of patients and members of conditional «risk groups» - the probability of development: leukocytosis, lymphopenia, monocytosis, neutrophilosis, microcytosis («typical immune response»); leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, microcytosis («first atypical immune response»); microcytosis («second atypical immune response»); lymphopenia, monocytopenia, neutrophilosis, microcytosis («third atypical immune response»).

It was found that the use of the method of hematological histograms (leukocyte, erythrocyte, platelet) will provide an opportunity not only to analyze the results obtained, but also to visualize the dynamics of hematological indicators during treatment, to predict the course of the disease and the subsequent recovery of the body.

Based on the analysis of the dynamics of hematological indicators of the blood condition of the leukocyte, erythrocyte and platelet series, taking into account the corresponding histograms, it was established that in patients with COVID-19 there is a high probability of:

- development for the «typical immune response» of leukocytosis, lymphopenia, monocytosis, neutrophilosis, microcytosis; manifestation of the immune response - maximum activation at all stages of the disease of innate anti-infective defense, mainly cellular mechanisms: destruction of the SARS-CoV-2 virus by granulocytes (GRA) and

large phagocytic cells - monocytes (MON); minimal adaptive immune response due to low levels of lymphocytes throughout the entire period of the disease;

- development of «first atypical immune response» of leukopenia, neutropenia (neutrophil granulocyte), thrombocytopenia in the early stages of the disease; lack of active protection of the body by granulocytes, weak adaptive immune response of lymphocytes (LYM) and innate immune response of monocytes (MON), suppression of hematopoiesis in the bone marrow, which causes a decrease in the primary formation of platelets (at the beginning of the disease); increased role of granulocytes in the immune response to the virus and the adaptive immune response (at the stage of disease development);

- development of microcytosis for the «second atypical immune response», since anisocytosis of erythrocytes is observed at all stages of the disease; increased role of granulocytes in the immune response to the virus and the adaptive immune response (at the beginning of the disease);

- reduction of the adaptive immune response compared to the action of the first line of defense and activation of the innate immune response (at the stage of disease development); increase in the adaptive immune response due to the activation of T-lymphocytes and B-lymphocytes, which participate in the formation of immune memory (during the peak of the disease);

- development for the «third atypical immune response» of microcytosis; weak adaptive and innate immune response to the action of the SARS-CoV-2 virus during the disease; dominance in the first three stages of the disease of the first line of defense of the body against coronavirus infection (neutrophil granulocyte).

Changes in biochemical blood parameters under the influence of COVID-19 at different stages of the disease were substantiated, which allowed us to confirm the assumptions:

- for the «typical immune response» that during COVID-19 favorable conditions are created for platelet aggregation; to determine the causes of dehydration of the patient's body at different stages of the disease and the development of the inflammatory process; to substantiate the presence of pneumonia in the vast majority of members of the study group, the occurrence of microcytosis, anisocytosis as one of the causes of microthrombus

formation – an increase in the level of C-reactive protein compared to the norm at all stages of the disease except the recovery stage;

- for the «first atypical immune response» that during COVID-19 there is thrombocytopenia, and there is a high probability of the formation of large, dense blood clots due to platelet heterogeneity, increased levels of activated partial thromboplastin time and prothrombin time in combination with increased levels of fibrinogen and decreased leukocyte concentration;

- detect a minimal adaptive immune response, accompanied by a decrease in albumin and glucose levels in the early stages of the disease; high probability of liver complications due to a simultaneous increase in alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, C-reactive protein and bilirubin;

- the cause of erythrocyte heterogeneity – increased levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and C-reactive protein; to establish the absence of dehydration and the risk of heart rhythm disturbances in patients; to identify the presence of pneumonia in the vast majority of patients in the selected study group;

- for the «second atypical immune response» about the increase in the adaptive immune response at the stage of the onset of the disease and during its peak; absence of pneumonia; presence of microcytosis, since during the disease the hemoglobin level is below the reference values or close to the lower limit;

- to detect a simultaneous increase in the level of fibrin, fibrinogen, activated recalcification time, approaching the upper limit of the level of activated partial thromboplastin time, and Quick's prothrombin percentage, which indicate a high probability of the manifestation of the «clot-dissolution» syndrome;

- confirm dehydration of the body and a high probability of bradycardia during the peak of the disease, which is due to approaching the upper limit of the level of Sodium, Potassium and Chloride; establish that a sharp increase in aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase during the peak of the disease may indicate damage to the heart muscle;

- for the «third atypical immune response» that in the early stages of COVID-19 the blood clotting system became more active, it is characterized by an imbalance, since there

is a simultaneous increase in the level of fibrin, fibrinogen and an increase in the activated recalcification time; determine the decrease in albumin levels and protein synthesis at the stage of disease development, increased protein breakdown and loss; identify the causes of heart cell damage (inflammation of the heart muscle) - at all stages of the disease, an increase in aspartate aminotransferase levels; to substantiate the probability of the risk of developing complications (pneumonia, thromboembolism) in the absence of timely professional treatment, since at the stage of the disease, a sharp increase in the level of C-reactive protein is observed.

It has been proven that three types of tests (electrocardiogram, hematological, biochemical) do not contradict each other, but mutually confirm the common conclusion regarding the body's immune response to the effects of the SARS-CoV-2 virus:

- for the «typical immune response», patients showed signs of sinus bradycardia, moderate arrhythmia, diffuse myocardial ischemia, and moderate conduction disturbances at the stage of disease development; at the peak of the disease, signs of regular sinus rhythm, normal position of the electrical axis of the heart, and absence of cardiac arrhythmias are shown;

- for the «first atypical immune response» a high probability of risk of microthrombus formation (development of thrombocytopenia), myocarditis, and disruption of electrical impulse conduction in one of the main branches of the cardiac conduction system was found in patients at the stage of disease development; the following is indicated for the peak of the disease: decrease in platelet count (thrombocytopenia); formation of microthrombi; blockage of vessels by microthrombi can cause ischemia or widespread inflammation;

- for the «second atypical immune response», a high probability of bradycardia, myocarditis (inflammation of the heart muscle), and diffuse myocardial damage was found in patients at the stage of disease development; for the peak of the disease – bradycardia, probably myocarditis (a sharp increase in aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase).

Key words: cellular immunity, leukocytes, lymphocytes, platelets, monocytes, cardiovascular diseases, arterial hypertension, inflammation, liver, albumin, urea, blood plasma, peripheral blood mononuclear cells, cytokines, coronavirus infection.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Іваницька Ю. А. Дослідження стану крові людини після дії коронавірусної інфекції COVID-19. *Біологія та екологія*. 2024. № 10(1). С. 119–124.

DOI:<https://doi.org/10.33989/2024.10.1.306049>

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

DOI:<https://doi.org/10.58407/bht.2.24>

3. Іваницька Ю. А. Використання методу лейкоцитарних гістограм для аналізу гематологічних показників крові людини при COVID-19. *Наукові записки. Біологічні науки (Ніжинський державний університет імені М. Гоголя)*. 2024. № 1– 2. С. 42 – 51. DOI:<https://doi.org/10.31654/2786-8478-2024-BN-1-2-42-51>

4. Гайова Л. В., Іваницька Ю. А. Зміни біохімічних показників крові під впливом COVID-19 у пацієнтів з нетиповою відповіддю. *Наукові записки. Біологічні науки (Ніжинський державний університет імені М. Гоголя)*. 2025. № 1(25). С. 43 – 51. DOI:<https://doi.org/10.31654/2786-8478-2025-BN-1-43-51>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Іваницька Ю. А. Показники функціональної активності кардіореспіраторної системи студентів медичного коледжа після їх хвороби на COVID-19. *Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології* : матеріали VI Міжнар. наук. конф., м. Дніпро, 6 – 7 жовт. 2022 р. Дніпро, 2022. С. 129 – 130.

6. Іваницька Ю.А. Особливості застосування автоматичного аналізатору BC-6000 MINDRAY у гематологічних дослідженнях. *Current trends in the development of science, education and society: International scient.-pract. conf.*, м. Тампере, 20 вер. 2023 р. Тампере, 2023. С. 48 – 51.

7. Іваницька Ю. А. Аналіз сучасних напрямків досліджень впливу COVID-19 на серцево-судинну систему людини. *Молодь і сучасні тренди наукової думки* : зб. тез доп. Всеукр. мультидисциплінар. науково-практ. інтернет-конф., м. Ніжин, 01 берез. 2023 р. Ніжин, 2023. С. 9 – 13.

8. Іваницька Ю.А. Фізіологічні особливості функціонального стану серця людини при COVID-19. *Актуальні питання біології та медицини* : зб. наук. праць XVIII Всеукр. наук. конф., м. Лубни, 02 черв. 2023 р, Лубни, 2023. С. 18 – 24.

9. Іваницька Ю.А., Кучменко О.Б. Біологічні маркери стану крові після дії на організм людини коронавірусної інфекції COVID-19. *Крок у науку: дослідження у галузі природничо-математичних дисциплін та методик їх навчання*: зб. тез доп. Всеукр. наук.-практ. конф., м. Чернігів, 07 груд. 2023 р. Чернігів, 2023. С. 34.

10. Іваницька Ю. А., Кучменко О. Б. Біохімічні показники крові людини як маркери динаміки протікання в організмі вірусної інфекції COVID-19. *Актуальні питання біологічної науки: збірник статей*. IX Міжнар. заоч. наук.-практ. конф., м. Ніжин, 12 квіт. 2023 р. Ніжин, 2023. С. 93 – 100.

11. Іваницька Ю. А. Динаміка біохімічних показників стану крові хворих на COVID-19 умовної «першої групи ризику». *Крок у науку: дослідження у галузі природничо-математичних дисциплін та методик їх навчання* : зб. тез доп. Всеукр. науково-практ. конф., м.Чернігів, 20 лист. 2024 р. Чернігів, 2024. С. 47 – 48.

12. Іваницька Ю. А. Значення коагулограм для дослідження гемостазу в осіб, хворих на COVID-19 середнього ступеня тяжкості. *Актуальні питання біології та медицини* : зб. наук. праць. XX Всеукр. наук. конф., м. Лубни 24 трав. 2024 р. Лубни, 2024. С. 81 – 87.

13. Іваницька Ю., Гайдай Д. Метод тромбоцитарних гістограм в аналізі крові осіб, які перехворіли на COVID-19. *Актуальні питання біологічної науки: збірник статей*. X Міжнар. заоч. наук.-практ., м. Ніжин 17 квіт. 2024 р. Ніжин, 2024. С. 102 – 107.

14. Іваницька Ю. А. 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 01 берез. 2024 р. Ніжин, 2024. С. 26–30.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	20
ВСТУП	21
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ДО ВСТУПУ	27
РОЗДІЛ 1. ФІЗІОЛОГО-БІОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ТА КРОВІ ПРИ COVID-19 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	29
1.1. Аналіз сучасних досліджень функціонального стану серця та крові у пацієнтів з COVID-19	29
1.2. Гематологічні та біохімічні показники стану крові людини як маркери наявності в організмі вірусної інфекції	39
1.3. Фізіологічні особливості функціонального стану серця людини при COVID-19.....	50
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	57
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ДО РОЗДІЛУ 1.....	59
РОЗДІЛ 2. УМОВИ ТА МЕТОДИКИ ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	66
2.1. Організація дослідження та загальна характеристика досліджуваної вибірki.....	66
2.2. Методики проведення досліджень.....	68
2.2.1. Гематологічні методи дослідження	68
2.2.2. Біохімічний метод дослідження	80
2.2.3. Метод електрокардіограм	90
2.3. Статистична обробка результатів.....	95
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ДО РОЗДІЛУ 2.....	96
РОЗДІЛ 3. ДИНАМІКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ СТАНУ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ З COVID-19.....	99
3.1. Дослідження стану крові людини на початку захворювання COVID-19	99
3.2. Динаміка клініко-лабораторних гематологічних показників пацієнтів	

з COVID-19.....	121
3.3. Обґрунтування біохімічних та фізіологічних змін клініко- лабораторних показників стану крові під впливом COVID-19.....	152
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	178
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ДО РОЗДІЛУ 3	181
РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З COVID-19	186
4.1. Клініко-лабораторні показники функціонального стану серця у пацієнтів з «типовою імунною відповіддю» на дію коронавірусної інфекції COVID-19.....	186
4.2. Клініко-лабораторні показники функціонального стану серця у пацієнтів з «першою атиповою імунною відповіддю» на дію коронавірусної інфекції COVID-19	191
4.3. Клініко-лабораторні показники функціонального стану серця у пацієнтів з «другою атиповою імунною відповіддю» на дію коронавірусної інфекції COVID-19	195
4.4. Клініко-лабораторні показники функціонального стану серця у пацієнтів з «третьою атиповою імунною відповіддю» на дію коронавірусної інфекції COVID-19	199
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4	202
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ДО РОЗДІЛУ 4	204
РОЗДІЛ 5. УЗАГАЛЬНЕННЯ	205
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ДО РОЗДІЛУ 5	209
ВИСНОВКИ	211
ДОДАТКИ	214

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АлАТ	– аланінамінотрансфераза
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
АПФ2	– ангіотензинперетворювальний фермент-2
АТ	– артеріальний тиск
АЧТЧ	– активований частковий тромбопластиновий час
АЧР	– активований час рекальцифікації
ВПК	– відсоток протромбіну за Квіком
В/М	– верхня межа
ГКС	– гострий коронарний синдром
ГРДС	– гострий респіраторний дистрес-синдром
ДГ	– досліджувана група
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ЗАК	– загальний аналіз крові
ЗБ	– загальний білірубін
ЕКГ	– електрокардіограма
ЕхоКГ	– ехокардіографічне дослідження
ІЛ-6	– інтерлейкін-6
ІФА	– імуноферментний аналіз
КВХ	– коронавірусна хвороба
КГ	– контрольна група
КП	– Комунальне Підприємство
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
МНВ	– міжнародне нормалізоване відношення
Н/М	– нижня межа
ПІ	– протромбіновий індекс
ПКТ	– прокальцитонін
ПТЧ	– протромбіновий час
РНК	– рибонуклеїнова кислота
СРБ	– С-реактивний білок
СРП	– С-реактивний протеїн
ССС	– серцево-судинна система
ТЕД	– трансторакальне ехокардіографічне дослідження
ЦНС	– центральна нервова система
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Актуальність теми дослідження. У березні 2020 року Всесвітньою організацією охорони здоров'я повідомлено про стрімке поширення гострого респіраторного синдрому (SARS), який спричинений коронавірусом типу 2 (SARS-CoV-2). Відповідно ВООЗ був введений термін «коронавірусна хвороба (KBX) 2019» (COVID-19). Тому актуальним постає питання вивчення патогенеза та діагностики COVID-19 для запобігання її поширення та зменшення ймовірності повторного захворювання населення. Серед основних ускладнень COVID-19 є не лише вірусна пневмонія, а й патології серцево-судинної системи (ССС). Тому зростає роль досліджень з біології та біохімії, які надають можливість відобразити динаміку клініко-лабораторних показників функціонального стану серця та крові у пацієнтів з COVID-19 та мають прогностичний характер. Це дозволить підвищити якість діагностики та запобігти несприятливим наслідкам захворювання. Важливого значення для таких досліджень набуває врахування генотипування по HLA, яке переважно вивчено для вірусної пневмонії, але недостатньо досліджено для патологій ССС.

Розв'язання проблеми впливу коронавірусної хвороби COVID-19 на організм людини розглянуто в наукових дослідженнях за такими напрямками: аналіз функціонального стану серця та крові (М.А. Андрейчин [1], Г.А. Павлишин [8] та ін.), вивчення біохімічних показників стану крові людини як маркерів наявності в організмі коронавірусної інфекції (В.В. Горбачова [3], Т.О. Перцева [9], М.І. Чайковська [10] та ін.), дослідження фізіологічних особливостей функціонального стану серця людини при COVID-19 (В.В. Бугерук [2], Ю.В. Городкова [4], В.О. Збітнєва [5] та ін.). Незважаючи на значну кількість досліджень вітчизняних (В.М. Коваленко [6], О.М. Мазур [7] та ін.) та зарубіжних науковців (Р. Colombo [11], J.S. Gottdiener [12], R.S. Vasan [13] та ін.), вірусна інфекція SARS-CoV-2 та вплив коронавірусної хвороби COVID-19 на організм людини, динаміка клініко-лабораторних показників функціонального стану серця та крові у пацієнтів з COVID-19 залишаються ще недостатньо вивченими.

Особливої актуальності набуває питання своєчасної діагностики та захисту від коронавірусної хвороби COVID-19 для студентської молоді, яка є соціальним, виробничим, інтелектуальним та репродуктивним потенціалом сучасної України, яка в умовах воєнного стану найбільше відчуває демографічну кризу та відтік осіб юнацького віку за кордон. Відповідно зростає цінність здоров'язбереження молоді нашої країни та дослідження їх морфо-функціональних особливостей та біохімічних показників у взаємозв'язку із факторами ризику, які виникають як результат поширення коронавірусної хвороби COVID-19. В умовах постійних спалахів захворюваності на COVID-19 все більш гострим постає питання самоконтролю стану здоров'я серед молоді та профілактики захворювання COVID-19.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження було виконане в рамках комплексних науково-дослідних тем кафедри біології Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя «Дослідження біохімічних механізмів біологічної активності фізіологічно-активних сполук. Біохімічні механізми розвитку патологічних станів та дії біологічно активних речовин за цих умов» (реєстраційний номер 0119U100157) (2019–2022 рр.), «Стан функціональних систем в умовах формування адаптаційних реакцій та ефектів біологічно активних сполук за цих умов» (реєстраційний номер 0123U100614) (2023–2027 рр.).

Об'єкт дослідження – функціональний стан серця та крові у пацієнтів з COVID-19.

Предмет дослідження – клініко-лабораторні показники стану серця та крові у пацієнтів з COVID-19.

Мета дослідження – дослідити динаміку клініко-лабораторних показників функціонального стану серця та крові у пацієнтів з COVID-19.

Для досягнення цієї мети були поставлені наступні **завдання**:

1. Дослідити динаміку змін гематологічних показників крові у пацієнтів з COVID-19 на різних етапах захворювання.
2. Виявити динаміку змін біохімічних показників крові у пацієнтів з COVID-19 на різних етапах захворювання.

3. Обґрунтувати динаміку змін функціонального стану серця у пацієнтів з COVID-19 на різних етапах захворювання.

4. Проаналізувати взаємозв'язок результатів гематологічних, біохімічних та електрокардіографічних досліджень у пацієнтів з COVID-19 на різних етапах захворювання.

Методи дослідження: теоретичні (аналіз та систематизація наукових джерел з досліджуваної теми), біохімічні методи (визначення рівня фібрину, фібриногену, АЧР, ПТЧ, АЧТЧ, відсоток протромбіну за Квіком (ВПК), Na, K, Cl, альбуміну, глюкози, АДГ, АСТ, АЛТ, ЗБ, СРБ, ІЛ-6, гемоглобіну), метод клітинного аналізу (застосування проточної цитометрії, лазерного випромінювання та флуоресценції для визначення вмісту лімфоцитів (LYM), моноцитів (MON), нейтрофілів (Neu), еозинофілів (Eos), базофілів (Bas)); метод електрокардіографії (аналіз електрокардіограм пацієнтів на різних етапах захворювання), методи статистичної обробки результатів дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. На основі експериментальних досліджень та їх теоретичного аналізу досліджено динаміку клініко-лабораторних показників функціонального стану серця та крові у пацієнтів з COVID-19.

Продемонстровано, що для виявлення впливу COVID-19 на CCC і прогнозування імунної відповіді організму на дію вірусу SARS-CoV-2 необхідно комплексно аналізувати клініко-лабораторні показники крові (гематологічні та біохімічні), а також результати ЕКГ, що дозволить оцінити динаміку захворювання та враховувати індивідуальні особливості пацієнтів.

Вперше показано, що комплексний аналіз лейкоцитарних, еритроцитарних і тромбоцитарних показників крові та інтерпретація відповідних гематологічних гістограм на різних етапах захворювання COVID-19 дозволяють відображати зміни набутої та вродженої ланки імунної системи під час дії на організм людини вірусу SARS-CoV-2.

Вперше виявлено, що прогноз і перебіг захворювання COVID-19 залежать від індивідуальної імунної відповіді, яку умовно можна класифікувати на «типову» та «атипову»; для «типової імунної відповіді» характерний активний вроджений

імунітет, слабкий адаптивний імунітет, високий ризик тромбоутворення, запалення та наявність пневмонії.

Вперше показано, що «атипові відповіді» можуть проявлятися відсутністю певних імунних реакцій (слабка імунна відповідь, відсутність захисту гранулоцитами), анемією (мікроцитоз), тромбоцитопенією, а також різним ступенем пошкодження органів, таких як печінка, нирки та серцевий м'яз, що може призводити до ускладнень (наприклад, септичний шок).

Вперше обгрунтовано, що динаміка перебігу COVID-19 залежить від типу імунної відповіді організму, що підтверджується комплексним аналізом гематологічних, біохімічних та ЕКГ-показників: «типова імунна відповідь» і «третя атипова імунна відповідь» демонструють позитивну динаміку, оскільки початкові порушення (аритмія, ішемія, низький вольтаж) зникають або зменшуються до піку хвороби, що вказує на ефективне подолання гострої фази та відновлення серцевої діяльності; «перша атипова імунна відповідь» і «друга атипова імунна відповідь» пов'язані з прогресуванням ускладнень.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані в даній роботі результати роблять вагомий внесок у розуміння механізмів імунної відповіді організму на дію вірусу SARS-CoV-2. Результати створюють ґрунтовну теоретичну базу для вирішення наукової задачі розширення можливостей ранньої діагностики захворювання на COVID-19, прогнозування його перебігу та можливих ризиків для організму людини з урахуванням динаміки клініко-лабораторних показників функціонального стану серця та крові у пацієнтів з COVID-19.

Отримані результати впроваджені у навчальний процес при викладанні навчальних курсів «Біохімія», «Мікробіологія з основами вірусології», «Радіобіологія з основами імунології» у Ніжинському державному університеті імені Миколи Гоголя; «Валеологія та основи медичних знань», «Вірусологія», «Імунологія» у Національному університеті «Чернігівський колегіум» імені Т.Г. Шевченка у період 2023-2025 н.р.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Здобувачкою було самостійно здійснено

інформаційний пошук, аналіз та інтерпретацію даних джерел наукової літератури із проблематики дослідження. Разом із науковим керівником було сформульовано мету, ключові завдання та узгоджені методи і методики проведення дослідження. Здобувачкою самостійно здійснено статистичне опрацювання та аналіз одержаних даних, написано усі розділи дисертаційної роботи. Разом із науковим керівником проведено узагальнення основних результатів, обговорено висновки. У працях, опублікованих у співавторстві, дисертантці належать: [4] – аналіз біохімічних показників крові під впливом COVID-19 у пацієнтів з нетиповою відповіддю, статистична обробка результатів; [9] – виявлення біологічних маркерів стану крові після дії на організм людини коронавірусної інфекції COVID-19, їх статистичний аналіз та обґрунтування; [10] – проведення експериментальних досліджень для визначення біохімічних показників крові людини у динаміці протікання в організмі вірусної інфекції COVID-19; [13] – опис застосування методу тромбоцитарних гістограм в аналізі крові осіб, які перехворіли на COVID-19.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні і практичні результати дослідження апробовано на науково-практичних конференціях:

– *міжнародних:* VI Міжнародній науковій конференції «Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології» (Дніпро, 2022); Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку науки, освіти та суспільства» (Тампере, 2023); IX Міжнародній заочній науково-практичній конференції «Актуальні питання біологічної науки» (Ніжин, 2023); X Міжнародній заочній науково-практичній конференції «Актуальні питання біологічної науки» (Ніжин, 2024);

– *всеукраїнських:* Всеукраїнської мультидисциплінарної науково-практичної інтернет-конференції «Молодь і сучасні тренди наукової думки» (Ніжин, 2023); XVIII Всеукраїнської наукової конференції «Актуальні питання біології та медицини» (Лубни, 2023); Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю студентів, аспірантів і молодих учених «Крок у науку: дослідження у галузі природничо-математичних дисциплін та методик їх навчання»

(Чернігів, 2023; Чернігів, 2024); XX Всеукраїнської наукової конференції «Актуальні питання біології та медицини» (Лубни, 2024).

Публікації. Результати дослідження висвітлено у наукових працях, з яких: 4 статті у фахових наукових виданнях України та 10 тез доповідей у збірниках матеріалів наукових Всеукраїнських та Міжнародних конференцій.

Структура та обсяг роботи. Робота складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел, містить 47 рисунків і 26 таблиць. Повний обсяг дисертації становить 234 сторінки, з них основного тексту – 213 сторінок.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ДО ВСТУПУ

1. Андрейчин М. А., Ничик Н. А., Завіднюк Н. Г., Йосик Я. І., Іщук І. С., Івахів О. Л. COVID-19: епідеміологія, клініка, діагностика, лікування та профілактика. *Інфекційні хвороби*. 2020. №2 (100). С. 41– 55.
2. Бугерук В. В., Волошина О. Б., Балашова І. В. Запальне ураження міокарда у хворих на коронавірусну хворобу 2019 (Covid-19). *Запорізький медичний журнал*. Т. 23. № 4. 2021. С. 555 – 565.
3. Горбачова В. В. Клініко-прогностичне значення стану обміну заліза при хронічній серцевій недостатності : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.13. Київ, 2019. 176 с.
4. Городкова Ю. В., Курочкін М. Ю., Давидова А. Г., Подліанова О. І. Клінічні прояви ураження серцево-судинної системи у дітей як наслідок перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) (клінічний випадок). *Запорізький медичний журнал*. Т. 24. № 3. 2022. С. 375 – 380.
5. Збітнєва В. О., Волошина О. Б., Балашова І. В., Дукова О. Р., Лисий І. С. Частота виявлення порушень серцевого ритму в пацієнтів, які перенесли інфекцію Covid-19, за даними добового моніторування електрокардіограми. *Запорізький медичний журнал*. Т. 23. № 6. 2021. С. 759 – 765.
6. Коваленко В. М., Несукай О. Г., Чернюк С. В., Козлюк А. С., Кириченко Р. М. Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики та лікування міокардиту. *Український ревматологічний журнал*. № 85 (3). 2021. С. 67 – 88.
7. Мазур О. М., Мазур Р. В. Порушення ритму у хворих на COVID-19: власний досвід корекції тахіаритмій із використанням селективного β-блокатора есмололу. URL: <http://surl.li/eywbj>. (дата звернення: 01.12.2025).
8. Павлишин Г. А., Панченко О. І. Рівень вітаміну D у дітей з ознаками COVID-19. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2022. № 1. С. 75 – 81.
9. Перцева Т. О., Кіреєва Т. В., Белослудцева К. О. Роль маркерів системного запалення (прокальцитоніну та С-реактивного протеїну) у диференціальній

діагностиці тяжких негоспітальних пневмоній. *Український пульмонологічний журнал*. 2012. № 3. С. 21 – 24.

10. Чайковська М. І. Феритин, запалення та ФРФ-23 при хронічній хворобі нирок. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2. С. 46 – 49.

11. Colombo P. C., Municino A., Brofferio A., et al. Cross-sectional multiplane transesophageal echocardiographic measurements: comparison with standard transthoracic values obtained in the same setting. *Echocardiography*. 2002. Vol. 19. P. 383 – 390.

12. Gottdiener J. S., Bednarz J., Devereux R., et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2004. Vol. 17. P. 1086 – 1119.

13. Vasan R. S., Levy D., Larson M. G., Benjamin E. J. Interpretation of echocardiographic measurements: a call for standardization. *Am Heart. J.* 2000. Vol. 139. P. 412 – 422.

РОЗДІЛ 1. ФІЗІОЛОГО-БІОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ТА КРОВІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Аналіз сучасних досліджень функціонального стану серця та крові у пацієнтів з COVID-19

Коронавірусна інфекція SARS-CoV-2 характеризується високим репродуктивним числом R_0 , що призвело до спалаху у 2019 році гострої респіраторної вірусної інфекції COVID-19 у вигляді легкій і тяжких форм. Під прямий вплив вірусної інфекції підпадають у першу чергу верхні дихальні шляхи легені. У той же час можуть спостерігатися позалегенові ознаки гострого захворювання: можливість проникнення вірусу через шлунково-кишковий тракт (ШКТ), вплив на систему кровообігу та ураження серця та судин. Згідно з дослідженнями авторів [47], вірус COVID-19 використовує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ2) як рецептор для проникнення у клітини органів. Експресія рецептора АПФ2 виявлена в епітелії респіраторних шляхів, альвеолоцитах, альвеолярних макрофагах, ендотелії судин, епітелії ШКТ, клітинах багатьох органів і тканин, включаючи міокард та деякі відділи центральної нервової системи (ЦНС).

Суттєвий внесок у дослідження впливу коронавірусної інфекції на ССС людини та виникнення відповідних патологій належить науковцям, які вивчали зазначену проблему за декількома напрямками. *Перший напрямок*, який ґрунтується на гемостазіологічному методі – визначення маркерів для виявлення дії коронавірусної інфекції: фібриногену, Д-димеру [23; 38]; тромбінового часу, активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), протромбінованого індексу (ПІ), міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), які виміряні на основі коагулограми [9]. *Другий напрямок* ґрунтується на гематологічних дослідженнях: дослідження загального аналізу крові (ЗАК), метод кондуктометрії, та мікроскопії клітин крові (цитологічний метод). *Третій напрямок* бере за основу

імунологічні методи: метод імуноферментного аналізу (ІФА) (визначення імуноглобулінів А, М, G) та метод імунохроматографії (визначення антигена до COVID-19). Так, у дослідженнях авторів [1] ІФА розглядається як специфічний метод діагностики, що використовує основним біоматеріалом сироватку крові з вени. Чутливість якого сягає 90%, що дає змогу виявити антитіла класів IgM і IgG до пандемічного коронавірусу, як свідчення про звільнення організму хворого від збудника. *Четвертий напрямок* бере за основу біохімічні методи для визначення: білкового та вуглеводного обміну, ферментів, лактату у цільній крові, С-реактивного протеїну (СРП) або С-реактивного білка (СРБ), феритину, газів крові (PO₂ , PCO₂) та РН крові. Зазначимо, що переважна більшість сучасних наукових робіт по вивченню COVID-19 спирається на системне використання вказаних методів. Ідея комплексного використання клініко-лабораторних показників для визначення дії коронавірусної інфекції на організм людини відображена у дослідженнях зарубіжних науковців [53; 63].

Так, згідно з дослідженнями авторів [53], серед дієвих показників захворювання пацієнтів на COVID-19 такі:

- рівень лужної фосфатази (ферменту, що бере участь в обміні ліпідів), для якої активність у сироватці крові становить загальну активність ізоферментів, що містяться в печінці та інших органах;
- сироватковий альбумін, загальний білірубін (ЗБ), протромбін.

Автори [27; 45] виділяють як основні лабораторні показники наявності коронавірусної інфекції у ЗАК: прокальцитонін (ПКТ), моноаміноксидаза, міоглобін, мікро-СРБ, протромбіновий час (ПТЧ), альбумін, співвідношення альбуміну та глобуліну, α -L-фукозидаза, сечова кислота, калій, лейкоцити, нейтрофіли, лімфоцити, моноцити, еозинофіли, базофіли, еритроцити, гемоглобін, гематокрит. У своєму дослідженні автори [45] аналізують результати ЗАК для пацієнтів із негоспітальною вірусною пневмонією, викликаною COVID-19, з легким, середньотяжким, тяжким перебігом захворювання на різних його етапах: 1 – 3 день, 4 – 6 день, 7 – 9 день перебігу інфекційного процесу. Науковцями [45] проаналізовані

дані ЗАК для пацієнтів різних вікових груп: 20 – 30 років, 31 – 40 років, 41 – 50 років, 51 – 60 років, старше 60 років.

Згідно з дослідженнями науковців [35] показники стану периферійної крові пацієнтів, що загинули від SARS-CoV-2, обумовленої пневмонією після десятої доби захворювання, відрізняються від даних попереднього строку спостереження: нормалізація вмісту гемоглобіну і збільшення вмісту еритроцитів до верхньої межі (В/М) референтних значень, що може бути обумовлено компенсаторними змінами крові, що спрямовані на покращення киснево-субстратного забезпечення діяльності тканин; спостерігається подальше збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), що пов'язано з нарощенням інтенсивності запальних реакцій. Зберігається тенденція до збільшення лейкоцитозу, в основному за рахунок підвищення вмісту нейтрофілів, в той же час, вміст лімфоцитів знижується до нижньої межі (Н/М) референтних значень. Зміни, які характерні для запальних реакцій, зберігаються, але участь лімфоцитарних елементів погіршується за рахунок виснажливого впливу «цитокінового шторму». Показник НСТ (hematocrit), тобто вміст гематокриту, у нормі для чоловіків та жінок в залежності від віку також відрізняється. В середньому для осіб юнацького віку у жінок він знаходиться в межах 36-42 %; для юнаків він становить 40-48 % [36]. Показник гематокриту широко використовується для оцінки ступеня вираженості анемії, при якій він може знижуватися до 15-25%, а також є орієнтиром для визначення гемодилуції (гідремії) – зменшення кількості еритроцитів у плазмі крові, причиною якої є збільшення плазми крові. Підвищення гематокриту до 55-65% характерно для еритремії (хвороби Вакеза) – збільшення маси еритроцитів з одночасним збільшенням (у 2/3 пацієнтів) кількості лейкоцитів і тромбоцитів. Зниження гематокриту – фактор виявлення анемії. Референтне значення для показника НСТ становить (40-55)%. Зростання середнього об'єму еритроцита (MCV) на фоні зниженого гемоглобіну (HGB) або гематокриту (НСТ) призводить до стану, який називається макроцитарною анемією: в організмі наявні занадто великі еритроцити і недостатня кількість еритроцитів нормального розміру. Макроцитарна анемія не є самостійним захворюванням, а може бути симптомом декількох захворювань. Зменшення середнього об'єму еритроцитів або мікроцитоз призводить

до зменшення кисню в організмі, оскільки еритроцитів занадто мало або вони містять недостатню кількість гемоглобіну. Серед причин зменшення середнього об'єму еритроцита – інфекційні захворювання.

Для різних вікових груп науковцями [45] був також проведений біохімічний аналіз крові, тобто визначений рівень: аланінамінотрансферази (АлАТ або GPT), ферменту печінки, який бере участь в обміні амінокислот; аспартатамінотрансферази (АсАТ, АСТ або GOT), ферменту, що знаходиться в усіх клітинах організму, але переважно у серці та печінці, у меншій кількості – нирках та м'язах; сечовини, креатиніну, глюкози, СРБ. АлАТ (GPT) міститься переважно у клітинах печінки, у меншій кількості у нирках, серці та скелетних м'язах. Ураження печінкової паренхіми сприяє вивільненню АлАТ (GPT) у кров. Підвищена активність АлАТ (GPT) у сироватці крові переважно пов'язана з дисфункцією печінки. Даний ензим є не лише чутливим, але й достатньо чутливим для гепатоцелюлярних захворювань. Тест на АсАТ (GOT) призначається комплексно, разом з АлАТ (GPT), або як складова частина загального аналізу функціонування печінки. Фермент АсАТ (GOT) найбільше продукується клітинами серця і печінки, для діагностики хвороб яких він застосовується найчастіше. Значна кількість АсАТ (GOT) виробляється також нейронами, клітинами м'язової тканини і нирками, незначна – підшлунковою залозою, селезінкою і легеньми. Покази до призначення кардіологом проведення даного аналізу: інфаркт міокарда, стенокардія, міокардит, травми серцевого м'яза, важкі напади стенокардії, хронічна серцева недостатність. Незначне зростання АсАТ (GOT) може бути варіантом норми, занепокоєння викликає лише зростання показника більш, ніж у 1,5-2 рази. Якщо виявлено рівень АСТ, що виріс більш, ніж в 5 разів – вказується помірне підвищення показника, в 10 – середнє, більше, аніж в 10 – важке підвищення рівня АСТ в крові.

Згідно з дослідженнями зарубіжних науковців [63], підвищений рівень АсАТ в сироватці крові не лише ідентифікує пацієнтів з Covid-19, а й прогнозує тривалість їх лікування. Відповідно до ЗАК ними були одержані такі закономірності динаміки коронавірусної інфекції для пацієнтів старше 43-х років: знижений рівень сироваткового альбуміну, підвищення рівня АлАТ та рівня гамма-

глутамілтранспептидази, тобто ферменту, який накопичується у переважній кількості у клітинах нирок, печінки, підшлункової залози та бере участь в обміні амінокислот та синтезі молекул білка. Також автори [63] вказують на те, що підвищення рівня протромбіну та ЗБ, спостерігається з меншою частотою.

Значна кількість наукових праць присвячена дослідженню патологічних особливостей ССС, які спричиняє коронавірусна інфекція: факторів ризику несприятливого протікання та судинних ускладнень при COVID-19 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) [36]; причин утворення тромбозів, появи «антифосфоліпідного синдрому» [21]; фізіологічних наслідків появи мультисистемного запального синдрому, який спричиняє підвищення артеріального тиску (АТ), зміни з боку серця [21; 31]; «синдрому постуральної ортостатичної тахікардії» (POTS), який визначається підвищенням частоти серцевих скорочень (ЧСС) без зміни АТ при переміщенні з горизонтального у вертикальне положення; тяжкого ураження серця, що проявляється у вигляді помітного підвищення рівня тропоніну та серцевої недостатності [6]; гострого міокардиту, переважно лімфоцитарного, незалежно від вікового діапазону (від 17 до 79 років) [31]; збільшення ризиків виникнення кардіоемболічних та гемодинамічних подій – утворення макро- та мікротромбів у судинах, зростання імовірності появи кардіоемболічного інсульту [36]; поява ризиків венозних, артеріальних та мікроциркуляторних тромбозів – «синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання» [43]; появи «синдрому Такоцубо», головною ознакою якого є транзиторна дисфункція лівого шлуночка (гіпокінезія, акінезія, дискінезія) та проявляється порушенням руху його стінок, що виходить за межі кровопостачання однієї коронарної артерії; інколи супроводжується змінами на електрокардіограмі (ЕКГ) у вигляді елевації / депресії сегмента ST та інверсії зубця T [12]; зміни частоти пульсу у тяжких пацієнтів при госпіталізації та сатурації [46].

У наукових дослідженнях приділена значна увага вивченню умов призупинення прогресування захворювання ССС: використання віруснейтралізуючих моноклональних антитіл із плазми крові, що блокують проникнення SARS-CoV-2 у клітини-мішені [35]; вдосконалення індивідуального підходу до лікування –

врахування крім нозології стану резистентності та реактивності організму до вірусної інфекції, стану її загальноадаптивних реакцій, визначення відповідних критеріїв на основі градації лейкоцитарної формули [11]; вибір ефективних антикоагуляційних стратегій для пацієнтів з COVID-19 [43].

Застосування лейкоцитарної формули передбачає ідентифікацію та підрахунок окремих форм лейкоцитів у препараті мазка крові, найчастіше зафарбованого методом MGG (Май-Грюнвальда-Гімзи). Принцип метода MGG ґрунтується на комбінованій дії двох нейтральних барвників: кислотний барвник (еозин) та основний барвник (синій метилен) знаходяться в розчині у метиловому спирті в неактивній формі. При додаванні води відбувається осідання солі (метиленеозинат та метиленазур) та селективне зв'язування з клітинними компонентами. Кислотні клітинні компоненти вибірково фіксують основні барвники – базофіли: дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК), цитоплазма лімфоцитів, рибонуклеїнова кислота (РНК). Основні клітинні компоненти вибірково зв'язують кислотні барвники – ацидофільні або еозинофільні (у випадку гемоглобіну, основного білка, що міститься у кров'яних тільцях та грануляціях еозинофільних гранулоцитів). Компоненти, які фіксують два типи барвників, є нейтрофілами. Серед можливих варіантів результатів: ядра від синього до чорного; червоні кров'яні тільця бежево-рожеві; грануляції еозофільних гранулоцитів помаранчового кольору; грануляції нейтрофільних гранулоцитів жовтого кольору; грануляції базофільних гранулоцитів синьо-чорного кольору; грануляції лімфоцитів бузкового кольору. Для того, щоб зафіксувати присутні у мазку клітини крові, його розміщують горизонтально у контейнер для зафарбовування та налити 15-20 крапель барвника MGG, щоб повністю покрити предметне скло. Чекають 2-3 хвилини, щоб метанол закріпив клітини. Додають стільки нейтральної води, скільки було барвника. Залишають на 2 хвилини та промивають водою предметне скло. Для зафарбовування за методом MGG розчин розводять, помістивши 20 мл нейтральної води з 30 краплями барвника у пробірку. Розчин перемішують, обережно струснувши, бо при змішуванні сила плями максимальна. Змашують предметне скло та залишають його на 20 хвилин, після чого промивають нейтральною водою.

Автоматична диференціація лейкоцитів дозволяє, в залежності від методики вимірювання, поділити лейкоцити на 3 або 5 популяцій. Диференціація лейкоцитів на 5 популяцій можлива шляхом поєднання цитометрії з методами оцінки фізико-хімічних та біохімічних властивостей лейкоцитів. Автоматичні аналізатори не можуть точно ідентифікувати молоді форми лейкоцитів, але виявляють їх наявність та класифікують їх: великі незрілі клітини, великі незабарвлені клітини, незрілі гранулоцити. Експертні системи, вбудовані в аналізатори, вказують на кількісні та якісні патології, які можуть бути похідними вимірюваних первинно або вторинно показників. Оскільки використання лейкоцитарної формули для проведення необхідних обчислень без автоматизованих систем є трудомістким процесом, то застосування сучасного обладнання із вбудованими аналізаторами (BC-6000 MINDRAY, Sysmex SP-10 тощо) надає можливість автоматично розрахувати лейкоцити із високою точністю на основі методу диференціювання (застосування проточної лазерної цитометрії з люмінісцентним фарбуванням).

Також науковцями досліджені фізіологічні та біохімічні стани: на першій стадії (на початку розвитку хвороби) із відповідними станами для здорового функціонування організму [34]; під час «стресіндукованої кардіоміопатії» при COVID-19, спричиненої значним вірусним навантаженням з наступним проникненням вірусних частинок через рецептори АПФ2, що експресується в міоцитах та ендотелії судин [12]; для різного віку пацієнтів із супутніми патологіями [41].

У переважній більшості досліджень впливу коронавірусної інфекції COVID-19 на ССС враховані такі супутні захворювання у пацієнтів: гіпертонія, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, печінки [46]. У дослідженнях закордонних авторів [57] також акцентується увага на кардіометаболічних захворюваннях, включаючи серцеву недостатність, ожиріння, у поєднанні «цукровий діабет та гіпертонія», «цукровий діабет та ожиріння», «цукровий діабет, гіпертонія, ожиріння», «цукровий діабет, гіпертонія, ожиріння, серцева недостатність», які пов'язані із зниженням вродженої та адаптивної імунної відповіді.

Зазначимо, що сучасні наукові роботи присвячені також вивченню функціонального стану серця під дією коронавірусної інфекції COVID-19. Так, згідно з дослідженнями Красної А.А. [18], вірус SARS-CoV-2 проникає у клітини та прикріплюється до білка АПФ2. Вірус спричиняє пошкодження міокарда, що призводить до зменшення кровопостачання серця, ішемії або порушення провідності. Запальні процеси в міокарді, які спричиняє COVID-19, впливають на електричну стабільність серця. Відповідно після одужання пацієнти часто скаржаться на часту втомлюваність та погане самопочуття після фізичного навантаження. Автор [18] вказує на те, що робота серця безпосередньо пов'язана з функціонуванням легень: при порушеннях дихання кров недостатньо насичується киснем, що спричиняє надмірне напруження серцевого м'яза. Одним із ускладнень, яке спричиняє COVID-19, є цитокіновий шторм, що призводить до блискавичного міокардиту та гострої серцевої недостатності.

У дослідженнях зарубіжних авторів [55] проведений порівняльний аналіз вразливості до вірусної інфекції COVID-19 різних органів, згідно з яким встановлено, що експресія вірусу у серці вища, ніж у кишківнику та нирках, але вища, ніж у легенях, які є основним органом-мішенню для цього вірусу, що вказує на потенційну сприйнятливості серця до інфекції. Для того, щоб з'ясувати механізм пошкодження міокарда, авторами [55] проведений аналіз міжклітинної взаємодії та розрахована загальна кількість взаємодій з кожним типом клітин, що секретують рецептори.

Згідно з інформаційним бюлетнем «Актуальні рекомендації для кардіологів у зв'язку із пандемією COVID-19: серцево-судинні захворювання та коронавірусна інфекція COVID-19» [15] у пацієнтів може спостерігатися підвищення рівня кардіоспецифічних тропонінів, що не є проявом гострого коронарного синдрому (ГКС); наявна пряма кардіотоксична дія вірусу на міокард або ушкодження м'яза серця внаслідок системної дії на органи на тлі активації септичного процесу. У пацієнтів, які інфіковані на SARS-CoV-2, можуть реєструватися порушення ритму серця, особливо при наявності серцево-судинних захворювань або аритмії. Тому, згідно з зазначеним вище документом [15], пацієнтам слід проводити реєстрацію ЕКГ та аналіз тривалості інтервалу QTc, електричної систоли серця, який відображає суму

процесів деполяризації міокарда шлуночків (електричного збудження зі зміною заряду клітин) та реполяризації (відновлення електричного заряду). За результатами досліджень авторів [17], одним із дієвих способів діагностики функціонування стану серця у пацієнтів з COVID-19 є трансторакальне ехокардіографічне дослідження (ТЕД), яке дозволяє визначити тиск у нижніх та верхніх камерах серця, аорті, легеневій артерії; скоротливу здатність серця; товщину і збереження структури стінок м'яза; обсяг кровообігу; наявність запалення серцевого м'яза; розміри, скоротність нижніх серцевих камер, порожнин передсердь та ін. Зазначимо, що авторами [17] був проведений аналіз даних, одержаних на основі ТЕД для пацієнтів похилого віку, які одночасно є пацієнтами кардіохірургічного та Covid-відділень.

У дослідженнях закордонних авторів [56] узагальнені показники міокардиту, який спричинив Covid-19, для всіх вікових груп для чоловіків та жінок, які були попередньо провакциновані. Одержані результати проаналізовані ними відповідно до розподілу за віком, типу вакцину, першої або другої дози вакцинації: для осіб, вік яких складає менше 50 років, імовірність виникнення міокардиту у жінок значна менша, ніж у чоловіків. Міокардит визначений авторами [56] як один із постковідних синдромів, який може спостерігатися, навіть, після вакцинації першою або другою дозою проти COVID-19. Дослідженню впливу вакцинації від коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 на організм людини присвячені також дослідження закордонних науковців [58], які вивчали конкурентноспроможність терапевтичних варіантів різних типів вакцин та їх перехресну резистентність проти інших захворювань (краснуха, кір та ін.). Авторами [58] на основі проведеного ними аналізу встановлено, що вакцини та противірусні препарати, націлені на людські коронавіруси, повинні бути розроблені так, щоб їх можна було використовувати як проти поточних, так і майбутніх епідемій. У дослідженнях закордонних науковців [59] також розкривається питання ймовірності появи у пацієнтів віком 47 – 64 роки тромбоемболічних ускладнень через 3 місяці після вакцинації від коронавірусної інфекції SARS-CoV-2, що супроводжувалося ГКС. На основі ангіографії ними проаналізовані ознаки ймовірної появи коронарного тромбу, нестабільної стенокардії. Авторами [59] вказано на поодинокі випадки появи через 5 – 10 днів після вакцинації

тромбоцитопенії, яка є одним із симптомів багатьох хвороб та характеризується зменшенням кількості тромбоцитів, що обумовлено, на думку дослідників, дією аденовірусних векторних вакцин.

Тромбоцитоз є передумовою виникнення тромбозу. Низький рівень тромбоцитів (тромбоцитопенія) може свідчити про повільне вироблення тромбоцитів або про їх швидке руйнування. Тромбоцитопенія є також причиною спонтанної кровотечі у внутрішніх органах людини. Природне зменшення рівня тромбоцитів спостерігається ввечері або навесні. Для жінок однією з причин зменшення рівня тромбоцитів є вагітність або менструація. Блокування синтезу тромбоцитів відбувається під час вірусних інфекцій. Причиною зменшення рівня тромбоцитів можуть бути захворювання інфекційного характеру. Визначення рівня тромбоцитів виявляють у ЗАК при наявності будь-яких запальних процесів, при порушеннях роботи імунної та ССС. На важливу роль тромбоцитів у підтримці гемостазу під час COVID-19 вказано у сучасних дослідженнях [40], згідно з якими зазначену функцію реалізує агрегаційна активність тромбоцитів, яка викликається різними за хімічною природою агоністами, тобто ендогенними речовинами, що взаємодіють із рецепторами та ініціюють фізіологічні характеристики відгуку рецептора, запускаючи ланцюг внутрішньоклітинних біохімічних процесів в організмі. Агрегація супроводжується зміною морфології клітин та їх кількості у місці пошкодження судинної стінки. Ступінь агрегації тромбоцитів і реакції вивільнення вмісту гранул в позаклітинне середовище залежить від природи індуктора агрегації [40].

Таким чином, проведений нами аналіз сучасних досліджень вітчизняних та зарубіжних науковців щодо функціонального стану серця та крові у пацієнтів з COVID-19, дозволив зробити такі висновки:

1. Комплексне використання зазначених вище методів дослідження надає можливість для пацієнтів з COVID-19 не лише встановити взаємозв'язок між різними клініко-лабораторними показниками (молекулярно-біологічними, імунологічними, гематологічними та ін.), а й виявити певні закономірності та прослідкувати характерну для них динаміку.

2. Результати, одержані науковцями, спрямовані на покращення диференціальної діагностики впливу коронавірусної інфекції COVID-19 на ССС, однак не враховують у своїх дослідженнях більш вузький віковий діапазон – юнацький вік (17 – 24 роки), у який відбувається становлення молодого організму, закладається соціальний, виробничий, інтелектуальний та репродуктивний потенціал, що потребує від молоді збереження та зміцнення їх здоров'я.

1.2. Гематологічні та біохімічні показники стану крові людини як маркери наявності в організмі вірусної інфекції

Для вивчення функціонування кровоносної системи людини використовується система біохімічних показників. Ряд з них одержують завдяки сироватці венозної крові: Д-димер, інтерлейкін-6 (ІЛ-6) або попередня назва Інтерферон- β 2, ПКТ, ПТЧ, СРП, феритин та ін. Переважна більшість заліза (близько 70%) в організмі людини входить до складу гемоглобіну та бере участь у живленні киснем органів та тканин. Незначна кількість заліза знаходиться у зв'язаному із білком трансфериновому виді, який переносить залізо від кишківника (де залізо всмоктується) до печінки або косного мозку, де зберігається або входить до складу білків або деяких ферментів. Інша частина заліза зберігається у складі двох білків – феритину та гемосидерину, які переважно знаходяться у печінці, і в меншій кількості у м'язах, косному мозку, селезінці.

Феритин – білок, що містить залізо та відповідає за засвоєння заліза організмом. У феритині відкладається запас заліза для всього організму. За результатами досліджень М.І. Чайковської [48], сироватковий феритин є показником дефіциту заліза в організмі людини та залізодефіцитної анемії. При запальних процесах збільшується синтез феритину та зменшується кількість доступного заліза. На механізм регулювання рівня феритину здійснює значний вплив синтез гепсидину, пептидного гормону, який є універсальним гуморальним регулятором концентрації заліза в плазмі крові. Гепсидин сповільнює експорт заліза з макрофагів, ентероцитів та гепатоцитів.

Залізо в організмі людини має два стани окислення, оскільки має можливість віддавати електрони в формі двовалентного заліза та приймати їх у формі трьохвалентного заліза. Вивчаючи метаболізм заліза, В.В. Горбачова [7] вказує на те, що саме завдяки вказаній особливості залізо стає корисним компонентом цитохромів та кисневмісних зв'язуючих молекул гемоглобіну та міоглобіну, але може спричинити утворення вільних радикалів, що призведе до його потенційної токсичності. З цих причин залізо зв'язано з білками, що обумовлює розчинність крові. У кров'яному руслі двовалентне залізо зв'язується з апоферитином – білком у вигляді комплексної сполуки гідроокису заліза та фосфорної кислоти, що спричиняє вивільнення трансферину – білка плазми крові, основного переносника заліза до усіх клітин та тканин організму, у тому числі серцевих м'язів. Тривалість життя трансферину становить вісім діб. Його концентрація в організмі прямо пропорційна до кількості заліза.

Феритин міститься в м'язах, печінці, селезінці, кістковому мозку, ретикулоцитах (клітинах-попередниках еритроцитів), сироватці крові і є формою резерву заліза в організмі людини. Одна молекула феритину може пов'язувати до 4000 атомів заліза. При нестачі в організмі заліза починає використовуватися феритиновий запас, завдяки чому рівень заліза в крові залишається відносно постійним. У нормі рівень феритину залежить від віку та статі людини. У межах обраного нами дослідження для дорослих чоловіків він становить 20 – 300 нг/мл, у жінок він знаходиться у межах 20 – 120 нг/мл. Відповідно, відхилення від норми вказаних параметрів свідчать про наявність в організмі людини запальних процесів. Згідно з дослідженнями Костенко Л. Ю. [22], під час дії на організм людини коронавірусної інфекції COVID-19 спостерігається підвищення рівня феритину. Тому, на думку автора [22], доцільно вивчати не лише показники феритину, а всієї еритроцитарної ланки: визначати рівень гематокриту, гемоглобіну, кількість еритроцитів, середній об'єм еритроциту (MCV), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH), середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті (MCHC), ширину розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW-CV). Відповідно під час аналізу результатів, одержаних автором [22] для дітей, пацієнтів із на коронавірусною інфекцією COVID-19, було встановлено

наступні кореляційні зв'язки: прямий кореляційний зв'язок між феритином та середнім об'ємом еритроцитів (MCV), між феритином та середнім вмістом гемоглобіну в еритроциті (MCH); зворотний кореляційний зв'язок між феритином та шириною розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW-CV). Вказані взаємозв'язки дозволяють виявити причини виникнення захворювання та простежити його динаміку.

Іншою формою зберігання заліза є гемосидерин – пігмент, який накопичується в крові внаслідок розпаду еритроцитів. Він не розчиняється у водних розчинах, зберігається у лізосомах, але має не менше клінічне значення. У гемосидерині накопичується набагато більше заліза, ніж у феритині. При надлишковому накопиченні гемосидерину може виникнути захворювання гемосидероз. Виділяють дві причини його виникнення: 1) екзогенні (вплив зовнішніх факторів на організм) – переохолодження організму, запальні хвороби інфекційного походження; 2) ендогенні (вплив внутрішніх факторів) – порушення внутрішнього середовища організму. Виникнення загального гемосидерозу може проявлятися на фоні будь-якої системної патології.

Важливим показником стану крові є ПКТ, який є поліпептидом, який складається із 116 амінокислот, і неактивним попередником гормону кальцитоніну, що виробляється при запальному процесі в організмі людини. За звичайних умов ПКТ розщеплюється на 3 молекули: кальцитонін (32 амінокислотних залишки), катакальцин (21 амінокислотний залишок), М-кінцевий пептид (57 амінокислотних залишків). ПКТ переважно перетворюється у кальцитонін та міститься у незначній концентрації у кровотоці. Тому у плазмі здорової людини визначають лише його слідові концентрації. У здорової людини ПКТ міститься переважно у С-клітинах щитоподібної залози. У людини виявлено 4 кальцитонінові гени: CALC-I, CALC-II, CALC-III, CALC-IV. Однак лише ген CALC-I спричиняє утворення кальцитоніну. Кальцитонін має короткий період піврозпаду у плазмі крові (приблизно до 10 хвилин). Період піврозпаду ПКТ становить від 25 до 30 годин. У нормі концентрація ПКТ у плазмі крові для чоловіків та жінок менше за 0,1 нг/мл, мінімальна межа становить 0,1 нг/мл і вище. Згідно з дослідженнями авторів [39] при бактеріальних

інфекціях, що не мають системних проявів, спостерігається незначне підвищення ПКТ: в межах від 0,3 нг/мл до 1,5 нг/мл. Діапазон результатів від 0,5 нг/мл до 2,0 нг/мл відповідає «сірій зоні», коли про системне бактеріальне запалення неможливо стверджувати з високою ймовірністю.

Зазначимо, що біохімічні маркери дозволяють з високою точністю діагностувати певні патологічні зміни в організмі та доповнюють клінічні дослідження. Під час розвитку інфекції нерозщеплена молекула ПКТ потрапляє в кров'яне русло. Відповідно концентрація ПКТ у плазмі крові збільшується, але рівень кальцитоніну залишається незмінним, тобто збільшення рівня ПКТ під час інфекційних процесів не спричиняє збільшення активності кальцитоніну в плазмі крові. Бактеріальні тіла та ендотоксини стимулюють вихід ПКТ у кровотік. При бактеріальних інфекціях виникнення ендотоксинів спричиняє збільшення синтезу ПКТ не тільки у щитовидній залозі, а й у лейкоцитах, моноцитах, у клітинах легень, кишківника, печінки. При запальному процесі, який спричинила бактеріальна або грибкова інфекція, концентрація ПКТ збільшується протягом 6 – 12 годин. При важких інфекційних захворюваннях його значення може сягати 100 нг/мл, а в окремих випадках 1000 нг/мл. Вимірювання концентрації ПКТ дозволяє відрізнити тяжку бактеріальну інфекцію від вірусної інфекції та від неінфекційного запалення. У пацієнтів із тяжкими бактеріальними інфекціями значення ПКТ перевищує 0,5 нг/мл. При нетяжких позалікарняних пневмоніях значення ПКТ знаходиться у межах від 0,18 – 0,33 нг/мл. Динаміка концентрації ПКТ, як зазначають автори [29], залежить від стану імунної системи людини, локалізації та масштабу запального процесу. ПКТ відрізняється від інших маркерів високою стабільністю *in vitro* та *in vivo*, широким діапазоном концентрацій та специфічністю. Згідно з дослідженнями авторів [29], необхідно враховувати, що концентрація ПКТ зростає під час бактеріальної інфекції та відображає її рівень. Тому діагностичне значення має саме динаміка одержаних результатів. Зростання концентрації ПКТ не спостерігається при грибковій інфекції. При вірусній інфекції його рівень також не підвищується, що є основним маркером під час діагностики виду запалення та обґрунтуванням недоцільності застосування антибактеріальної терапії.

За результатами досліджень авторів [24] важливим маркером, який визначає стан крові, є СРП – білок, що міститься в сироватці крові у невеликій кількості та швидко реагує на запальні процеси. СРП активує систему комплементу, блокує продукцію медіаторів запалення, оскільки зв'язує фосфоліпіди мембран; регулює функції імунокомпетентних клітин. При запальних процесах СРП може активувати систему комплементу, стимулювати захоплення ліпопротеїнів низької щільності макрофагами та збільшувати запалення. Згідно з дослідженнями закордонних науковців [61], розвитку серцево-судинних подій відповідають такі рівні СРП: низький ≤ 1 мг/л; помірний (1 – 3 мг/л); високий ≥ 3 мг/л. При хронічних обструктивних захворюваннях легень показники СРП характеризуються значними розмахами, які пов'язані із взаємодією різних рецепторів на плазматичній мембрані лімфоцитів та цитокінів, що визначають різні етапи запального процесу, регулюючою роллю генів. Значення 7,1 мг/л – 50 мг/л відповідають середній інтенсивності запального процесу. Такий діапазон відповідає аутоімунним, ревматичним, шкіряним захворюванням. Перевищення значення 50 мг/л для СРП спостерігається при важкому перебігу запальних та аутоімунних захворюваннях. У нормі показники СРП становить 3 мг/л та не перевищують 10 мг/л, не залежать від статі та віку. У здорової людини в сироватці крові він відсутній, тобто є слідовим білком. СРП пов'язаний у комплекс із молекулами фосфатидилхоліну на поверхні багатьох бактерій, бере участь у взаємодії Т- і В-лімфоцитів. Синтезується переважно в гепатоцитах. Складається з п'яти однакових поліпептидних ланцюгів. СРП миттєво реагує на ушкодження тканин, стимулює захисні реакції організму та активізує його імунітет, тому часто має назву білка «гострої фази». СРП синтезується переважно в печінці та може спостерігатися у таких біологічних рідинах, як плевральна, перитонеальна, перикардіальна, синовіальна. Після виникнення запального процесу він може з'явитися у крові людини через 18 – 24 години. Його концентрація стає тим вища, чим активніше інфекційне або аутоімунне запалення. Зазначимо, що одночасне визначення у плазмі крові показників СРП та ПКТ дозволяє визначити характер запального процесу та провести вчасний моніторинг ефективності лікування. Показник рівня СРП у плазмі крові дуже важливий при міокардиті – запальному

ураженні міокарду, обумовленому безпосереднім або опосередкованим впливом інфекції через імунні механізми, що виникає при алергійних, аутоімунних захворюваннях. СРП бере активну участь у метаболізмі заліза: під дією прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α) та СРП відбувається надлишкове вироблення гепсидину печінкою, що ускладнює вихід заліза з клітин та перерозподілу з кісткового мозку у макрофаги. Порушується використання заліза еритроїдними клітинами та утворення гемоглобіну [49].

Під час запальних процесів одним із маркерів захворювання є ШОЕ. Однак у відповідь на запальний процес зміни рівня СРП починаються набагато раніше, ніж зміни ШОЕ. При успішному лікуванні запалення зміни рівня СРП також відбуваються швидше, ніж ШОЕ. Тому маркер СРП найчастіше використовують на етапі початкової діагностики, у процесі лікування, під час одужання. Зазначимо, що збільшенню рівня СРП можуть сприяти такі чинники як паління та зайва вага. На кількість СРП в організмі людини також впливають гормони: зміна гормонального фону під час вагітності; гормональний дисбаланс; ендокринні захворювання (цукровий діабет); прийом гормональних препаратів (естрогенів та гормональних контрацептивів).

Згідно з дослідженнями О.В. Кучер [25] не менш важливим маркером, який визначає стан крові, є *Д-димер* – білковий фрагмент, який утворюється при розчиненні кров'яного згустку внаслідок згортання крові. Різде збільшення його концентрації свідчить про порушення процесу згортання крові та збільшення ймовірності тромбоутворення. Д-димер є продуктом розпаду білка фібрину, що входить до складу тромбу і демонструє наявність мікростгустків у крові. Д-димер є структурною одиницею найменшого розміру при розщепленні плазміном молекули фібрину. Називається «димером», тому що містить два з'єднані D фрагменти білка фібриногену. Його концентрація у сироватці крові пропорційна активності фібринолізу та кількості лізованого фібрину. Д-димер можна віднести як до маркерів активації системи згортання крові та фібриноутворення, так і до маркерів активації фібринолізу. Період напівжиття Д-димеру становить близько 8 год. Співвідношення утворення маси та концентрації крові (або плазми) забезпечується через нирки і

ретикулоендотеліальну систему. Відповідно D-димер демонструє результат роботи одразу двох процесів (тромбоутворення та фібринолізу), між якими має бути рівновага. У нормі його вміст складає до 0,5 мкг/мл як для чоловіків, так і для жінок. D-димер швидко розпадається, тому дослідження проводять протягом 6-ти годин з моменту забору крові. На результати може впливати паління, малорухомість людини або іммобілізація, тривалий прийом естрогенних препаратів. D-димер не є специфічним показником венозної тромбоемболії. Його зростання супроводжує також такі стани: інфекційні захворювання, запалення, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), серцева недостатність та ін. При вірусній інфекції його концентрація перевищує норму 250 нг/мл. Згідно з дослідженнями О.В. Кучер [25], високий вміст D-димеру часто пов'язаний із зростанням рівня СРП, що вказує на взаємодію між запаленням та коагуляцією. Автор [25] зазначає, що Міжнародне товариство тромбозу і гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH, 2020) та робоча група Комітету з тромбозу і гемостазу Французького товариства гематологів (Groupe Francais d'Etude de l'Hemostase et de la Thrombose, GFHT, 2020) для пацієнтів із коронавірусною інфекцією COVID-19 одним із перших маркерів рекомендують обирати D-димер, оскільки його зростання у 3 – 4 рази свідчить про складний перебіг захворювання. За результатами досліджень авторів [33], підвищений рівень D-димерів асоціюється з підвищеним віком пацієнтів, зниженням швидкості клубочкової фільтрації та рівня альбуміну крові, підвищеною добовою екскрецією протеїну та тенденцією до розвитку тромбоемболічних ускладнень.

Для доповнення інформації, яку може надати тест на D-димер, використовують коагулограму – комплексний аналіз крові для оцінки гемостазу. Коагулограма має такі складові: ПТЧ, ПІ, МНВ, загальний фібриноген, АЧТЧ тощо. ПТЧ визначає інтервал формування тромбінового згустку після додавання тромбопластин-кальцієвої суміші. Він дозволяє оцінити стан зовнішнього шляху згортання крові, пов'язані переважно з дефіцитом або дефектом фібриногену та протромбіну. Зростання показників ПТЧ вказує на схильність до гіпокоагуляції в залежності від різних факторів, але переважно відображає стан печінки. У нормі ПТЧ складає 11 –

14 секунд. Він характеризує кінцевий час процесу згортання – перетворення фібриногену в фібрин.

ПІ – відношення часу згортання контрольної плазми до часу згортання досліджуваної плазми, виражене у відсотках. У нормі він складає 80 – 105%. Чим більше час ПТЧ, тим нижче ПІ, що буде свідчити про гіпокоагуляції.

МНВ – це стандарт визначення ПІ, який не залежить від способу визначення ПТЧ та чутливості реагентів, які застосовуються для визначення даного показника в лабораторії, і базується на порівнянні показників ПІ індексу досліджуваної крові із показниками зсідання крові стандартизованих лабораторних тест-систем [19].

Згідно з дослідженнями автора [51], інформативним маркером, який визначає стан крові, також є ІЛ-6. Це білок, що бере участь у запальному процесі та викликає синтез білків гострої фази. Проявляє активність щодо β -клітин і Т-клітин, гемопоетичних стовбурових клітин та клітин мозку. Синтезується у відповідь на вплив активованими моноцитами, макрофагами, фібробластами, ендотеліальними клітинами в різних органах і системах. Є маркером сильних системних запалень. Перші молекули ІЛ-6 з'являються через кілька годин після контакту клітин-мішеней із антигеном. Біологічна роль ІЛ-6 складається із таких ефектів: запальний, імунологічний, кровотворний, міжсистемний. Визначення рівня ІЛ-6 використовують як маркер «цитокінового шторму» (або «синдром вивільнення цитокінів») під час лікування коронавірусної інфекції COVID-19.

Цитокіновий шторм – це надлишкове утворення цитокінів, яке може призвести до запалення легень. Цитокіни, зокрема багатофункціональний цитокін ІЛ-6, відіграють важливу роль в регуляції імунної відповіді на запалення. При цитокіновому штормі імунна система активно реагує на вторгнення вірусу, провокуючи запальні процеси не тільки в легенях, а й у печінці, нирках. Згідно з дослідженнями автора [51], цитокіновий шторм супроводжується ухилянням вірусу від клітинного імунітету. Залучення до патогенетичного ланцюга нейтрофілів призводить до підвищення рівня таких прозапальних цитокінів, серед яких ІЛ-6, який може активувати клітинну відповідь, яка викликається Т-хелперами 1-го типу. Активація Т-хелперів 1-го типу відіграє ключову роль в активізації специфічного

імунітету. Межа норми ІЛ-6 залежить від віку. У межах обраного нами дослідження для віку від 17 років норма становить до 14,0 пг/мл.

Для оцінювання інтенсивності запальних процесів, викликаних коронавірусною інфекцією COVID-19, крім зазначених вище маркерів також використовують розгорнутий ЗАК, який у сучасних лабораторних дослідженнях є автоматизованим, що передбачає вимірювання або обчислення рівнів: лейкоцитів (white blood cells (WBC) – білі кров'яні тільця), лімфоцитів (LYM), моноцитів (MON), гранулоцитів (GRA), еритроцитів (red blood cells (RBC) – червоні кров'яні тільця), 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); тромбокрити (PCT); абсолютного вмісту тромбоцитів (PLT); ширини розподілу тромбоцитів по об'ємам (PDW).

Норма лейкоцитів (WBC) однакова для чоловіків та жінок. Рівень лейкоцитів може знижуватися при деяких специфічних інфекціях, а також у відповідь на прийом лікарських препаратів. Тривалість життя лейкоцитів 3-5 днів. Фізіологічний тимчасовий лейкоцитоз (збільшення рівня лейкоцитів) може спостерігатися у будь-якої людини: у жінок він може бути у I та II триместрах, під час вагітності та при менструації. Під час емоційного навантаження людини також збільшення рівня лейкоцитів виступає захисним бар'єром організму. Зміна В/М показників лейкоцитів у 2-3 рази вказує на певні патології. Якщо лейкоцитоз фізіологічний, то всі показники групи лейкоцитів (перша група – гранулярні лейкоцити: базофіли, еозинофіли, нейтрофіли; друга група – негранулярні лейкоцити: лімфоцити, моноцити) збільшуються одночасно, у рівних пропорціях. Якщо причиною збільшення лейкоцитів є запалення, то пропорції зростання лейкоцитів різних груп будуть порушені. Нейтрофільний лейкоцитоз зустрічається частіше, оскільки однойменні клітини є найбільшою групою лейкоцитів. Специфічних симптомів лейкоцитозу не існує. Він є реакцією на захворювання. Збільшення кількості клітин еозинофілів найчастіше вказує на алергічну реакцію організму, у тому числі реакцію на медичні препарати. Базофільний лейкоцитоз характерний для вагітних жінок. Лімфоцитарний

лейкоцитоз свідчить про дію вірусної інфекції. Моноцитарний лейкоцитоз є наслідком того, що людина знаходиться на стадії одужання після інфекційного захворювання. Зміна рівня лейкоцитів є не причиною, а наслідком захворювання.

Оскільки лімфоцити є імунною відповіддю організму, то їх підвищений вміст (лімфоцитоз) або знижений вміст (лімфопенія) є ознакою наявності вірусної інфекції. За результатами досліджень авторів [28] під час вивчення ними історій госпіталізованих пацієнтів під час другої хвилі пандемії (січень – липень 2021 року) із діагнозом COVID-19 середнього ступеня тяжкості, достовірну різницю за частотою лімфопенії та лімфоцитозом не було виявлено. Однак, відрізнялася динаміка рівня лейкоцитів абсолютного та відносного вмісту лімфоцитів на час виписування зі стаціонару. У публікаціях авторів [28] було вказано, що досліджувані групи (ДГ) осіб відрізнялися за динамікою рівня лімфоцитів впродовж першого тижня захворювання: тенденція до нормальної кількості лімфоцитів – протекторний фактор до формування пост-COVID-синдрому, негативний фактор – тривале збереження негативного збудника в організмі.

За результатами досліджень авторів [26], моноцити утворюються в кістковому мозку з монобластів, циркулюють у крові від 36 до 104 годин, а потім рухаються до тканин. Збільшення кількості моноцитів у крові (моноцитоз) супроводжує низку захворювань. Співвідношення лімфоцитів до моноцитів є встановленими біомаркерами запальних реакцій: для пацієнтів із важкою формою захворювання середня кількість лімфоцитів і моноцитів, а також їх відношення нижчі у порівнянні із пацієнтами з легким перебігом захворювання, оскільки COVID-19 пов'язаний із морфологічними та функціональними змінами в клітинах крові, починаючи з ранніх етапів захворювання.

Згідно з дослідженнями науковців [2] під час захворювання на коронавірусну інфекцію COVID-19 найчастіше спостерігається вивільненням великої кількості прозапальних цитокінів (ІЛ-3 та інтерферону, який є фактором росту колонії гранулоцитів), що призводить до розширення зони ураження дрібних кровоносних судин легенів, які втрачають свої природні антикоагулянтні властивості. Нейтрофільні гранулоцити сильно активуються та зростає та збільшується їх

здатність до агрегації, тобто об'єднання під дією молекулярних та міжмолекулярних сил. На нейтрофільні гранулоцити, які не покинули судинне русло, можуть нашаровуватися тромбоцити, що призводить до тромбування мікросудин. Лабораторно це визначається високим вмістом незрілих форм нейтрофільних гранулоцитів, високим рівнем клітинної агрегації білих кров'яних тілець та продуктів розпаду нейтрофільних гранулоцитів. Продукти розпаду вірусів і нейтрофільних гранулоцитів активують систему комплементу, тобто групи сироваткових білків, що складається з протеаз та їх активаторів. Система комплементу активується фактором згортання крові, який, згідно з дослідженнями авторів [2], за допомогою компонентів комплементу активує коагуляційний каскад.

За результатами досліджень Л.М. Гуніної [10] для вивчення впливу на організм людини коронавірусної інфекції COVID-19 переважно використовують такі інформативні біомаркери: гематологічні – кількість лімфоцитів, нейтрофілів, нейтрофіло-лімфоцитарне співвідношення; запальні – СРБ, ШОЕ, ПКТ; імунологічні – прозапальні цитокіни, протизапальні цитокіни; біохімічні – D-димер, серцевий тропонін, креатинфосфокіназа, АсАТ тощо. Серед неспецифічних маркерів наявності коронавірусної інфекції COVID-19 автор [10] виділяє:

- вміст феритину: підвищений вміст сироваткового феритину, який є проявом гострофазної відповіді на вторгнення ксенобіотика, супроводжується одночасним зростанням рівня прозапального цитокіну ІЛ-18;
- рівень ПКТ: визначає ризик приєднання вторинної бактеріальної інфекції, рівень поширення запального процесу;
- рівень D-димеру, який є продуктом розпаду фібрину – білка, що входить до складу тромбу та відображає наявність у ній мікротгустків;
- рівень СРБ: починає змінюватися вже протягом перших 8-ми годин після ураження вірусом, коли переважна більшість клініко-лабораторних показників знаходяться в межах референтних значень – діагностика венозної крові методом ІФА.

Згідно з дослідженнями авторів [4; 52] інформативні біомаркери, у тому числі неспецифічні, тісно пов'язані між собою: перебіг тромбоваскуліту при COVID-19 супроводжується зниженням рівня гемоглобіну, тромбоцитів; спостерігається

лейкоцитоз з підвищенням рівня нейтрофілів і моноцитів; у біохімічних показниках – зниження рівня загального білка та альбуміну з підвищенням вмісту СРБ, феритину, лактатдегідрогенази (ЛДГ), активності АЛАТ й АсАТ; у показниках коагулограми – підвищення рівня фібриногену, Д-димеру, скорочення АЧТЧ, зменшення ПП.

Таким чином, можна зробити висновок про те, що для використання маркерів, які дозволяють відстежити динаміку вірусного інфекційного захворювання COVID-19, необхідно враховувати такі особливості: на початку проведення дослідження обирати таку групу осіб, для якої спостерігається відносно стабільний гормональний фон; застосовувати комплексний підхід для одночасного використання та аналізу декількох показників стану крові: гематологічних та біохімічних.

1.3. Фізіологічні особливості функціонального стану серця людини при COVID-19

KBX COVID-19 може як спричиняти порушення функціонування ССС, так і активізувати супутні захворювання, пов'язані з її діяльністю. У пацієнтів віком в межах 50-ти років, які хворіли коронавірусною інфекцією COVID-19 середнього ступеня тяжкості, спостерігалась наявність аномалій рівня еритроцитів RBC, гемоглобіну HGB, гематокриту HCT і СРП: збільшення його рівня порівняно з референтними значеннями, що пояснили реакцією організму людини на інфекцію COVID-19 із одночасним зниженням рівня гемоглобіну HGB, гематокриту HCT та рівня еритроцитів у пацієнтів із супутніми захворюваннями. Крім того, спостерігалась значна різниця рівнів RBC, HGB, HCT, MCV і CRP. Ішемічна хвороба серця, АГ, цукровий діабет і респіраторні захворювання були різними супутніми захворюваннями. Аномалії для рівнів HGB, HCT і RBC, що спостерігалися у пацієнтів із супутніми захворюваннями, були пояснені нездатністю кісткового мозку виробляти достатню кількість RBC для перенесення кисню та пошкодженням легень, викликаним COVID-19, що ускладнив газообмін. Ці аномалії обумовлювали симптоми втоми і задишки у членів ДГ.

Наявність супутніх захворювань у цих пацієнтів є однією з причин перешкоджання виробленню еритроцитів через наявне запалення; підвищення лейкоцитів спостерігалось у важких випадках; лейкоцитоз не спостерігався навіть у групах із супутніми захворюваннями; рівень CRP високий у пацієнтів із важкими станами через ступінь запалення, або інфекцію COVID-19, або пошкодження тканин; запалення не пов'язане зі статтю (дослідження виявило статистично незначуще відхилення від референтного значення для рівня CRP на основі гендерних груп порівняно з групами зі значними супутніми захворюваннями). Якщо еритроцити нормального розміру, але в недостатній кількості, то у людини спостерігається стан, який називається нормоцитарною анемією. Причинами цього можуть бути: зменшення вироблення еритроцитів (під час хронічних захворювань); підвищене руйнування або втрата еритроцитів (під час гострої крововтрати); надмірне збільшення об'єму плазми (під час вагітності, гіпергідратації). При збільшенні середнього об'єму еритроцита (макроцитоз) рівень гемоглобіну збільшується пропорційно до збільшення розміру клітин.

Великі за діаметром еритроцити поділяють на дві групи: макроцити мегалоцити. Під час інтерпретації гематологічних показників, згідно досліджень науковців [14], допускається присутність в крові незначної кількості (порівняно із загальною кількістю) тілець нестандартного розміру (в середньому 30%). Якщо в крові 15% клітин мають розмір менший, порівняно зі стандартами, а 15% – більший, то у висновку, за підсумками лабораторної діагностики, вказують, що значення знаходяться в межах норми. Якщо клітини крові значно відрізняються за розмірами від референтних значень, то вказують на підвищений анізоцитоз еритроцитів, тобто на патологію, за якої еритроцити мають неоднаковий розмір.

Спостерігається статистична різниця в рівнях еритроцитів, HGB, нейтрофілів, моноцитів, НСТ, MCV, MCH, MCHC і PDW між гендерними групами, оскільки ці параметри низькі у жінок, а еритроцити легше піддаються впливу інфекцій у жінок, ніж у чоловіків; різниця в RBC, HGB, НСТ і MCV, що спостерігаються між ДГ, може бути пов'язана з дією вірусу на виробництво або руйнування RBC або наявністю супутніх захворювань.

Визначення функціонального стану серця людини після впливу на організм коронавірусної інфекції COVID-19 потребує, на наш погляд, порівняння показників, одержаних під час клініко-лабораторних досліджень, з тими, які обрані за норму для певного вікового періоду. Одними із таких результатів є дані ЕКГ. Так, за результатами досліджень авторів [13], для добового моніторингу на основі ЕКГ стану функціонування серця доцільно обирати такі показники: середня ЧСС за добу в активний і пасивний періоди (у стані спокою 60-80 уд/хв); максимальна та мінімальна ЧСС за добу; циркадний індекс (вираховується із середніх значень денної та нічної ЧСС, у нормі складає 124% – 144%; перевищення значення 150% вказує на виникнення патології серцевого м'яза); частота шлуночкових порушень ритму (визначають як поодинокі або повторювані імпульси, джерело яких розташоване дистальніше від біфуркації пучка Гіса; при значеннях ≥ 100 уд/хв – шлуночкова тахікардія; ≤ 100 уд/хв – прискорений ідіовентрикулярний ритм; частота суправентрикулярних порушень ритму (підвищена частота формування та проведення імпульсів у синусовому вузлі, тканині передсердь, АВ-вузлі і додаткових шляхах); зміни сегмента ST, який у нормі знаходиться на ізолінії; його форма при елевації сегменту ST (підйомі над ізолінією) увігнута або випукла; при депресії сегменту ST (опущенням нижче ізолінії) – косовисхідна, горизонтальна або косонизхідна.

Зубець Р спричинений деполяризацією передсердь, комплекс QRS – деполяризацією шлуночків, сегмент ST і зубець Т – реполяризацією шлуночків. У нормі реполяризація передсердь не виявляється, оскільки вона прихована комплексом QRS.

Зубець U виявляють не завжди, оскільки він зумовлений реполяризацією папілярних м'язів. Для виявлення патологій у роботі серця на основі ЕКГ порівнюють одержані дані із тривалістю відповідних інтервалів у нормі (таблиця 1.1).

На важливість аналізу інтервалу QT та зубця Т на ЕКГ вказано також у дослідженнях авторів [3], оскільки в результаті ураження організму коронавірусною інфекцією COVID-19 у багатьох осіб виникають серцево-судинні проблеми, зокрема запальне ураження серця та міокардит.

Таблиця 1.1

Інтервали ЕКГ

Інтервали	Тривалість у нормі, с		Процеси, що відбуваються у серці впродовж інтервалу
	Середня	У межах	
PR	0,18	0,12-0,20	Деполаризація передсердь і проведення імпульсів через АВ-вузол
QRS	0,08	До 0,10	Деполаризація шлуночків і реполаризація передсердь
QT	0,40	До 0,43	Деполаризація і реполаризація шлуночків
ST	0,32	---	Реполаризація шлуночків

Механізм запального пошкодження серця включає пряме ураження вірусом SARS-CoV-2, гіперзапальний синдром вивільнення цитокінів, дисрегуляцію ренін-ангіотензивної системи, що призводить до перевантаження правих відділів серця, тромботичного ушкодження коронарних мікросудин.

У здорових людей молодого віку з нормальною частотою дихання ЧСС змінюється залежно від фази дихання: збільшується під час вдихання та зменшується під час видихання, особливо із збільшенням глибини дихання. У нормі може розвиватися синусова аритмія завдяки коливанням парасимпатичного впливу на серце. Під час вдихання імпульси від рецепторів легень, які реагують на розтягування, по блукаючих нервах доходять до довгастого мозку і спричиняють пригнічення кардіодепресивної ділянки. Тонічна активність блукаючого нерва, який сповільнює ритм серця, послаблюється, і ЧСС збільшується [5].

Згідно з дослідженнями авторів [8], важливим для дослідження функціонального стану серця людини при COVID-19 є спостереження роботи серця в динаміці. Наприклад, аналіз результатів ЕКГ через 3-тю, 7-му, 11-ту добу для виявлення ознак ішемії міокардиту. У дослідженнях авторів [30] для виявлення динаміки результатів ЕКГ обирають такі інтервали спостережень: 2-га, 12-та, 14-та доба. Відповідно, зазначені інтервали пов'язані із терапією, яка використовується для лікування COVID-19.

Серед типових ЕКГ змін автори [8] виділяють: у прекардіальних відведеннях низький вольтаж під час надходження пацієнтів із наступною транзиторною інверсією зубця Т; низька поширеність змін сегмента ST і тахіаритмій. Такі результати можна пояснити тим, що вплив вірусу SARS-CoV-2 спричиняє запальне ураження серця та порушення регуляції ренін-ангіотензинової системи, що проявляється типовими симптомами міокардиту та перикардиту. Запальний процес може супроводжуватися серцевою недостатністю зі швидкою декомпенсацією, аритмією, ГКС або навіть раптовою смертю [8].

На думку Асоціації кардіологів України [42], на даний час відсутні результати сучасних досліджень про безпосередній вплив коронавірусу SARS-CoV-2 на порушення ритму та провідності серця, але результати ЕКГ вказують на погіршення перебігу серцево-судинних захворювань та аритмій зокрема. При аналізі ЕКГ необхідно враховувати, що на фоні лікування COVID-19 можливе суттєве збільшення інтервалу QT, поява шлуночкової «пірует»-тахікардії і збільшення ризику раптової серцевої (аритмічної) смерті.

Згідно з Протоколом «Надання медичної допомоги для лікування KBX COVID-19» [42] до пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, що мають високий ризик при наявності COVID-19 належать такі, що мають: ішемічну хворобу серця, гіпертрофічну кардіоміопатію, гіпертрофію лівого шлуночка, високий кров'яни тиск, легеневу АГ, помірний та важкий стеноз або недостатність серцевих клапанів, серцеву недостатність з порушенням функцій лівого шлуночка, значні вроджені захворювання серця. Відповідно, зазначені вище супутні захворювання (або їх відсутність) необхідно враховувати при формуванні груп для подальшого запланованого нами дослідження по визначенню функціонального стану серця у пацієнтів з COVID-19, оскільки їх наявність буде вносити корективи у розуміння результатів ЕКГ, які одержані під впливом коронавірусної інфекції.

Згідно досліджень авторів [20], віруси (у тому числі SARS-CoV-2), інші інфекційні агенти, включаючи бактерії, найпростіші та гриби, токсичні речовини, ліки, системні імуніопосередковані захворювання можуть викликати запалення серцевого м'яза (міокардит). В залежності від інфекційного агенту етіопатогенез та

перебіг міокардиту значно відрізняються. Віруси з сімейства Coronaviridae, включаючи SARS-CoV та SARS-CoV-2, які мають тропність до АПФ2, можуть спричиняти пряме ураження серця та викликати міокардит за рахунок кардіотоксичності, зумовленої цитокінами. Автори [20] вказують на те, що запальний процес у міокарді не може розвиватися спонтанно. Для його запуску необхідний вплив «пускового механізму» – вірусу. Причина вірусного міокардиту може бути комплексна: пряма цитотоксична дія вірусу на кардіоміцити; активізація процесів апоптозу та реакцій первинного і вторинного імунітету; ураження мікросудинного русла; ремоделювання скоротливого апарату серцевого м'яза.

За результатами досліджень авторів [60], при гострому міокардиті спостерігаються з високою імовірністю патологічні зміни на ЕКГ, серед яких – інфарктоподібна елевація сегмента ST. Ризик розвитку ускладнень спостерігається при розширенні комплексу QRS до 120 мс і більше. Автори [3; 16; 50; 54; 62] вказують на те, що коли немає симптомів або відхилень на ЕКГ, для уточнення діагнозу може бути корисним ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ), що дає змогу визначити дисфункцію лівого шлуночка, виявити накопичення рідини в перикарді. У цілому ЕхоКГ дозволяє оцінити розміри і обсяг порожнин серця, товщину стінки міокарда, його скоротливу здатність, спостерігати за рухом крові по судинах і визначати зміни в клапанному апараті. ЕхоКГ дозволяє виявити вади серця на ранніх стадіях.

У разі гострого запалення міокардита одним із найкращих діагностичних методів, згідно досліджень авторів [3], є магніто-резонансна томографія, яка є важливим інформативним методом для діагностики та моніторингу міокардиту завдяки детальній характеристиці тканин серця, можливості кількісного оцінювання запального та фібротичного компонентів.

Комплексне вивчення функціонування серця та крові під час KBX COVID-19 дозволяє обґрунтувати патогенез АГ на основі: визначення вмісту у крові клітин-попередників ендотеліоцитів, дезквамованих ендотеліоцитів та резервної функції кісткового мозку як маркерів дисфункції ендотелію для одержання додаткової інформації про дисфункцію ендотелію як фактору ризику розвитку і прогресування

АГ та оцінки ефективності антигіпертензивної терапії; визначення вираженості ендотеліальної дисфункції, яка розглядається як патологічний стан, що характеризується дисбалансом між продукцією вазодилатуючих, антимітогенних, протизапальних та антитромбогенних речовин та судинозвужуючих, протромботичних, прозапальних та проліферативних речовин [44]. Таким чином, можна зробити висновок про те, що серед типових фізіологічних змін функціонального стану серця людини при COVID-19 є наступні: ЧСС, циркадний індекс, частота шлуночкових порушень ритму, частота суправентрикулярних порушень ритму. Для виявлення зазначених змін в організмі людини під впливом коронавірусної інфекції COVID-19 раціональним, на нашу думку, є комплексне використання аналізу ЕКГ та гематологічних біомаркерів в динаміці та порівняння одержаних результатів із референтними значеннями.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Аналіз літератури дозволив встановити, що для виявлення впливу коронавірусної інфекції COVID-19 на ССС осіб, хворих на COVID-19, та визначення їх функціонального стану серця та крові методи диференціальної діагностики (гемостазіологічний, гематологічний, імунохроматографії, ІФА тощо) використовують переважно комплексно, що дозволяє спрогнозувати імунну відповідь організму на дію вірусу SARS-CoV-2 на основі аналізу динаміки клініко-лабораторних показників, серед яких найбільш інформативними є рівні: 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); тромбокрити (PCT); абсолютного вмісту тромбоцитів (PLT); ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW).

2. Оскільки одним із важливих маркерів щодо наявності в організмі коронавірусної інфекції COVID-19 є зміна рівня лейкоцитів, то застосування сучасного обладнання із вбудованими аналізаторами створить умови для автоматичного розрахунку лейкоцитів із високою точністю на основі методу диференціювання. Можливість порівняння результатів, одержаних лабораторно, із референтними значеннями дозволить спрогнозувати динаміку розвитку захворювання та відповідної імунної дії організму на вірус SARS-CoV-2.

3. Вивчення біохімічних показників (рівня фібрину, фібриногену, АЧР, ПТЧ, АЧТЧ, ВПК, альбуміну, глюкози, СРБ, ІЛ-6 тощо), зміни яких безпосередньо пов'язані з виявленням та розвитком захворювання COVID-19, вказує на доцільність їх комплексного аналізу для виявлення впливу на організм людини та ймовірність ураження печінки, нирок, ССС.

4. На основі аналізу наукової літератури встановлено, що перед застосуванням методів досліджень для визначення клініко-лабораторних показників функціонального стану серця та крові у пацієнтів з COVID-19 виникає необхідність у

врахуванні таких особливостей: 1) формування груп осіб, для яких спостерігається відносно стабільний гормональний фон; 2) вибір сучасного діагностичного обладнання, яке дозволяє на основі автоматичної обробки результатів, одержувати дані для аналізу даних та порівняння їх із референтними значеннями; 3) застосування комплексного підходу для одночасного аналізу декількох показників стану крові.

5. Для уточнення біохімічних показників, що відображають зміни функціонального стану серця осіб, які хворіють на COVID-19, раціональним є комплексне використання ЕКГ серця в динаміці. Одержані результати відповідно передбачають порівняння із референтними значеннями для обраної вікової групи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Андрейчин М. А., Ничик Н. А., Завіднюк Н. Г., Йосик Я. І., Іщук І. С., Івахів О. Л. COVID-19: епідеміологія, клініка, діагностика, лікування та профілактика. *Інфекційні хвороби*. 2020. № 2 (100). С. 41– 55.
2. Бондар М. В., Пилипенко М. М., Лоскутов О. А. Ендотелій – головна мішень коронавірусної інфекції. *Науковий огляд*. 2022. №2 (18). С. 13-19.
3. Бугерук В. В., Волошина О. Б., Балашова І. В. Запальне ураження міокарда у хворих на коронавірусну хворобу 2019 (COVID-19). *Запорізький медичний журнал*. 2021. №4 (23). С. 555 – 565.
4. Височина І. Л., Ніколаєнко-Камишова Т. П., Бєсєдін О. М. Постковідний синдром: щодо ризиків розвитку тромботичних ускладнень у хворих з ішемічними ураженнями кінцівок (клінічні випадки). URL: <http://surl.li/nzlgq> (дата звернення: 01.12.2025).
5. Вільям Ф. Г. Фізіологія людини. Львів, 2002. 784 с.
6. Гомелюк Т. М., Попович Д. В., Марущак М. І. Особливості постковідного синдрому в пацієнтів, які перенесли Covid-19: вплив на серцево-судинну систему. *Вісник медичних і біологічних досліджень*, 2021. № 4 (10). С. 110–118. URL: <http://surl.li/ehztb> (дата звернення: 01.12.2025).
7. Горбачова В. В. Клініко-прогностичне значення стану обміну заліза при хронічній серцевій недостатності : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.13. Київ, 2019. 176 с.
8. Городкова Ю. В., Курочкін М. Ю., Давидова А. Г., Подліанова О. І. Клінічні прояви ураження серцево-судинної системи у дітей як наслідок перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) (клінічний випадок). *Запорізький медичний журнал*. 2022. № 3 (24). С. 375 – 380.
9. Гулій М. А., Соловйова В. С. Переваги біорегуляційного підходу в лікуванні та реабілітації пацієнтів з Covid-19. Клінічний досвід. *Здобутки клінічної експериментальної медицини*. 2021. № 4. С. 64 – 73.

10. Гуніна Л. М. Коронавірусна інфекція: інформативність та своєчасність алгоритму лабораторної діагностики у спортсменів. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022. № 6 (40). С. 188 – 198. URL: <http://surl.li/nzklu> (дата звернення: 01.12.2025).
11. Дземан М. І. Пандемія Covid-19 у дискурсі глобальних еволюційно-екологічних викликів цивілізаційного поступу. *Терапевтика*. 2021. № 2(2). С. 10 – 20.
12. Дзига С. В., Бакалець О. В., Бегош Н. Б. Кардіоміопатія Такоцубо в умовах Covid-19. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 1 (7). С. 133 – 138. URL: <http://surl.li/eiadrn> (дата звернення: 01.12.2025).
13. Збітнєва В. О., Волошина О. Б., Балашова І. В., Дукова О. Р., Лисий І. С. Частота виявлення порушень серцевого ритму в пацієнтів, які перенесли інфекцію Covid-19, за даними добового моніторування електрокардіограми. *Запорізький медичний журнал*. Т.23, №6. 2021. С.759–765. URL: <http://surl.li/encen> (дата звернення: 01.12.2025).
14. Інтерпретація значень показників RDW-SD та RDW-CV у діагностиці анізоцитозу. 2018. URL: <https://old.diameb.ua/uk/reviews-and-articles/id/5> (дата звернення: 01.12.2025).
15. Інформаційний бюлетень. Актуальні рекомендації для кардіологів у зв'язку із пандемією Covid-19: серцево-судинні захворювання та коронавірусна інфекція Covid-19. URL: <http://surl.li/ejawk> (дата звернення: 01.12.2025).
16. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. URL: <http://surl.li/bucas> (дата звернення: 01.12.2025).
17. Колтунова Г. Б., Авраменко Л. М., Войтюк В. В., Чиж К. П. Інтенсивна терапія кардіохірургічних хворих з COVID-19: закордонний та власний досвід. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2021. № 2 (43). С. 81– 87.
18. Краснова А. А. Вплив COVID-19 на перебіг хронічної ішемічної хвороби серця. *Український медичний часопис*. 2022. № 5 (151). С. 1– 3.
19. Коагулограма (згідно Євростандартів). URL: <http://surl.li/ehlsx> (дата звернення: 01.12.2025).

20. Коваленко В. М., Несукай О. Г., Чернюк С. В., Козлюк А. С., Кириченко Р. М. Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики та лікування міокардиту. *Український ревматологічний журнал*. 2021. № 85 (3). URL: <http://surl.li/faido> (дата звернення: 01.12.2025).

21. Копча В. С. Особливості імунозалежних проявів при Covid-19. *Інфекційні хвороби*. 2021. № 2 (104). С. 4 – 16.

22. Костенко Л. Ю. Кореляційні зв'язки феритину та показників еритроцитарної ланки у дітей. URL: <http://surl.li/nylgd> (дата звернення: 01.12.2025).

23. Коцюбайло Л. П. Особливості гострих респіраторних вірусних інфекцій коронавірусної етіології у дорослих: клініка, діагностика та лікування : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.13. Київ, 2017. 23 с.

24. Крахмалова О. О., Воєйкова Л. С., Талалай І. В. Системне запалення як фактор розвитку позалегеневих ускладнень ХОЗЛ. *Український терапевтичний журнал*. 2011. № 2. – С. 79 – 83. URL: <http://surl.li/ehkds> (дата звернення: 01.12.2025).

25. Кучер О.В. Д-димер і ковід: коротко про головне. URL: <http://surl.li/ehlfn> (дата звернення: 01.12.2025).

26. Лисенко Д. А., Андрушко І. І., Гунько І. П. Гематологічні показники периферичної крові як фактори прогнозу у пацієнтів з covid-19 (огляд літератури). *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2021. Т. 25. № 1. С. 175 – 180.

27. Литвин Г.О., Стасів М.В. Пандемія Covid-19 тривалістю у 2 роки: проблемні питання педіатрії та шляхи їх вирішення. *Інфекційні хвороби*. 2022. № 2 (108). С. 58 – 72

28. Личковська О. Л., Квіт Д. І., Кулачковська І. Ю., Садова О. М., Живко Л. Я., Дац-Опока М. І., Косминіна Н. С. Пост-COVID-синдром у дітей: чи є зміна вмісту лімфоцитів фактором ризику його виникнення? *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т.24, № 6(135). С. 695 – 700. URL: <http://surl.li/lmiji> (дата звернення: 01.12.2025).

29. Магомедов С., Кравченко О., Колов Г., Шевчук А.В. Прокальцитонін як біохімічний маркер при діагностиці запальних процесів (огляд літератури). *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. 2018. № 1. С. 63 – 67

30. Мазур О. М., Мазур Р. В. Порухення ритму у хворих на COVID-19: власний досвід корекції тахіаритмій із використанням селективного β -блокатора есмололу. URL: <http://surl.li/eywbj> (дата звернення: 01.12.2025).

31. Малий В. П., Делікатна Т. О., Асоян І. М. Подібний до Кавасакі мультисистемний запальний синдром, пов'язаний з Covid-19, у дітей та дорослих. *Інфекційні хвороби*. 2022. № 2 (108). С. 46 – 57. URL: <http://surl.li/ehyny> (дата звернення: 01.12.2025).

32. Михайловська Н. С., Лісова О. О. Основи клініко-лабораторної діагностики захворювань внутрішніх органів : навч.-метод. посібник до практ. занять та самост. роботи для студентів III курсу з навч. дисципліни «Внутрішня медицина» для спеціальності 6.120102 «Лабораторна діагностика». Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. 293 с.

33. Михалойко І. С., Дудар І. О., Михалойко І. Я., Михалойко О. Я. Д-димер як потенціальний предиктор розвитку тромбоемболічних та кардіоваскулярних ускладнень у хворих на хронічну хворобу нирок. *Український біохімічний журнал*. 2020. Т.92, № 3. – С. 71 – 76. URL: <http://surl.li/ehlmg> (дата звернення: 01.12.2025).

34. Москалюк В. Д., Кривецька С. С., Баланюк І. В., Рудан І. В. Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів і неспецифічного імунного протиінфекційного захисту організму хворих на Covid-19. *Інфекційні хвороби*. 2021. № 4 (106). С.14 – 20. URL: <http://surl.li/ehzma> (дата звернення: 01.12.2025).

35. Москалюк В. Д., Сирота Б. В. Застосування генноінженерних засобів у лікуванні на Covid-19. *Інфекційні хвороби*. 2022. № 2 (108). С. 82 – 86.

36. Муратова Т. М., Храмцов Д. М., Ворохта Ю. М., Вікаренко М. С., Добуш І. В., Козлова Г. Г., Андрющенко Є. О., Сазонов В. М., Фащенко В. А. Гострі порушення мозкового кровообігу у хворих на Covid-19. *Здобутки клінічної експериментальної медицини*. 2021. № 2. С. 14 – 22. URL: <http://surl.li/eiabe> (дата звернення: 01.12.2025).

37. Насібуллін Б. А., Гоженко А. І., Бурлаченко В. П., Гуща С. Г., Ільїна-Стогнієнко В. Ю., Васюк В. Л., Барбарига С. Н. Особливості показників периферійної крові та структурної характеристики селезінки у хворих з SARS-COV-2, обумовленою пневмонією. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. Вип. 4 (162). С.136 – 140. URL: <http://surl.li/nylrp> (дата звернення: 01.12.2025).

38. Павлишин Г. А., Панченко О. І. Рівень вітаміну D у дітей з ознаками Covid-19. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2022. № 1. С. 75 – 81. URL: <http://surl.li/ehwfn> (дата звернення 01.12.2025).

39. Перцева Т. О., Кіреєва Т. В., Белослудцева К. О. Роль маркерів системного запалення (прокальцитоніну та С-реактивного протеїну) у диференціальній діагностиці тяжких негоспітальних пневмоній. *Український пульмонологічний журнал*. 2012. № 3. С. 21 – 24. URL: <http://surl.li/eguep> (дата звернення: 01.12.2025).

40. Перцов О. В., Берест В. П. Аналіз кінетики світлорозсіювання суспензії клітин при агрегації: математичне моделювання дезагрегації тромбоцитів. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна*. 2021. №34. С. 70 – 77.

41. Пикалюк В., Ющук А. Особливості клініко-біохімічного та молекулярно-імунологічного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку та супутньої патології. *Нотатки сучасної біології*. 2021. №1 (2). С. 34 – 39.

42. Порушення ритму, як ускладнення терапії COVID-19. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (Covid-19)». URL: <http://surl.li/eywfo> (дата звернення: 01.12.2025).

43. Стрельченя О. В., Стрельченя Т. М. Коагулопатія у пацієнтів з Covid-19. *Молодий вчений*. 2021. № 4 (92). С. 8 – 13.

44. Талаєва Т. В. Ендотеліальна дисфункція в патогенезі артеріальної гіпертензії: нові методи діагностики. *Журнал НАМН України*. 2023. Т. 29. № 1 – 2. С. 73 – 85.

45. Трихліб В. І., Беляєва К. П., Цюрак Н. Р., Палатна Л. О. Особливості показників загального аналізу крові у хворих з негоспітальною пневмонією під час пандемії COVID-19. *Актуальна інфектологія*. 2021. Т. 9. № 5 – 6. С. 33 – 41.

46. Трихліб В. І., Цюрак Н. Р., Беляєва К. П., Лисенко Т. І., Єрошенко А. О. Мартинчик О. С. Особливості клінічних проявів нової коронавірусної інфекції у хворих при їх госпіталізації під час епідемії COVID-19 залежно від ступеня тяжкості. *Медицина невідкладних станів*. 2021. Т. 17. № 8. С. 73 – 80.

47. Циганков К. В., Шостакович-Корецька Л. Р., Павленко В. М., Кужевський І. В., Логвиненко В. О. Патогенетична роль ендотоксикозу в розвитку тяжких форм

Covid-19: клініко-патоморфологічне дослідження. *Інфекційні хвороби*. 2022. №1 (107). С. 24 – 39

48. Чайковська М. І. Феритин, запалення та ФРФ-23 при хронічній хворобі нирок. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2. С. 46 – 49. URL: <http://surl.li/egmcq> (дата звернення: 01.12.2025).

49. Bryan J., Jacqueline M., Olivier D. et al. Investigation of the role of interleukin-6 and hepcidin antimicrobial peptide in the development of anemia with age. *Hematologica*. 2013. №98(10). P.1633–1640. DOI: 10.3324/haematol.2013.087114 (дата звернення: 01.12.2025).

50. Colombo P.C., Municino A., Brofferio A., et al. Cross-sectional multiplane transesophageal echocardiographic measurements: comparison with standard transthoracic values obtained in the same setting. *Echocardiography*. 2002. Vol. 19. P. 383 – 390.

51. COVID-19: цитокінний шторм, гіперперфузія легеневих судин, щаслива гіпоксія та можливі методи лікування. URL: <http://surl.li/ehspv> (дата звернення: 01.12.2025).

52. Dodji K. D., Zhiquan W., Rong Z., Xin C., Peng C., Malyn M. L. K. A. Blood routine test in mild and common 2019 coronavirus (COVID-19) patients. National center of biotechnology information. URL: <http://surl.li/nylas> (дата звернення: 01.12.2025).

53. Frane P., Marko L., Armin A.. Prevalence and Prognostic Impact of Deranged Liver Blood Tests in COVID-19: Experience from the Regional COVID-19Center over the Cohort of 3812 Hospitalized Patients. *J. Clin. Med.* 2021. № 10. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10184222> (дата звернення: 01.12.2025).

54. Gottdiener J.S., Bednarz J., Devereux R., et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2004. Vol. 17. P. 1086 – 1119.

55. Liang C., Xiangjie L., Mingquan C., Yi F., Chenglong X.. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. URL: <http://surl.li/ejlaq> (дата звернення: 01.12.2025).

56. Matthew E. O., David K. S., John R. S. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. URL: <http://surl.li/ejkay> (дата звернення: 01.12.2025).

57. Meghan O., Junxiu L., Frederick C., Renata M., Dariush M. Coronavirus Disease 2019 Hospitalizations Attributable to Cardiometabolic Conditions in the United States: A Comparative Risk Assessment Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2021. URL: <http://surl.li/ejkpa> (дата звернення: 01.12.2025).

58. Muhammad A. S., Suliman K., Abeer K., Nadia B. R. S. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*. 2020. <http://surl.li/ejubo> (дата звернення: 01.12.2025).

59. Refai S., Radhapriya Y., Lavanya N. Coronary thrombo-embolic events after Covid-19 vaccination- a single centre study. *Indian Heart Journal*. 2022. Vol.74, № 2. P. 131 – 134. URL: <http://surl.li/ejunf> (дата звернення: 01.12.2025).

60. Shah Z., Mohammed M., Vuddanda V. Na-tional Trends, Gender, Management, and Outcomes of Patients Hospitalized for Myocarditis. *Am. J. Cardiol*. 2019. Vol. 124(1). P. 131–136

61. Stolz D., Christ-Crain M., Morgenthaler N. G., Leuppi J., Miedinger D., Bingisser R., Muller C., Struck J., Muller B., Tamm M. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2007. Vol. 131. P. 1058 – 1067.

62. Vasan R.S., Larson M.G., Levy D., et al. Distribution and categorization of echocardiographic measurements in relation to reference limits: the Framingham heart study; formulation of a height- and sex-specific classification and its prospective validation. *Circulation*. 1997. Vol. 96. P. 1863 – 1873.

63. Xuexiang G., Xiangyu L., Xusheng A., Shufeng Y., Shangnong W., Xiaozhong Y., Honggang W. Elevated serum aspartate aminotransferase level identifies patients with coronavirus disease 2019 and predicts the length of hospital stay. *J Clin Lab Anal*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1002/jcla.23391> (дата звернення: 01.12.2025).

РОЗДІЛ 2. УМОВИ ТА МЕТОДИКИ ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Організація дослідження та загальна характеристика досліджуваної вибірки

Дослідження клініко-лабораторних показників функціонального стану серця та крові передбачало декілька етапів.

Перший етап: визначено кількість досліджуваних, тобто встановлено об'єм вибірки на основі математичної статистики. Кількість осіб, яких треба обстежити, щоб з імовірністю $P=0,95$ можна було стверджувати, що похибки результатів дослідження не перевищують 5% ($p=0,05$), знаходили за формулою

$$n = \frac{t^2 pq}{\varepsilon^2} \quad (2.1)$$

де $p=q=0,05$; t визначали за таблицею значень функцій Лапласа. Оскільки $F(t)=0,32$, $t=0,95$ [9], тому:

$$n = \frac{0,95^2 \cdot 0,5 \cdot 0,5}{0,05^2} = 90$$

Відповідно до вибірки було обрано 90 осіб такого вікового періоду: 17 – 24 роки (чоловіки). При формуванні складу контрольної групи (КГ) та ДГ для їх членів були враховані наступні початкові критерії: вони не мали хронічних захворювань ССС, без шкідливих звичок, не мали попередніх щеплень вакциною проти Covid-19. Жінок до складу КГ та ДГ не обирали, враховуючи вікові гормональні зміни.

До складу КГ (45 осіб) 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 (45 осіб) входили пацієнти, які перебували на стаціонарному лікуванні пневмонії у пульмонологічному відділенні Комунального Підприємства (КП) «Олександрівська клінічна лікарня міста Києва», для яких було клінічно встановлено діагноз «COVID-19, середній ступінь тяжкості», та які не мали супутніх захворювань.

У пацієнтів були присутні класичні нозології: кашель, виділення мокротиння, прояви лихоманки, втрата нюху та смаку, біль у м'язах, біль у горлі, слабкість, задишка. 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.), а також відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 р. №690 «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» [12].

Другий етап: визначення гематологічних показників (метод проточної цитометрії, апертуро-імпедансний метод, метод гематологічних гістограм), які покладені в основу дії сучасного автоматичного аналізатора BC-6000 MINDRAY, розміщеного на базі лабораторії КП «Олександрівська клінічна лікарня міста Києва». Метою було вивчення змін гематологічних показників на різних етапах захворювання пацієнтів у порівнянні з референтними значеннями: поява симптомів COVID-19 (5-7 день), розвиток захворювання (7-12 день), пік захворювання (12-18 день), спад захворювання (18 – 30 день), одужання, формування імунної пам'яті.

Третій етап: визначення біохімічних показників крові на різних етапах захворювання для членів ДГ з метою виявлення специфіки відповіді організму пацієнтів на дію вірусу SARS-CoV-2.

Серед досліджуваних біохімічних показників обрано визначення та порівняння з референтними значеннями рівня: фібрину, фібриногену, активованого часу рекальцифікації (АЧР), ПТЧ, АЧТЧ, глюкози, альбуміну, сечовини, креатиніну, ЗБ, білірубіну, ЛДГ, АЛТ, АСТ, ІЛ-6, СРБ, Na, K, Cl.

Четвертий етап: аналіз одержаних результатів вимірювання лабораторних показників та порівняння з результатами ЕКГ пацієнтів ДГ на різних етапах захворювання.

2.2. Методики проведення досліджень

2.2.1. Гематологічні методи дослідження

Для вимірювання гематологічних показників використовувався автоматичний аналізатор BC-6000 MINDRAY [15]. Аналізатор дозволяє завантажувати одночасно до 50 позицій венозної (80 мкл) або капілярної крові (35 мкл) та обробляти 110 тестів за годину. В основі його роботи – метод диференціювання: проточна лазерна цитометрія з люмінісцентним фарбуванням. Прилад диференціює лейкоцити на 5 субпопуляцій, вимірює концентрацію гемоглобіну, визначає кількість еритроцитів у пробах крові, проводить аналіз біологічних рідин: спинномозкової, плевральної, асцитичної, синовіальної. Аналізатор має високу точність вимірювань та автоматично розраховує повну формулу лейкоцитів. Дозволяє обирати найбільш раціональний режим дослідження для кожного виду діагностики, що надає можливість економити реагенти і час, що витрачаються на один аналіз. Прилад містить такі режими: ЗАК; повний гематологічний аналіз крові з диференціюванням лейкоцитарної формули на 5 субпопуляцій лейкоцитів. Швидкість обробки результатів для кожного із зазначених режимів складає 30 секунд. Аналізатор передбачає автоматичне калібрування та збереження у пам'яті до 100000 досліджень. Прилад дозволяє автоматично визначити ряд параметрів у зразку біологічної рідини, серед яких: абсолютний вміст лейкоцитів (WBC), лімфоцитів (LYM), моноцитів (MON), гранулоцитів (GRA).

Для автоматичного визначення рівня лейкоцитів (WBC) на основі аналізатора BC-6000 MINDRAY [15] використовувалася технологія клітинного аналізу SF CUBE, яка є складовою методу диференціювання WBC, що ґрунтується на застосуванні проточної цитометрії, лазерного випромінювання та флуоресценції [1]. Технологія забору крові передбачає використання вакуумних контейнерів. Системи забору крові малотравматичні, процес повністю уніфікований, що значно скорочує відсоток похибок на цьому етапі. Вакуумні пробірки, що містять консерванти і антикоагулянти, дозволяють зберігати і транспортувати кров від точки забору до лабораторії [10]. Для проведення вимірювання гемоглобіну, підрахунку і

диференціації білих кров'яних клітин використовується лізуючий реагент VET (500 мл) [7] у поєднанні з розчинником, який лізує червоні кров'яні клітини і захищає стан лейкоцитів, дозволяючи диференціацію в трьох популяціях (лімфоцити, моноцити, гранулоцити). Розведення відбувається за допомогою ізотонічного розчину, який є провідником, але не лізує кров'яні тілця. Ізотонічний розчин дозволяє проводити заряд між двома електродами. Два окремі розчини готуються для лейкоцитів, гемоглобіну та еритроцитів, тромбоцитів. Співвідношення між реагентом і цілісною кров'ю складає від 1 до 2 мг на мл крові. Зразки використовуються при кімнатній температурі не довше 4 годин після забору. Якщо аналіз не може бути зроблений вчасно, зразки зберігаються при температурі 4 °C. Реагент містить: сульфат натрію (≤ 3 г/л), хлорид натрію (≤ 1 г/л), четвертинного амонію солі (≤ 33 г/л), органічний буфер (≤ 2 г/л), консерванти (≤ 2 г/л).

Технологія клітинного аналізу SF CUBE бере за основу те, що лейкоцити можна класифікувати за 5-ма категоріями: лімфоцити (LYM), моноцити (MON), нейтрофіли (Neu), еозинофіли (Eos) і базофіли (Bas). Аналіз всіх типів лейкоцитів надає інформацію для клінічної діагностики захворювань. Дана технологія дозволяє диференціювати нормальні та незрілі клітини шляхом визначення вмісту в них нуклеїнової кислоти [15]. Взаємодіючи з реагентами, клітини-мішені підлягають 3D-аналізу з використанням сигналів двокутового лазерного розсіювання та флуоресценції, що обумовлює назву технології – SF Cube [22]. Тривимірні діаграми розсіювання, створені за допомогою клітинної інформації про ДНК/РНК, дозволяють ідентифікувати та диференціювати клітинні популяції, зокрема аномальні кластери, які не виявляються іншими технологіями.

Аналізатор BC-6000 MINDRAY використовує технологію аналізу клітин SF Cube також для розпізнавання та виявлення незрілих клітин крові на основі диференціювання п'яти субпопуляцій нормальних клітин WBC та ідентифікації ядерних клітин в рідині організму.

Враховуючи різницю між сигналами, аналізатор автоматично диференціює: 1) субпопуляції лейкоцитів (лімфоцитів, моноцитів, нейтрофілів та еозинофілів), а

також ідентифікує та позначає аномальні клітини, такі як незрілі гранулоцити, аномальні лімфоцити; 2) базофіли та ядерні еритроцити та підраховує лейкоцити.

При відсутності високоавтоматизованих аналітичних систем нормобласти, тобто ядромісткі еритроїдні клітини, можуть бути невірно класифіковані через розмір і ядро, що призводить до помилкового визначення загальної кількості лімфоцитів і лейкоцитів. Нормобласти зазвичай не виявляється в периферичній крові здорових людей, за винятком крові плода або новонароджених; його наявність у зразках крові пов'язують із захворюваннями кровотворення [22].

Метод проточної цитометрії має ряд переваг, які надають можливість:

- одночасно виміряти кілька параметрів для кожної клітини; забезпечити високу швидкість проведення аналізу; виділити популяції клітин (визначити як поверхневий фенотип, так і внутрішньоклітинні маркери), можливість їх сортування, абсолютний та відносний зміст клітин у зразку; оцінити стан ДНК, дослідити стадії клітинного циклу, рівень проліферативної активності; одночасно вивчити декілька антигенних структур однієї клітини; виявити та охарактеризувати рідкісні події та нечисленні клітинні популяції [18];
- одержати відомості про лімфоцити, рівень цитокінів у плазмі крові; визначити селективні відмінності між підмножинами Т-клітин для розрізнення активних циклічних Т-клітин у периферичній крові; виявити явні та ледь помітні аномалії, які відрізняють пацієнтів з COVID-19 від здорових донорів і пацієнтів з респіраторними інфекціями, не пов'язаними з цим захворюванням [19];
- проаналізувати генерування значної кількості параметрів для підтримки обґрунтованого прийняття рішень; доповнення інформації для ефективного виявлення аномальних клітин (атипових лімфоцитів, бластних клітин, фрагментів еритроцитів, ліпідних частинок) тощо;
- виявити альвеолярне запалення: у більшості пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 альвеолярний простір постійно збагачувався Т-клітинами і моноцитами; SARS-CoV-2 інфікує альвеолярні макрофаги, які продукують хемоатрактанти до Т-клітин; синтез Т-лімфоцитами інтерферону- γ сприяє вивільненню прозапальних цитокінів альвеолярними макрофагами, що додатково зумовлює активацію Т-клітин; SARS-

CoV-2 викликає повільний розвиток просторово обмеженого альвеоліту – альвеолярні макрофаги, які містять SARS-CoV-2 і Т-лімфоцити, виступають джерелом ініціації позитивного зворотного зв'язку, що зумовлює стійке і тривале альвеолярне запалення [13];

- визначити вплив на лімфоцитарні клітини: розподіл клітин в залежності від наявності на поверхні специфічних білків – лейкоцитарних антигенів із цифровим ім'ям відповідно до позиції у кластері диференціювання; у пацієнтів зі схожим клінічним перебігом присутні типові зміни окремих показників лейкоцитарного ряду та лейкоцитарної формули загалом – підтверджено зміни лейкоцитарного ряду, які не дозволяють співвіднести їх з типовою лейкоцитарною реакцією при вірусній інфекції; вплив інфекції COVID-19 на показники крові, зокрема, вмісту лейкоцитів і лейкоцитарної формули визначає суттєву різницю від інших вірусних інфекцій і виходить за межі можливостей ЗАК [3].

Апертуро-імпедансний метод (метод Культера або кондуктометричний метод) заснований на підрахунку кількості та оцінці характеру імпульсів, що виникають при проходженні клітини через отвір малого діаметру (апертуру), по обидва боки якого розташовані два електроди. При проходженні клітини через канал, заповнений електролітом, зростає опір електричному струму. Кожне проходження клітини супроводжується появою електричного імпульсу. Щоб визначити концентрацію клітин, необхідно пропустити через канал певний обсяг проби і порахувати кількість імпульсів. Існує обмеження – концентрація проби повинна забезпечувати проходження через апертуру тільки однієї клітини в кожен момент часу [10]. Відношення RBC/PLT рівня еритроцитів (RBC) до рівня абсолютного вмісту тромбоцитів (PLT) підраховуються автоматично аналізатором BC-6000 MINDRAY на основі створення електричного опору [15].

Кількість клітин у кожному діапазоні каналу, розділена відповідно до амплітуди імпульсної напруги, відображає їх розподіл. Двовимірною діаграмою розподілу (діаграмою розсіювання) на осі абсцис визначає об'єм клітини. Вісь ординат, що представляє відносну кількість клітин, показує розподіл популяції клітин [15].

На основі апертуро-імпедансного методу визначається абсолютний вміст еритроцитів (RBC) у досліджуваному зразку крові. Середня концентрація гемоглобіну в еритроцитарній масі (MCHC) у нормі становить 320-360 г/л. Еритроцитарний індекс показує, на скільки щільно молекули гемоглобіну зосереджені в еритроциті або на скільки червоні кров'яні тіลця, насичені важливим хромопротеїном, що перебуває у постійній взаємодії з киснем та вуглекислим газом. При розшифровці гемограми його значення вважають найчутливішим показником порушення синтезу червоного пігменту крові. За допомогою MCHC можна визначити, чи міститься в еритроцитах достатня кількість гемоглобіну. Різниця між MCH та MCHC полягає в тому, що при вимірюванні MCHC враховується розмір еритроцитів, а для MCH – ні.

Анізоцитоз змішаного типу займає проміжне місце між мікроцитозом та макроцитозом, оскільки у крові присутні «великі» та «дрібні» кров'яні тіла. Для позначення рівня гетерогенності (неоднорідності) використовують позначення RDW (ширина розподілу червоних клітин) або індекс анізоцитозу еритроцитів, що показує неоднорідність розмірів популяції у досліджуваному зразку, тобто відсотковий розподіл клітин за величиною [4]. Визначення індексу RDW здійснюється гематологічним аналізатором автоматично на основі використання формули. Підвищення рівня тромбоцитів (тромбоцитоз) може бути як самостійним захворюванням, так і симптомом супутніх захворювань.

Використання апертурно-імпедансного методу дозволяє також виміряти рівень HGB (Hb, hemoglobin) – концентрацію гемоглобіну в цільній крові. Норма гемоглобіну (HGB) залежить у людини від віку, гендерної ознаки, звичок та способу життя. Так для чоловіків обраного віку дослідження показник гемоглобіну у нормі, згідно загальних фізіологічних показників, [8] становить 130 г/л – 170 г/л. Також необхідно враховувати, що у жінок перед менструальним циклом рівень гемоглобіну збільшується, що робить кров більш в'язкою та запобігає сильній кровотечі. Початок менструального циклу навпаки характеризується зменшенням гемоглобіну. Зазначені особливості обумовили вибір лише однієї гендерної групи (як КГ, так і ДГ) – чоловіків. Зниження гемоглобіну може вказувати на наявність анемії. Підвищення

гемоглобіну може бути наслідком зневоднення організму або згущення крові. За результатами досліджень В.І. Березнякова [2], використання апертуро-імпедансного методу як складової гематологічного методу, є важливим для вивчення перебігу негоспітальної пневмонії, оцінки її значення в патогенезі захворювання на основі таких характеристик стану крові: концентрації гемоглобіну (HGB), абсолютного вмісту еритроцитів (RBC), гематокриту (HCT), середній об'єм еритроцитів (MCV), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH), середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті (MCHC).

Для комплексного аналізу гематологічних показників застосовують вивчення *гематологічних гістограм*, що відображають розподіл значень для еритроцитів RBC (еритроцитарна гістограма), лейкоцитів WBC (лейкоцитарна гістограма), рівня абсолютного вмісту тромбоцитів PLT (тромбоцитарна гістограма), одержаних на основі використання автоматичних аналізаторів. Метод гематологічних гістограм безпосередньо пов'язаний з апертурно-імпедансним методом, в основі якого – оцінка характеру імпульсів, з якими рухаються досліджувані частинки. Гістограма є графічним представленням числових даних різної популяції клітин за допомогою гематологічного аналізатора. По осі ординат відкладають значення кількості клітин крові, по осі абсцис – розмір клітин крові. Важливість використання гістограм полягає в тому, що даний метод надає можливості: оцінити відповідність цифрових даних графічним; забезпечити контроль достовірності результатів; виявити помилкові результати та їх потенційні причини; визначити необхідність мікроскопії мазка крові.

Розглянемо особливості *лейкоцитарної гістограми*. Аналізатор BC-6000 MINDRAY дозволяє не лише автоматично визначати для досліджуваних зразків крові рівень WBC, LYM, MON, GRA, а й вказує діапазони референтних значень для кожного з параметрів, роздруковує лейкоцитарну гістограму, яка є додатковим джерелом одержання інформації щодо стану крові людини після впливу на організм коронавірусної інфекції Covid-19. Відповідно її аналіз має важливе значення та потребує врахування ряду особливостей для зменшення похибок у формулюванні висновків. Лейкоцитарна гістограма має такі дискримінатори: нижній дискримінатор

(Lower Discriminator або LD) гнучкий (від 30 до 60 фл); верхній дискримінатор (Upper Discriminator або UD) є фіксованим (300 фл). У нормі лейкоцитарна крива має знаходитися в області між LD та UD. Кількість частинок крові між цими двома дискримінаторами є загальною кількістю лейкоцитів.

Перша особливість інтерпретації лейкоцитарної гістограми полягає в тому, що нормальні гістограми WBC (рис.2.1 додаток А.1) складаються з двох плато, що знаходяться в межах між 78 і 114 фл (T1) та <150 фл (T2). *Друга особливість* інтерпретації лейкоцитарної гістограми полягає в тому, що згідно досліджень авторів [11] плато поділяють популяції WBC на 3 групи, які враховують розміри частинок крові. Область від нижнього дискримінатора до T1 (рис.2.2 додаток А.1) є невеликою популяцією клітин, тобто лімфоцитів, об'єм яких коливається від 35 до 90 фл. Область між піком T1 і T2, що коливається в межах від 90 до 160 фл, відображає популяцію еозинофілів (80 – 140 фл), базофілів (70 – 130 фл), моноцитів (60 – 120 фл). Область між T2 та верхнім дискримінатором відповідає розподілу нейтрофілів (120 – 250 фл). За результатами досліджень авторів [14] велика клітинна область від 150 до 400 фл відображає розподіл гранулоцитів. *Третя особливість* інтерпретації лейкоцитарної гістограми: необхідність врахування початку та закінчення лейкоцитарної гістограми по відношенню до базисної лінії. Відхилення від В/М WBC дискримінатора (крива не закінчується на базисній лінії) відповідає агрегації лейкоцитів, високій кількості лейкоцитів. Зазначені відхилення у розміщенні лейкоцитарної гістограми є підставою для повторної перевірки дослідного зразка.

Проаналізуємо особливості *еритроцитарної гістограми*. У здорової людини кількість еритроцитів знаходиться в межах норми, а вміст гемоглобіну може бути на Н/М норми або зниженим, що відображає нормальну проліферативну активність кісткового мозку. Еритроцитарна гістограма в нормі визначається референтними значеннями таких гематологічних показників: кількості еритроцитів RBC, рівня гемоглобіну HGB, рівня гематокриту HCT, середнього об'єму еритроцитів MCV, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті MCH, середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитарній масі MCHC, значення ширини розподілу червоних клітин (рівень неоднорідності) RDW. При збільшенні значень RDW еритроцитарна гістограма дещо

розширюється і починає зсуватися вліво. *Перша особливість* інтерпретації еритроцитарної гістограми полягає в тому, що, згідно досліджень автора, необхідно враховувати псевдопідвищення або псевдозниження рівня гематокриту НСТ.

Причинами псевдопідвищення можуть бути: гігантські тромбоцити (з об'ємом понад 30 фл); кріоглобулінемія; високий лейкоцитоз ($\geq 50 \cdot 10^9$ л); гіперглікемія (≥ 600 мг/дл); діабетичний кетоацидоз. Серед причин псевдозниження: 1) аглютинація еритроцитів – може призвести до отримання неправильних значень НСТ, тому що аглютинати еритроцитів можуть сприйматися автоматичними аналізаторами як лейкоцити і не враховуватися при розрахунку гематокриту (у таких випадках рекомендується визначення рівня гематокриту НСТ на гематокритній центрифугі); 2) виражений мікроцитоз еритроцитів (≤ 35 фл). При порушенні гемоглобіноутворення відбувається зниження MCV, MCH, MCHC, збільшення RDW. *Друга особливість* інтерпретації еритроцитарної гістограми полягає в тому, що при появі в крові популяції нормальних і молодих форм (поліхромафілов) RDW буде зростати, основа еритроцитарної гістограми зсунеться вправо, а сама крива буде мати два піки, один з яких утвориться в області мікроеритроцитів, а інший – в зоні макроеритроцитів [5]. *Третя особливість* інтерпретації еритроцитарної гістограми: типова гістограма розподілу еритроцитів за обсягами може містити невеликий пік на правому крилі розподілу еритроцитів в ділянці 110...150 фл, що не має діагностичного значення. У нормі розподіл еритроцитів має симетричну купольну форму (рис.2.3 додаток А.2).

Коефіцієнт варіації відносної ширини розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW-CV), відхилення об'єму еритроцита SD від середнього значення, знаходиться в діапазоні (11,5 – 14,5)%. На ширину розподілу RDW-CV впливає середній об'єм еритроцитів MCV. При мікроцитозі та макроцитозі спостерігається збільшення RDW-CV. Значення розподілу RDW-CV менш чутливе до присутності невеликої популяції мікроцитів, макроцитів або ретикулоцитів. Краще відображає загальні зміни в розмірі еритроцитів в макроцитарній або мікроцитарній анемії. Стандартне відхилення відносної ширини розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW- SD) становить (42 ± 5) фл.

Значення RDW-SD не залежить від середнього об'єму еритроцитів MCV. Вимірювання ширини розподілу RDW-CV відбувається автоматично на рівні 20% від піка кривої. При цьому висота піку кривої приймається за 100%. Клінічно значуще значення для RDW-SD більше 60 фл. Наявність додаткового максимуму свідчить про гетерогенність популяції клітин. Ширина RDW-SD стосується нижньої частини кривої розподілу еритроцитів за об'ємом, тому є більш чутливим показником при наявності невеликої популяції макроцитів та буде змінюватися при високому ретикулоцитозі. Під час аналізу гематологічних гістограм, одержаних на основі використання гематологічного аналізатора BC-600 MINDRAY, важливо враховувати наявність можливих похибок вимірювання – псевдопідвищень та псевдознижень. Причинами псевдопідвищення рівня MCV можуть бути: холодові аглютиніни (усувається зберіганням і аналізом проби при температурі); діабетичний кетоацидоз (рівень MCV може бути помилково завищений внаслідок гіперосмолярності плазми); гіпернатріємія; високий лейкоцитоз (більше $50 \cdot 10^9 /л$); тривале зберігання крові (більше 8 годин); ретикулоцитоз; макротромбоцитоз.

Причиною псевдозниження рівня MCV може бути підвищений вміст фрагментів еритроцитів в крові (коагулопатія споживання, механічний гемоліз тощо). Серед причин псевдонормальних значень можна виділити наступні: мікросфероцитарна гемолітична анемія (мікросфероцити мають діаметр менше норми, в той час як їх діаметр може бути в межах норми); виражений анізоцитоз, коли в крові присутні мікро- та макроцити (MCV, будучи середнім показником об'єму всієї популяції клітин, залишається в межах норми).

При аналізі гістограм необхідно враховувати такі особливості: крива гістограми має знаходитися між лініями значень дискримінаторів RL та RU, починатися з базової лінії та закінчуватися на ній; нижній дискримінатор RL не фіксований і може змінюватися у межах (25 – 75) фл; верхній дискримінатор RU не фіксований і може змінюватися у межах (200 – 250) фл; пік кривої має знаходитися в межах нормального діапазону MCV (80 – 100) фл (рис.2.4 додаток А.2).

Гетерогенність популяції еритроцитів також супроводжується збільшенням параметра RDWs. Виражена асиметрія контуру також вказує на гетерогенність

популяції еритроцитів (анізоцитоз). Ця гістограма свідчить про наявність як мікроцитів, так і макроцитів. Гістограми RBC надають можливість уточнення зон популяцій еритроцитів: пік гістограми в діапазоні від 14 до 60 фл, зона підрахунку до 200 фл. За результатами досліджень авторів [20], кількість клітин крові розраховують за числом імпульсів. Гістограму клітин крові (рис.2.5 додаток А.3) вибудовують за величинами імпульсів. Автор [17] вказує на те, що тромбоцити (невеликі за розмірами клітини) генерують електричні імпульси низької амплітуди (висоти), а порівняно великі клітини – еритроцити – імпульси високої амплітуди. Виділивши на гістограмі зону об'єму клітин відповідним еритроцитам, підсумовують дані по усіх каналах, отримуючи значення кількості еритроцитів RBC. Згідно з дослідженнями авторів [21], оскільки еритроцити і тромбоцити в нормі суттєво відрізняються один від одного за обсягом, гістограми їх розподілу за обсягом практично не перекриваються, що і дозволяє робити підрахунок цих параметрів з одного розведення в одній вимірювальній камері. Однак, в ряді випадків спостерігається часткове перекриття гістограм, що може свідчити або про неправильне взяття проби, або про патологію крові.

Ділянка малих об'ємів гістограми (35 – 90 фл) формується лімфоцитами, гранулоцити розташовані у ділянці великих об'ємів (120 – 400 фл) гістограми, а між ними міститься зона так званих «середніх лейкоцитів» (90 – 120 фл), у яку потрапляють моноцити, базофіли, еозинофіли і плазматичні клітини [20]. При аналізі еритроцитарних гістограм необхідно враховувати випадки відхилення від норми. Причинами мультиплетності піку еритроцитарної гістограми (рис.2.6 додаток А.3) можуть бути: еритроцитарний анізоцитоз, мегобластна анемія, залізодефіцитна анемія, переливання крові. Серед відхилень від норми в еритроцитарних гістограмах – високі значення нижнього дискримінатора, коли він перевищує задану висоту на 10%, що є можливими причинами: мікроцитозу, наявності фрагментів клітин RBC, існуванням великих тромбоцитів, агрегації тромбоцитів (рис.2.7 додаток А.4).

Причинами псевдопідвищення значень RBC можуть бути: гігантські тромбоцити, об'єм яких перевищує 30 фл; кріоглобулінемія – присутність кріоглобулінів викликає також збільшення показників WBC, RBC, PLT і

концентрації HGB (у таких випадках необхідно провести нагрівання зразка крові до 37°C та повторити вимірювання); високий лейкоцитоз (більше $50 \cdot 10^9/\text{л}$). Серед причин псевдознижень такі: аглютинація еритроцитів (може призвести до зниження показників RBC, збільшення MCV, що можна перевірити за підвищеними значеннями MCH та MCHC); виражений мікроцитоз еритроцитів; гемолізовані зразки крові.

Еритроцитарна гістограма дозволяє відображати динаміку захворювання або його лікування: поступово піки на еритроцитарній гістограмі стираються, основа її звужується і гістограма приймає нормальну форму. Зміни гематологічних показників корелюють з рівнем основних показників обміну заліза (вмістом сироваткового заліза, феритину, загальною залізовв'язуючою здатністю). Метод гематологічних гістограм дозволяє швидко і з більш високою точністю, ніж при мануальних методах, оцінити стан кровотворної системи, визначити напрямок подальшого дослідження, оцінити динаміку змін стану крові в процесі проведеної терапії [5].

Проаналізуємо особливості тромбоцитарної гістограми. Для аналізу результатів важливою є тромбоцитарна ланка гемограми, яка відображає кількість тромбоцитів і тромбоцитарні індекси: середній об'єм тромбоцитів MPV; показник анізоцитозу тромбоцитів PDV; значення тромбокриту PCT. Згідно досліджень науковців [6], зростання показника MPV може мати фізіологічне значення (за рахунок компенсаторної стимуляції викиду з кісткового мозку тромбоцитарних елементів) після кровотечі, хірургічного втручання, лікування анемії. У нормі MPV становить 7 – 10 фл. Значення PDV відповідає ширині розподілу тромбоцитів за об'ємом, вимірюється у відсотках (у нормі 1 – 20%) та кількісно відображає гетерогенність популяції цих клітин за розмірами. Зсув гістограми вправо відображає наявність у крові переважно молодих форм тромбоцитів; зсув гістограми вліво – наявність у крові старих форм тромбоцитів. *Перша особливість* тромбоцитарної гістограми полягає в тому, що вона може мати такі відхилення від норми: наявність мікроеритроцитів, макротромбоцитів, агрегації тромбоцитів спричиняє те, що гістограма не закінчується на базисній лінії; існування високого фонового значення (забруднення реагентів), фрагментів клітин (еритроцитів, тромбоцитів), високої кількості бактерій у крові є причиною того, що тромбоцитарна гістограма не починається на базисній

лінії; анізоцитоз тромбоцитів, агрегація тромбоцитів пояснюють існування декількох піків на тромбоцитарній гістограмі.

Значення тромбокрити PCT у нормі становить 0,15 – 0,40% та є параметром, що відображає частку обсягу крові, що займають тромбоцити. Дозволяє оцінити роботу системи згортання крові та оцінити ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень. *Друга особливість* тромбоцитарної гістограми полягає в тому, що при її аналізі виникає необхідність урахування псевдопідвищень та псевдознижень. Причинами псевдопідвищень тромбоцитарного індексу PDW можуть бути: мікроцитоз, гемолізовані зразки крові, наявність фрагментів еритроцитів і лейкоцитів. Причинами псевдознижень тромбоцитарних індексів можуть виступати: агрегація або аглютинація тромбоцитів, тромбоцитарний «сателлізм» (прилипання тромбоцитів до лейкоцитів), гігантські тромбоцити, тромбоутворення, взяття крові з гепарином, гіпертромбоцитоз. *Третя особливість* тромбоцитарної гістограми полягає в тому, що при порівнянні одержаних результатів із референтними значеннями необхідно враховувати такі тромбоцитарні індекси: PDW – ширину розподілу тромбоцитів (анізоцитоз тромбоцитів), тобто показник гетерогенності тромбоцитів; PDW-CV – показник розподілу популяції тромбоцитів за об'ємом (коефіцієнт варіації), що у нормі складає 15 – 20%; PDW-SD – показник розподілу популяції тромбоцитів (стандартне відхилення), що у нормі складає (12 ± 2) фл; P-LCR – коефіцієнт великих тромбоцитів (15 – 35%); P-LCC – кількість великих тромбоцитів.

Аналіз тромбоцитарних гістограм дозволяє сформулювати початкове припущення щодо ступеня захворювання на основі даних про кількість тромбоцитів порівняно із референтними значеннями. Згідно з науковими дослідженнями [16] зменшення кількості тромбоцитів (PLT) порівняно із референтними значеннями вказує на важку форму захворювання на COVID-19, оскільки тромбоцитопенія може бути результатом трьох переважних механізмів, включаючи зниження виробництва тромбоцитів, а також збільшення руйнування та збільшення споживання тромбоцитів. Аналіз тромбоцитарних гістограм потребує урахування псевдопідвищень та псевдознижень середнього об'єму тромбоцитів MPV. Серед причин псевдопідвищення наступні: тривале зберігання зразка крові (більше 2 годин);

гемолізовані зразки крові (зразки крові, для яких спостерігається руйнування еритроцитів та вивільнення їх вмісту в навколишню рідину, наприклад, в плазму крові); наявність фрагментів еритроцитів і тромбоцитів; прискорення тромбоцитопоеза; прийом лікарських препаратів, що сприяють кровотворенню; хірургічні втручання. Серед причин псевдознижень наступні: агрегація тромбоцитів (їх склеювання, що спричиняє утворення тромбу) або аглютинація тромбоцитів (склеювання в грудки); аглютинація еритроцитів; фізичні навантаження; забруднення приладу та реактивів; електромагнітні перешкоди. Аглютинація еритроцитів може призвести до зниження показників RBC, збільшення MCV. Підвищення рівня MCH та MCHC є підтвердженням аглютинації еритроцитів.

2.2.2. Біохімічний метод дослідження

Біохімічні показники крові вимірювали з використанням автоматичного біохімічного аналізатора Sysmex CA-1500.

Біохімічний метод дослідження для виявлення рівня фібрину та фібриногену в крові є ключовим у діагностиці порушень системи згортання крові (гемостазу). Основний біохімічний метод для визначення рівня фібриногену в крові – метод за Клаусом (Clauss method). Цей метод має високу чутливість та специфічність.

Принцип методу за Клаусом:

1. Забір зразка крові з вени пацієнта.
2. Отримання плазми: зразок крові центрифугують для відділення клітинних елементів від плазми. Саме в плазмі крові вимірюється рівень фібриногену.
3. Інкубація з тромбіном: до плазми крові додають стандартну, надлишкову кількість високоочищеного тромбіну.
4. Вимірювання часу згортання: за допомогою коагулометра (оптичного або механічного) вимірюється час, за який утвориться фібриновий згусток (тромб). Чим швидше утворюється згусток, тим вищий рівень фібриногену.
5. Розрахунок концентрації: час згортання обернено пропорційний концентрації фібриногену в плазмі. За допомогою калібрувальної кривої, побудованої на основі

вимірювань зі стандартними розчинами фібриногену відомої концентрації, визначається точна концентрація фібриногену в зразку пацієнта.

Біохімічний метод визначення АЧР та АЧТЧ є одним з основних тестів коагулограми. Він використовується для оцінки внутрішнього та загального шляхів системи згортання крові. Він є чутливим індикатором дефіциту факторів згортання.

Принцип біохімічного методу для визначення АЧР:

1. Забір крові з вени пацієнта: беруть кров у пробірку з антикоагулянтом (зазвичай цитратом натрію). Цитрат зв'язує іони кальцію, тим самим запобігаючи згортанню крові до початку аналізу.

2. Отримання плазми: зразок крові центрифугують, щоб відокремити клітинні елементи від плазми, яка містить фактори згортання.

3. Додавання реагентів. До плазми пацієнта додають активатор (наприклад, каолін) та фосфоліпіди (як частковий тромбопластин). Ця суміш інкубується протягом кількох хвилин при температурі 37°C. Активатор стимулює контактну активацію внутрішнього шляху згортання, а фосфоліпіди забезпечують поверхню для формування протромбіназного комплексу. Після інкубації до суміші додають розчин іонів кальцію (CaCl_2), які були видалені цитратом. Кальцій є необхідним кофактором для багатьох етапів згортання крові.

4. Вимірювання часу згортання. За допомогою автоматичного коагулометра (оптичного або механічного) фіксується момент утворення видимого фібринового згустку. Оптичний метод вимірює зміну оптичної щільності розчину, коли утворюється фібрин. Механічний метод вимірює зміну в'язкості розчину або рух металевої кульки в магнітному полі при утворенні згустку.

Біохімічний метод вимірювання ПТЧ (Quick's prothrombin time) є одним з найважливіших тестів для оцінки стану зовнішнього та загального шляхів системи згортання крові. Він дозволяє оцінити активність факторів згортання, залежних від вітаміну К (II, VII, X), а також фактору V та фібриногену.

Принцип методу:

1. Забір крові та підготовка плазми. З вени пацієнта беруть кров у спеціальну пробірку, що містить антикоагулянт (найчастіше цитрат натрію). Цитрат зв'язує іони

кальцію, запобігаючи згортанню крові поза організмом. Кров центрифугують, щоб отримати плазму, яка є основним матеріалом для дослідження. Важливо, щоб плазма була бідна на тромбоцити, оскільки вони можуть впливати на результат.

2. Рекальцифікація та додавання тканинного тромбопластину: до аліквоти (певного об'єму) плазми пацієнта додають тканинний тромбопластин та розчин іонів кальцію (CaCl_2). Тканинний тромбопластин містить тканинний фактор (фактор III) та фосфоліпіди, які ініціюють зовнішній шлях згортання крові. Кальцій є необхідним для відновлення процесу згортання, оскільки його іони були видалені антикоагулянтном.

3. Вимірювання часу згортання. Спеціальний автоматичний коагулометр фіксує час, за який утвориться видимий фібриновий згусток. Вимірювання може відбуватися оптичним (за зміною прозорості) або механічним (за зміною в'язкості) методом.

Визначення Натрію, Калію та Хлору проводилось із застосуванням автоматичного аналізатора RAPIDPoint 500 (виробництва Siemens Healthineers), який використовує іоноселективний електродний метод.

Цей метод ґрунтується на вимірюванні електричного потенціалу, що виникає між спеціальним іоноселективним електродом (чутливим до певного іона) та референтним електродом. Різниця потенціалів прямо пропорційна концентрації вимірюваного іона в розчині (у даному випадку, в сироватці або плазмі крові).

Принцип методу:

1. Забір крові та підготовка зразка. Кров береться з вени пацієнта, зазвичай у вакутайнер без антикоагулянта (для отримання сироватки) або з антикоагулянтном (для отримання плазми, хоча для електролітів частіше використовують сироватку). Зразок крові центрифугується для відділення сироватки або плазми від клітинних елементів.

2. Вимірювання на аналізаторі. Сироватка (або плазма) автоматично подається до аналізатору. Всередині аналізатора знаходяться спеціальні іоноселективні електроди. Натрієвий електрод має мембрану, що специфічно пропускає іони Na^+ і створює відповідний електричний потенціал. Калієвий електрод та хлорний

електроди – мембран, селективні відповідно до іонів K^+ та іонів Cl^- . Кожен електрод вимірює різницю потенціалів, яка є унікальною для концентрації відповідного іона у зразку. Аналізатор перетворює виміряні потенціали в концентрацію іонів (ммоль/л) за допомогою попередньо встановлених калібрувальних кривих, що ґрунтуються на вимірюваннях стандартних розчинів відомої концентрації.

Сучасні *біохімічні методи визначення альбуміну* ґрунтуються на його здатності утворювати забарвлені комплекси зі спеціальними барвниками. Це колориметричні методи, які є високоточними та широко використовуються в автоматичних біохімічних аналізаторах.

Принцип методу:

1. Забір крові та підготовка зразка. Кров береться з вени пацієнта, зазвичай у пробірку без антикоагулянта для отримання сироватки. Зразок центрифугується для відділення сироватки від клітин крові. Сироватка, яка містить альбумін, потім використовується для аналізу.

2. Реакція з барвником. До сироватки пацієнта додається спеціальний хромогенний реагент (барвник). Найчастіше використовуються: бромкрезоловий зелений (BCG – Bromcresol Green) – найбільш поширений; бромкрезоловий пурпуровий (BCP – Bromcresol Purple) – менш поширений, але має деякі переваги у чутливості та специфічності. У слабокислому середовищі альбумін специфічно зв'язується з цим барвником, утворюючи забарвлений комплекс.

3. Вимірювання інтенсивності забарвлення. Інтенсивність утвореного забарвлення прямо пропорційна концентрації альбуміну у зразку. Забарвлений розчин поміщається в спектрофотометр (вбудований в автоматичний аналізатор), який вимірює оптичну щільність (абсорбцію) світла на певній довжині хвилі (наприклад, для BCG – 628 нм). Автоматичний аналізатор, використовуючи калібрувальну криву (побудовану за стандартними розчинами альбуміну відомої концентрації), перетворює виміряну оптичну щільність на кінцеву концентрацію альбуміну в г/л (грамах на літр) або г/дл (грамах на децилітр).

Біохімічний метод визначення глюкози у крові є ферментативним методом, що відрізняється високою специфічністю та точністю. Найпоширенішим є метод з використанням ферментів глюкозооксидази та гексокінази.

Метод з глюкозооксидазою є найбільш широко вживаним завдяки своїй специфічності та простоті.

Принцип методу:

1. Забір крові та підготовка зразка. Кров береться з вени пацієнта, зазвичай натщесерце (після 8-12 годин голодування). Використовують пробірки з антикоагулянтом (наприклад, фторид натрію), який запобігає гліколізу (розпаду глюкози) еритроцитами. Після центрифугування отримують плазму крові, яка використовується для аналізу.

2. Двохетапна ферментативна реакція.

Перший етап: фермент глюкозооксидаза каталізує окислення глюкози до глюконової кислоти з утворенням перекису водню (H_2O_2).



Другий етап: утворений перекис водню (H_2O_2) за допомогою другого ферменту – пероксидази – окислює спеціальний хромогенний субстрат (барвник). Це призводить до утворення забарвленого продукту, інтенсивність кольору якого прямо пропорційна вихідній концентрації глюкози у зразку.



3. Вимірювання інтенсивності забарвлення на автоматичному біохімічному аналізаторі за допомогою спектрофотометрії на певній довжині хвилі. Аналізатор автоматично розраховує концентрацію глюкози в ммоль/л або мг/дл, використовуючи калібрувальну криву, побудовану на основі стандартних розчинів.

Біохімічний метод визначення ЛДГ, АЛТ у крові базується на ферментативній реакції, яку каталізує цей фермент. Сучасні методи є кінетичними (оптичний тест Варбурга), що дозволяє вимірювати швидкість зміни концентрації субстрату або продукту реакції, що прямо пропорційна активності ферменту.

Метод ґрунтується на вимірюванні швидкості зміни концентрації НАДН (відновленої форми нікотинамідаденіндинуклеотиду) або НАД⁺ (окисленої форми

НАД), оскільки лише НАДН поглинає світло на довжині хвилі 340 нм, тоді як НАД⁺ – ні.

Етапи методу (на прикладі зворотної реакції – відновлення пірувату):

1. Забір крові та підготовка зразка. Кров беруть з вени пацієнта. Важливо уникати гемолізу (руйнування еритроцитів) під час забору та транспортування, оскільки еритроцити містять велику кількість ЛДГ, і їх руйнування призведе до хибно завищених результатів. Зразок центрифугують для отримання сироватки або плазми.

2. Реакція та вимірювання: до сироватки (плазми) пацієнта додають Піруват (як субстрат) та НАДН (як кофермент). Буферний розчин для підтримки оптимального рН (зазвичай близько 7.5 для зворотного напрямку). Реакційна суміш інкубується при 37°C. Протягом кількох хвилин на автоматичному біохімічному аналізаторі відбувається постійне вимірювання зменшення оптичної щільності (абсорбції) на довжині хвилі 340 нм, що викликано перетворенням НАДН на НАД⁺. Швидкість зменшення абсорбції НАДН прямо пропорційна активності ферменту ЛДГ у зразку.

3. Аналізатор автоматично розраховує активність ЛДГ в одиницях на літр (Од/л або U/L), використовуючи відомий коефіцієнт молярного поглинання НАДН та швидкість зміни оптичної щільності.

Біохімічний метод визначення АСТ у крові бере за основу кінетичні методи, які базуються на вимірюванні швидкості ферментативної реакції. Найпоширенішим є оптичний тест Варбурга, який дозволяє відстежувати зміни концентрації коферменту НАДН (відновленої форми нікотинамідаденіндинуклеотиду) за його поглинанням світла.

Принцип методу (метод Райтмана-Френкеля, модифікований кінетичний метод) спирається на визначення активності АСТ, є двоетапною ферментативною реакцією. Перший етап: АСТ каталізує перенесення аміногрупи від L-аспартату до α -кетоглутарату, в результаті чого утворюються оксалоацетат та L-глутамат. Другий етап (індикаторна реакція): утворений оксалоацетат у наступній реакції відновлюється до L-малату за допомогою ферменту малатдегідрогенази (МДГ) та коферменту НАДН. При цьому НАДН окислюється до НАД⁺.

Етапи виконання аналізу:

1. Забір крові та підготовка зразка. Кров береться з вени. Важливо уникати гемолізу (руйнування еритроцитів) під час забору та транспортування, оскільки еритроцити містять велику кількість АСТ. Гемоліз призведе до хибно завищених результатів. Зразок центрифугують для отримання сироватки або плазми.

2. Проведення реакції та вимірювання. До сироватки (плазми) пацієнта додають реагенти: субстрати (L-аспартат та α -кетоглутарат); кофермент НАДН; допоміжний фермент малатдегідрогеназа (МДГ) – у надлишку, щоб швидкість другої реакції не обмежувала загальну швидкість; буферний розчин для підтримки оптимального рН (зазвичай 7.5). Реакційна суміш інкубується при температурі 37°C.

На автоматичному біохімічному аналізаторі відбувається постійне вимірювання зменшення оптичної щільності на довжині хвилі 340 нм. Це зменшення відбувається через окиснення НАДН (який поглинає світло на 340 нм) до НАД⁺ (який не поглинає світло на цій довжині хвилі). Швидкість зменшення оптичної щільності прямо пропорційна активності АСТ у зразку.

3. Аналізатор автоматично розраховує активність АСТ в одиницях на літр (Од/л або U/L), використовуючи відомий коефіцієнт молярного поглинання НАДН та швидкість зміни оптичної щільності.

Біохімічний метод визначення ЗБ у крові – діазореакція: метод Єндрашика-Грофа (Jendrassik-Grof) або його модифікації, він є «золотим стандартом» завдяки своїй високій чутливості та специфічності.

Принцип діазореакції для ЗБ:

1. Діазореактив. Основним реагентом є діазотована сульфанілова кислота – нестабільний реагент, який готують безпосередньо перед використанням шляхом змішування сульфанілової кислоти з нітритом натрію.

2. Азобілірубін: білірубін реагує з діазореактивом, утворюючи азобілірубін – забарвлений комплекс рожево-фіолетового кольору.

3. Прискорювач для непрямого білірубину.

Етапи виконання аналізу:

1. Забір крові та підготовка зразка. Кров береться з вени пацієнта. Важливо уникати впливу світла на зразок, оскільки білірубін є світлочутливою сполукою і

може руйнуватися під дією ультрафіолету, що призведе до хибного заниження результату. Зразок центрифугується для отримання сироватки або плазми.

2. Проведення реакції. До аліквоти сироватки (або плазми) пацієнта додають: діазореактив, прискорювач (кофеїн або ДМСО), буферний розчин для підтримки оптимального рН (кисле середовище). Реакційна суміш інкубується при певній температурі (15-25°C або 37°C) протягом фіксованого часу. В результаті утворюється забарвлений азобілірубін.

3. Колориметричне вимірювання. Інтенсивність утвореного рожево-фіолетового забарвлення прямо пропорційна концентрації ЗБ у зразку. Забарвлений розчин поміщається у спектрофотометр (вбудований в автоматичний біохімічний аналізатор), який вимірює оптичну щільність (абсорбцію) світла на певній довжині хвилі (близько 540-560 нм). Аналізатор автоматично розраховує концентрацію білірубіну в мкмоль/л (мікромолях на літр) або мг/дл (міліграмах на децилітр), використовуючи калібрувальну криву, побудовану на основі стандартних розчинів білірубіну відомої концентрації.

Біохімічний метод визначення СРБ у крові імунохімічний, оскільки базується на реакції антиген-антитіло. Принципи імунотурбідиметрії та імунонефелометрії базуються на взаємодії між СРБ (який є антигеном у цьому контексті) та специфічними антитілами до СРБ.

1. Забір крові та підготовка зразка. Кров береться з вени пацієнта. Зразок центрифугується для отримання сироватки або плазми.

2. Імунохімічна реакція. До сироватки (або плазми) пацієнта додаються специфічні антитіла до СРБ, які зазвичай адсорбовані на частинках латексу (у випадку латексного підсилення). Коли антитіла зв'язуються з молекулами СРБ у зразку, утворюються імунні комплекси (антиген-антитіло). Ці комплекси агрегують, утворюючи більші частинки.

3. Вимірювання світлорозсіювання або поглинання.

Імунотурбідиметрія: вимірює зменшення проходження світла (поглинання) через розчин внаслідок утворення імунних комплексів, які роблять розчин мутнішим.

Чим більше СРБ у зразку, тим більше комплексів утвориться, і тим вищою буде оптична щільність (мутність).

Імунонейфелометрія: вимірює інтенсивність світла, розсіяного під певним кутом імунними комплексами, що утворилися. Чим більше СРБ у зразку, тим більше світла буде розсіяно, і тим інтенсивнішим буде сигнал.

4. Кількісне визначення. Інтенсивність зміни світлового сигналу (поглинання або розсіяння) прямо пропорційна концентрації СРБ у зразку. Автоматичний аналізатор, використовуючи попередньо побудовану калібрувальну криву (за стандартними розчинами СРБ відомої концентрації), перетворює вимірний сигнал на кінцеву концентрацію СРБ, яка виражається в мг/л (міліграмах на літр).

Біохімічний метод визначення ІЛ-6 у крові – ІФА, зокрема його різновид – «сендвіч» ІФА. Цей метод належить до імунохімічних, оскільки базується на високоспецифічній взаємодії антиген-антитіло.

Принцип «сендвіч» ІФА для ІЛ-6:

1. Підготовка зразка. Для аналізу береться венозна кров. Зразок центрифугується для отримання сироватки або плазми.

2. Проведення реакції («сендвіч» принцип): зв'язування «захоплюючих» антитіл: на дно лунок мікропланшета попередньо іммобілізують специфічні моноклональні антитіла до ІЛ-6. Ці антитіла називаються «захоплюючими» (capture antibodies). До кожної лунки додається сироватка крові пацієнта (або стандартні розчини ІЛ-6 відомої концентрації). Якщо ІЛ-6 присутній у зразку, він зв'язується з «захоплюючими» антитілами. Незв'язані компоненти зразка відмиваються. Додавання «детектуючих» антитіл: додаються другі специфічні антитіла до ІЛ-6, які помічені ферментом (пероксидазою хрину) або біотином. Ці антитіла зв'язуються з іншим епітопом молекули ІЛ-6, утворюючи «сендвіч» структуру: «захоплююче антитіло – ІЛ-6 – детектуюче антитіло». Незв'язані детектуючі антитіла відмиваються.

Додавання субстрату: до лунок додається безбарвний субстрат, який є специфічним для ферменту, яким помічені «детектуючі» антитіла. Якщо фермент

присутній (тобто, ІЛ-6 зв'язався з обома антитілами), він каталізує реакцію розщеплення субстрату, що призводить до утворення забарвленого продукту.

3. Вимірювання та кількісна оцінка. Інтенсивність утвореного забарвлення (вимірюється за допомогою спектрофотометра на певній довжині хвилі, наприклад, 450 нм) прямо пропорційна концентрації ІЛ-6 у зразку. На основі вимірних значень оптичної щільності та калібрувальної кривої (побудованої за стандартами відомої концентрації ІЛ-6) аналізатор розраховує точну концентрацію ІЛ-6 у пг/мл (пікограмах на мілілітр) або нг/мл (нанограмах на мілілітр).

Основний біохімічний метод визначення білірубіну ґрунтується на реакції, що призводить до утворення кольорового азобілірубіну. Використовується колориметричний метод з діазореагентом – реакція за методом Ван-ден-Берга: ЗБ, визначається сумарна кількість всіх фракцій білірубіну. Для проведення аналізу береться венозна кров. Далі зразок крові обробляється для отримання сироватки, в якій і визначається рівень білірубіну.

Найбільш поширеним біохімічним методом визначення креатиніну є колориметричний метод Яффе або його модифікації. Принцип цього методу полягає в тому, що креатинін у лужному середовищі реагує з пікриновою кислотою, утворюючи забарвлений комплекс – червоно-оранжевий креатинін-пикрат. Інтенсивність цього забарвлення пропорційна концентрації креатиніну в досліджуваному зразку. Ця інтенсивність вимірюється за допомогою спектрофотометра.

Біохімічним методом визначення сечовини у крові є ферментативний метод з уреазою. Він базується на гідролізі сечовини під дією ферменту уреаз.

Реакція відбувається наступним чином:



Далі отриманий аміак реагує з іншими реагентами, утворюючи забарвлену сполуку. Інтенсивність забарвлення пропорційна концентрації сечовини в зразку. Інтенсивність вимірюється спектрофотометрично. Цей метод є високоточним і специфічним з використанням венозної крові.

Біохімічний метод визначення рівня гемоглобіну в крові – ціанметгемоглобіновий метод (метод Драбкіна). Цей метод ґрунтується на таких етапах:

1. Лізис еритроцитів: Спочатку до зразка цільної крові додають спеціальний реагент – розчин Драбкіна, що містить фериціанід Калію та ціанід Калію. Цей реагент руйнує оболонки еритроцитів, вивільняючи гемоглобін.

2. Окислення гемоглобіну. Фериціанід калію окислює гемоглобін до метгемоглобіну.

3. Утворення ціанметгемоглобіну. Утворений метгемоглобін взаємодіє з ціанідом калію, в результаті чого утворюється стабільна, забарвлена сполука – ціанметгемоглобін.

4. Вимірювання: інтенсивність забарвлення розчину є прямо пропорційною концентрації гемоглобіну. Це забарвлення вимірюється за допомогою спектрофотометра при довжині хвилі 540 нм.

2.2.3. Метод електрокардіограм

Електрокардіографія – це метод дослідження серця, заснований на реєстрації і аналізі електричних потенціалів, що виникають під час роботи серця і відводяться з поверхні тіла або з його порожнин. Реєстрацію ЕКГ починають і закінчують записом калібрувального сигналу 1mV (1 мілівольт), величину якого зазвичай встановлюють 10 мм [23]. Для реєстрації ЕКГ електрод з червоним кінцівником накладають на праву руку, з жовтим – на ліву руку, із зеленим – на ліву ногу, з чорним – на праву ногу. Грудні відведення знімають при встановленні електродів в наступні місця на поверхні грудної клітини:

- V1 – в 4-му міжребер'ї біля правого краю грудина (права парастернальна лінія);
- V2 – в 4-му міжребер'ї біля лівого краю грудина;
- V3 – на середині умовної лінії, що сполучає точки V2 і V4;
- V4 – в п'ятому міжребер'ї по лівій середньоключичній лінії;
- V5 – по лівій передній пахвовій лінії на рівні V4;

- V6 – по лівій середній пахвовій лінії на рівні V4.

У кожному відведенні повинно бути зареєстровано не менше 4 комплексів ЕКГ, при аритмії або блокадах число комплексів 8 – 10. У периферичних відведеннях нормальним вважається вольтаж у межах від 5 до 15 мм. Вольтаж оцінюється в периферичному відведенні з найбільшою амплітудою комплексу QRS (рис.2.8 додаток А.4), і якщо вона нижче 5 мм, таку ЕКГ необхідно розцінювати як низьковольтну. Зниження вольтажу може бути викликане як зміною стану самого міокарду, так і різними екстракардіальними чинниками. Істинне (міокардіальне) зниження вольтажу може бути обумовлене міокардитом, кардіосклерозом, різними кардіоміопатіями.

Визначення ЧСС проводиться за формулою:

$$\text{ЧСС} = 60 / \text{RR}_{\text{середн.}} \quad (2.2)$$

де $\text{RR}_{\text{середн.}}$ – середнє арифметичне трьох інтервалів R-R (рис.2.8 додаток А.4). При порушеннях ритму необхідно вимірювати не менше 10 інтервалів R-R. Визначення джерела ритму шлуночків. У нормі цю функцію виконує синусовий (синоатріальний) вузол. Критеріями нормального синусового ритму є:

1. Наявність зубця Р синусового походження, який передуює комплексу QRS (зубець Р синусового походження обов'язково позитивний у відведеннях I, II, V3-V6 і негативний в AVR).
2. Постійна і нормальна відстань P-Q (0,12-0,20 сек).
3. Постійна форма зубця Р у всіх відведеннях.
4. Постійна відстань P-P (R-R).

У нормі, при синусовому ритмі, діапазон тривалості інтервалів R-R не перевищує 10% від їх середньої величини. При більшій відмінності в тривалості інтервалів R-R говорять про синусову аритмію. ЧСС понад 90 за хвилину при синусовому ритмі називають синусовою тахікардією, її зменшення менше 60 – синусовою брадикардією. Поєднання синусової аритмії з брадикардією або тахікардією позначають як синусова тахіаритмія або брадіаритмія.

На ЕКГ розрізняють зубці, сегменти і інтервали. Зубці мають умовне літерне найменування, введене Ейнтховеном -P, Q, R, S, T і U. Величина зубців визначається

в міліметрах, по вертикалі від вершини зубця до верхньої частини ізолінії для позитивних зубців і до нижньої частини ізолінії для негативних, товщина ізолінії не включається у вимірювану величину. Сегмент – відрізок ізолінії ЕКГ, обмежений зубцями, без їх включення (вимірюється в секундах).

Інтервал – відрізок ЕКГ, що включає зубці. Р-Q – від початку зубця Р до початку зубця Q, тобто включає зубець Р; інтервал Q-T – від початку зубця Q до кінця зубця Т. Слід мати на увазі, що буква Q в позначеннях інтервалів і комплексів (PQ, QRS, QT) найчастіше умовно позначає початок шлуночкового комплексу QRS, який може починатися із зубців Q, QS або R.

Зубець Р (рис.2.8 додаток А.4). Збудження, виникнувши в синусовому вузлі (на ЕКГ не реєструється), виходить з нього на міокард правого передсердя. Розповсюдження хвилі збудження по міокарду правого, а потім лівого передсердя відображається зубцем Р. Зубець Р може бути позитивним, негативним або двофазним. У відведеннях I, II, V3-6 він завжди позитивний, в III, AVF і V1 може бути позитивним, негативним або двофазним, в AVR зубець Р завжди негативний в нормі. Тривалість зубця Р коливається від 0,07 до 0,10 с, збільшення тривалості вказує на гіпертрофію лівого передсердя (тривалість Р до 0,11-0,12с) або порушення внутрішньо передсердної провідності (тривалість Р більше 0,12с). Нормальна висота не повинна перевищувати 2,5 мм. Вимірювання зубця краще здійснювати в II стандартному відведенні.

Інтервал Р-Q (рис.2.8 додаток А.4). Його тривалість вимірюється від початку зубця Р до початку шлуночкового комплексу QRS (зубця Q або R). Тривалість інтервалу Р-Q визначається часом фізіологічної затримки імпульсу в атріовентрикулярному вузлі і складає в нормі 0,12 - 0,20с (до 0,21 при брадикардії). Тривалість PQ залежить від ЧСС, зменшуючись при тахікардії і збільшуючись до В/М норми при брадикардії. Збільшення інтервалу Р-Q більше 0,21с є ознакою порушення атріовентрикулярної провідності, а зменшення – ознакою синдрому передзбудження шлуночків.

Зубець Q (рис.2.8 додаток А.4). Перший негативний зубець в комплексі QRS, який передує зубцю R. Зубець Q відображає процес розповсюдження збудження по

міжшлуночкової перетинці і в нормі реєструється зазвичай в стандартних і лівих грудних відведеннях. Його тривалість в нормі до 0,03с, амплітуда для стандартних відведень (окрім третього) – не більше 25% свого зубця R, для відведень AVL і AVF – не більше 50% R. У відведеннях V1-V3 зубець Q ніколи не реєструється в нормі, в грудних відведеннях він може з'являтися тільки лівіше за перехідну зону, його ширина не повинна перевищувати 0,03 с, а глибина – 25% зубця R.

Зубець R (рис.2.8 додаток А.4). Позитивні зубці комплексу QRS прийнято позначати як зубці R. Зубець R може бути зовсім відсутнім, тоді комплекс QRS набуває форми QS. Зубець R відображає розповсюдження хвилі збудження по міокарду шлуночків, зазвичай лівого. У правих грудних відведеннях V1-V2 реєструється невеликий зубець R, утворений збудженням міжшлуночкової перетинки і правого шлуночку. Його амплітуда наростає до V4, а потім зменшується у V5 і V6.

Зубець S (рис.2.8 додаток А.4). Негативні зубці комплексу QRS, наступні за зубцем R, позначаються як зубці S. Зубець S в правих грудних відведеннях відображає збудження лівого шлуночку. Найбільша глибина зубця зустрічається в V2 (іноді в V1), у відведенні V3 він зазвичай рівний амплітуді зубця R («перехідна зона»), в лівих грудних відведеннях зубець S може бути відсутнім, його збільшення тут може бути обумовлене збудженням правого шлуночку при його гіпертрофії або блокаді правої ніжки пучка Гіса.

Комплекс QRS (рис.2.8 додаток А.4). Розповсюдження збудження по міокарду шлуночків на ЕКГ виражається комплексом QRS. Комплекс вимірюється від початку зубця Q до кінця зубця S, складаючи у здорових людей від 0,06 до 0,10 с. При патології комплекс QRS може розширюватися, збільшення його тривалості до 0,11с може мати місце при гіпертрофії шлуночків, а розширення 0,12 і більше свідчить про повну блокаду однієї з ніжок пучка Гіса.

Сегмент S-T (рис.2.8 додаток А.4). Є відрізком ЕКГ від кінця комплексу QRS до початку зубця T. Сегмент S-T в стандартних відведеннях знаходиться на ізолінії або може бути зміщений вгору або вниз до 1 мм. У відведеннях V1-V2 іноді у здорових осіб зустрічається підйом сегменту до 1,5 - 2 мм над ізолінією за наявності там же глибоких зубців S і високих T.

Зубець Т (рис.2.8 додаток А.4). Відображає стадію реполяризації шлуночків. Нормальний зубець Т має асиметричну форму з пологим подовженим висхідним коліном, закругленою вершиною і крутішим низхідним коліном. Патологічний Т найчастіше загострений, симетричний, так званий готичний або шпилеподібний, тобто вузький, високий з гострою вершиною (коронарний). Зубець Т завжди в умовах норми позитивний у відведеннях I, II, V3, V4, V5, V6, у відведенні AVR завжди негативний. У відведеннях V1, V2 іноді можуть бути негативні Т – так званий «ювенільний» тип ЕКГ.

Інтервал Q-T (рис.2.8 додаток А.4), електрична систола шлуночків, вимірюється від початку зубця Q до закінчення зубця Т (деполяризація і реполяризація шлуночків). Його тривалість залежить від ЧСС, статі досліджуваного, прийому деяких медикаментів. За патологічне подовження інтервалу Q-T прийняті значення, збільшені на 50 мс і більше від належного.

Зубець U – йде за зубцем Т, непостійний, зазвичай краще розпізнається у відведеннях V2 - V3. Його походження пов'язують з реполяризацією сосочкових м'язів. Може бути виражений у спортсменів, його амплітуда збільшується при гіпокаліємії, інсультах, іноді при вегетативній дисфункції і коронарній недостатності.

Порядок аналізу ЕКГ:

1. Аналіз серцевого ритму: тривалість і регулярність інтервалів RR, визначення ЧСС ($60/RR_{\text{сек}}$) і джерела ритму (синусовий або ектопічний).
2. Оцінка функції провідності: ширина зубця Р, тривалість і постійність інтервалів PQ, ширина комплексу QRS. Якщо виявлено порушення – визначити його характер.
3. Аналіз зубця Р (амплітуда, форма).
4. Аналіз комплексу QRS: оцінка вольтажу, наявність патологічного зубця Q, амплітуда зубців R, S, додаткові зубці та хвилі.
5. Визначення електричної вісі серця.
6. Аналіз сегменту ST і зубця Т.
7. Аналіз інтервалу QT.
8. Аналіз зубця U

Формулювання висновку за аналізом ЕКГ: джерело ритму, порушення функції автоматизму; порушення функції збудливості; порушення функції провідності; гіпертрофії відділів серця; порушення процесів реполяризації, рубцеві або дифузні зміни міокарду.

2.3. Статистична обробка результатів

Статистична обробка результатів здійснювалась за допомогою методів математичної статистики, використовуючи стандартні вбудовані функції пакету спеціалізованого програмного забезпечення MS Office Excel – 2010. Для кількісних показників розраховували середнє арифметичне (M) і стандартну помилку середнього (m), середнє квадратичне відхилення, для якісних ознак – відносні (в %) частоти. Статистична оцінка проводилась за t – критерієм Стюдента при рівні значимості $p \leq 0,5$.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Автоматичний гематологічний 5-диф аналізатор BC-6800. Доступно за посиланням: URL: <http://surl.li/lxqqp> (дата звернення: 02.12.2025)
2. Березняков В. І. Еритроцити та їх значення в патогенезі негоспітальної пневмонії. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022. Т. 7. № 1 (35). С. 86 – 90.
3. Ігнат'єв О. М., Панюта О. І., Опаріна Т. П., Прутіян Т. Л., Добровольська О. О. Доцільність застосування проточної цитометрії на основі аналізу змін у загальному аналізі крові хворих на Covid-19. *Науковий вісник Ужгородського університету*. 2022. №2(66). С. 62 – 66. URL: <http://surl.li/mcabn> (дата звернення: 02.12.2025)
4. Інтерпретація значень показників RDW-SD та RDW-CV у діагностиці анізоцитозу. URL: <http://surl.li/lxgqu> (дата звернення: 02.12.2025)
5. Інтерпретація показників гематологічного аналізатора. Еритроцитарні індекси. URL: <http://surl.li/ooeul> (дата звернення: 02.12.2025)
6. Інтерпретація показників гематологічного аналізатора. Тромбоцитарні індекси. URL: <http://surl.li/qsptd> (дата звернення: 02.12.2025)
7. Лізуючий реагент для гематологічного аналізатора Mindray BC-2800 VET 500 мл. URL: <http://surl.li/mardi> (дата звернення: 02.12.2025)
8. Литвин Г. О., Стасів М. В. Пандемія Covid-19 тривалістю у 2 роки: проблемні питання педіатрії та шляхи їх вирішення. *Інфекційні хвороби*. 2022. № 2 (108). С.58 – 72
9. Ліхоузова Т. А. Теорія імовірностей та математична статистика : курс лекцій. Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2018. 300 с.
10. Матеріали студентської інтернет конференції. Новітні аналітичні методи аналізу в лабораторній діагностиці. Харків, 2020. URL: <http://surl.li/mauzp> (дата звернення: 02.12.2025)
11. Про затвердження форм медичної облікової документації, що використовується в лабораторіях лікувально-профілактичних закладів : наказ

Міністерства охорони здоров'я України від 04.01.2001 №01. URL: <http://surl.li/tqhuz> (дата звернення: 02.12.2025)

12. Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 р. №690.

URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text> (дата звернення: 02.12.2025)

13. Савельєва-Кулик Н.А. Чому пневмонія COVID-19 є тривалішою? *Український медичний часопис*. <http://surl.li/mfalz> (дата звернення: 02.12.2025)

14. Фармацевтична енциклопедія. Гемокоагуляція. Доступно за посиланням: URL: <http://surl.li/tqhvvh> (дата звернення: 02.12.2025)

15. BC-6000 Series. Auto Hematology Analyzer. Service Manual Models: BC 6000/BC-6000Plus/ BC-6100/BC-6100Plus/BC-6200. URL: <http://surl.li/lfgae> (дата звернення: 02.12.2025)

16. Bosch B. J. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion corecomplex. *J. Virol.* 2003. Vol. 77. №16. P. 8801–8811.

17. De la Salle B. Pre- and postanalytical errors in haematology. *International journal of laboratory hematology*. 2019. № 41(1). P. 170–176.

18. Erika A. O., David N. E., Ravi H. Multiparameter Flow Cytometry: Advances in High Resolution Analysis. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3659255/> (дата звернення: 02.12.2025)

19. Irene d. M. d. B., Thomas S. H., Adam G. L., Adrian C. H., Francesca D. R. COVID-19: Using high-throughput flow cytometry to dissect clinical heterogeneity. URL: <http://surl.li/mtbrb> (дата звернення: 02.12.2025)

20. Lippi G., Cadamuro J., Meyer A., Simundic A. M. European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE). Practical recommendations for managing hemolyzed samples in clinical chemistry testing. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2018. Vol. 56, № 5. P. 718–727.

21. Pollard Y., Watts M.J., Grant D. et al. Use of the haemopoietic progenitor cell count of the SYSMEX SE-9500 to refine apheresis timing of peripheral blood stem cells. *Br. J. Haematol.* 1999. V. 106. P. 538 – 544.

22. Small Cube, Big Difference: Mindray New SF Cube Technology (I). URL: <http://surl.li/lxpxm> (дата звернення: 02.12.2025)

23. Wada H., Thachil J., Di Nisio M.: Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J. Thromb. Haemost.* 2013. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23379279/> (дата звернення: 02.12.2025)

РОЗДІЛ 3. ДИНАМІКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ СТАНУ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ З COVID-19

3.1. Дослідження стану крові людини на початку захворювання COVID-19

Відповідно до описаних у розділі 2 етапів організації дослідження на першому етапі на основі аналізу лейкограм було сформовано КГ (45 осіб) та ДГ (45 осіб). За підсумками лабораторної діагностики було встановлено, що для КГ гематологічні показники лейкоцитарного ряду, еритроцитарного ряду, тромбоцитарного ряду знаходились в межах референтних значень. На основі аналізу отриманих результатів пацієнтів ДГ було розділено на 4 групи.

Проаналізуємо лейкоцитарні гематологічні показники, одержані для членів першої ДГ (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Показники стану крові лейкоцитарного ряду членів КГ та першої ДГ

Збільшення/ зменшення значень	Показник стану крові / одиниці вимірювання	КГ (45 осіб)	ДГ (19 осіб)	Діапазон референтних значень
↑	WBC ($10^9 / л$)	$9,02 \pm 0,72$	$13,02 \pm 0,78^*$	(5,00-11,60)
↓	LYM ($10^9 / л$)	$3,21 \pm 0,29$	$0,98 \pm 0,06^*$	(1,30-4,00)
↑	MON ($10^9 / л$)	$0,62 \pm 0,04$	$1,52 \pm 0,01$	(0,30-1,00)
↑	GRA ($10^9 / л$)	$6,23 \pm 0,34$	$12,56 \pm 1,01$	(2,40-7,60)
↓	LYM (%)	$26,31 \pm 2,37$	$8,35 \pm 0,67$	(19,10-48,50)
↓	MON (%)	$8,35 \pm 0,67$	$5,45 \pm 0,38$	(4,50-12,10)
↑	GRA (%)	$61,24 \pm 5,51$	$86,70 \pm 6,07$	(43,60-73,40)

* Різниця достовірна порівняно з контролем ($p < 0,05$)

Аналіз гематологічних показників потребує врахування основних етапів кровотворення, біохімічних процесів, які при цьому відбуваються, та їх порівняння із відповідними гістограмами. Типовий розподіл гематологічних показників для

переважної більшості серед членів ДГ (45 осіб) у 19 осіб (42%) або умовно «перша ДГ» відображено на рис.3.1, рис.3.2.

Основним призначенням лімфоцитів є розпізнавання чужорідних антигенів та формування адаптивного імунітету, ефективність якого залежить від результату комплексної взаємодії клітин, що беруть участь в імунній відповіді. Етапами імунної відповіді є розпізнавання та переробка антигену, селекція відповідних Т-клітин та В-клітин, проліферація клонів та диференціювання у функціонально зрілі клітини [10]. Оскільки під час дії на організм людини вірусу SARS-CoV-2 найбільш поширеною імунною відповіддю («типова імунна відповідь») є зменшення рівня лімфоцитів (рис.3.1) порівняно з референтними значеннями (лімфопенія), або наближення до Н/М референтних значень (рис.3.2), то його обирають одним із біологічних маркерів коронавірусної інфекції COVID-19.

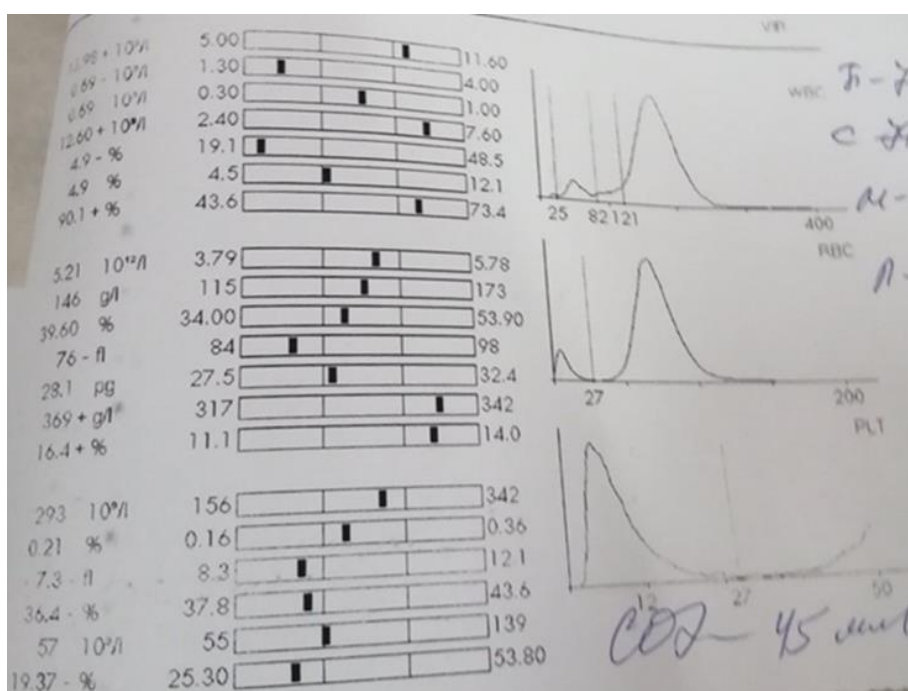


Рис.3.1. Гематологічні показники пацієнта №1 (члена першої ДГ) на початку захворювання

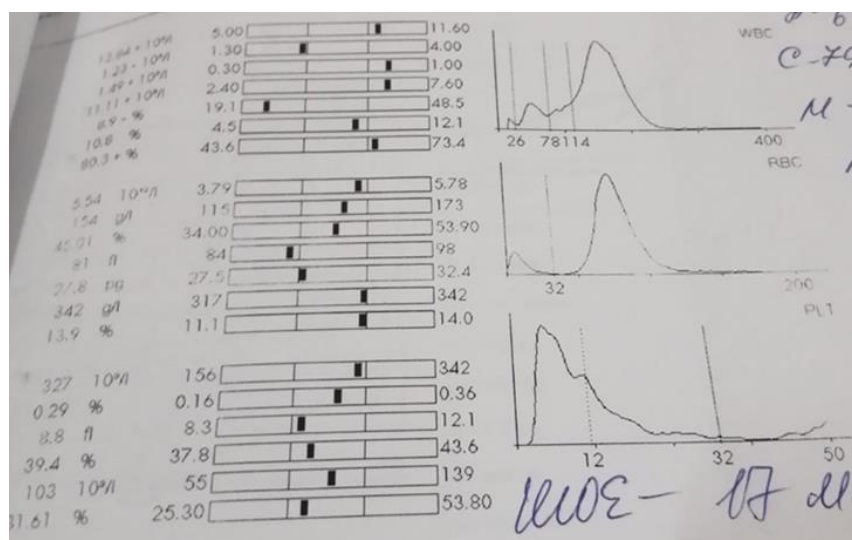


Рис.3.2. Гематологічні показники пацієнта №2 (члена першої ДГ)

на початку захворювання

Згідно з дослідженнями [32] зниження кількості лімфоцитів іноді спостерігається у поєднанні із тромбоцитопенією (зниженням кількості тромбоцитів). Серед механізмів, які спричиняють лімфопенію під час дії на організм людини коронавірусної інфекції COVID-19, вказуються ураження лімфатичних органів, кісткового мозку, цитокіновий шторм, негативні ефекти деяких продуктів метаболізму тощо [31]. У дослідженнях [5] обґрунтовано, що: лімфоцити експресують рецептор АПФ-2, який є мішенню для вірусу; вірус SARS-CoV-2 може безпосередньо впливати на лімфоцити, що призводить до їх загибелі; значне зниження лімфоцитів пов'язане з їх дисфункцією при прямому пошкодженні вірусом таких органів як тимус і селезінка.

Згідно з дослідженнями [42], лімфоцити відіграють вирішальну роль у підтримці системного імунного балансу та в регуляції імунної відповіді організму, що обумовлено можливими біохімічними процесами:

- вірус SARS-CoV-2 безпосередньо атакує і вбиває лімфоцити; на ранній стадії інфекції В-лімфоцити виробляють антитіла, які безпосередньо 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 може безпосередньо впливати на функціонування лімфатичних органів, що призводить до різкого зниження кількості лімфоцитів;
- ІЛ-6 та інші прозапальні цитокіни можуть індукувати апоптоз лімфоцитів, що призводить до різкого зменшення їх кількості;
- постійне підвищення рівня молочної кислоти в крові може пригнічувати проліферацію лімфоцитів.

Вищезазначені механізми можуть спільно спричиняти лімфопенію, ознаки якої демонструє лейкоцитарна гістограма WBC (рис.3.1, рис.3.2): зменшення піку лімфоцитів, що відповідає області від 25 фл до 82 фл, порівняно з нормальним розподілом лейкоцитів.

У дослідженнях [39] серед *біологічних маркерів* імунної відповіді організму на вірусну інфекцію SARS-CoV-2 визначають збільшення рівня гранулоцитів (GRA) порівняно з референтними значеннями, що безпосередньо пов'язано з кількістю та функціями нейтрофілів, еозинофілів, базофілів. Для обраної нами першої ДГ рівень гранулоцитів (GRA) збільшувався в 2 рази порівняно з КГ (таблиця 3.1). Оскільки дозрівання нейтрофілів відбувається в кістковому мозку, де є попередники нейтрофілів (проліферативний пул), під впливом прозапальних цитокінів 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. Для обраної першої ДГ лейкоцитарна гістограма WBC (рис.3.1) підтверджує значне збільшення рівня нейтрофілів (нейтрофіліоз) під час імунної відповіді організму людини на дію вірусу SARS-CoV-2.

Про важливість аналізу рівня нейтрофілів під час Covid-19 з метою прогнозування захворювання вказано у дослідженнях [39], згідно з якими нейтрофіли демонструють зрілість і складну поведінку: транскрипційно активні і реагують на безліч сигналів, можуть регулювати поведінку макрофагів, демонструвати вроджену імунну пам'ять, відігравати важливу роль на дію запалення, демонструвати дихотомічну роль у контексті серцево-судинних захворювань, оскільки кількість

циркулюючих нейтрофілів безпосередньо пов'язана з фракцією викиду лівого шлуночка.

На відміну від нейтрофілів, еозинофіли складають лише 0,5-5% від гранулоцитів у периферичній крові, швидко мігрують в легені (після 6-12 годин), ШКТ, особливо їх рух збільшується під час дії на організм вірусної інфекції. Згідно з дослідженнями [30], більшість госпіталізованих пацієнтів, які мають підтверджену хворобу COVID-19, мають низький рівень еозинофілів (еозинопенія). Тому часто кількість еозинофілів у периферичній крові розглядають як можливий біомаркер для оцінки та прогнозу захворювання, оскільки еозинопенія свідчить про ускладнення захворювання, а збільшення кількості еозинофілів (еозинофілія) пов'язана із кращим прогнозом щодо COVID-19: зменшення імовірності ускладнень та смертності. Базофіли належать до найменшої групи циркулюючих гранулоцитів (до 1%), знаходяться в крові до 6 годин; як і інші гранулоцити є джерелом цитокінів, що беруть участь у розвитку запального процесу.

Провідним біологічним маркером, який вказує на «типову імунну відповідь» організму людини на вірусну інфекцію SARS-CoV-2 (рис.3.1), є збільшення рівня лейкоцитів (WBC). Для першої ДГ їх кількість зросла на 44% порівняно з КГ, тобто спостерігається лейкоцитоз, що переважно пов'язано зі зростанням одного або декількох видів лейкоцитів. Обґрунтування змін певної кількості лейкоцитів потребує оцінювання абсолютного значення цих лейкоцитів в одиниці об'єму крові від загальної кількості лейкоцитів. Найбільш поширена форма лейкоцитозу при COVID-19 – це нейтрофільний лейкоцитоз, який за механізмом розвитку спричинений переважно мобілізацією пристінкового пулу нейтрофілів у циркуляцію крові та мобілізацією кістковомозкового резерву нейтрофілів.

Зазначимо, що для першої ДГ рівень моноцитів (MON) спостерігається або в межах референтних значень (рис.3.1), тобто у нормі або перевищує референтне значення (рис.3.2), в середньому кількість моноцитів у ДГ зменшується на 35% порівняно з КГ.

Згідно з дослідженнями [27], патофізіологія COVID-19 є складною та включає складні чисельні запальні та імунологічні шляхи. Моноцити та макрофаги в процесі

імунної відповіді організму відіграють ключову роль під час дії коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 на організм людини: зміна моноцитів і збільшення кількості активованих моноцитів можуть впливати на функцію легенів при подальшому розвитку хвороби, що є відображенням імунopatологічних особливостей її розвитку. Під час інфекції SARS-CoV-2 у пацієнтів може спостерігатися не лише підвищені рівні периферичних моноцитів (моноцитоз), а й змінений їх фенотип [27]. Моноцити крові забезпечують вікно в системну імунну відповідь, що відображає ризик потенційних ускладнень після одужання від коронавірусної інфекції. Відповідно до досліджень [23] моноцити вважаються головним захисником серед інших імунних клітин, і вони є кардинальним джерелом запального середовища при COVID-19, одночасно є ініціаторами запалення та відновлення тканин, таким чином сприяючи різноманітності кінцевих результатів. Тому дисрегуляція моноцитів є схильністю до гіперзапальних розладів. Таким чином, зміна рівня моноцитів є біологічним маркером «типової імунної відповіді» організму на вірусну інфекцію SARS-CoV-2.

Проаналізуємо еритроцитарні гематологічні показники, одержані для членів першої ДГ: середній об'єм еритроцитів (MCV) та середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH) наближені до Н/М або менше норми (рис.3.1, рис.3.2), тобто переважно спостерігається анізоцитоз (мікроцитоз), патологічний стан, який може спричиняти анемію.

Згідно з дослідженнями [22], вірус SARS-CoV-2 впливає, у тому числі під час легкого перебігу захворювання, на морфологію клітин (вигин мембрани) та на їх постачання киснем: спостерігається зниження деформованості еритроцитів під осмотичним градієнтом; порушення здатності до деформації еритроцитів пов'язане з їх морфологічними змінами та підвищеним окисним станом; параметри агрегації еритроцитів збільшені, що вказує на те, що ключові детермінанти кровотоку в мікроциркуляції обмежені COVID-19 після інфекції SARS-CoV-2.

Відповідно до досліджень [22] зазначені морфологічні зміни еритроцитів пов'язані зі структурними пошкодженнями білкових молекул та ремоделюванням мембранних ліпідів, що також може вплинути на цитоскелет та має велике значення

для належної деформованості еритроцитів та їх постачання киснем під час мікроциркуляції.

Таблиця 3.2

Показники стану крові еритроцитарного ряду членів КГ та першої ДГ

Збільшення/ зменшення значень	Показник стану крові / одиниці вимірювання	КГ (45 осіб)	ДГ (19 осіб)	Діапазон референтних значень
	RBC ($10^{12} / л$)	$4,21 \pm 0,21$	$5,12 \pm 0,35$	(3,79 – 5,78)
	HGB ($г / л$)	$128,01 \pm 11,52$	$147,10 \pm 11,77$	(115,00 – 173,00)
	HCT (%)	$36,23 \pm 2,89$	$39,71 \pm 3,57$	(34,00 – 53,90)
↓	MCV (фл)	$86,12 \pm 6,03$	$76,24 \pm 6,86^*$	(84,00–98,00)
	MCH (пг)	$28,31 \pm 1,98$	$28,12 \pm 1,96$	(27,50–32,40)
↑	MCHC ($г / л$)	$324,02 \pm 29,16$	$368,21 \pm 29,46^*$	(317,00 – 342,00)
↑	RDW (%)	$12,21 \pm 0,73$	$16,21 \pm 0,81^*$	(11,10 – 14,00)

* Різниця достовірна порівняно з контролем ($p < 0,05$)

Згідно з дослідженнями [19], гематологічні та гемореологічні зміни еритроцитів, включаючи здатність до деформації та агрегацію, залишаються тривалими після дії вірусу SARS-CoV-2, навіть через кілька місяців після одужання пацієнтів. Відповідно, зміна середнього об'єму еритроцитів (MCV) та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) виступають у ролі біологічних маркерів, які вказують на «типову імунну відповідь» організму людини на вірусну інфекцію SARS-CoV-2.

Згідно з проведеними нами дослідженнями для членів першої ДГ спостерігається зміна середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитарній масі (MCHC): наближення до В/М референтних значень або перевищення референтних значень. Як високі, так і низькі показники MCHC можуть вказувати на анемію та потребують комплексного аналізу гематологічних показників. Згідно з проведеними нами дослідженнями, для членів першої ДГ інформативним є значення неоднорідності

червоних клітин (RDW): спостерігається наближення до В/М референтних значень або перевищення референтних значень.

При вивченні дії вірусу SARS-CoV-2 на організм людини автори [26] вказують на те, що ширина розподілу червоних кров'яних тілець (RDW) є неоднорідністю об'ємів еритроцитів, оскільки аномально підвищені значення вказують на анізоцитоз еритроцитів у кровообігу, що є прогностичним у широкому спектрі захворювань людини (септична інфекція, серцево-судинні захворювання тощо). Згідно з дослідженнями [17], помірно підвищений RDW знаходиться в межах норми і може вказувати на імунну відповідь на ранній стадії інфекції; активна імунна відповідь на ранніх стадіях інфекції може знизити вірусне навантаження і, як наслідок, зменшити тяжкість захворювання.

Таким чином, середній об'єм еритроцитів (MCV), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH) та середній вміст гемоглобіну в еритроцитарній масі (MCHC), ширина розподілу червоних кров'яних тілець (RDW) є інформативними та виступають в ролі біологічних маркерів «типової імунної відповіді» організму на вірусну інфекцію SARS-CoV-2. Проаналізуємо тромбоцитарні гематологічні показники, одержані для членів першої ДГ (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

Показники стану крові тромбоцитарного ряду членів КГ та першої ДГ

Збільшення/ зменшення значень	Показник стану крові / одиниці вимірювання	КГ (45 осіб)	ДГ (19 осіб)	Діапазон референтних значень
↑	PLT ($10^9 / л$)	$164,23 \pm 14,78$	$292,18 \pm 26,29^*$	(156 – 342)
	PCT (%)	$0,24 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,01$	(0,16 – 0,36)
↓	MPV (фл)	$9,32 \pm 0,02$	$8,05 \pm 0,58^*$	(8,30 – 12,10)
	P-LCR (%)	$38,10 \pm 3,43$	$36,20 \pm 3,26$	(37,80 – 43,60)
↓	P-LCC ($10^9 / л$)	$72,14 \pm 5,77$	$58,12 \pm 4,65^*$	(55,00 – 139,00)
↓	PDW (%)	$27,34 \pm 1,91$	$21,28 \pm 1,70^*$	(25,30 – 53,80)

* Різниця достовірна порівняно з контролем ($p < 0,05$)

Важливим джерелом для аналізу імунної відповіді організму на дію вірусу SARS-CoV-2 є рівень абсолютного вмісту тромбоцитів (PLT), для членів першої ДГ він переважно знаходиться у межах референтних значень (таблиця 3.3). Згідно з дослідженнями [44], тромбоцити визнаються ключовими медіаторами запалення та імунної дисфункції, оскільки SARS-CoV-2 інфікує мегакаріоцити кісткового мозку, віріони присутні в циркулюючих тромбоцитах; сітчасті (молодші/незрілі) тромбоцити та більші тромбоцити метаболічно активні та мають підвищений тромботичний потенціал.

За результатами досліджень [44] утворення тромбіну, яке посилюється активованими тромбоцитами, запускає низхідний каскад коагуляції, що призводить до утворення фібринового згустку; патологічна активація тромбоцитів спричинить утворення тромбів, що вважається основною причиною артеріальних захворювань, включаючи інсульт та інфаркт міокарда. Відповідно, тромбоцити є інструментом для залучення лейкоцитів до місць запалення; опосередкована тромбоцитами тромботична активність у місці інвазії SARS-CoV-2 легеневих преальвеолярних судин може посилити запальний стан через рекрутування лейкоцитів із кровообігу [44].

Для комплексного аналізу одержаних результатів важливого значення набуває також визначення рівня тромбокриту (PCT), який для членів ДГ знаходиться переважно у межах референтних значень, та рівня середнього об'єму тромбоцитів (MPV), який переважно наближений до Н/М або менший за референтні значення. Згідно з дослідженнями [33], значення MPV відображає наявність молодих тромбоцитів у крові через гіперпроліферацію мегакаріоцитів у кістковому мозку; більші за розмірами тромбоцити є функціонально, метаболічно та ферментативно активнішими, ніж менші: вони містять підвищену експресію прокоагулянтних поверхневих білків, що спричиняє більший протромботичний потенціал.

Відповідно до досліджень [38] MPV зазвичай має нелінійну, але зворотну залежність від PLT: чим вищий MPV, тим нижчий PLT серед серцевих захворювань

або серцевих нападів; комбіновані високі значення MPV і PLT пов'язані з дефіцитом заліза та запаленням.

Для прогнозування динаміки захворювання доцільно, згідно з дослідженнями [20], разом із значеннями середнього об'єму тромбоцитів (MPV) комплексно аналізувати ті гематологічні показники, які окремо не розглядають як ключові біологічні маркери: відсотковий вміст великих тромбоцитів (P-LCR), фракцію великих тромбоцитів, що включає у себе молоді та активовані форми (P-LCC), ширину розподілу тромбоцитів, що показує неоднорідність популяції за розмірами (PDW), рівні яких для першої ДГ менші за норму, знаходяться біля Н/М або в межах референтних значень.

Для аналізу гематологічних показників, одержаних лабораторно, та їх порівняння із зазначеними вище біологічними маркерами, доцільно, на нашу думку, використовувати метод гематологічних гістограм (лейкоцитарної, еритроцитарної, тромбоцитарної). Згідно з проведеними нами попередніми дослідженнями [2] тромбоцитарна гістограма (PLT) надає таку додаткову інформацію:

- існування декількох піків на гістограмі (рис.3.2) вказує на анізоцитоз тромбоцитів та їх агрегацію;
- оскільки гістограма не закінчується на базисній лінії (рис.3.1, рис.3.2), то це підтверджує: вищевказаний біомаркер – існування мікроцитозу, який також може бути причиною псевдозниження тромбоцитарного індексу PDW; можливу агрегацію тромбоцитів – існування значної кількості дрібних «зубчастих вершин» на тромбоцитарній гістограмі підтверджує здатність тромбоцитів утворювати кров'яні згустки (тромби).

Якщо лейкоцитарна гістограма (WBC) не починається на базисній лінії (рис.3.1, рис.3.2), то серед причин відхилення від нормального у розподілу може бути наявність згустків тромбоцитів PLT.

Таким чином, визначені лабораторно гематологічні показники дозволили для членів першої ДГ на основі біологічних маркерів, обґрунтованих у роботах [9; 20] для виявлення захворювання на COVID-19, охарактеризувати «типову імунну відповідь» організму на дію вірусу SARS-CoV-2:

- зменшення або наближення до Н/М референтних значень: рівня лімфоцитів (LYM) (лімфопенія); середнього об'єму еритроцитів (MCV) та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) – анізоцитоз (мікроцитоз);
- збільшення або наближення до В/М референтних значень: кількості моноцитів (MON), нейтрофілів (нейтрофіліоз) і лейкоцитів (WBC) – нейтрофільний лейкоцитоз; ширини розподілу неоднорідності червоних клітин (RDW).

Відповідно серед ключових фізіологічних механізмів для «типової імунної відповіді» на дію коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 на початку захворювання, наступні: загибель лімфоцитів – мішеней вірусу; збільшення кількості нейтрофілів за рахунок мобілізації кістковомозкового резерву під впливом запальних цитокінів; збільшення захисту імунних клітин – підвищення рівня моноцитів; анізоцитоз еритроцитів та порушення їх здатності до деформації, пов'язане із відповідними морфологічними змінами.

Однак, згідно з проведеним нами дослідженням виявлено, що «типова імунна відповідь» не є однаковою для всіх хворих на COVID-19. Серед членів ДГ (45 осіб), були пацієнти, яким клінічно було встановлено діагноз «Коронавірусна інфекція COVID-19 середнього ступеня тяжкості», на початку захворювання рівні гематологічних показників не узгоджувалися із біологічними маркерами, описаними вище, що передбачало існування «атипових імунних відповідей» організму на дію вірусу SARS-CoV-2.

Проаналізуємо найбільш поширені з них серед членів ДГ. Розглянемо «першу атипову імунну відповідь», для якої характерно, що переважна більшість гематологічних показників членів ДГ знаходилася в межах референтних значень, наближена до Н/М або менша за референтні значення (рис.3.3, рис.3.4 додаток Б.1; рис.3.5, рис.3.6 додаток Б.2).

Обрано групу пацієнтів серед членів ДГ (9 осіб – 20%), для яких спостерігався вищевказаний розподіл гематологічних показників, була умовно названа «перша група ризику», оскільки за наявності клінічно встановленого лікарями діагнозу «Коронавірусна інфекція COVID-19 середнього ступеня тяжкості» аналіз їх результатів міг спричинити помилковий висновок: відсутність KBX COVID-19.

Рівень лейкоцитів (WBC) для «першої групи ризику» був переважно ближче до Н/М або менше за референтні значення (спостерігалася лейкопенія): в середньому $(5,15 \pm 0,41) \cdot 10^9 / л$. Згідно з дослідженнями [34] низький рівень лейкоцитів (WBC) у даному випадку вказує, що організм не виробляє достатньої кількості імунних клітин у боротьбі з патогеном, що може спричинити подальший важкий перебіг захворювання COVID-19. Оскільки до лейкоцитів, імунних клітин, які утворюються у кістковому мозку, належать лімфоцити (LYM), моноцити (MON) та гранулоцити (GRA), то, зниження загального рівня лейкоцитів відображається і на розподілі зазначених вище кров'яних тілець: рівні переважно ближче до Н/М або в межах референтних значень.

Для «першої групи ризику» вони відповідно в середньому становлять: рівень лімфоцитів (LYM) $(1,74 \pm 0,14) \cdot 10^9 / л$; моноцитів (MON) $(0,51 \pm 0,04) \cdot 10^9 / л$; гранулоцитів (GRA) $(3,07 \pm 0,28) \cdot 10^9 / л$.

Серед функцій лімфоцитів – пригнічення дії чужорідних клітин та білків, вірусів та інфекцій, виділення у кров антитіл, блокування антигенів. Відповідно для «атипової імунної відповіді» для досліджуваного випадку відсутня активна протидія або блокування вірусу SARS-CoV-2.

На нашу думку, необхідно також звернути увагу на той факт, що рівень моноцитів MON, які захищають від шкідливих вірусів, регулюють імунну і запальні реакції організму, та частка моноцитів серед інших лейкоцитів MON наближені до Н/М або знаходяться у межах референтних значень, що також підсилює антиблокування вірусу SARS-CoV-2. Порівняння лейкоцитарних гістограм (WBC) для «першої групи ризику» (рис.3.3, рис.3.4 додаток Б.1; рис.3.5, рис.3.6 додаток Б.2) дозволяє визначити спільну закономірність: вершина гістограми, яка відповідає розподілу лімфоцитів (LYM), значно вища за вершину, яка відображає розподіл нейтрофілів (створюються умови для нейтропенії).

Пояснення ризику виникнення нейтропенії неоднозначні. Так, згідно з дослідженнями [16] нейтропенія може бути транзиторною, ризик для пацієнта відсутній, та минає спонтанно впродовж тижнів після вірусної інфекції. У протилежному випадку вона може свідчити про гематологічні захворювання, що

потребує проведення аспіраційної біопсії кісткового мозку. За результатами досліджень [37] нейтропенія може бути результатом тимчасового пригнічення роботи кісткового мозку та значною запальною відповіддю під час вірусної інфекції.

На відміну від «типової імунної відповіді», у членів ДГ з «першої групи ризику» середнє значення кількості еритроцитів (RBC) $(4,18 \pm 0,39) \cdot 10^{12} / \text{л}$, гемоглобіну (HGB) $(119,5 \pm 8,36) \text{ г/л}$, гематокриту (HCT) $(38,29 \pm 2,68) \%$ наближені до Н/М або знаходяться у межах референтних значень. Рівні гемоглобіну (HGB) та гематокриту (HCT), які наближаються до Н/М, мають важливе діагностувальне значення COVID-19.

Відповідно до досліджень [25] SARS-CoV-2 може впливати на еритроцити, що спричиняє імовірність внутрішньосудинного гемолізу або прискореного виведення еритроцитів із кровотоку через ретикулоендотеліальні фагоцити селезінки та печінки. Такий патологічний процес обумовлений взаємодією між поверхневим білком RBC Band 3 і спайковим білком S1 у вірусі SARS-CoV-2, що означає можливе проникнення SARS-CoV-2 в еритроцити.

Згідно з дослідженнями [29] зниження рівня гемоглобіну (HGB), який бере участь у транспорті кисню та вуглекислоти, метаболізмі монооксиду азоту, а також виконує буферні функції (забезпечує підтримку pH), вказує на прогресування COVID-19.

Для членів «першої групи ризику», порівняно з членами ДГ, для яких характерна «атипова імунна дія» організму на вірус SARS-CoV-2, середнє значення абсолютного вмісту тромбоцитів (PLT) $(131,25 \pm 10,50) \cdot 10^9 / \text{л}$, тромбокрит (PCT) $(0,10 \pm 0,01) \%$ менші за референтні значення, наближені до Н/М або знаходяться в нормі, що підвищує імовірність появи та розвитку тромбоцитопенії (спостерігається у пацієнта №3 рис.3.3 додаток Б.1, у пацієнта №6 рис.3.6 додаток Б.2).

Згідно з дослідженнями [4] термін її виникнення коливається від 1 дня до 9 місяців від початку симптомів COVID-19, що обумовлено наступним патофізіологічним механізмом її розвитку: посиленням руйнуванням тромбоцитів, спричинених утворенням антитромбоцитарних антитіл внаслідок дисрегуляції

імунної відповіді організму на дію вірусу SARS-CoV-2. Тромбоцитопенія може мати типову клінічну картину (поява синців, кровоточивість ясен тощо) або бути безсимптомною, набувати рецидивуючого чи хронічного характеру, а також супроводжуватися аутоімунною гемолітичною анемією.

Тромбоцитопенія часто є супутнім станом при імунодефіциті, що є наслідком порушення білка, що відповідає за цитоскелет тромбоцита. Згідно з дослідженнями [13] під час COVID-19 розвиток тромбозів часто супроводжується тромбоцитопенією, яка може мати два механізми: класичний механізм – імунна тромбоцитопенія, яка спричинена утворенням антитіл до тромбоцитів; гепарин-індукована тромбоцитопенія – замість інактивації, як при імунній тромбоцитопенії, відбувається масивна активація тромбоцитів, що призводить до утворення тромбіну, зменшення кількості тромбоцитів, що пояснює поєднання тромбозів і тромбоцитопенії.

З метою одержання додаткової інформації щодо «атипової імунної відповіді» організму на дію вірусу SARS-CoV-2 для членів «першої групи ризику» використаємо метод гематологічних гістограм для аналізу одержаних результатів. Відповідно до правил інтерпретації еритроцитарних гістограм (RBC) [36] наявність додаткового піку розподілу частинок крові у межах до 60 фл свідчить про наявність фрагментів великих тромбоцитів або мікроеритроцитів, як і для еритроцитарних гістограм під час «типової імунної відповіді». Для тромбоцитарних гістограм (PLT) у членів «першої групи ризику» (рис.3.3, рис.3.4 додаток Б.1; рис.3.5, рис.3.6 додаток Б.2) спостерігається наступна тенденція: наявні декілька піків («зигзаг - крива»), які вказують на анізоцитоз тромбоцитів або їх агрегацію. Оскільки тромбоцитарні гістограми не закінчуються на базисній лінії, то це підтверджує існування мікроцитозу та можливу агрегацію тромбоцитів.

Оскільки лейкоцитарні гістограми (WBC) не починаються на базисній лінії, то вони підтверджують високу імовірність існування згустків тромбоцитів (PLT). Згідно з дослідженнями [21], функціональність тромбоцитів демонструє їх гіперактивність, що підтверджується підвищеною агрегацією; гіперактивність тромбоцитів відіграє певну роль в імуноопосередкованих тромботичних проявах, які спостерігаються у пацієнтів з COVID-19.

Таким чином, визначені лабораторно гематологічні показники дозволили для умовної «першої групи ризику» на основі *специфічних для них біологічних маркерів* охарактеризувати «атипову імунну відповідь» організму на дію вірусу SARS-CoV-2 – зменшення або наближення до Н/М референтних значень: рівня лейкоцитів (WBC), лімфоцитів (LYM) (лімфопенія), моноцитів (MON), гранулоцитів (GRA), кількості еритроцитів (RBC), гемоглобіну (HGB), гематокриту (HCT), абсолютного вмісту тромбоцитів (PLT), тромбокрити (PCT).

Зазначимо, серед біологічних маркерів, які визначають «типову імунну відповідь» для членів ДГ та «атипову імунну відповідь» для членів «першої групи ризику» *спільними* було виявлено наступні: збільшення або наближення до В/М ширини розподілу неоднорідності червоних клітин (RDW); зменшення або наближення до Н/М середнього об'єму еритроцитів (MCV) ($78,75 \pm 5,51$) фл, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) ($27,23 \pm 2,18$) пг, середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитарній масі (MCHC) ($346,75 \pm 17,34$) г/л, середнього об'єму тромбоцитів (MPV) ($9,18 \pm 0,73$) фл, відсоткового вмісту великих тромбоцитів (P-LCR) ($40,63 \pm 2,84$) %, вмісту молодих та активованих форм тромбоцитів (P-LCC) ($32,18 \pm 2,25$) $\cdot 10^9 / л$, ширини розподілу тромбоцитів (PDW) ($36,34 \pm 3,27$) %.

Відповідно серед ключових фізіологічних механізмів для «атипової імунної відповіді» на дію коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 на початку захворювання членів «першої групи ризику» обрані наступні: організм не виробляє достатньої кількості імунних клітин у боротьбі з патогеном; відсутня активна протидія або блокування вірусу SARS-CoV-2; поява ризику виникнення нейтропенії як результату тимчасового пригнічення роботи кісткового мозку; зростає ймовірність проникнення вірусу до еритроцитів, порушення їх функцій, внутрішньосудинного гемолізу або прискореного виведення еритроцитів із кровотоку; підвищення ймовірності появи та розвитку тромбоцитопенії, анізоцитозу тромбоцитів або їх агрегації з подальшим утворенням мікротромбів.

При подальшому аналізі одержаних результатів виявлено, що описані вище «типова імунна відповідь» та «атипова імунна відповідь» не спостерігалися в іншій

частини ДГ хворих, яким клінічно було встановлено діагноз «Коронавірусна інфекція COVID-19 середнього ступеня тяжкості». Однак, на основі порівняння лейкоцитарних гістограм (WBC) було встановлено для групи хворих (5 осіб – 11%) наступну закономірність: вершини розподілу лімфоцитів (LYM) та нейтрофілів знаходились приблизно на однаковому рівні, що вказувало на інший фізіологічний механізм імунної відповіді на дію вірусу SARS-CoV-2 (рис.3.7, рис.3.8 додаток Б.3; рис.3.9, рис.3.10 додаток Б.4, рис.3.11 додаток Б.5). Відповідно було обрано умовну «другу групу ризику», що передбачало аналіз відповідних гематологічних показників для характеристики відповідної «атипової імунної відповіді».

Для комплексного аналізу одержаних гематологічних показників 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.

Відповідно середні значення становлять для кількості лейкоцитів (WBC) $(7,44 \pm 0,45) \cdot 10^9 / л$, лімфоцитів (LYM) $(1,78 \pm 0,14) \cdot 10^9 / л$, гранулоцитів (GRA) $(4,19 \pm 0,33) \cdot 10^9 / л$, що відповідає межах референтних значень, на відміну від «типової імунної відповіді» та «атипової імунної відповіді» для «першої групи ризику». Оскільки концентрація нейтрофілів, які виконують захисну функцію в організмі, приблизно однакова із концентрацією лімфоцитів для «другої групи ризику», то можна стверджувати, що антиблокування вірусу SARS-CoV-2 надає йому «подвійний вільний доступ» до системи кровотворення. Моноцити, середнє значення для яких становить $(0,49 \pm 0,03) \cdot 10^9 / л$, що відповідає межах референтних значень, які утворюються в кістковому мозку, є частиною фагоцитарної системи, здатні розчиняти тромботичні скупчення, регулюють процеси кровотворення. Таким чином, рівень моноцитів MON підтверджує відсутність достатньої протидії організму вірусу SARS-CoV-2.

Проаналізуємо еритроцитарні показники для «другої групи ризику». Середнє значення кількості еритроцитів (RBC) становить $(4,92 \pm 0,25) \cdot 10^{12} / л$, що відповідає референтним значенням. Згідно з проведеними нами попередніми дослідженнями [1]

на еритроцитарних гістограмах (RBC) та поява двох вершин (рис.3.7, рис.3.8 додаток Б.3; рис.3.9, рис.3.10 додаток Б.4, рис.3.11 додаток Б.5) вказують на неоднорідність розмірів еритроцитів у досліджуваному зразку. Середнє значення рівня гемоглобіну (HGB) становить $(120,75 \pm 9,66)$ г/л, що наближено до Н/М референтних значень. Зменшення рівня HGB можна пояснити тим фактом, що вірус SARS-CoV-2 взаємодіє з поверхнею гемопоетичних клітин через рецептор АПФ2 і проникає в кровотворну систему [42]. Речовини, що вивільняються, спільно змінюють імунну регуляцію, впливають на гемопоетичні стовбурові/клітини-попередники та призводять до аномального гемопоетичного мікрооточення; тим самим пригнічується кровотворна функція кісткового мозку. Це в кінцевому підсумку впливає на компенсаторну продукцію гемоглобіну (HGB), може спричиняти подальше його зниження та появу анемії.

Для членів умовної «другої групи ризику» середній об'єм еритроцитів (MCV) становить $(83,40 \pm 6,67)$ фл, середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH) $(28,84 \pm 2,59)$ пг, що наближено до Н/М референтних значень.

Подальше зменшення до 81 фл 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. У цьому випадку спостерігається анізоцитоз (поява клітин, які відрізняються за розмірами від моноцитів) – мікроцитоз, тобто переважають еритроцити, менші за розмірами від референтних значень (для пацієнта №8 рис.3.3 додаток Б.3; для пацієнта №9 рис.3.9 додаток Б.4; для пацієнта №11 рис.3.11 додаток Б.5). Зменшення рівня MCH вказує на зменшення щільності заповнення гемоглобіном еритроцитів. При відсутності корекції середнього об'єму еритроцитів (MCV) розвивається анемія різних видів, що призводить до кисневого голодування всіх органів, що підтверджують сучасні дослідження ускладнень у хворих на COVID-19 [11].

Для членів умовної «другої групи ризику» середнє значення гематокриту (HCT) становить $(39,28 \pm 2,75)$ %, що наближено до Н/М референтних значень; середнє значення ширини розподілу (неоднорідності) червоних клітин (RDW) $(13,86 \pm 1,11)$ %, що наближено до Н/М референтних значень.

що наближено до В/М референтних значень. Відповідно до досліджень [14] COVID-19 викликає значні зміни розміру еритроцитів, зниження рівня гематокриту (HCT) та збільшення амплітуди еритроцитів RDW. Аномалії еритроцитів у пацієнтів з COVID-19, можуть мати кілька причин, зокрема: зміни в гомеостазі заліза, які спричиняють порушення еритропоезу та прискорене вивільнення циркулюючих еритроцитів; фрагментація білків, таких як β -спектрин, анкірин, Band-3 (на N-кінцевому рівні), а також порушення метаболізму ліпідів; окислювальний стрес, що змінює морфологію еритроцитів. Проаналізуємо для обраної умовної групи тромбоцитарні гематологічні показники, серед яких рівень тромбоцитів (PLT), який в середньому становить $(212,2 \pm 19,09) \cdot 10^9 / \text{л}$, що лежить у межах референтних значень, та рівень тромбокриту (PCT) $(0,18 \pm 0,02) \%$, який наближений до Н/М референтних значень.

Оскільки рівень тромбокриту (PCT) відображає вміст тромбоцитів в об'ємі крові, то при його наближенні до Н/М, може виникати тромбоцитопенія або зменшення кількості тромбоцитів (у пацієнта №10 рис.3.10 додаток Б.4), що може бути порушенням функціонування кісткового мозку. Згідно з проведеними нами попередніми дослідженнями [2] аналіз тромбоцитарних показників потребує врахування особливостей інтерпретації відповідних гематологічних гістограм. Оскільки для членів умовної «другої групи ризику» переважна більшість тромбоцитарних гістограм PLT не закінчуються на базисній лінії, то це свідчить про можливу агрегацію тромбоцитів. Існування значної кількості дрібних «зубчастих вершин» на тромбоцитарних гістограмах підтверджує цю гіпотезу. Високу імовірність існування мікротромбів підтверджують результати аналізу лейкоцитарних гістограм WBC: оскільки вони не починаються на базисній лінії, то серед причин відхилення від нормального у розподілу може бути наявність згустків тромбоцитів PLT.

Таким чином, визначені лабораторно гематологічні показники дозволили для умовної «другої групи ризику» (5 осіб – 11%) на основі специфічних для неї біологічних маркерів охарактеризувати «атипову імунну відповідь» організму на дію вірусу SARS-CoV-2: знаходження у межах референтних значень рівня лейкоцитів (WBC), лімфоцитів (LYM), гранулоцитів (GRA), наближення до Н/М або

знаходження у межах референтних значень ширини розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW); знаходження у межах референтних значень або наближення до В/М ширини розподілу (неоднорідності) червоних клітин (RDW); наближення до Н/М референтних значень рівня гемоглобіну (HGB).

Зазначимо, серед біологічних маркерів, які визначають «типову імунну відповідь» для членів ДГ та «атипову імунну відповідь» для членів умовної «другої групи ризику» спільними було виявлено наступні: наближення до Н/М або знаходження у межах референтних значень середнього об'єму тромбоцитів (MPV) $(8,93 \pm 0,54)$ фл, відсоткового вмісту великих тромбоцитів (P-LCR) $(40,25 \pm 2,82) \%$, вмісту молодих та активованих форм тромбоцитів (P-LCC) $(70,25 \pm 5,62) \cdot 10^9 / л$, ширини розподілу тромбоцитів (PDW) $(32,19 \pm 2,56) \%$; збільшення або наближення до В/М середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитарній масі (MCHC) $(347,25 \pm 24,31) г/л$.

Відповідно серед ключових фізіологічних механізмів для «атипової імунної відповіді» на дію коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 на початку захворювання членів умовної «другої групи ризику» обрані наступні: антиблокування вірусу SARS-CoV-2 та відсутність достатньої протидії організму – «подвійний вільний доступ» до системи кровотворення, що обумовлено однаковою концентрацією лімфоцитів, нейтрофілів та пригніченням функцій моноцитів як частини фагоцитарної системи; виникнення аномального гемопоетичного мікрооточення, що може спричиняти різні види анемії та кисневого голодування всіх органів; зміни в гомеостазі заліза, які викликають порушення еритропоезу та морфології еритроцитів; підвищення ймовірності агрегації тромбоцитів з подальшим виникненням мікротромбів.

При подальшому аналізі результатів виявлено, що описані вище «типова імунна відповідь» та «атипові імунні відповіді» для умовної «першої групи ризику» та «другої групи ризику» не спостерігалися в іншій частині ДГ хворих (12 осіб - 27%), яким клінічно було встановлено діагноз «Коронавірусна інфекція Covid-19 середнього ступеня тяжкості».

Однак, на основі порівняння лейкоцитарних гістограм (WBC) було встановлено для вказаної групи пацієнтів наступну закономірність: при нейтрофільозі переважна

більшість гематологічних показників знаходилась у межах референтних значень, на відміну від групи, для яких була описана вище «типова імунна відповідь» на дію вірусу SARS-CoV-2 (рис.3.12 додаток Б.5; рис.3.13, рис.3.14 додаток Б.6; рис.3.15 додаток Б.7). Відповідно було обрано умовну «третю групу ризику» (12 осіб – 27%), що передбачало аналіз відповідних гематологічних показників для характеристики відповідної «атипової імунної відповіді».

Проаналізуємо лейкоцитарні гематологічні показники для членів умовної «третьої групи ризику»: середнє значення кількості лімфоцитів (LYM) становить $(1,01 \pm 0,08) \cdot 10^9 / л$, що відповідає Н/М або менше за референтні значення. На відміну від «типової імунної відповіді» для членів ДГ та «атипових імунних відповідей» для членів «першої групи ризику» та «другої групи ризику» рівень моноцитів (MON) зменшується (спостерігається моноцитопенія) для обраної умовної «третьої групи ризику» та становить $(0,24 \pm 0,02) \cdot 10^9 / л$. Згідно з дослідженнями [35], моноцити відіграють важливу роль у вродженій імунній системі та діють як важливий компонент імунної відповіді на вірус SARS-CoV-2. Вони здатні розпізнавати, обробляти та презентувати антигени Т-клітинам, а також здатні виробляти цитокіни та інші маркери запалення, які можуть регулювати імунну відповідь. Оскільки класичні моноцити значною мірою відповідають за вироблення прозапальних цитокінів під час COVID-19, то вони мають кількісно збільшуватися на ранніх стадіях інфекції зі значним зниженням після цього. Некласичні та проміжні моноцити в основному беруть участь в імунній відповіді та моніторингу патогенних уражень у кровообігу, тому зниження рівня моноцитів при ранній інфекції безпосередньо пов'язане зі швидким перебігом захворювання [35].

Рівень гранулоцитів (GRA) для обраної умовної «третьої групи ризику» в середньому становить $(7,53 \pm 0,53) \cdot 10^9 / л$, що відповідає референтним значенням або наближається до В/М. Для обраної «третьої групи ризику» рівень лейкоцитів (WBC) порівняно з «типовою імунною відповіддю» знаходиться у межах референтних значень або наближається до Н/М та в середньому становить $(6,07 \pm 0,49) \cdot 10^9 / л$. Спільним із «типовою імунною відповіддю» для умовної «третьої групи ризику» є те,

що спостерігається нейтрофіліоз (рис.3.13 додаток Б.6; рис.3.14, рис.3.15 додаток Б.7).

Проаналізуємо еритроцитарні показники для членів обраної групи, для яких середні значення рівня еритроцитів (RBC), гемоглобіну (HGB), гематокриту (HCT) знаходяться у межах референтних значень та відповідно становлять: $(4,94 \pm 0,39) \cdot 10^{12} / \text{л}$, $(144,67 \pm 13,02) \text{ г/л}$, $(42,44 \pm 3,39) \%$. Середні значення об'єму еритроцитів (MCV) становить $(86,00 \pm 6,02) \text{ фл}$, що відповідає референтним значенням або наближенню до Н/М та узгоджується з «типовою імунною відповіддю», яка супроводжується мікроцитозом. На відміну від еритроцитарних показників, розглянутих попередньо для «типової імунної відповіді» та «атипових імунних відповідей» умовних «першої та другої груп ризику», для яких середні значення вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) менше за норму або наближене до Н/М, для умовної «третьої групи ризику» воно становить $(29,36 \pm 2,06) \text{ пг}$, що відповідає референтним значенням. Значення вмісту гемоглобіну в еритроцитарній масі (MCHC) та ширина розподілу (неоднорідності) червоних клітин (RDW) в середньому становлять відповідно $(342,33 \pm 27,39) \text{ г/л}$, $(14,17 \pm 0,85) \%$, що узгоджується з «типовою імунною відповіддю» та «атиповими імунними відповідями» умовних «першої та другої груп ризику» – збільшення, порівняно з референтними значеннями або наближення до В/М, що вказує на неоднорідність об'ємів еритроцитів та підтверджується еритроцитарною гістограмою (існуванням двох піків).

Переважає кількість тромбоцитарних показників знаходяться у межах референтних значень або наближаються до Н/М, що відрізняється від «типової імунної відповіді», але повністю узгоджується із рівнями тромбоцитарних показників для «атипової імунної відповіді» для «другої групи ризику»: рівень тромбоцитів (PLT) $(159,25 \pm 12,74) \cdot 10^9 / \text{л}$, рівень тромбокрити (PCT) $(0,18 \pm 0,01) \%$, середній об'єм тромбоцитів (MPV) $(8,51 \pm 0,51) \text{ фл}$; відсоткового вмісту великих тромбоцитів (P-LCR) $(38,90 \pm 2,72) \%$ вмісту молодих та активованих форм тромбоцитів (P-LCC) $(58,33 \pm 4,67) \cdot 10^9 / \text{л}$, ширини розподілу тромбоцитів (PDW) $(28,25 \pm 2,26) \%$.

Таким чином, визначені лабораторно гематологічні показники дозволили для умовної «третьої групи ризику» (12 осіб – 27%) на основі специфічних для неї біологічних маркерів охарактеризувати «атипову імунну відповідь» організму на дію вірусу SARS-CoV-2: знаходження у межах референтних значень або наближення до Н/М рівня лейкоцитів (WBC); зменшення рівня моноцитів (MON) – моноцитопенія; знаходження у межах референтних значень або наближення до В/М гранулоцитів (GRA) – нейтрофіліоз. На відміну від інших видів імунних відповідей, вказаних вище, для яких середнє значення вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) менше за референтні значення або наближено до Н/М, у членів «третьої групи ризику» рівень MCH – у межах референтних значень.

Зазначимо, серед біологічних маркерів, які визначають «типову імунну відповідь» для членів ДГ та «атипову імунну відповідь» для членів умовної «третьої групи ризику» спільними було виявлено наступні: зменшення рівня лімфоцитів (LYM) або наближення до Н/М, наявність нейтрофіліозу та анізоцитозу (мікроцитозу), збільшення або наближення до В/М референтних значень вмісту гемоглобіну в еритроцитарній масі (MCHC) та ширини розподілу (неоднорідності) червоних клітин (RDW).

Відповідно серед ключових фізіологічних механізмів для «атипової імунної відповіді» на дію коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 на початку захворювання членів умовної «третьої групи ризику» обрані наступні: відсутність активної протидії вірусу SARS-CoV-2, оскільки відбувається наближення до Н/М кількості лімфоцитів (LYM); моноцитопенія або зменшення кількості моноцитів (MON) вказує на послаблення здатності розпізнавати, обробляти та презентувати антигени Т-клітинам, а також виробляти цитокіни, що регулюють імунну відповідь; нейтрофіліоз визначає збільшення кількості нейтрофілів за рахунок мобілізації кістковомозкового резерву; зменшення вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) у поєднанні з наближенням до Н/М значення об'єму еритроцитів (MCV) підвищує імовірність залізодефіцитної анемії, що спричинена порушенням синтезу гема внаслідок дефіциту заліза в організмі.

Таким чином, проведений аналіз «типової імунної відповіді» та «атипових імунних відповідей», узагальнені гематологічні показники та ключові біохімічні та фізіологічні механізми для яких відображено відповідно у таблиці 3.4 (додаток Б.8), таблиці 3.5 (додаток Б.9), дозволяє стверджувати, що прогнозування динаміки захворювання COVID-19, згідно з протоколом «Надання медичної допомоги для лікування KBX (COVID-19)» [8], потребує врахування того, що за однакового діагнозу початкові умови, за яких відбувається лікування, та імунна відповідь на дію вірусу SARS-CoV-2 неоднакові.

Тому виникає необхідність щодо врахування ряду особливостей для передбачення можливих ускладнень перебігу захворювання, їх біохімічних та фізіологічних обґрунтувань як для переважної більшості пацієнтів, так і для членів умовних «груп ризиків» – імовірність розвитку: лейкоцитозу, лімфопенії, моноцитозу, нейтрофілозу, мікроцитозу («типова імунна відповідь»); лейкопенії, нейтропенії, тромбоцитопенії, мікроцитозу («перша атипова імунна відповідь»); мікроцитозу («друга атипова імунна відповідь»); лімфопенії, моноцитопенії, нейтрофілозу, мікроцитозу («третя атипова імунна відповідь»). Використання методу гематологічних гістограм (лейкоцитарних, еритроцитарних, тромбоцитарних) надасть можливості не лише проаналізувати одержані результати, виявити похибки вимірювань (псевдопідвищення та псевдозниження), а й унаочнити динаміку гематологічних показників під час лікування, спрогнозувати перебіг захворювання та наступного відновлення організму, що потребує подальших досліджень.

3.2. Динаміка клініко-лабораторних гематологічних показників у пацієнтів з COVID-19

Згідно з дослідженнями [9] 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 біомаркерів, які визначають

дію вірусу SARS-CoV-2 є актуальним на всіх етапах захворювання. Для вивчення зміни гематологічних показників пацієнтів з COVID-19 виникає необхідність урахування Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування KBX (COVID-19)» (далі – Протокол) [7; 8], у межах обраного нами дослідження – середній ступінь тяжкості захворювання: застосування жарознижуючих засобів – парацетамолу (не більше 1 г на прийом і не більше 3 г на добу), ібупрофену (до 2400 мг на добу); призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ); ремдесивіру для пацієнтів, що належать до груп ризику прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання та мають ознаки пневмонії (прийом препарату до 5 днів). Аналіз динаміки клініко-лабораторних показників ЗАК є важливим, оскільки надає можливість передбачити ризик розвитку ускладнень COVID-19 (ГРДС, тромбоемболічні події), оцінити ефективність лікування (протівірусної терапії або імуномодуючих препаратів), виявити супутні захворювання.

Проаналізуємо динаміку клініко-лабораторних гематологічних показників для переважної більшості членів ДГ (19 осіб – 42%), для яких нами попередньо описано «типову імунну відповідь» організму на дію вірусу SARS-CoV-2, використовуючи результати ЗАК на таких етапах захворювання: поява симптомів, розвиток захворювання, пік захворювання, спад захворювання, одужання та формування імунної пам'яті.

Узагальнені дані стану крові лейкоцитарного ряду на кожному із зазначених етапів захворювання для членів ДГ (19 осіб – 42%), для яких нами попередньо визначено «типову імунну відповідь», подано в таблиці 3.6.

Згідно з одержаними результатами можна стверджувати, що рівень лейкоцитів (WBC) є максимальним на етапі розвитку захворювання та зберігає високі показники під час піку захворювання. Зазначимо, що на етапі одужання та формування імунної пам'яті одержані результати для кількості лейкоцитів перевищують референтні значення. Кількість лімфоцитів (LYM) протягом хвороби поступово збільшується, досягає максимального значення під час піку захворювання та наближається до Н/М під час одужання. Лімфоцити відіграють важливу роль при формуванні імунної пам'яті при COVID-19. В-лімфоцити, які відповідають за вироблення антитіл, білків,

які зв'язуються з вірусом SARS-CoV-2, нейтралізують його та перешкоджають його поширенню в організмі. Ці антитіла циркулюють кілька місяців або років у крові після одужання. Т-лімфоцити, які відповідають за клітинний імунітет, «запам'ятовують» вірус SARS-CoV-2 і можуть швидко реагувати на повторне інфікування. Зазначимо, що відносний вміст лімфоцитів, виражений у %, досягає максимального значення лише на етапі розвитку захворювання, але менший за діапазон референтних значень. На етапі одужання та формування імунної пам'яті їх відсотковий вміст також менший за норму.

Таблиця 3.6

Показники стану крові лейкоцитарного ряду у пацієнтів (19 осіб) з «типовою імунною відповіддю» під час лікування COVID-19

Показник стану крові / одиниці вимірювання	Етапи захворювання				
	Поява симптомів	Розвиток захворювання	Пік захворювання	Спад захворювання	Одужання та формування імунної пам'яті
WBC ($10^9 / л$)	$13,02 \pm 0,78$	$16,23 \pm 1,13^*$	$15,75 \pm 1,10^*$	$14,31 \pm 1,14$	$13,20 \pm 1,19^*$
LYM ($10^9 / л$)	$0,98 \pm 0,06^*$	$2,46 \pm 0,17$	$2,64 \pm 0,24^*$	$1,85 \pm 0,11$	$1,44 \pm 0,10^*$
MON ($10^9 / л$)	$1,52 \pm 0,01^*$	$1,29 \pm 0,10$	$1,38 \pm 0,08$	$1,25 \pm 0,10$	$0,82 \pm 0,06^*$
GRA ($10^9 / л$)	$12,56 \pm 1,01$	$14,64 \pm 1,02^*$	$13,33 \pm 0,93$	$10,95 \pm 0,77$	$10,20 \pm 0,61$
LYM (%)	$8,35 \pm 0,67^*$	$17,10 \pm 1,37$	$14,90 \pm 1,04$	$10,70 \pm 0,53$	$15,51 \pm 1,24$
MON (%)	$5,45 \pm 0,38$	$7,15 \pm 0,57$	$8,75 \pm 0,70$	$9,00 \pm 0,72$	$10,25 \pm 0,72$
GRA (%)	$86,7 \pm 6,07$	$80,25 \pm 4,82$	$76,25 \pm 6,10$	$80,40 \pm 5,63$	$74,30 \pm 5,20$

* Різниця достовірна порівняно з контролем ($p < 0,05$)

Таким чином, динаміка змін лімфоцитів для членів ДГ, у яких спостерігається «типова імунна відповідь» під час лікування COVID-19, дозволяє нам стверджувати, що їх невідповідність референтним значенням на етапі одужання, особливо зменшення кількості Т-лімфоцитів, прогнозує малоймовірне формування довготривалої «імунної пам'яті».

Для обраної ДГ рівень моноцитів протягом усього періоду лікування залишається більшим за референтні значення: на етапі появи симптомів захворювання рівень моноцитів (MON) максимальний, на етапі одужання та формування імунної пам'яті – наближається до В/М. Відносний вміст моноцитів, згідно з динамікою захворювання, перебуває у межах референтних значень, але протягом лікування поступово збільшується.

Кількість та відсотковий вміст моноцитів (MON) та лімфоцитів (LYM) протягом всього періоду лікування є важливими, оскільки між ними є важливі динамічні взаємозв'язки: моноцити доставляють антигени (фрагменти збудників інфекцій) до лімфоцитів, активуючи їх, та допомагають лімфоцитам проникати в тканини та локалізувати інфекцію; лімфоцити виробляють речовини, які активують моноцити та підсилюють їх фагоцитарну активність.

Згідно з дослідженнями [28] вторинні імунні механізми можуть регулювати прогресування захворювання. Моноцити є мієлоїдними клітинами, які керують вродженою імунною відповіддю на вірусну інфекцію і традиційно класифікуються як класичні, некласичні і проміжні. Т-клітини –лімфоцити, які координують адаптивні імунні відповіді на вірусні ураження та поділяються на підгрупи: хелпери і цитотоксичні. Відносну кількість моноцитів і Т-клітин по-різному корелюють з інтенсивністю захворювання та клінічними факторами: у відповідь на COVID-19 відбувається динамічна взаємодія між цими двома типами імунних клітин під час захворювання [28]. Кількість гранулоцитів протягом захворювання перевищує референтні значення та набуває максимального значення на етапі розвитку захворювання. Динаміка відсоткового вмісту гранулоцитів свідчить про їх поступове зменшення та наближення до В/М на етапі одужання. Підтвердженням високого рівня гранулоцитів протягом всього періоду лікування є лейкоцитарні гістограми (WBC), згідно з якими спостерігається нейтрофіліоз на кожному етапі захворювання (рис.3.16, рис.3.17 додаток В.1; рис.3.18, рис.3.19 додаток В.2).

Гранулоцити, які створюють першу лінію захисту від вірусної інфекції, мають тісний зв'язок із функціонуванням лімфоцитів: гранулоцити першими атакують вірус SARS-CoV-2, лімфоцити знищують його залишки. Лімфоцити можуть регулювати

активність гранулоцитів: Т-лімфоцити стимулюють гранулоцити до більш активної протидії коронавірусній інфекції або пригнічують активність, щоб запобігти надмірному запаленню. Згідно з дослідженнями [6] початок захворювання на KBX COVID-19 характеризується підвищенням рівня неспецифічної реактивності організму, тобто механізмів захисту, які не спрямовані на конкретні збудники інфекцій, а діють проти широкого кола шкідливих факторів, що супроводжується стимуляцією мікрофагальної системи (лімфоцитів), де переважає афекторна ланка імунного процесу. Отримані нами дані узгоджуються із результатами досліджень інших [6]: початок розвитку KBX характеризується стимуляцією факторів і механізмів неспецифічного, вродженого протиінфекційного захисту переважно клітинних механізмів, ключовою фігурою якого є нейтрофільний гранулоцит, але, згідно з проведеними нами попередніми дослідженнями така тенденція характерна саме для «типової імунної відповіді» на дію вірусу SARS-CoV-2.

Динаміка розподілу показників стану крові лейкоцитарного ряду у пацієнтів з «типовою імунною відповіддю» під час лікування KBX COVID-19 відображена на рис.3.20 демонструє, що на початку захворювання значний відсоток в імунній відповіді також належить моноцитам, а на другому етапі (розвиток захворювання) та третьому етапі (пік захворювання) – лімфоцитам.

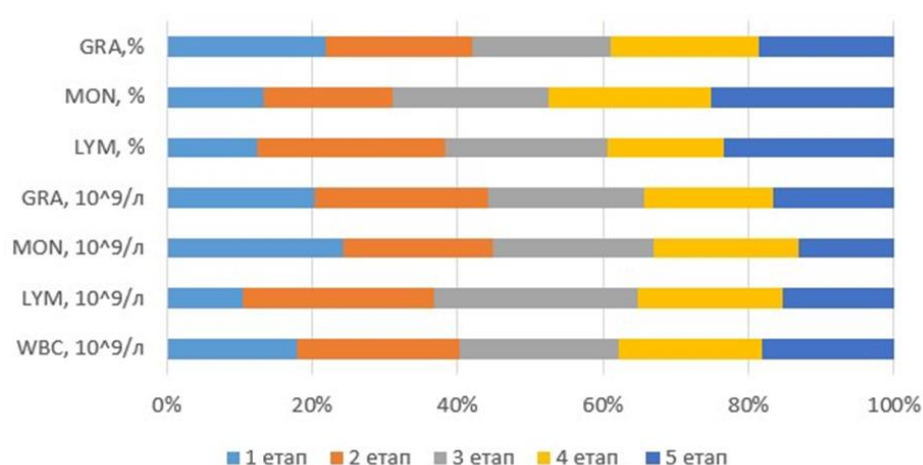


Рис.3.20. Динаміка показників стану крові лейкоцитарного ряду у пацієнтів з «типовою імунною відповіддю»

Проаналізуємо для членів ДГ (19 осіб – 42%), для яких нами попередньо визначено «типову імунну відповідь», показники стану крові еритроцитарного ряду (таблиця 3.7). Динаміка розподілу показників стану крові еритроцитарного ряду у пацієнтів з «типовою імунною відповіддю» під час лікування KBX COVID-19 відображена на рис.3.21.

Таблиця 3.7

Показники стану крові еритроцитарного ряду у пацієнтів (19 осіб) з «типовою імунною відповіддю» під час лікування COVID-19

Показник стану крові / одиниці вимірювання	Етапи захворювання				
	Поява симптомів	Розвиток захворювання	Пік захворювання	Спад захворювання	Одужання та формування імунної пам'яті
RBC ($10^{12} / л$)	$5,12 \pm 0,35$	$4,83 \pm 0,33$	$4,43 \pm 0,30$	$4,56 \pm 0,32$	$4,88 \pm 0,29$
HGB (г / л)	$147,10 \pm 11,77$	$139,55 \pm 11,16$	$128,00 \pm 10,24$	$125,50 \pm 8,86$	$134,50 \pm 9,42$
HCT (%)	$39,71 \pm 3,57$	$38,93 \pm 2,72$	$36,01 \pm 3,24$	$38,00 \pm 2,28$	$40,57 \pm 3,25$
MCV (фл)	$76,24 \pm 6,86^*$	$81,00 \pm 6,48^*$	$81,50 \pm 4,89^*$	$83,00 \pm 4,15^*$	$84,00 \pm 6,64^*$
MCH (пг)	$28,12 \pm 1,96$	$27,90 \pm 2,23$	$28,90 \pm 2,02$	$27,75 \pm 2,22$	$27,70 \pm 2,22$
MCHC (г / л)	$368,21 \pm 29,46$	$346,00 \pm 27,68$	$355,50 \pm 28,44$	$333,50 \pm 20,01$	$332,00 \pm 19,92$
RDW (%)	$16,21 \pm 0,81$	$15,65 \pm 1,09$	$15,30 \pm 1,22$	$15,65 \pm 0,94$	$16,50 \pm 1,16$

* Різниця достовірна порівняно з контролем ($p < 0,05$)

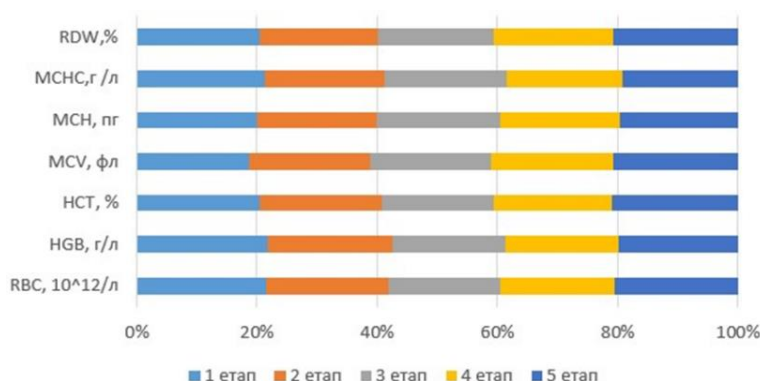


Рис.3.21. Динаміка показників стану крові еритроцитарного ряду у пацієнтів з «типовою імунною відповіддю»

На відміну від показників стану крові лейкоцитарного ряду для динаміки показників стану крові еритроцитарного ряду характерно, згідно з одержаними нами результатами приблизно однакові зміни показників у відсотковому співвідношенні на кожному етапі захворювання.

Відповідно у межах референтних значень протягом усього періоду лікування спостерігається: кількість еритроцитів (RBC), рівень гемоглобіну (HGB), рівень гематокриту (HCT), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH).

Значення середнього об'єму еритроцитів (MCV) протягом всіх етапів захворювання спостерігається меншим за референтні значення, що відповідає мікроцитозу. Еритроцитарні гістограми (RBC) на всіх етапах захворювання зміщені вліво порівняно з нормальним розподілом та вказують на наявність еритроцитів, розміри яких до 32 фл, що підтверджує існування двох піків на гістограмах (рис.3.1 п.3.1; рис.3.16, рис.3.17 додаток В.1; рис.3.18, рис.3.19 додаток В.2).

Збільшення ширини розподілу еритроцитів (RDW) протягом всього періоду захворювання підтверджує як динаміка показників стану крові еритроцитарного ряду у ДГ пацієнтів, так і «втягнутість» еритроцитарних гістограм вздовж горизонтальної умовної осі, яка відповідає розмірам еритроцитів.

Зазначимо, що на перших етапах захворювання (від появи перших симптомів до його піку) спостерігається підвищення середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитарній масі (MCHC) порівняно з референтними значеннями, що може бути пов'язане із зневодненням, втратою рідини, що спричиняє згущення крові. Оскільки MCHC є одним із найбільш стабільних гематологічних показників, то будь-яка похибка, що виникає при визначенні HGB, HCT, MCV, призводить до псевдопідвищення MCHC.

Оскільки рівень гемоглобіну (HGB) та гематокриту (HCT) протягом всього періоду захворювання знаходиться у межах референтних значень, то цей факт виключає існування залізодефіцитної анемії та пояснює мікроцитоз існуванням у досліджуваних зразках крові неоднорідних за об'ємом еритроцитів.

Відповідно, більш імовірну причину мікроцитозу, який виникає для вище описаної «типової імунної відповіді», доцільно розглядати комплексно, враховуючи

також зміни біохімічних показників складу крові. Проаналізуємо для членів ДГ (19 осіб – 42%), для яких нами попередньо визначено «типову імунну відповідь», показники стану крові тромбоцитарного ряду (таблиця 3.8).

Динаміка розподілу показників стану крові тромбоцитарного ряду у хворих з «типовою імунною відповіддю» під час лікування COVID-19 відображена на рис.3.22.

Таблиця 3.8

Показники стану крові тромбоцитарного ряду у пацієнтів (19 осіб) з «типовою імунною відповіддю» під час лікування COVID-19

Показ-ник стану крові / одиниці вимірювання	Етапи захворювання				
	Поява симптомів	Розвиток захворювання	Пік захворювання	Спад захворювання	Одужання та формування імунної пам'яті
PLT ($10^9 / л$)	$292,18 \pm 26,29$	$370,50 \pm 25,94^*$	$392,50 \pm 27,48^*$	$336,12 \pm 20,17$	$328,50 \pm 19,71$
PCT (%)	$0,22 \pm 0,01$	$0,29 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,02$
MPV (фл)	$8,05 \pm 0,58^*$	$7,65 \pm 0,54^*$	$7,75 \pm 0,62^*$	$7,85 \pm 0,47^*$	$7,90 \pm 0,56^*$
P-LCR (%)	$36,20 \pm 3,26$	$35,81 \pm 1,79$	$36,81 \pm 3,31$	$38,24 \pm 2,68$	$39,48 \pm 2,76$
P-LCC ($10^9 / л$)	$58,12 \pm 4,65$	$72,18 \pm 5,77$	$84,22 \pm 6,74$	$81,18 \pm 6,49$	$77,32 \pm 6,19$
PDW (%)	$21,28 \pm 1,70^*$	$24,02 \pm 1,92^*$	$25,01 \pm 1,75^*$	$22,05 \pm 1,32^*$	$25,64 \pm 2,05^*$

* Різниця достовірна порівняно з контролем ($p < 0,05$)

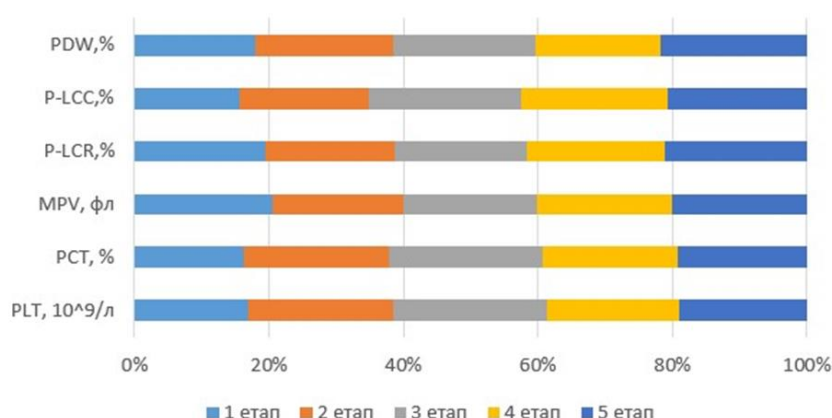


Рис.3.22. Динаміка показників стану крові *тромбоцитарного* ряду у пацієнтів з «типовою імунною відповіддю»

Згідно з одержаними результатами можна стверджувати, що на першому етапі захворювання (поява симптомів) рівень тромбоцитів (PLT) знаходився у межах референтних значень. Однак починає перевищувати референтні значення на етапі розвитку захворювання та продовжує зростати під час піку захворювання. У приблизно однаковому відсотковому співвідношенні порівняно з рівнем тромбоцитів (PLT) відбувається зміна тромбокриту (PCT) протягом всього періоду захворювання (рис.3.22), однак його результати перебувають у межах референтних значень, що підтверджує середній ступінь тяжкості захворювання, оскільки високий рівень PCT вказує на важкий перебіг захворювання та на потребу більш інтенсивного лікування. Середній об'єм тромбоцитів (MPV) менший за референтні значення на всіх етапах захворювання та досягає найменшого результату під час розвитку захворювання. Зменшення MPV вказує на активне виробництво кістковим мозком молодих тромбоцитів або на швидке їх споживання при утворенні тромбів.

Оскільки, починаючи з другого етапу (розвитку захворювання) відсоткові діапазони, що відповідають середньому об'єму тромбоцитів (MPV) та вмісту молодих та активованих форм тромбоцитів (P-LCC), приблизно однакові, то можемо стверджувати про високу ймовірність попереднього припущення про причини низького рівня MPV. У приблизно однаковому відсотковому співвідношенні порівняно з середнім об'ємом тромбоцитів (MPV) відбувається зміна відсоткового вмісту великих тромбоцитів (P-LCR), що перебувають у межах референтних значень протягом всього періоду захворювання (рис.3.22). Значення ширини розподілу тромбоцитів (PDW) менші за референтні протягом усього періоду захворювання, що підтверджує гіпотезу про те, що молоді тромбоцити мають однорідний розмір.

Оскільки тромбоцитарні гістограми (PLT) на кожному етапі захворювання мають дві спільні особливості – не закінчується на базисній лінії та містять значну кількість «зубчастих» вершин (рис.3.1, рис.3.2. п.3.1; рис.3.16, рис.3.17 додаток В.1; рис.3.18, рис.3.19 додаток В.2), то можемо стверджувати про виникнення умов для анізоцитозу тромбоцитів, їх агрегації та здатності тромбоцитів утворювати мікротромби, що потребує відповідних підтверджень на біохімічному рівні.

Таким чином, проведений аналіз динаміки показників стану крові лейкоцитарного, еритроцитарного та тромбоцитарного ряду у пацієнтів з «типовою імунною відповіддю» під час KBX COVID-19 з урахуванням відповідних гістограм, дозволив:

- підтвердити сформульоване нами попереднє припущення (п.3.1) щодо ймовірності розвитку лейкоцитозу, лімфопенії, моноцитозу, нейтрофілозу, мікроцитозу та уточнити вид нейтрофілозу – нейтрофільний гранулоцит;
- виявити такі фізіологічні особливості прояву імунної відповіді – максимальна активізація на всіх етапах захворювання вродженого протиінфекційного захисту переважно клітинних механізмів: знищення вірусу SARS-CoV-2 гранулоцитами (GRA) та великими фагоцитарними клітинами – моноцитами (MON); мінімальна адаптивна імунна відповідь, обумовлена низьким рівнем лімфоцитів протягом усього періоду захворювання;
- визначити необхідність аналізу біохімічних показників стану крові для виявлення причин мікроцитозу на всіх етапах захворювання, анізоцитозу тромбоцитів, їх агрегації та утворення мікротромбів.

З метою виявлення особливостей протікання KBX COVID-19 проаналізуємо динаміку клініко-лабораторних гематологічних показників для членів умовної «першої групи ризику» (9 осіб – 20%), для яких нами попередньо (п.3.1) описано «першу атипову імунну відповідь» організму на дію вірусу SARS-CoV-2, використовуючи одержані результати ЗАК: згідно з лейкоцитарною гістограмою (WBC) на початку захворювання пік, який відповідає розподілу лімфоцитів, має найбільше значення порівняно з рівнем нейтрофілів, еозинофілів, базофілів.

Узагальнені дані для кожного із зазначених етапів захворювання для членів «першої групи ризику» для показників лейкоцитарного ряду подано в таблиці 3.9, відповідно їх динаміка розподілу відображена на рис.3.23. Згідно з одержаними результатами можна стверджувати, що рівень лейкоцитів (WBC) є максимальним під час піку захворювання та перебуває в межах референтних значень на етапі одужання; наближення до Н/М референтних значень відбувається на першому етапі

захворювання (появи симптомів); мінімальне значення кількості лейкоцитів спостерігається на другому етапі KBX COVID-19 (розвитку хвороби).

Таблиця 3.9

**Динаміка показників стану крові лейкоцитарного ряду у пацієнтів
«першої групи ризику» (9 осіб) з «першою атиповою імунною відповіддю»
під час лікування COVID-19**

Показник стану крові / одиниці вимірювання	Етапи захворювання				
	Поява симптомів	Розвиток захворювання	Пік захворювання	Спад захворювання	Одужання та формування імунної пам'яті
WBC ($10^9 / л$)	$5,15 \pm 0,41$	$4,69 \pm 0,32^*$	$6,90 \pm 0,48^*$	$6,24 \pm 0,44$	$6,11 \pm 0,37$
LYM ($10^9 / л$)	$1,74 \pm 0,14$	$0,92 \pm 0,06^*$	$2,10 \pm 0,16$	$1,98 \pm 0,14$	$1,84 \pm 0,15$
MON ($10^9 / л$)	$0,51 \pm 0,04$	$0,21 \pm 0,02^*$	$0,31 \pm 0,02^*$	$0,38 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,03$
GRA ($10^9 / л$)	$3,07 \pm 0,28$	$3,53 \pm 0,25$	$4,50 \pm 0,27$	$4,61 \pm 0,39$	$4,89 \pm 0,39$
LYM (%)	$31,00 \pm 2,48$	$20,60 \pm 1,44$	$31,70 \pm 2,54$	$30,18 \pm 2,41$	$33,11 \pm 2,65$
MON (%)	$9,53 \pm 0,67$	$5,25 \pm 0,42^*$	$5,50 \pm 0,39^*$	$5,84 \pm 0,53$	$5,99 \pm 0,42$
GRA (%)	$57,48 \pm 3,45$	$74,10 \pm 4,45$	$62,80 \pm 4,39$	$63,22 \pm 5,06$	$66,18 \pm 5,29$

* Різниця достовірна порівняно з контролем ($p < 0,05$)

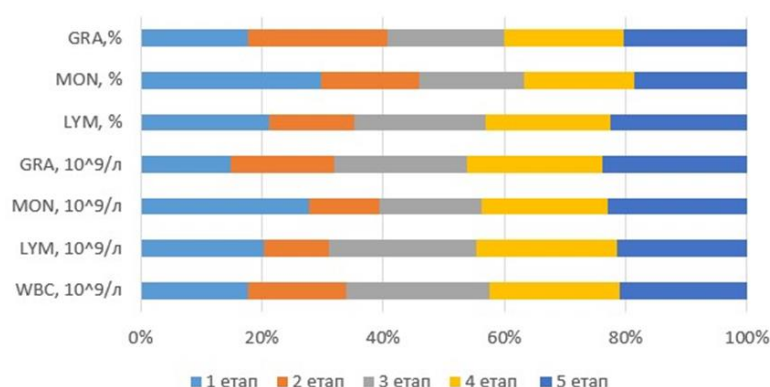


Рис.3.23. Динаміка показників стану крові лейкоцитарного ряду у пацієнтів з «першою атиповою імунною відповіддю»

Відповідно наше припущення, сформульоване у п.3.1 про імовірність появи лейкопенії під час KBX COVID-19 є вірним частково, оскільки справджується лише для першого та другого етапів захворювання.

Кількість лімфоцитів (LYM) протягом хвороби перебуває в межах референтних значень, крім етапу розвитку захворювання, де спостерігається лімфопенія. Однак динаміка показників стану крові лейкоцитарного ряду у пацієнтів з «першою атиповою імунною відповіддю» вказує на те, що зміни кількості лімфоцитів на кожному етапі захворювання у відсотковому співвідношенні відбуваються неоднаково: найменше значення відповідає етапу розвитку захворювання, найбільше – піку захворювання. Відповідно, можемо стверджувати, що адаптивна імунна відповідь у пацієнтів умовної «першої групи ризику» відбувається неоднаково на вказаних етапах захворювання. Для обраної ДГ рівень моноцитів (MON) протягом усього періоду лікування перебуває у межах референтних значень, крім етапу розвитку захворювання, де середнє значення менше за норму та етапу піку захворювання, де значення наближається до Н/М. Динаміка показників стану крові лейкоцитарного ряду у пацієнтів з «першою атиповою імунною відповіддю» (рис.3.23) вказує на те, що зміни кількості моноцитів на кожному етапі захворювання у відсотковому співвідношенні відбуваються нерівномірно: найбільші – на етапі появи симптомів захворювання; найменші – на етапі розвитку захворювання.

Оскільки моноцити – великі фагоцитарні клітини, що поглинають та знищують вірус SARS-CoV-2, то можна стверджувати, що для обраної умовної «першої групи ризику» зазначені вище співвідношення відображають специфіку вродженої імунної відповіді. Кількість гранулоцитів (GRA) протягом захворювання не перевищує референтні значення. Аналіз лейкоцитарних гістограм дозволив виявити для обраної групи пацієнтів ряд особливостей. *Перша з них* полягає в тому, що на етапі появи симптомів лейкоцитарна гістограма (WBC) практично не відрізняється від розподілу гематологічних показників, які перебувають у межах референтних значень: вершина розподілу лімфоцитів значно перевищує розподіл моноцитів, еозинофілів, базофілів та нейтрофілів. *Друга особливість:* під час етапу розвитку захворювання спостерігається збільшення частоти розподілу (піку) нейтрофілів порівняно з розподілом лімфоцитів, що також підтверджується графічним відображенням динаміки показників стану крові лейкоцитарного ряду. Зазначені вище особливості вказують на те, що сформульоване нами у п.3.1 припущення про ймовірність появи

нейтропенії (зменшення кількості нейтрофілів) під час KBX COVID-19 є вірним частково, оскільки лише на першому етапі захворювання кількість нейтрофілів наближається до Н/М. Особливості зміни лейкоцитарних гістограм (WBC) на першому етапі захворювання також вказують на те, що перша лінія захисту організму (збільшення кількості гранулоцитів) «не спрацьовує» та не розпізнає вірус SARS-CoV-2; адаптивна імунна відповідь, яку забезпечують лімфоцити (LYM), та вроджена імунна відповідь, що забезпечують моноцити (MON), кількість яких знаходиться в межах референтних значень або наближається до Н/М, є слабкими. На другому етапі KBX COVID-19 зростає роль гранулоцитів в імунній відповіді організму на дію вірусу SARS-CoV-2 та адаптивної імунної відповіді. Для обґрунтування особливостей імунної відповіді для обраної умовної «першої групи ризику», доцільно, на наш погляд, урахувати те, що їх лейкоцитарні гістограми (WBC) не починаються на базисній лінії, що може вказувати на наявність у досліджуваних зразках крові еритробластів або згустків тромбоцитів (PLT). Відповідно проаналізуємо для членів обраної умовної «першої групи ризику» показники стану крові еритроцитарного ряду (таблиця 3.10).

Динаміка розподілу показників стану крові еритроцитарного ряду у пацієнтів з «першою атиповою імунною відповіддю» під час лікування KBX COVID-19 відображена на рис.3.24. У межах референтних значень протягом усього періоду лікування спостерігається: кількість еритроцитів (RBC), рівень гемоглобіну (HGB), рівень гематокриту (HCT), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH). Значення середнього об'єму еритроцитів (MCV) поступово збільшується протягом усіх етапів захворювання, що відображено на діаграмі (рис.3.24) показників стану крові еритроцитарного ряду (у відсотковому співвідношенні), але не перевищує межі референтних значень: максимального значення набуває на етапі одужання; мінімальне значення відповідає першому етапу захворювання.

Одержані результати дозволяють стверджувати, що припущення, сформульоване нами у п.3.1 про ймовірний розвиток мікроцитозу під час KBX COVID-19 є хибним.

Таблиця 3.10

Показники стану крові еритроцитарного ряду у хворих (9 осіб) з «першою атиповою імунною відповіддю» під час лікування COVID-19

Показник стану крові / одиниці вимірювання	Етапи захворювання				
	Поява симптомів	Розвиток захворювання	Пік захворювання	Спад захворювання	Одужання та формування імунної пам'яті
RBC ($10^{12} / л$)	$4,18 \pm 0,39$	$4,78 \pm 0,38$	$4,57 \pm 0,37$	$5,02 \pm 0,40$	$5,12 \pm 0,31$
HGB (г/л)	$119,50 \pm 8,36$	$138,50 \pm 9,69$	$133,00 \pm 7,98$	$145,24 \pm 10,17$	$148,11 \pm 10,37$
HCT (%)	$38,29 \pm 2,68$	$39,11 \pm 2,74$	$38,91 \pm 2,72$	$43,91 \pm 3,07$	$44,21 \pm 3,53$
MCV (фл)	$78,75 \pm 5,51^*$	$82,00 \pm 5,74$	$87,12 \pm 5,22$	$87,14 \pm 7,84$	$87,31 \pm 5,24^*$
MCH (пг)	$27,23 \pm 2,18$	$28,90 \pm 2,31$	$29,10 \pm 1,75$	$28,92 \pm 2,31$	$29,18 \pm 2,04$
MCHC (г/л)	$346,75 \pm 17,34^*$	$353,50 \pm 24,75^*$	$333,14 \pm 26,65$	$333,18 \pm 23,32$	$334,41 \pm 26,75$
RDW (%)	$15,13 \pm 1,21^*$	$13,70 \pm 0,96^*$	$11,72 \pm 0,94$	$12,21 \pm 0,98$	$12,64 \pm 1,01$

* Різниця достовірна порівняно з контролем ($p < 0,05$)

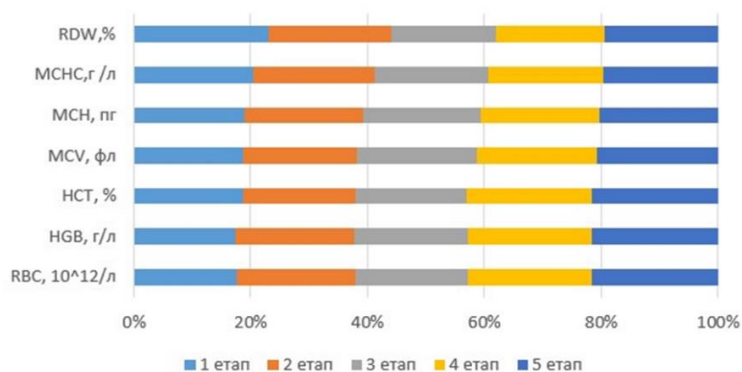


Рис.3.24. Динаміка показників стану крові еритроцитарного ряду у пацієнтів з «першою атиповою імунною відповіддю»

Зазначимо, що еритроцитарні гістограми (RBC) на кожному етапі захворювання мають дві вершини, найменша з яких може відображати як наявність фрагментів еритроцитів, так і великих тромбоцитів (PLT), що потребує подальшого аналізу результатів: порівняння тромбоцитарних гістограм (PLT) із відповідними біохімічними показниками стану крові. Середній вміст гемоглобіну в еритроцитарній

масі (MCHC) на першому та другому етапах перевищують референтні значення, однак для подальших етапів захворювання MCHC перебуває в межах референтних значень. Аналогічну особливість спостерігаємо і для ширини розподілу еритроцитів (RDW) на першому та другому етапах, що перевищує референтне значення. Точні механізми, які призводять до збільшення MCHC при COVID-19, до кінця не з'ясовані. Однак, існують кілька теорій: дегідратація – втрата рідини організмом через лихоманку, діарею та інші симптоми, що може призвести до концентрування крові та збільшення кількості гемоглобіну в кожному еритроциті; пошкодження еритроцитів – вірус SARS-CoV-2 може безпосередньо пошкоджувати еритроцити, що призводить до змін їхньої структури та функцій. Причиною збільшення RDW є неоднорідність еритроцитів за розміром за рахунок впливу вірусу SARS-CoV-2 на роботу кісткового мозку та порушення у мікроциркуляції крові. Відповідно для формулювання об'єктивних висновків проаналізуємо для членів обраної умовної «першої групи ризику» показники стану крові тромбоцитарного ряду (таблиця 3.11).

Динаміка розподілу показників стану крові тромбоцитарного ряду у пацієнтів з «першою атиповою імунною відповіддю» під час лікування KBX COVID-19 відображена на рис.3.25.

Згідно з одержаними результатами можна стверджувати, що на першому та другому етапах захворювання рівень тромбоцитів (PLT) менший за референтні значення (спостерігається тромбоцитопенія). Зміна показників PLT на вказаних етапах відбувається рівномірно – приблизно в однаковому відсотковому співвідношенні (рис.3.25). Однак, починаючи з третього етапу – піку захворювання, одержані результати перебувають у межах референтних значень. Серед можливих причин тромбоцитопенії при KBX COVID-19: сильна імунна реакція організму на вірус SARS-CoV-2, що може призвести до розвитку аутоімунних процесів, при яких організм починає атакувати власні клітини, у тому числі й тромбоцити; вірус або імунна відповідь можуть спричиняти руйнування тромбоцитів у кровотоці. Згідно з дослідженнями [40] SARS-CoV-2: пригнічує кровотворення в кістковому мозку через певні рецептори, викликаючи зниження первинного утворення тромбоцитів і

тромбоцитопенію; може підвищувати рівень аутоантитіл та імунних комплексів, що призводить до специфічного руйнування тромбоцитів імунною системою.

Таблиця 3.11

Показники стану крові тромбоцитарного ряду у хворих з «першою атиповою імунною відповіддю» під час лікування COVID-19

Показ- ник стану крові / одиниці вимірю- вання	Етапи захворювання				
	Поява симптомів	Розвиток захворю- вання	Пік захво- рювання	Спад захворюван- ня	Одужання та формування імунної пам'яті
PLT ($10^9 / л$)	$131,25 \pm 10,50^*$	$137,05 \pm 10,96^*$	$157,21 \pm 12,57$	$164,12 \pm 11,49$	$176,18 \pm 14,09$
PCT (%)	$0,18 \pm 0,01^*$	$0,13 \pm 0,01^*$	$0,16 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,01$
MPV (фл)	$9,18 \pm 0,73$	$9,60 \pm 0,58$	$8,70 \pm 0,60$	$8,94 \pm 0,54$	$9,51 \pm 0,66$
P-LCR (%)	$40,63 \pm 2,84$	$41,00 \pm 2,87$	$38,24 \pm 0,19$	$39,27 \pm 2,75$	$41,12 \pm 2,88$
P-LCC ($10^9 / л$)	$32,18 \pm 2,25^*$	$53,00 \pm 4,24^*$	$58,31 \pm 4,08$	$61,37 \pm 4,90$	$62,18 \pm 3,73$
PDW (%)	$36,34 \pm 3,27$	$38,76 \pm 2,71$	$27,12 \pm 2,17$	$28,14 \pm 2,53$	$29,32 \pm 2,35$

* Різниця достовірна порівняно з контролем ($p < 0,05$)

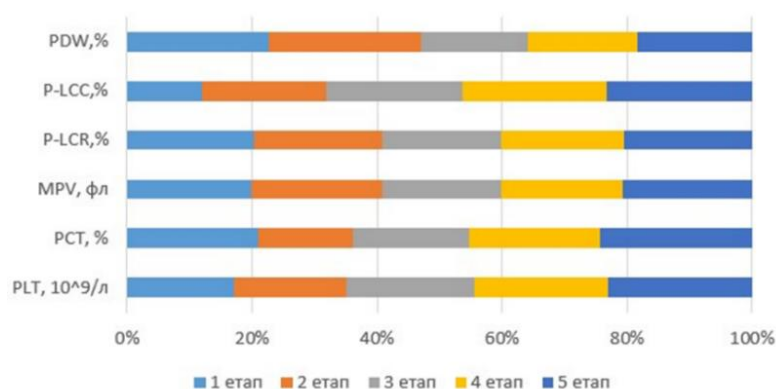


Рис.3.25. Динаміка показників стану крові тромбоцитарного ряду у пацієнтів з «першою атиповою імунною відповіддю»

Антитіла та імунні комплекси, що осідають на поверхні тромбоцитів, розпізнаються ретикулоендотеліальними клітинами, що призводить до їх надмірного руйнування. Згідно з дослідженнями [18] причинами появи тромбоцитопенії можуть

бути: активація імунної системи, яка індукує опосередковану антитілом фагоцитарну відповідь; підвищене споживання тромбоцитів через утворення мікротромбів. Серед доказів зазначених припущень вказують тенденцію до підвищення рівня незрілих сітчастих тромбоцитів – активне виробництво клітин мегакаріоцитами у відповідь на підвищене споживання тромбоцитів; вивільнення молодих макротромбоцитів [18]. Підтвердженням вказаних гіпотез на етапах появи симптомів та розвитку захворювання є одержані для членів ДГ багатопікових («зубчастих») тромбоцитарних гістограм (PLT), які вказують на більш складні порушення гемопоезу, у тому числі агрегацію тромбоцитів – «зигзаг-крива» на гістограмі (рис.3.3 додаток Б.1), наявність їх згустків, макротромбоцитів або поява інших частинок крові (мікроеритроцитів) – гістограма не закінчується на базисній лінії (рис.3.4 додаток Б.1, рис.3.5 додаток Б.2).

Зазначимо, що рівень тромбокрити (PCT), тобто відносна кількість тромбоцитів у загальному об'ємі крові, на першому та другому етапах захворювання також менші за референтні значення. Зміна показників PCT на вказаних етапах відбувається нерівномірно – у відсотковому співвідношенні на етапі розвитку захворювання значення PCT зменшується майже вдвічі порівняно з етапом появи симптомів (рис.3.25), що свідчить про «стрибкоподібний» перебіг захворювання. На нашу думку, заслуговує на увагу також той факт, що на етапах прояву симптомів та розвитку захворювання у членів обраної ДГ зменшується вміст молодих та активованих форм тромбоцитів (P-LCC) порівняно з референтними значеннями, що є цікавим та складним феноменом, який може здаватися суперечливим, враховуючи високу ймовірність тромболітичних ускладнень при KBX COVID-19. Відповідно до динаміки показників стану крові тромбоцитарного ряду обраної ДГ (рис.3.25) значення P-LCC у відсотковому співвідношенні на етапі появи захворювання майже вдвічі менше за значення на етапі розвитку KBX. Характерним також є те, що рівень P-LCC у відсотковому співвідношенні продовжує збільшуватися протягом усього періоду захворювання, у тому числі на етапі одужання. Серед причин можуть бути наступні: вірус SARS-CoV-2 безпосередньо інфікує мегакаріоцити, що призводить до їх пошкодження або загибелі, що знижує продукцію тромбоцитів; зміна функції мегакаріоцитів: інфекція може змінити функцію мегакаріоцитів, впливаючи на

процеси дозрівання та вивільнення тромбоцитів; негативний вплив на мікрооточення кісткового мозку, що пригнічує гемопоез; поява аутоімунних реакцій, спрямованих проти тромбоцитів, що призводить до їх швидкого руйнування.

Відповідно, сформульоване нами у п.3.1 припущення щодо імовірності розвитку тромбоцитопенії під час KBX COVID-19 для членів умовної «першої групи ризику» справджується частково, оскільки справедливе лише на етапах появи симптомів та розвитку захворювання. Відсутність своєчасного виявлення захворювання та проведення лікування згідно з Протоколом підвищує, на нашу думку, ризик прогресування захворювання та виникнення ускладнень (одним із яких є розвиток тромбозів). Обґрунтування механізму імунної відповіді для обраної ДГ потребує додаткове вивчення та аналіз динаміки біохімічних показників стану крові на різних етапах захворювання.

Таким чином, проведений аналіз динаміки показників стану крові лейкоцитарного, еритроцитарного та тромбоцитарного ряду у пацієнтів з «першою атиповою імунною відповіддю» під час захворювання на KBX COVID-19 з урахуванням відповідних гістограм, дозволив:

- частково підтвердити сформульовано нами попереднє припущення щодо ймовірності розвитку лейкопенії, нейтропенії (нейтрофільного гранулоциту), тромбоцитопенії, оскільки вони справедливі лише на перших етапах захворювання, та спростувати припущення про розвиток мікроцитозу;
- виявити такі фізіологічні особливості прояву «першої атипової імунної відповіді»: *на початку захворювання* – відсутність активного захисту організму гранулоцитами, слабка адаптивна імунна відповідь лімфоцитів (LYM) та вроджена імунна відповідь моноцитів (MON), пригнічення кровотворення в кістковому мозку, що спричиняє зменшення первинного утворення тромбоцитів; *на етапі розвитку захворювання* – збільшення ролі гранулоцитів в імунній відповіді на дію вірусу та адаптивної імунної відповіді;
- визначити необхідність аналізу біохімічних показників стану крові для виявлення причин, на які вказують гематологічні гістограми – можливу неоднорідність еритроцитів та тромбоцитів (наявність їх згустків).

Проаналізуємо динаміку клініко-лабораторних гематологічних показників для членів наступної умовної «другої групи ризику» (5 осіб – 11%), для яких нами попередньо описано «другу атипову імунну відповідь» організму на дію вірусу SARS-CoV-2, використовуючи одержані результати ЗАК: згідно з лейкоцитарною гістограмою (WBC) на початку захворювання пік, який відповідає розподілу лімфоцитів, приблизно однаковий з піком, який відображає розподіл нейтрофілів. Узагальнені дані для кожного етапу захворювання для членів «другої групи ризику» для показників лейкоцитарного ряду подано в таблиці 3.12, динаміка їх розподілу відображена на рис.3.26.

Таблиця 3.12

Показники стану крові лейкоцитарного ряду у хворих (5 осіб) з «другою атиповою імунною відповіддю» під час лікування COVID-19

Показник стану крові / одиниці вимірювання	Етапи захворювання				
	Поява симптомів	Розвиток захворювання	Пік захворювання	Спад захворювання	Одужання та формування імунної пам'яті
WBC ($10^9 / л$)	$7,44 \pm 0,45^*$	$7,31 \pm 0,51$	$6,84 \pm 0,55$	$6,98 \pm 0,56$	$7,12 \pm 0,43$
LYM ($10^9 / л$)	$1,78 \pm 0,14^*$	$1,79 \pm 0,14$	$4,28 \pm 0,29$	$4,16 \pm 0,29$	$3,86 \pm 0,27$
MON ($10^9 / л$)	$0,49 \pm 0,03$	$0,86 \pm 0,07^*$	$0,69 \pm 0,05$	$0,72 \pm 0,04$	$0,74 \pm 0,06$
GRA ($10^9 / л$)	$4,19 \pm 0,33$	$5,64 \pm 0,39^*$	$4,18 \pm 0,38$	$4,65 \pm 0,37$	$4,84 \pm 0,34$
LYM (%)	$26,72 \pm 2,14$	$23,42 \pm 1,87$	$48,21 \pm 3,38$	$47,14 \pm 2,83$	$46,31 \pm 2,79$
MON (%)	$7,50 \pm 0,53$	$12,21 \pm 0,86$	$7,34 \pm 0,52$	$7,62 \pm 0,46$	$7,58 \pm 0,46$
GRA (%)	$64,80 \pm 3,89$	$68,13 \pm 4,09$	$44,31 \pm 2,66$	$46,10 \pm 2,76$	$47,14 \pm 3,77$

* Різниця достовірна порівняно з контролем ($p < 0,05$)

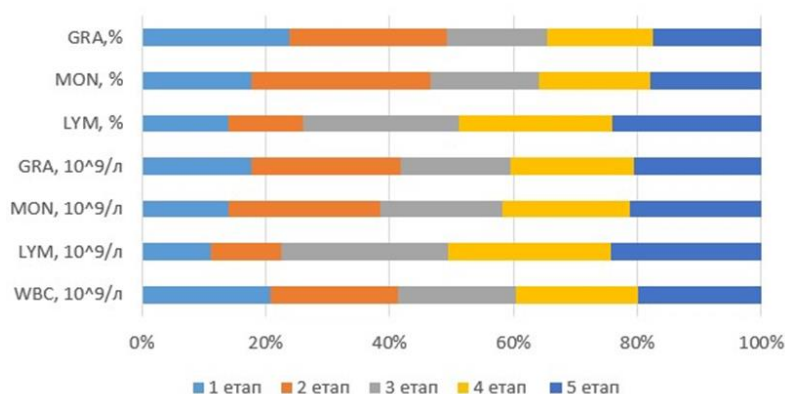


Рис.3.26. Динаміка показників стану крові лейкоцитарного ряду у хворих з «другою атиповою імунною відповіддю»

Згідно з одержаними результатами можна стверджувати, що рівень лейкоцитів (WBC) є максимальним на етапі появи симптомів, але перебуває в межах референтних значень, як і на всіх інших етапах захворювання. Зазначимо, що на кожному з них зміна лейкоцитів відбувається приблизно в однаковому відсотковому співвідношенні (рис.3.26). Кількість лімфоцитів (LYM) є найменша на етапі появи симптомів захворювання та знаходиться в межах референтних значень, але наближається до Н/М. На другому етапі (розвиток захворювання) кількість лімфоцитів, які запам'ятовують вірус, змінюється приблизно в однаковому відсотковому співвідношенні порівняно з першим етапом, що вказує на однаково слабку адаптивну імунну відповідь. Кількість моноцитів (MON) набуває найбільшого значення на етапі розвитку захворювання, що відповідає референтним значенням, але наближається до В/М. Зазначимо, що у відсотковому співвідношенні кількість моноцитів (MON) на другому етапі перевищує майже в два рази значення для інших гематологічних показників (рис.3.26). Кількість гранулоцитів (GRA) протягом всього періоду захворювання перебуває в межах референтних значень та найбільшого значення досягає на етапі розвитку захворювання.

Згідно з лейкоцитарними гістограмами на першому етапі захворювання, при появі симптомів, (рис.3.10 додаток Б.4) спостерігається приблизно однаковий пік розподілу лімфоцитів (LYM) та нейтрофілів, що було характерним для «першої атипової імунної відповіді» на другому етапі (розвитку захворювання).

Відповідно фізіологічні механізми, описані попередньо, будуть справедливі і для першого етапу «другої атипової імунної відповіді». Перевіримо наше припущення про те, що оскільки лейкоцитарні гістограми (WBC) на першому етапі захворювання у членів «другої групи ризику» (рис.3.10 додаток Б.4) мають схожий вигляд на графічний розподіл лейкоцитарних показників на другому етапі захворювання у членів умовної «першої групи ризику» (рис.3.3 додаток Б.1), то можливо, що члени умовної «другої групи ризику» входять до складу умовної «першої групи ризику», але звернулися за медичною допомогою до лікувального закладу із запізненням. Оскільки у членів «першої групи ризику» кількість лейкоцитів (WBC), лімфоцитів (LYM) та моноцитів (MON) на другому етапі захворювання

менша за референтні значення, а у членів «другої групи ризику» вказані гематологічні показники перебувають у межах референтних значень на першому етапі захворювання, що спростовує наше припущення.

Зазначимо, що на переважній більшості лейкоцитарних гістограм (WBC) на першому етапі захворювання спостерігається «роздвоєння вершини» для кривої нейтрофілів, що вказує на наявність кількох популяцій нейтрофілів з різними характеристиками, обумовлене різними причинами, як фізіологічними, так і патологічними, у тому числі супутніми захворюваннями. Тому обґрунтування одержаних результатів потребує комплексного вивчення інших гематологічних показників у поєднанні із проведенням біохімічного аналізу складу крові.

Згідно з одержаними лейкоцитарними гістограмами (WBC) особливістю перебігу захворювання членів умовної «другої групи ризику», на нашу думку, є така тенденція: на першому етапі захворювання (поява симптомів) пік лімфоцитів приблизно однаковий із піком розподілу нейтрофілів; на другому етапі (розвиток захворювання) – пік нейтрофілів перевищує вершину, що відповідає лімфоцитам; на третьому етапі (пік захворювання) – вершина розподілу лімфоцитів значно перевищує вершину розподілу нейтрофілів. Відповідно імунна відповідь організму на другому та третьому етапах захворювання буде мати фізіологічні механізми, описані вище. Для виявлення подальших особливостей імунної відповіді у членів умовної «другої групи ризику» проаналізуємо показники стану крові еритроцитарного ряду (таблиця 3.13). Динаміка розподілу показників стану крові еритроцитарного ряду у пацієнтів з «другою атиповою імунною відповіддю» під час лікування KBX COVID-19 відображена на рис.3.27.

У межах референтних значень протягом усього періоду лікування спостерігається: кількість еритроцитів (RBC), рівень гемоглобіну (HGB), рівень гематокриту (HCT). Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH) наближається до В/М під час піку захворювання. Протягом усього періоду захворювання значення середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитарній масі (MCHC) вище за референтні значення та є максимальним під час піку захворювання.

Таблиця 3.13

Показники стану крові еритроцитарного ряду у хворих (5 осіб) з «другою атиповою імунною відповіддю» під час лікування COVID-19

Показник стану крові / одиниці вимірювання	Етапи захворювання				
	Поява симптомів	Розвиток захворювання	Пік захворювання	Спад захворювання	Одужання та формування імунної пам'яті
RBC ($10^{12} / л$)	$4,92 \pm 0,25$	$4,89 \pm 0,34$	$4,98 \pm 0,35$	$4,82 \pm 0,28$	$4,62 \pm 0,28$
HGB (г / л)	$120,75 \pm 9,66^*$	$147,00 \pm 7,35$	$148,67 \pm 8,92$	$146,15 \pm 8,77$	$144,28 \pm 8,66$
HCT (%)	$39,28 \pm 2,75$	$41,18 \pm 3,29$	$42,24 \pm 2,53$	$42,40 \pm 3,39$	$43,11 \pm 3,45$
MCV (фл)	$83,40 \pm 6,67$	$85,87 \pm 6,87$	$83,91 \pm 6,72$	$84,12 \pm 4,21$	$85,29 \pm 5,97$
MCH (пг)	$28,84 \pm 2,59$	$29,34 \pm 2,35$	$31,27 \pm 1,88^*$	$30,28 \pm 1,82$	$29,80 \pm 1,79$
MCHC (г / л)	$347,25 \pm 24,31$	$348,65 \pm 24,41$	$361,19 \pm 28,89^*$	$351,14 \pm 28,09$	$346,12 \pm 27,69$
RDW (%)	$13,86 \pm 1,11^*$	$13,48 \pm 0,94$	$13,28 \pm 0,92$	$12,21 \pm 0,98$	$12,04 \pm 0,72$

* Різниця достовірна порівняно з контролем ($p < 0,05$)

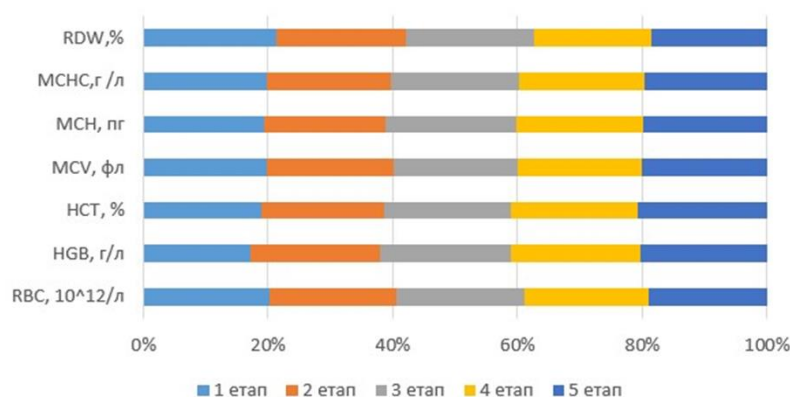


Рис.3.27. Динаміка показників стану крові еритроцитарного ряду у пацієнтів з «другою атиповою імунною відповіддю»

Серед можливих причин, які пояснюють одержані результати, наступні: згущення крові, дегідратація, пошкодження (деформація) еритроцитів. Зазначимо, що згідно еритроцитарних гістограм (RBC), які відображають розподіл частинок крові від етапу появи симптомів до піку захворювання (рис.3.10 додаток Б.4), на всіх етапах

захворювання спостерігається анізоцитоз еритроцитів та наявність фрагментів еритроцитів або великих тромбоцитів (PLT), розміри яких найбільші на третьому етапі захворювання (на гістограмі спостерігаються дві вершини). Ширина розподілу еритроцитів (RDW) на етапі появи симптомів та на етапі розвитку захворювання наближається до В/М. Згідно з динамікою еритроцитарних показників для членів обраної ДГ (рис.3.27) рівень гемоглобіну (HGB) на першому етапі захворювання у відсотковому співвідношенні має найменше значення порівняно з іншими гематологічними параметрами еритроцитарного ряду та зазнає найбільших змін на другому та третьому етапах захворювання. Виявлення причин відхилень зазначених вище гематологічних показників, відповідних фізіологічних механізмів потребує подальшого аналізу біохімічних параметрів складу крові на різних етапах захворювання. Для формулювання об'єктивних висновків щодо особливостей імунної відповіді у членів обраної умовної «другої групи ризику» проаналізуємо показники стану крові тромбоцитарного ряду (таблиця 3.14). Динаміка розподілу показників стану крові тромбоцитарного ряду у пацієнтів з «другою атиповою імунною відповіддю» під час лікування KBX COVID-19 відображена на рис.3.28.

Таблиця 3.14

Показники стану крові тромбоцитарного ряду у хворих (5 осіб) з «другою атиповою імунною відповіддю» під час лікування COVID-19

Показник стану крові / одиниці вимірювання	Етапи захворювання				
	Поява симптомів	Розвиток захворювання	Пік захворювання	Спад захворювання	Одужання та формування імунної пам'яті
PLT ($10^9 / л$)	$212,2 \pm 19,09$	$306,12 \pm 18,37$	$416,22 \pm 24,97^*$	$408,06 \pm 32,65^*$	$368,12 \pm 18,41^*$
PCT (%)	$0,18 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,02^*$	$0,41 \pm 0,02^*$	$0,39 \pm 0,02^*$	$0,37 \pm 0,02^*$
MPV (фл)	$8,93 \pm 0,54$	$10,51 \pm 0,63$	$9,72 \pm 0,68$	$9,68 \pm 0,58$	$9,51 \pm 0,57$
P-LCR (%)	$40,25 \pm 2,82$	$41,67 \pm 2,92$	$42,14 \pm 3,37$	$41,18 \pm 2,47$	$40,57 \pm 2,43$
P-LCC ($10^9 / л$)	$70,25 \pm 5,62$	$135,12 \pm 9,46^*$	$160,32 \pm 12,83^*$	$148,70 \pm 7,43$	$137,12 \pm 6,86^*$
PDW (%)	$32,19 \pm 2,56$	$42,61 \pm 3,41$	$39,12 \pm 2,35$	$38,42 \pm 2,31$	$38,14 \pm 2,29$

* Різниця достовірна порівняно з контролем ($p < 0,05$)

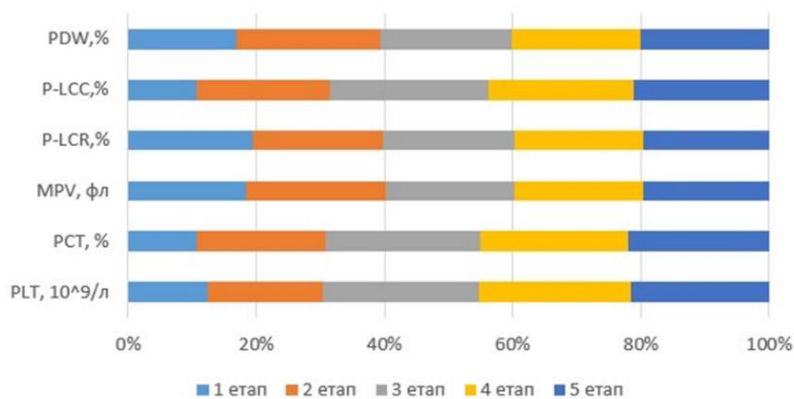


Рис.3.28. Динаміка показників стану крові тромбоцитарного ряду у пацієнтів з «другою атиповою імунною відповіддю»

Згідно з одержаними результатами середній об'єм тромбоцитів (MPV) та відсотковий вміст великих тромбоцитів (P-LCR) перебувають у межах референтних значень протягом всього періоду захворювання. Кількість тромбоцитів (PLT) перевищує референтні значення під час піку захворювання, його спаду та одужання. Серед можливих причин збільшення рівня тромбоцитів (PLT) можуть бути наступні: безпосередній вплив вірусу SARS-CoV-2 на кістковий мозок, запальна реакція організму, пошкодження внутрішньої оболонки судин (ендотелію). Рівень тромбокриту (PCT) перебуває у межах референтних значень тільки на етапі появи симптомів; на етапі розвитку захворювання наближається до В/М; під час піку захворювання, його спаду та одужання перевищує референтні значення. Підвищення рівня (PCT) пов'язано з комплексом взаємопов'язаних факторів, серед яких: гіперкоагуляція, запалення, зневоднення, ураження нирок (затримка рідини в організмі, підвищена в'язкість крові). Збільшення (PCT) є маркером розвитку тромбоемболічних ускладнень: тромбоемболії легеневої артерії, інфаркту міокарду, інсульту. Відповідно, зазначені зміни, які яскраво виражені на діаграмі розподілу тромбоцитарних показників (рис.3.28), що відображає поступове збільшення рівня PLT та PCT у відсотковому співвідношенні, обумовлюють доцільність подальшого дослідження не лише біохімічних показників стану крові, а й вивчення ЕКГ та їх особливостей на різних етапах захворювання у членів ДГ.

Вміст молодих та активованих форм тромбоцитів (P-LCC) перебуває у межах референтних значень тільки на першому та другому етапах захворювання; на другому та третьому етапах вищий за норму; на етапі одужання – наближається до В/М. Тромбоцитарні гістограми (PLT) підтверджують та візуалізують одержані результати: на етапі появи симптомів (рис.3.10 додаток Б.4) на гістограмі відсутнє роздвоєння її вершини та не спостерігаються яскраво виражені зубці, що вказують на наявність у периферичній крові популяцій тромбоцитів, що відрізняються за розмірами, на відміну від етапу розвитку захворювання та етапу піку захворювання.

Таким чином, проведений аналіз динаміки показників стану крові лейкоцитарного, еритроцитарного та тромбоцитарного ряду у пацієнтів з «другою атиповою імунною відповіддю» під час захворювання на KBX COVID-19 з урахуванням відповідних гістограм, дозволив:

- частково підтвердити сформульовано нами попереднє припущення (п.3.1) щодо ймовірності розвитку мікроцитозу, оскільки на всіх етапах захворювання спостерігається анізоцитоз еритроцитів (розміри до 35 фл);
- виявити такі фізіологічні особливості прояву «другої атипової імунної відповіді»: на початку захворювання – збільшення ролі гранулоцитів в імунній відповіді на дію вірусу та адаптивної імунної відповіді; на етапі розвитку захворювання – зменшення адаптивної імунної відповіді порівняно із дією першої лінії захисту (нейтрофільний гранулоцит) та активізація вродженої імунної відповіді (підвищення захисту від коронавірусної інфекції фагоцитарними моноцитами); під час піку захворювання – значне зростання адаптивної імунної відповіді за рахунок активізації Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів, які беруть участь у формуванні імунної пам'яті;
- визначити необхідність аналізу не лише біохімічних показників стану крові, а й вивчення ЕКГ та їх особливостей на різних етапах захворювання у членів ДГ з метою пояснення причин та наслідків патологічних змін гематологічних показників тромбоцитарного ряду.

З метою подальшого виявлення особливостей протікання KBX COVID-19 проаналізуємо динаміку клініко-лабораторних гематологічних показників для членів

наступної умовної «третьої групи ризику» (12 осіб – 27%), для яких нами попередньо (п.3.1) описано «третю атипову імунну відповідь» організму на дію вірусу SARS-CoV-2, використовуючи одержані результати ЗАК (рис.3.7, рис.3.8 додаток Б.3; рис.3.9, рис.3.10 додаток Б.4; рис.3.11 додаток Б.5). Узагальнені дані для кожного із зазначених етапів захворювання для членів «третьої групи ризику» для показників лейкоцитарного ряду подано в таблиці 3.15, відповідно їх динаміка розподілу відображена на рис.3.29.

Згідно з лейкоцитарною гістограмою (WBC) на початку захворювання пік, який відповідає розподілу нейтрофілів, значно перевищує розподіл лімфоцитів, але на відміну схожої візуально гістограми розподілу, характерного для «типової імунної відповіді» відповіді лейкоцитарні показники значно відрізняються як на початку захворювання, так і в динаміці.

Таблиця 3.15

Показники стану крові лейкоцитарного ряду у хворих (12 осіб) з «третьою атиповою імунною відповіддю» під час лікування COVID-19

Показник стану крові / одиниці вимірювання	Етапи захворювання				
	Поява симптомів	Розвиток захворювання	Пік захворювання	Спад захворювання	Одужання та формування імунної пам'яті
WBC ($10^9 / л$)	$6,07 \pm 0,49$	$7,81 \pm 0,39$	$9,36 \pm 0,56^*$	$9,02 \pm 0,55$	$8,73 \pm 0,44$
LYM ($10^9 / л$)	$1,01 \pm 0,08^*$	$1,54 \pm 0,12$	$2,58 \pm 0,18$	$2,63 \pm 0,16$	$2,68 \pm 0,16$
MON ($10^9 / л$)	$0,24 \pm 0,02$	$0,86 \pm 0,06$	$0,75 \pm 0,05$	$0,68 \pm 0,04$	$0,57 \pm 0,03$
GRA ($10^9 / л$)	$7,53 \pm 0,53$	$5,31 \pm 0,42$	$6,27 \pm 0,50$	$6,18 \pm 0,30$	$5,92 \pm 0,36$
LYM (%)	$9,12 \pm 0,55$	$19,42 \pm 1,55$	$22,49 \pm 1,57$	$24,18 \pm 1,45$	$25,16 \pm 1,26$
MON (%)	$6,08 \pm 0,45$	$12,22 \pm 0,61^*$	$8,32 \pm 0,41$	$8,14 \pm 0,49$	$7,68 \pm 0,46$
GRA (%)	$85,21 \pm 4,26^*$	$67,14 \pm 5,37$	$66,31 \pm 3,98$	$64,32 \pm 3,21$	$62,39 \pm 2,49$

* Різниця достовірна порівняно з контролем ($p < 0,05$)

Згідно з одержаними результатами кількість лейкоцитів (WBC) перебуває в межах референтних значень протягом всього періоду захворювання, найбільше серед них – під час піку захворювання. Кількість лімфоцитів (LYM) наближається до Н/М

референтних значень тільки на етапі появи симптомів; на всіх інших етапах – у межах референтних значень.

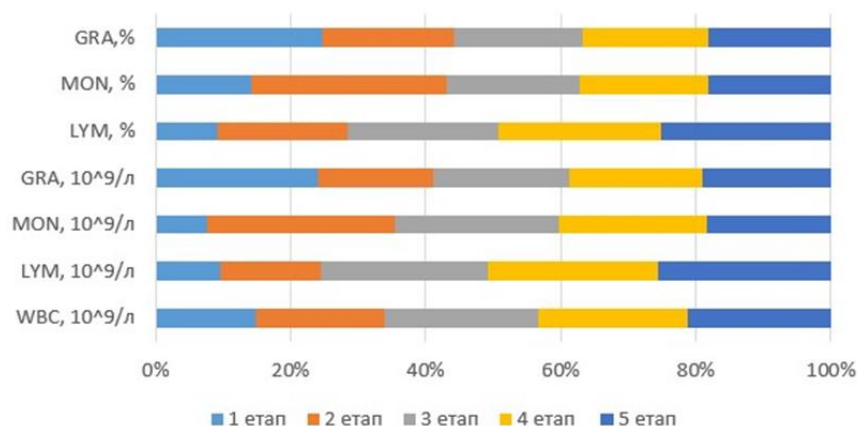


Рис.3.29. Динаміка показників стану крові лейкоцитарного ряду у пацієнтів з «третьою атиповою імунною відповіддю»

Згідно з діаграмою розподілу (рис.3.29) кількість лімфоцитів (LYM) та кількість моноцитів (MON) у відсотковому відношенні мають найменше значення на етапі появи захворювання, порівняно з іншими лейкоцитарними показниками та змінюються нерівномірно, поступово зростаючи у межах референтних значень. Відсотковий вміст моноцитів (MON) перевищує норму тільки на етапі розвитку захворювання. Кількість гранулоцитів (GRA) наближається до В/М тільки на першому етапі захворювання, що у відсотковому співвідношенні є найбільшим результатом серед інших лейкоцитарних показників, та на інших етапах перебуває у межах референтних значень. Відповідно, одержані результати дозволяють не лише спростувати сформульоване нами (у п.3.1) попереднє припущення про розвиток під час захворювання у членів умовної «третьої групи ризику» лімфопенії, моноцитопенії, нейтрофіліозу, а виявити, що «третя атипова імунна відповідь» переважно відображає слабку адаптивну та вроджену імунні відповіді на дію вірусу SARS-CoV-2 під час захворювання. Згідно з лейкоцитарними гістограмами, одержаними для членів ДГ, на перших трьох етапах захворювання переважає розподіл нейтрофілів (його вершина найбільша), що вказує не лише на нейтрофільний

гранулоцит, а й на домінування першої лінії захисту організму від коронавірусної інфекції.

Для виявлення подальших особливостей імунної відповіді у членів умовної «третьої групи ризику» проаналізуємо показники стану крові еритроцитарного ряду (таблиця 3.16). Динаміка розподілу показників стану крові еритроцитарного ряду у пацієнтів з «третьою атиповою імунною відповіддю» під час лікування KBX COVID-19 відображена на рис.3.30.

У межах референтних значень протягом усього періоду захворювання спостерігається: рівень гемоглобіну (HGB) та рівень гематокриту (HCT). Кількість еритроцитів (RBC) під час піку захворювання наближається до В/М, але на інших етапах перебуває у межах норми. Динаміка розподілу значень (RBC) підтверджує зазначене вище, оскільки піку захворювання відповідає найбільше відсоткове співвідношення (рис.3.30).

Таблиця 3.16

Показники стану крові еритроцитарного ряду у хворих (12 осіб) з «третьою атиповою імунною відповіддю» під час лікування COVID-19

Показник стану крові / одиниці вимірювання	Етапи захворювання				
	Поява симптомів	Розвиток захворювання	Пік захворювання	Спад захворювання	Одужання та формування імунної пам'яті
RBC ($10^{12} / л$)	$4,94 \pm 0,39$	$5,21 \pm 0,31$	$5,78 \pm 0,35^*$	$5,24 \pm 0,26$	$4,97 \pm 0,35$
HGB (г / л)	$144,67 \pm 13,02$	$148,28 \pm 7,41$	$160,18 \pm 9,61$	$158,22 \pm 6,33$	$152,34 \pm 12,19$
HCT (%)	$42,44 \pm 3,39$	$46,18 \pm 2,31$	$45,32 \pm 2,72$	$44,67 \pm 3,13$	$44,18 \pm 3,53$
MCV (фл)	$86,00 \pm 6,02$	$81,34 \pm 6,51$	$77,96 \pm 4,68^*$	$76,85 \pm 4,61^*$	$76,24 \pm 6,09^*$
MCH (пг)	$29,36 \pm 2,06$	$27,41 \pm 1,65^*$	$26,84 \pm 1,88^*$	$27,18 \pm 2,17^*$	$27,04 \pm 2,16^*$
MCHC (г / л)	$342,33 \pm 27,39^*$	$329,38 \pm 26,35$	$349,61 \pm 27,96^*$	$340,14 \pm 23,80$	$339,08 \pm 27,13$
RDW (%)	$14,17 \pm 0,85^*$	$14,01 \pm 0,70^*$	$14,28 \pm 1,14^*$	$14,04 \pm 0,70^*$	$14,02 \pm 1,12^*$

* Різниця достовірна порівняно з контролем ($p < 0,05$)

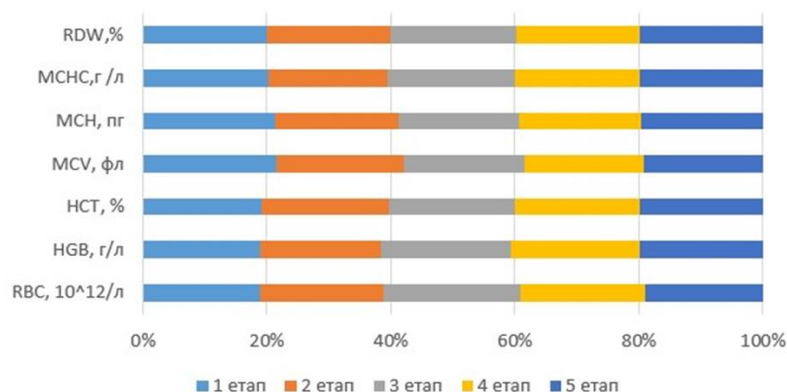


Рис.3.30. Динаміка показників стану крові еритроцитарного ряду у хворих з «третьою атиповою імунною відповіддю»

Збільшення кількості еритроцитів (RBC) є нетиповою реакцією організму на інфекцію та може свідчити про декілька процесів: дегідратацію; стрес-реакцію – під впливом вірусу SARS-CoV-2 надниркові залози починають виробляти більше кортизолу, гормону стресу, який може стимулювати виробництво еритроцитів. Розміри еритроцитів (MCV) на першому та другому етапах захворювання перебувають у межах референтних значень, але під час піку захворювання, його спаду та одужання спостерігається зменшення їх розмірів порівняно з нормою.

Серед причин зменшення об'єму еритроцитів (мікроцитоз) порівняно з референтними значеннями найчастіше наступні: безпосередній вплив вірусу SARS-CoV-2 на кістковий мозок; дефіцит заліза; розпад еритроцитів; побічні ефекти від використання медичних препаратів під час лікування KBX COVID-19. Підтвердженням серед зазначених причин дефіциту заліза є зменшення середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) порівняно з нормою на всіх етапах захворювання, крім етапу появи симптомів. Найменше значення (MCH) відповідає піку захворювання. Динаміка розподілу значень (MCH) підтверджує зазначене вище, оскільки з другого по п'ятий етапи захворювання спостерігається приблизно однакове відсоткове співвідношення MCH (рис.3.30). Зазначимо, що при недостатньому рівні заліза, кістковий мозок не може виробляти достатню кількість гемоглобіну, що призводить до зменшення кількості еритроцитів та розвитку залізодефіцитної анемії. Вказані вище факти дозволяють нам не лише підтвердити

сформульоване раніше припущення (у п.3.1) про імовірність розвитку мікроцитозу під час захворювання у ДГ пацієнтів, а й уточнити його вид – залізодефіцитна анемія. Зазначимо, що на етапі появи захворювання середній вміст гемоглобіну в еритроцитарній масі (МСНС) наближається до В/М, а під час піку захворювання вищий за норму.

Ширина розподілу еритроцитів (RDW) протягом усього періоду захворювання перевищує референтні значення та набуває максимального значення під час піку захворювання. Збільшення ширини розподілу еритроцитів обумовлено анізоцитозом еритроцитів, спричиненим як залізодефіцитною анемією, так і реакцією організму на прийом лікарських препаратів.

Зазначимо, що еритроцитарні гістограми (RBC), які відображають розподіл частинок крові від етапу появи симптомів до піку захворювання (рис.3.12 додаток Б.5; рис.3.13, рис.3.14 додаток Б.6; рис.3.15 додаток Б.7), підтверджують наші попередні висновки про те, що на всіх його етапах спостерігається анізоцитоз еритроцитів та наявність фрагментів еритроцитів або великих тромбоцитів (PLT), розміри яких найбільші на третьому етапі захворювання (на гістограмі спостерігаються дві вершини). Для виявлення подальших особливостей імунної відповіді у членів умовної «третьої групи ризику» проаналізуємо показники стану крові тромбоцитарного ряду (таблиця 3.17). Динаміка розподілу показників стану крові тромбоцитарного ряду у хворих з «третьою атиповою імунною відповіддю» під час лікування KBX COVID-19 відображена на рис.3.31.

Особливістю імунної відповіді для даного випадку є те, що усі тромбоцитарні показники знаходяться у межах референтних значень. Однак, динаміка показників стану крові тромбоцитарного ряду у пацієнтів ДГ вказує на те, що найбільшої зміни під час захворювання у відсотковому співвідношенні зазнає протягом захворювання зміна кількості тромбоцитів (PLT), рівень тромбокриту (PCT), вмісту молодих та активованих форм тромбоцитів (P-LCC): найменше значення відповідає етапу появи симптомів, найбільше – етапу розвитку захворювання.

Таблиця 3.17

Показники стану крові тромбоцитарного ряду у хворих (12 осіб) з «третьою атиповою імунною відповіддю» під час лікування COVID-19

Показник стану крові / одиниці вимірювання	Етапи захворювання				
	Поява симптомів	Розвиток захворювання	Пік захворювання	Спад захворювання	Одужання та формування імунної пам'яті
PLT ($10^9 / л$)	$159,25 \pm 12,74^*$	$311,08 \pm 18,67^*$	$291,68 \pm 23,33$	$287,32 \pm 20,11$	$286,18 \pm 17,17$
PCT (%)	$0,18 \pm 0,01^*$	$0,26 \pm 0,02^*$	$0,25 \pm 0,02$	$0,24 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,01$
MPV (фл)	$8,51 \pm 0,51$	$8,68 \pm 0,69$	$8,57 \pm 0,43$	$8,61 \pm 0,43$	$8,83 \pm 0,62$
P-LCR (%)	$38,90 \pm 2,72$	$39,14 \pm 2,35$	$39,54 \pm 2,77$	$39,72 \pm 3,18$	$41,08 \pm 2,46$
P-LCC ($10^9 / л$)	$58,33 \pm 4,67^*$	$111,06 \pm 7,77^*$	$88,12 \pm 5,29$	$89,44 \pm 6,26$	$92,14 \pm 7,37$
PDW (%)	$28,25 \pm 2,26$	$26,42 \pm 1,32$	$28,36 \pm 1,99$	$29,41 \pm 1,47$	$29,18 \pm 2,33$

* Різниця достовірна порівняно з контролем ($p < 0,05$)

Тромбоцитарні гістограми (PLT) підтверджують та візуалізують одержані результати: на етапі появи симптомів (рис.3.31) на гістограмі є роздвоєння її вершини та спостерігаються яскраво виражені зубці, що вказують на наявність порушення гемопоезу, умов для анізоцитозу тромбоцитів, їх агрегації та здатності утворювати кров'яні згустки (мікротромби), що потребує відповідних підтверджень на біохімічному рівні.

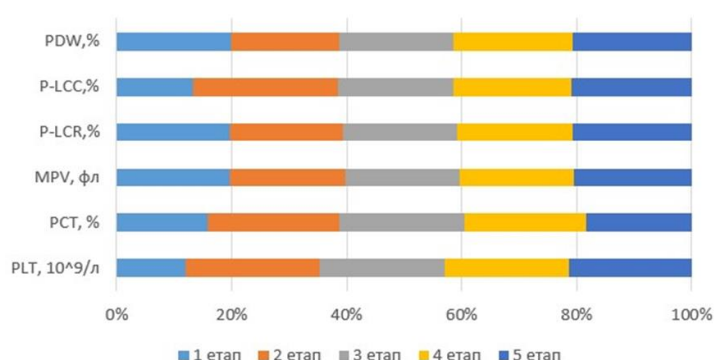


Рис.3.31. Динаміка показників стану крові тромбоцитарного ряду у пацієнтів з «третьою атиповою імунною відповіддю»

Таким чином, проведений аналіз динаміки показників стану крові лейкоцитарного, еритроцитарного та тромбоцитарного ряду у пацієнтів з «третьою атиповою імунною відповіддю» під час захворювання на KBX COVID-19 з урахуванням відповідних гістограм, дозволив:

- спростувати сформульоване нами (у п.3.1) попереднє припущення про розвиток під час захворювання у членів умовної «третьої групи ризику» лімфопенії, моноцитопенії, нейтрофілозу; підтвердити розвиток мікроцитозу та уточнити його вид – залізодефіцитна анемія;
- виявити слабку адаптивну та вроджену імунні відповіді на дію вірусу SARS-CoV-2 під час захворювання та фізіологічні особливості прояву «третьої атипової імунної відповіді»: домінування на перших трьох етапах захворювання першої лінії захисту організму від коронавірусної інфекції (нейтрофільний гранулоцит);
- визначити необхідність аналізу біохімічних показників стану крові на різних етапах захворювання у членів ДГ з метою пояснення причин та наслідків патологічних змін гематологічних показників.

3.3. Динаміка змін біохімічних показників крові у пацієнтів з COVID-19

Згідно з Протоколом «Надання медичної допомоги для лікування KBX (COVID-19)» [8] до переліку обстежень при госпіталізації входить: загальний клінічний аналіз крові з підрахунком формених елементів, гематокриту; загальний клінічний аналіз сечі; біохімічний аналіз крові; визначення рівня глюкози крові. Попереднє вивчення нами (у п.3.2) динаміки клініко-лабораторних гематологічних показників пацієнтів з COVID-19 з урахуванням лейкоцитарних, еритроцитарних, тромбоцитарних діаграм виявило важливість проведення біохімічного аналізу крові для характеристики фізіологічних механізмів протікання KBX COVID-19 з урахуванням типової та атипової імунних відповідей.

Для системного вивчення динаміки захворювання Covid-19 важливого значення набувають коагулограми. Одними з важливих показників коагулограми є фібрин та

фібриноген, які безпосередньо пов'язані з процесом гемокоагуляції, під час якого відбувається ферментативне перетворення фібриногену (розчинного білка) на фібрин, нерозчинний білок, що спричиняє утворення кров'яного згустку (тромбу). Ферментативно-коагуляційні механізми мають три фази: формування протромбінази за участі зовнішньої тканини та внутрішньої кров'яної системи, що спричиняє утворення невеликої кількості тромбіну для агрегації тромбоцитів зі звільненням їх пластинкових факторів; утворення тромбіну з його неактивної форми, протромбіназа адсорбує протромбін і перетворює його на тромбін; перетворення фібриногену на фібрин – під впливом факторів тромбоцитів відбувається скорочення ниток фібрину, внаслідок чого ущільнюється згусток крові і виділяється сироватка (плазма крові, позбавлена фібриногену та інших речовин, що беруть участь у процесі згортання) [12]. Згідно з дослідженнями [43], рівень фібриногену для пацієнтів із SARS-CoV-2 переважно знаходиться біля В/М референтних значень, що пояснювали тривалим запальним процесом в організмі. На нашу думку для моніторингу системи гемостазу корисним є визначення рівня фібриногену на різних етапах захворювання на COVID-19. На початку захворювання та на етапі його розвитку рівень фібрину та фібриногену знаходяться в межах референтних значень, але на етапі розвитку захворювання значення наближаються до В/М. Зазначимо, що фібриноген відіграє важливу роль в агрегації тромбоцитів: після активації тромбоцитів, фібриноген зв'язується зі специфічними рецепторами на їх поверхні; завдяки своїй структурі, одна молекула фібриногену може з'єднати два і більше тромбоцитів, утворюючи своєрідний «місток», що сприяє утворенню тромбу. Після утворення фібринового згустку, фібриноген перетворюється на фібрин, який утворює міцну сітку, що стабілізує тромб і запобігає його розпаду. Зв'язування фібриногену з тромбоцитами стимулює виділення додаткових речовин, які посилюють агрегацію тромбоцитів і сприяють подальшому утворенню тромбів. Оскільки на піку захворювання для ДГ пацієнтів збільшується рівень фібрину та фібриногену, та згідно з попередніми висновками, сформульовані нами (у п.3.2), кількість тромбоцитів (РСТ) більша за референтні значення, то створюються сприятливі умови для агрегації тромбоцитів. Починаючи

від етапу появи симптомів захворювання на перших трьох етапах спостерігається зменшення АЧР (табл. 3.18), але в межах референтних значень.

Таблиця 3.18

Динаміка біохімічних показників стану крові при Covid-19 у членів ДГ (19 осіб – 42%), для яких спостерігається «типова імунна відповідь» на дію вірусу SARS-CoV-2

Показ- ники/ одиниц і вимі- рю- вання	Етапи захворювання					Референтні значення
	Поява симптомів	Розвиток захворю- вання	Пік захво- рювання	Спад захворю- вання	Одужання	
фібрин, мг	$12,85 \pm 0,77$	$13,74 \pm 0,96^*$	$14,86 \pm 1,19^*$	$14,21 \pm 0,85$	$10,16 \pm 0,71$	9,00 – 15,00
фібри- ноген, г/л	$2,34 \pm 0,19$	$2,67 \pm 0,21^*$	$4,20 \pm 0,29^*$	$3,76 \pm 0,26$	$2,5 \pm 0,13$	2,00 – 4,00
АЧР, с	$64,21 \pm 3,24$	$57,18 \pm 4,00$	$51,08 \pm 3,58^*$	$52,16 \pm 3,65$	$54,18 \pm 3,25$	50,00 – 70,00
ПТЧ, %	$77,04 \pm 6,16$	$85,12 \pm 3,40$	$96,21 \pm 4,81$	$90,01 \pm 3,60$	$87,16 \pm 4,36$	$\leq 70,00$
АЧТЧ, с	$33,18 \pm 1,67^*$	$27,31 \pm 1,91^*$	$23,08 \pm 1,85^*$	$23,87 \pm 1,67$	$26,12 \pm 1,04$	22,70 – 32,50
ВПК, %	$115,21 \pm 6,91^*$	$108,60 \pm 4,34$	$111,80 \pm 5,59$	$106,04 \pm 5,30$	$102,12 \pm 7,15$	71,20 – 117,70

* Різниця достовірна порівняно з контролем ($p < 0,05$)

Найменше значення відповідає піку захворювання та наближається до Н/М референтних значень. Зменшення АЧР вказує на прискорення процесу згортання крові, що може бути пов'язано з різними причинами, однією з яких є запалення під впливом вірусу SARS-CoV-2 та активація системи згортання крові. Протягом всього періоду захворювання значення ПТЧ (у %), тобто частка протромбіну у плазмі пацієнта, яка є активною порівняно зі здоровою плазмою та бере участь у процесі згортання крові, перевищує 70%, що відповідає нормальній активності протромбіну. Згідно з одержаними результатами (табл. 3.18) найбільше значення ПТЧ відповідає піку захворювання.

Відповідно до досліджень [43] під час коронавірусної інфекції COVID-19 відбувається вторинна активація згортання крові, що є захисною реакцією організму. Проміжною стадією між активацією згортання крові в ході інфекції та гострим ДВЗ становить сепсис індукована коагулопатія (СІК). Для діагностики гострого ДВЗ та

СІК використовується бальна система, запропонована Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the ISTH [24; 41]. Оскільки у межах обраного нами дослідження проводимо аналіз лабораторних показників хворих на COVID-19 із середнім ступенем тяжкості, то біохімічні процеси ДВЗ та СІК, для яких $ПТЧ \geq 6$ с (порівняно з референтними значеннями) не розглядаємо. Згідно з дослідженнями [43] значення ПТЧ для пацієнтів, які померли від COVID-19, і які вижили, практично не відрізняються. Тому застерігають від представлення результатів визначення ПТЧ у формі МНВ, оскільки незначні відмінності щодо тривалості ПТЧ стають непомітними після перерахунку ПТЧ в МНВ. Відповідно рекомендують вимірювати ПТЧ у всіх пацієнтів із COVID-19. Під час аналізу результатів слід звернути увагу на те, що метод визначення АЧР, згідно з дослідженнями [3], є застарілим, що обумовлено наявністю наступного недоліку: низькою стандартизацією. Відповідно, більш сучасним методом діагностики є визначення АЧТЧ, результати якого для обраної ДГ (табл. 3.18) знаходяться у межах референтних значень протягом всього періоду захворювання. Однак протягом перших трьох етапів захворювання значення АЧТЧ поступово зменшується порівняно з етапом появи симптомів та наближається до Н/М референтних значень під час піку захворювання. Зменшення АЧТЧ при COVID-19 може бути наслідком складного взаємодії між вірусом, імунною системою та факторами згортання крові. Вірус SARS-CoV-2 може також пошкоджувати внутрішній шар судин (ендотелій), що також сприяє утворенню тромбів. Зменшення рівня АЧТЧ узгоджується із результатами, одержаними нами для членів ДГ на третьому етапі захворювання (табл. 3.18) – збільшення вироблення прокоагулянтних факторів, тобто підвищення рівня фібриногену. Зменшення рівня АЧР та АЧТЧ на перших трьох етапах захворювання узгоджується з відповідними рівнями тромбокрити (РСТ), які були проаналізовані нами попередньо (у п.3.2).

ВПК – один з показників коагулограми, який використовується для оцінки зовнішнього шляху згортання крові. Він відображає активність протромбінового комплексу, який включає в себе декілька факторів згортання крові (II, VII, IX, X). Згідно з одержаними результатами для членів ДК ВПК знаходиться у межах

референтних значень, але досягає В/М на етапі появи симптомів. Підвищення ВПК може бути пов'язане з дегідратацією. Для перевірки цього припущення проаналізуємо основні електроліти крові (табл. 3.19). Згідно з одержаними результатами для членів обраної ДГ (табл. 3.19), на першому етапі захворювання спостерігається наближення рівня Натрію до В/М.

Таблиця 3.19

**Динаміка біохімічних показників стану крові при Covid-19 у членів ДГ
(19 осіб – 42%), для яких спостерігається «типова імунна відповідь» на
дію вірусу SARS-CoV-2**

Показ- ники/ одиниці вимі- рю- вання	Етапи захворювання					Референтні значення
	Поява симптомів	Розвиток захворю- вання	Пік захво- рювання	Спад захворю- вання	Одужання	
Na, моль/л	144,10 ± 7,21*	136,16 ± 9,53	137,08 ± 10,97	138,14 ± 6,91	138,35 ± 9,68	136,00 – 145,00
K, моль/л	3,70 ± 0,19	4,67 ± 0,28	5,04 ± 0,35*	4,13 ± 0,21	4,45 ± 0,36	3,50 – 5,10
Cl, моль/л	103,30 ± 6,19	98,50 ± 7,88	100,10 ± 5,01	98,20 ± 4,91*	98,24 ± 6,88	98,00 – 107,00
альбу- мін, г/л	34,60 ± 2,42	34,10 ± 1,71	30,18 ± 1,81*	32,50 ± 2,28	35,41 ± 1,42	32,00 – 52,00
глюкоза моль/л	6,19 ± 0,31*	4,28 ± 0,29	4,51 ± 0,36	4,72 ± 0,33	4,62 ± 0,32	4,10 – 5,90
ЛДГ, од/л	312,04 ± 15,60*	347,12 ± 13,89*	365,08 ± 25,56	357,14 ± 21,43	352,02 ± 17,60	135,00 – 214,00
АСТ, од/л	51,08 ± 2,56*	51,52 ± 3,09*	51,36 ± 3,08*	46,12 ± 2,77*	42,14 ± 2,11*	≤ 40
АЛТ, од/л	22,18 ± 1,33	20,14 ± 0,20	21,51 ± 1,08	23,18 ± 1,62	23,24 ± 1,16*	≤ 41
ЗБ, г/л	68,12 ± 4,09	76,18 ± 3,81	82,97 ± 4,15*	77,38 ± 3,87	75,06 ± 4,50	64,00 – 83,00
СРБ, мг/л	6,22 ± 0,31*	7,14 ± 0,43*	8,58 ± 0,51*	6,18 ± 0,43*	4,56 ± 0,27	≤ 5
ІЛ-6, пг/мл	11,16 ± 0,56*	12,08 ± 0,72*	13,20 ± 0,51*	6,75 ± 0,41	6,24 ± 0,31	≤ 7
гемо- глобін, г/л	131,24 ± 6,56*	128,96 ± 7,73	126,12 ± 6,31*	126,68 ± 6,33	129,71 ± 6,49*	130,00 – 170,00

* Різниця достовірна порівняно з контролем (p<0,05)

Підвищення рівня Натрію в крові (гіпернатріємія) є досить поширеним ускладненням при COVID-19, однією із причин якої є зневоднення. Рівень Калію для

членів ДГ перебуває у межах референтних значень, але наближається до В/М під час піку захворювання. Однією з причин підвищення рівня Калію в крові (гіперкаліємія) є сильна запальна реакція за COVID-19, що може призводити до порушення обміну калію між клітинами і позаклітинною рідиною та спричинити порушення серцевого ритму. Рівень Хлору для членів ДГ перебуває у межах референтних значень, але наближається до Н/М на етапах спаду захворювання та одужання. Серед причин зниження рівня Хлору (гіпохлоремії): втрата хлору через ШКТ (блювання, діарея); збільшення об'єму позаклітинної рідини за рахунок великих об'ємів рідини, які вводяться внутрішньовенно; метаболічний алкалоз – втрата шлункового соку. Гіпохлоремія може призводити до порушень серцевого ритму.

Таким чином, аналіз рівнів основних електролітів (Натрію, Калію, Хлору) у сироватці крові дозволив виявити ймовірність ризику розвитку дегідратації, тромбоемболічних ускладнень та порушень серцевого ритму при відсутності своєчасного надання медичної допомоги при KBX COVID-19.

Для моніторингу перебігу захворювання, оцінки функції печінки, стану нирок під час лікування важливим біохімічним показником, який відображає загальний стан організму, є рівень альбуміну, який синтезується печінкою і становить більшу частину загального білка крові. Альбумін виконує багато важливих функцій в організмі, таких як підтримка онкотичного тиску крові, транспорт різних речовин та участь в імунних процесах. Згідно з одержаними нами результатами (табл. 3.19), рівень альбуміну перебуває у межах референтних значень. Однак на етапі піку захворювання менший за норму, що вказує на розвиток запального процесу. Однією з причин зменшення рівня альбуміну у крові пацієнтів на COVID-19 може бути синдром системної запальної відповіді (СЗЗВ): збільшення проникності судин, що призводить до втрати білка, в тому числі альбуміну, в тканини. Одним із наслідків зменшення альбуміну може бути зниження імунітету, оскільки альбумін бере участь в імунних процесах.

Зазначимо, що крім альбуміну в імунних процесах важливу роль відіграє також глюкоза, яка є основним джерелом енергії для всіх клітин організму, в тому числі і для клітин імунної системи. Вона бере участь в: енергетичному забезпеченні – імунні

клітини, такі як фагоцити, Т- і В-лімфоцити, потребують значної кількості енергії для виконання своїх функцій (пошуку патогенів, фагоцитозу, проліферації та диференціації); регуляції імунної відповіді – рівень глюкози в крові впливає на активність багатьох імунних клітин і молекул; синтезі білків – необхідна для синтезу білків, включаючи антитіла та цитокіни, які відіграють ключову роль в імунній відповіді; захисті клітин від окисного стресу – активізує процеси, які захищають клітини від пошкодження вільними радикалами, що особливо важливо під час запалення.

Рівень глюкози на етапі появи захворювання, згідно з одержаними нами результатами для членів ДГ (табл. 3.19), значно перевищує референтні значення. Однак протягом подальшого перебігу захворювання рівень глюкози перебуває у межах референтних значень, що підтверджує сформульовані нами (у п.3.2) попередні висновки про мінімальну адаптивну імунну відповідь, обумовлену низьким рівнем лімфоцитів для членів ДГ.

Для аналізу енергетичного обміну додаткову інформацію про динаміку KBX COVID-19 надає ЛДГ, фермент, який бере участь у перетворення молочної кислоти (лактата) у піруват та навпаки. ЛГД використовують переважно для оцінювання пошкодження тканин: підвищення рівня ЛДГ свідчить про пошкодження клітин серця, печінки, нирок та розвиток ускладнень, таких як пневмонія, гостра респіраторна недостатність, тромбоемболія легеневої артерії та поліорганна недостатність. Чим більше ураження тканин, тим більший рівень ЛДГ. Згідно з одержаними нами результатами для членів ДГ (табл. 3.19) на кожному етапі захворювання рівень ЛДГ перевищує референтні значення та є найбільшим під час піку захворювання.

Вказані значення дозволяють пояснити наявність пневмонії у переважній більшості членів обраної ДГ, для яких клінічно було встановлено діагноз «KBX COVID-19» (середній ступінь тяжкості).

Важливим показником, який відображає розвиток захворювання, є АСТ – фермент, який присутній у клітинах багатьох органів, зокрема печінки, серця, скелетних м'язів: при їх пошкодженні АСТ вивільняється в кров і його рівень

підвищується. Згідно з одержаними нами результатами для членів ДГ (табл. 3.19) на кожному етапі захворювання рівень АСТ перевищує референтні значення та є найбільшим під час розвитку захворювання. Серед можливих причин збільшення АСТ наступні: пряме ураження печінки вірусом, що призводить до її пошкодження; системна запальна реакція; ураження серцевого м'язу; пошкодження скелетних м'язів – деякі пацієнти з COVID-19 скаржаться на м'язову слабкість і біль, що може свідчити про пошкодження м'язів. Для формулювання попереднього висновку проаналізуємо для членів ДГ рівень АЛТ, ферменту, який переважно знаходиться в клітинах печінки.

Серед можливих причин збільшення рівня АЛТ наступні: порушення кровообігу в печінці – у деяких випадках COVID-19 може призводити до утворення тромбів, які пошкоджують її клітини; побічні ефекти ліків – деякі ліки, які застосовуються для лікування COVID-19, можуть мати гепатотоксичну дію. Оскільки згідно з одержаними нами результатами для членів ДГ (табл. 3.19) на кожному етапі захворювання рівень АЛТ перебуває у межах референтних значень та має найбільший показник на етапі одужання, то можна говорити про низьку ймовірність ураження печінки під впливом вірусу SARS-CoV-2.

Проаналізуємо зміни вмісту СРБ у крові протягом захворювання для обраної ДГ, який є одним з ключових маркерів запалення в організмі та допомагає оцінити, наскільки важко протікає захворювання. Згідно з одержаними результатами для членів ДГ (табл. 3.19) рівень СРБ перевищує референтні значення на всіх етапах крім етапу одужання та формування імунної пам'яті.

Найбільше значення СРБ відповідає піку захворювання. Серед можливих причин підвищення СРБ під час захворювання наступні: COVID-19 викликає сильну запальну реакцію в організмі, тому печінка, реагуючи на запалення, починає виробляти більше СРБ; вірус SARS-CoV-2 атакує клітини організму, особливо клітини дихальних шляхів, що призводить до пошкодження тканин і посилення запальної відповіді. Високий рівень СРБ може свідчити про підвищений ризик розвитку ускладнень, таких як пневмонія, гостра респіраторна недостатність та інші. Оскільки підвищення рівня СРБ не є специфічним саме для COVID-19 та може

спостерігатися при багатьох інших запальних захворюваннях, то виникає необхідність у комплексному аналізі результатів.

Згідно з одержаними результатами для членів ДГ (табл. 3.19) рівень загального білка протягом всього періоду захворювання перебуває у межах референтних значень, але під час піку захворювання наближається до В/М, що може бути обумовлено підвищенням рівня СРБ на даному етапі захворювання.

Важливим показником, який є маркером запального процесу та відіграє ключову роль у його регуляції, є ІЛ-6. Підвищений рівень ІЛ-6 пов'язаний з розвитком так званого «цитокінового шторму» – надмірної запальної реакції, яка може призвести до тяжкого перебігу захворювання. Для ДГ пацієнтів рівень ІЛ-6 на перших трьох етапах захворювання перевищує референтні значення та набуває максимальних значень під час піку захворювання. З підвищенням ІЛ-6 взаємопов'язані такі біохімічні показники, як: СРБ – його рівень тісно корелює з рівнем ІЛ-6, відповідно найбільшого значення СРБ досягає під час піку захворювання, як ІЛ-6; фібриноген – на піку захворювання значення наближаються до В/М; альбумін – на піку захворювання менший за норму. Підвищення рівнів ІЛ-6, фібриногену, СРБ та зменшення рівня альбуміну при KBX COVID-19 є важливими маркерами запалення в організмі, які вказують на високу ймовірність розвитку ускладнень, серед яких – ураження нирок, печінки, порушення серцевого ритму тощо.

Згідно з одержаними результатами для членів ДГ (табл. 3.19): рівень гемоглобіну протягом всього періоду захворювання знаходиться у межах референтних значень, однак під час піку захворювання наближається до В/М; рівень креатиніну протягом всього періоду захворювання перебуває у межах референтних значень, але досягає найбільшого значення на етапі одужання; рівень сечовини протягом всього періоду захворювання у межах референтних значень та досягає найбільшого значення під час піку захворювання.

Згідно з одержаними результатами для членів ДГ (табл. 3.19) встановлено, що протягом всього періоду захворювання рівень гемоглобіну наближається до Н/М (на етапі появи симптомів та одужання) або менший за референтні значення. Найменше його значення відповідає піку захворювання. Зниження гемоглобіну пояснює

виявлений нами попередньо (у п.3.2) мікроцитоз, що обумовлено недостатньою кількістю заліза в організмі, оскільки білірубін утворюється при розпаді гемоглобіну, а не при його синтезі, тому його рівень може залишатися в нормі, поки процес руйнування еритроцитів не прискориться. Зазначимо, що біохімічні показники безпосередньо не вказують на анізоцитоз, але можуть бути непрямими маркерами процесів, які призводять до нього. Так, підвищення рівня СРБ вказує на наявність запального процесу, який може бути пов'язаний з анізоцитозом. Анізоцитоз, як ознака пошкодження еритроцитів, може бути одним з маркерів утворення мікротромбів, оскільки сприяє зміні реологічних властивостей крові, тобто її в'язкості.

Таким чином, проведений аналіз динаміки біохімічних показників крові хворих з «типовою імунною відповіддю» дозволив:

- підтвердити сформульовані нами раніше (у п.3.2) припущення про те, що під час KBX COVID-19: створюються сприятливі умови для агрегації тромбоцитів, оскільки на піку захворювання збільшується рівень фібрину, фібриногену, ПТЧ та зменшується АЧР, АЧТЧ; спостерігається мінімальна адаптивна імунна відповідь організму на дію вірусу SARS-CoV-2 – рівень глюкози у межах референтних значень, але відбувається зменшення альбуміну;
- визначити можливі причини: дегідратації організму пацієнтів на різних етапах захворювання – на етапі появи симптомів ВПК та рівень Натрію наближаються до В/М; розвитку запального процесу – підвищення на перших трьох етапах захворювання рівнів ІЛ-6, СРБ, фібриногену та зменшення рівня альбуміну;
- виявити, що: рівень Калію наближається до В/М під час піку захворювання, рівень Хлору наближається до Н/М на етапах спаду захворювання та одужання, збільшення рівня АСТ на всіх етапах захворювання можуть спричинити порушення серцевого ритму; рівень білірубіну, креатиніну, сечовини перебуває у межах референтних значень, тому ураження печінки не спостерігається;
- обґрунтувати: наявність пневмонії у переважної більшості членів ДГ – рівень ЛДГ перевищує референтні значення; низьку ймовірність ураження печінки під впливом вірусу SARS-CoV-2, оскільки на кожному етапі захворювання рівень АЛТ перебуває у межах референтних значень; виникнення мікроцитозу – зниження

рівня гемоглобіну або наближення до Н/М на всіх етапах захворювання; існування анізоцитозу як однієї з причин утворення мікротромбів – підвищення рівня СРБ порівняно з нормою на всіх етапах захворювання крім етапу одужання. Проаналізуємо динаміку біохімічних показників крові на різних етапах захворювання для членів умовної «першої групи ризику» (9 осіб – 20%), для яких спостерігається «перша атипова імунна відповідь» на дію вірусу SARS-CoV-2 (табл. 3.20).

Протягом всього періоду захворювання рівні фібрину та фібриногену знаходяться в межах референтних значень, але наближаються до В/М на етапі розвитку захворювання. Оскільки згідно з проведеними нами попередніми кількість тромбоцитів (РСТ) на даному етапі захворювання у межах референтних значень, то ймовірність агрегації тромбоцитів є невисокою. На перших трьох етапах захворювання для умовної «першої групи ризику» спостерігається збільшення АЧР (табл. 3.20), але в межах референтних значень.

Таблиця 3.20

Динаміка біохімічних показників стану крові при COVID-19 у членів «першої групи ризику» (9 осіб – 20%), для яких спостерігається «перша атипова імунна відповідь» на дію вірусу SARS-CoV-2

Біохімічні показники/одиниці вимірювання	Етапи захворювання					Референтні значення
	Поява симптомів	Розвиток захворювання	Пік захворювання	Спад захворювання	Одужання	
фібрин, мг	12,05 ± 0,72	14,88 ± 1,04*	14,21 ± 0,99	14,07 ± 0,84	13,87 ± 0,69	9,00 – 15,00
фібриноген, г/л	3,09 ± 0,21	4,02 ± 0,20*	3,22 ± 0,16	3,44 ± 0,24	3,17 ± 0,19	2,00 – 4,00
АЧР, с	61,17 ± 3,06*	64,28 ± 4,49*	69,14 ± 4,15*	62,10 ± 3,11	57,08 ± 2,85	50,00 – 70,00
ПТЧ, %	88,04 ± 4,40	100,01 ± 6,00*	94,07 ± 4,70	91,16 ± 4,59	89,72 ± 5,38	≤ 70,00
АЧТЧ, с	24,32 ± 1,71*	24,86 ± 1,99*	25,71 ± 1,29*	26,80 ± 1,61*	26,14 ± 1,31	22,70 – 32,50
ВПК, %	103,08 ± 5,16	108,20 ± 5,41	111,80 ± 6,71*	106,21 ± 5,31	104,18 ± 6,25	71,20 – 117,70

* Різниця достовірна порівняно з контролем (p<0,05)

Найбільше значення відповідає піку захворювання і наближається до В/М референтних значень. Збільшення АЧР вказує на сповільнення процесу згортання

крові, що призводить до сповільнення її активності. Серед причин зростання АЧР можуть бути наступні: порушення згортання крові, що може бути пов'язано із запаленням, пошкодженням судин, а також впливом вірусу на фактори згортання; використання антикоагулянтів для профілактики тромбозів, що можуть впливати на результати АЧР, збільшуючи його; розсіювання фібрину: розвиток синдрому ДВЗ, при якому спостерігається одночасна активація згортання та фібринолізу, що призводить до виснаження факторів згортання і збільшення АЧР. Протягом всього періоду захворювання значення ПТЧ перевищує 70%, що відповідає нормальній активності протромбіну. Згідно з одержаними результатами (табл. 3.20) найбільше значення ПТЧ відповідає етапу розвитку захворювання. Результати АЧТЧ знаходяться у межах референтних значень протягом всього періоду захворювання, але поступово збільшуються на перших його чотирьох етапах. Найбільшого значення АЧТЧ досягає на етапі спаду захворювання. Збільшення рівня АЧТЧ у поєднанні зі збільшенням рівня фібриногену обумовлено тим, що надмірна кількість фібриногену може призвести до утворення великих згустків крові, що блокують дрібні судини, уповільнюючи процес згортання.

Згідно з одержаними результатами для членів умовної «першої групи ризику» ВПК знаходиться у межах референтних значень, але має найбільше значення під час піку захворювання. Зазначимо, що наявність включень (еритроцитів, лейкоцитів) в структурі згустку робить його менш міцним. Оскільки відповідно до проведених нами попередніх досліджень (у п.3.2) для членів умовної «першої групи ризику» доведена ймовірність розвитку лейкопенії під час KBX COVID-19, то зменшення кількості лейкоцитів у крові створює умови для зменшення концентрації лейкоцитів у згустку крові, що спричиняє підвищення його щільності. Зазначимо, що прямі біохімічні показники, які безпосередньо вказують на неоднорідність тромбоцитів, відсутні, але доцільно, на наш погляд, використовувати для аналізу непряму інформацію про динаміку KBX COVID-19: подовження ПТЧ, АЧТЧ вказують на порушення системи згортання крові, що може бути пов'язано не лише зі змінами функцій тромбоцитів, а й змінами реологічних властивостей крові, що також обумовлено наявністю

тромбоцитів, що відрізняються за об'ємом від переважної більшості. Проаналізуємо рівень електролітів для членів обраної «першої групи ризику» (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

Динаміка біохімічних показників стану крові при COVID-19 у членів «першої групи ризику» (9 осіб – 20%), для яких спостерігається «перша атипична імунна відповідь» на дію вірусу SARS-CoV-2

Біохімічні показники/ одиниці вимірювання	Етапи захворювання					Референтні значення
	Поява симптомів	Розвиток захворювання	Пік захворювання	Спад захворювання	Одужання	
Na, моль/л	138,16 ± 6,91	140,04 ± 8,40*	137,14 ± 9,59	137,08 ± 6,85	6,85 ± 0,41	136,00 – 145,00
K, моль/л	3,97 ± 0,19	4,38 ± 0,31*	4,18 ± 0,25	4,05 ± 0,23	3,67 ± 0,18	3,50 – 5,10
Cl, моль/л	101,10 ± 5,06	101,71 ± 6,10*	99,17 ± 5,95	98,85 ± 4,94	98,67 ± 5,92	98,00 – 107,00
альбумін, г/л	30,80 ± 1,54*	31,72 ± 1,59	32,61 ± 1,96	34,18 ± 1,71	34,26 ± 2,06	32,00 – 52,00
глюкоза, моль/л	3,80 ± 0,19*	3,76 ± 0,23*	4,22 ± 0,21	4,28 ± 0,26	4,24 ± 0,21	4,10 – 5,90
ЛДГ, од/л	224,08 ± 11,20*	228,16 ± 13,69*	226,11 ± 11,31*	222,04 ± 11,10*	216,21 ± 12,97*	135,00 – 214,00*
АСТ, од/л	47,20 ± 2,36*	53,81 ± 3,23*	53,14 ± 3,19*	52,18 ± 2,61*	48,76 ± 2,44*	≤ 40
АЛТ, од/л	44,18 ± 2,21	52,36 ± 3,14	59,10 ± 2,96	54,22 ± 3,25	51,16 ± 3,07	≤ 41
ЗБ, г/л	84,07 ± 4,20*	86,12 ± 4,31*	85,11 ± 5,11*	84,21 ± 5,05*	84,17 ± 4,21*	64,00 – 83,00
СРБ, мг/л	6,32 ± 0,32*	9,75 ± 0,59*	9,38 ± 0,47*	7,61 ± 0,46*	6,18 ± 0,37*	≤ 5
ІЛ-6, пг/мл	13,21 ± 0,66*	13,44 ± 0,81*	12,61 ± 0,76*	11,08 ± 0,55*	9,36 ± 0,56*	≤ 7
білірубін, г/л	53,12 ± 2,66*	54,16 ± 2,71*	53,08 ± 3,18*	52,46 ± 3,15*	52,24 ± 3,13*	35,00 – 52,00
креатинін, моль/л	114,28 ± 5,71	114,97 ± 5,75*	113,26 ± 5,66	97,20 ± 4,86	88,10 ± 5,29	53,00 – 115,00
сечовина, моль/л	6,31 ± 0,31	7,86 ± 0,39*	7,14 ± 0,36	6,23 ± 0,31	6,08 ± 0,30	≤ 8,3
гемоглобін, г/л	136,18 ± 6,81	139,72 ± 6,99	138,41 ± 6,92	141,18 ± 7,06	139,14 ± 6,96	130,00 – 170,00

* Різниця достовірна порівняно з контролем (p<0,05)

На всіх етапах захворювання рівні Натрію, Калію та Хлору перебувають у межах референтних значень та є максимальними на етапі розвитку захворювання. Оскільки значення Натрію, Калію та Хлору протягом всього періоду захворювання не перевищують допустиму норму. Згідно з одержаними нами результатами (табл. 3.21), рівень альбуміну перебуває у межах референтних значень під час піку захворювання, його спаду та одужання. Однак на етапі появи симптомів захворювання та його розвитку рівні альбуміну менші за норму. Оскільки за COVID-19 розвивається сильна запальна реакція в організмі, то зменшення рівня альбуміну на перших етапах захворювання може свідчити про порушення синтезу альбуміну в печінці, збільшення його втрат через нирки або травний тракт та, як наслідок, зменшення адаптивного імунітету, оскільки альбумін бере участь в імунних процесах.

Рівні глюкози на етапі появи та розвитку захворювання, згідно з одержаними нами результатами для членів умовної «першої групи ризику» (табл. 3.21), менший за референтні значення. Оскільки глюкоза впливає на імунну відповідь організму, то її зниження підтверджує сформульовані нами (у п.3.2) попередні висновки про мінімальну адаптивну імунну відповідь на етапі розвитку захворювання, обумовлену низьким рівнем лімфоцитів для членів умовної «першої групи ризику». Тому можна стверджувати, що для умовної «першої групи ризику» адаптивна імунна відповідь на етапі розвитку захворювання значно менша ніж для членів ДГ, для яких спостерігається «типова імунна відповідь». Згідно з одержаними нами результатами для членів умовної «першої групи ризику» (табл. 3.21) на кожному етапі захворювання рівень ЛДГ перевищує референтні значення та є найбільшим під час розвитку захворювання. Вказані значення дозволяють пояснити наявність пневмонії у переважної більшості членів обраної ДГ, для яких клінічно було встановлено діагноз «KBX COVID-19» (середній ступінь тяжкості).

Згідно з одержаними результатами для членів умовної «першої групи ризику» (табл. 3.21) на кожному етапі захворювання: рівень АСТ перевищує референтні значення, є найбільшим на етапі появи захворювання та його розвитку; рівень АЛТ перевищує референтні значення та має найбільший показник під час піку захворювання. Одержані результати дозволяють стверджувати про високу

ймовірність ураження вірусом SARS-CoV-2 як серцевого м'яза, так і печінки. Виявлення найбільш імовірних серед зазначених причин збільшення рівня АЛТ та АСТ потребує крім анамнезу проведення аналізу ЕКГ та інших біохімічних показників для членів умовної «першої групи ризику».

Згідно з одержаними результатами для членів обраної ДГ (табл. 3.21) рівень СРБ та ЗБ перевищують референтні значення на всіх етапах захворювання та є максимальними на етапі розвитку захворювання. Оскільки підвищення рівнів ЗБ та СРБ не є специфічним як для COVID-19, так і для інших запальних процесів, у тому числі для тих, що виникають при ураженні печінки, то з'являється необхідність у комплексному аналізі результатів. Для членів умовної «першої групи ризику» рівень ІЛ-6 на всіх етапах захворювання перевищує референтні значення та набуває максимального результату на етапі його розвитку. З підвищенням ІЛ-6 взаємопов'язані такі біохімічні показники як: СРБ – його рівень тісно корелює з рівнем ІЛ-6, відповідно найбільшого значення СРБ досягає на етапі розвитку захворювання як ІЛ-6; фібриноген – на третьому етапі наближається до В/М; альбумін – на етапі розвитку захворювання менший за норму.

Згідно з одержаними результатами (табл. 3.21): рівень білірубіну протягом всього періоду захворювання перевищує референтні значення та є найбільшим на етапі його розвитку. Оскільки білірубін – жовчний пігмент, який утворюється при розпаді еритроцитів, то його підвищення може бути пов'язано з порушенням функції печінки, яка відповідає за обмін білірубіну. Зазначимо, що одночасне збільшення АЛТ, АСТ, СРБ та білірубіну може вказувати на розвиток ускладнень з боку печінки, у тому числі як результат впливу лікарських препаратів, що проявляється у пацієнтів як: свербіж шкіри, біль у правому верхньому квадранті живота, нудота, втома, слабкість. Зміна рівня АЛТ, АСТ та СРБ також може спричиняти порушення утворення еритроцитів, що обумовлює їх неоднорідність. Рівні креатиніну та сечовини протягом всього періоду захворювання перебувають у межах референтних значень, але наближаються до В/М на етапі розвитку захворювання. Враховуючи одержані результати білірубіну, креатиніну, сечовини, можна говорити про можливе пошкодження печінки у членів умовної «першої групи ризику», для яких

спостерігається «перша атипова імунна відповідь» на дію вірусу SARS-CoV-2. Згідно з одержаними результатами для членів ДГ (табл. 3.21) встановлено, що протягом всього періоду захворювання рівень гемоглобіну перебуває у межах референтних значень. Найбільше його значення відповідає спаду захворювання, найменше значення – на етапі появи симптомів. Одержані результати підтверджують наші попередні висновки про відсутність мікроцитозу.

Таким чином, проведений аналіз динаміки біохімічних показників у пацієнтів з «першою атиповою імунною відповіддю» під час захворювання на KBX COVID-19 дозволив:

- підтвердити сформульовані нами раніше (у п.3.2) припущення про те, що під час KBX COVID-19: спостерігається тромбоцитопенія, оскільки експериментально встановлено як прямий зв'язок між кількістю тромбоцитів та їх агрегацією (невисока ймовірність агрегації тромбоцитів, обумовлена рівнем фібрину та фібриногену, що перебувають у межах референтних значень; збільшення АЧР до В/М, що вказує на сповільнення згортання крові та її активності), так і непрямий зв'язок (вірус SARS-CoV-2 може впливати на функції тромбоцитів, знижуючи їх здатність до агрегації); існує висока ймовірність утворення великих, щільних згустків крові за рахунок неоднорідності тромбоцитів, збільшенням рівня АЧТЧ та ПТЧ у поєднанні зі збільшенням рівня фібриногену та зменшення концентрації лейкоцитів;
- виявити: мінімальну адаптивну імунну відповідь, порівняно з ДГ пацієнтів, у яких спостерігається «типова імунна відповідь», що обумовлено зменшенням рівня альбуміну та глюкози на перших етапах захворювання; високу ймовірність ускладнень з боку печінки за рахунок одночасного збільшення АЛТ, АСТ, СРБ та білірубіну; причину неоднорідності еритроцитів – збільшення рівнів АЛТ, АСТ та СРБ; відсутність мікроцитозу, оскільки рівень гемоглобіну перебуває у межах референтних значень;
- встановити: відсутність дегідратації та ризику порушення серцевого ритму пацієнтів, оскільки значення Натрію, Калію та Хлору протягом всього періоду захворювання перебувають у межах референтних значень; можливі порушення фільтраційної здатності нирок, оскільки рівні креатиніну та сечовини на етапі

розвитку захворювання наближаються до В/М; наявність пневмонії у переважної більшості пацієнтів обраної ДГ, оскільки рівень ЛДГ перевищує референтні значення.

Проаналізуємо динаміку біохімічних показників крові на різних етапах захворювання для членів умовної «другої групи ризику» (5 осіб – 11%), для яких спостерігається «друга атипова імунна відповідь» на дію вірусу SARS-CoV-2 (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

Динаміка біохімічних показників стану крові при Covid-19 у членів «другої групи ризику» (5 осіб – 11%), для яких спостерігається «друга атипова імунна відповідь» на дію вірусу SARS-CoV-2

Біохімічні показники/одиниці вимірювання	Етапи захворювання					Референтні значення
	Поява симптомів	Розвиток захворювання	Пік захворювання	Спад захворювання	Одужання	
фібрин, мг	24,08 ± 1,44*	23,76 ± 1,43*	25,18 ± 1,26*	21,08 ± 1,26*	16,77 ± 0,84*	9,00 – 15,00
фібриноген, г/л	6,05 ± 0,30*	5,75 ± 0,35*	6,25 ± 0,31*	5,84 ± 2,92*	4,62 ± 0,23	2,00 – 4,00
АЧР, с	83,12 ± 4,16*	75,08 ± 4,50*	71,12 ± 3,56*	64,56 ± 3,23	62,08 ± 3,10	50,00 – 70,00
ПТЧ, %	93,06 ± 4,65	97,12 ± 4,86	100,21 ± 6,01*	92,13 ± 4,61	96,02 ± 4,80	≤ 70,00
АЧТЧ, с	32,58 ± 1,63*	32,52 ± 1,62*	34,17 ± 2,05*	33,08 ± 1,65	34,02 ± 2,04	22,70 – 32,50
ВПК, %	114,07 ± 5,70	112,03 ± 6,72	116,25 ± 5,81*	107,34 ± 6,44	111,06 ± 5,55	71,20 – 117,70

* Різниця достовірна порівняно з контролем (p<0,05)

Протягом всього періоду захворювання рівень фібрину та фібриногену перевищують референтні значення та є найбільшими під час піку захворювання. На перших трьох етапах захворювання для умовної «другої групи ризику» спостерігається збільшення АЧР (табл. 3.22). Найбільше значення АЧР відповідає появі симптомів захворювання. Протягом всього періоду захворювання значення ПТЧ перевищує 70%, що відповідає нормальній активності протромбіну.

Згідно з одержаними результатами (табл. 3.22) найбільше значення ПТЧ відповідає піку захворювання. Рівень АЧТЧ поступово збільшуються на перших етапах захворювання та найбільшого значення досягає на етапі епіку захворювання. ВПК знаходиться у межах референтних значень, але наближається до В/М під час

піку захворювання. Одночасне підвищення рівня фібрину, фібриногену, АЧР, наближення до В/М рівня АЧТЧ, ВПК вказують на високу ймовірність прояву синдрому «згусток-розчин», який полягає в тому, що COVID-19 часто характеризується циклічними процесами згортання та фібринолізу (розчинення згустків): спочатку відбувається посилена активація згортання, що призводить до утворення тромбів; потім організм намагається протидіяти цьому процесу, активуючи систему фібринолізу. Зазначені протилежні процеси можуть призводити до нестабільного гемостазу і одночасного підвищення різних показників коагулограми.

Проаналізуємо рівень електролітів на основі одержаних результатів для членів обраної «другої групи ризику» (табл. 3.23). На всіх етапах захворювання рівні Натрію, Калію та Хлору перебувають у межах референтних значень, але наближаються до В/М під час піку захворювання. Згідно з одержаними нами результатами (табл. 3.23), рівень альбуміну перебуває у межах референтних значень під час усього періоду захворювання. Однак на етапі появи симптомів захворювання та його піку рівні альбуміну наближаються до Н/М. Рівні глюкози на всіх етапах захворювання знаходяться у межах референтних значень. Відповідно, зазначені вище результати підтверджують сформульований нами раніше (у п.3.2) попередній висновок про підвищення адаптивної імунної відповіді на етапі появи захворювання та його піку для членів умовної «другої групи ризику». Згідно з одержаними нами результатами для членів умовної «другої групи ризику» (табл. 3.23) на кожному етапі захворювання рівень ЛДГ у межах референтних значень, що дозволяє пояснити відсутність пневмонії у членів обраної ДГ, для яких клінічно було встановлено діагноз «КВХ COVID-19» (середній ступінь тяжкості). Згідно з одержаними результатами для членів умовної «другої групи ризику» (табл. 3.23) значення АСТ та АЛТ знаходяться у межах референтних значень, крім піку захворювання, для якого спостерігається різке їх збільшення. Одержані результати дозволяють стверджувати про високу ймовірність ураження вірусом SARS-CoV-2 на даному етапі захворювання як серцевого м'яза, так і печінки, що потребує проведення аналізу ЕКГ та інших біохімічних показників для членів ДГ.

Таблиця 3.23

Динаміка біохімічних показників стану крові при Covid-19 у членів «другої групи ризику» (5 осіб – 11%), для яких спостерігається «друга атипова імунна відповідь» на дію вірусу SARS-CoV-2

Біохімічні показники	Етапи захворювання					Референтні значення
	Поява симптомів	Розвиток захворювання	Пік захворювання	Спад захворювання	Одужання	
Na, ммоль/л	141,32 ± 7,07	141,17 ± 7,06	144,75 ± 7,24*	142,18 ± 8,53	138,14 ± 6,91	136,00 – 145,00
K, ммоль/л	4,48 ± 0,22	4,31 ± 0,26	5,02 ± 0,25*	4,76 ± 0,24	4,82 ± 0,24	3,50 – 5,10
Cl, ммоль/л	102,08 ± 5,10	99,17 ± 3,97	106,21 ± 5,31*	104,15 ± 6,25	105,03 ± 6,30	98,00 – 107,00
альбумін, г/л	33,24 ± 1,99*	35,76 ± 2,15	33,18 ± 1,66*	36,42 ± 2,19	42,08 ± 2,10	32,00 – 52,00
глюкоза, ммоль/л	5,71 ± 0,29	5,10 ± 0,37	5,24 ± 0,37	4,97 ± 0,25	4,26 ± 0,21	4,10 – 5,90
ЛДГ, од/л	136,05 ± 8,16	135,14 ± 6,76	138,02 ± 6,90	137,12 ± 8,23	137,21 ± 6,86	135,00 – 214,00
АСТ, од/л	39,20 ± 1,96	38,91 ± 3,09	63,08 ± 3,15*	44,81 ± 1,79	30,24 ± 1,81	≤ 40
АЛТ, од/л	34,56 ± 1,73	37,41 ± 1,87	51,17 ± 3,07*	46,42 ± 2,79	40,02 ± 2,46	≤ 41
ЗБ, г/л	71,17 ± 3,56	74,02 ± 3,70	83,17 ± 4,16*	76,11 ± 3,81	76,23 ± 4,57	64,00 – 83,00
СРБ, мг/л	12,14 ± 0,61*	15,39 ± 0,92*	23,28 ± 1,16*	20,12 ± 1,01*	14,01 ± 0,70*	≤ 5
ІЛ-6, пг/мл	9,18 ± 0,46*	12,31 ± 0,74*	16,02 ± 0,80*	15,87 ± 0,95*	14,12 ± 0,71*	≤ 7
білірубін, г/л	46,08 ± 2,30	46,17 ± 2,77	51,87 ± 2,59*	50,08 ± 3,00	47,18 ± 2,83	35,00 – 52,00
креатинін, ммоль/л	111,70 ± 5,59	125,06 ± 7,50*	138,21 ± 6,91*	114,08 ± 6,84	101,30 ± 6,08	53,00 – 115,00
сечовина, ммоль/л	6,21 ± 0,37	9,18 ± 0,46*	9,31 ± 0,47*	6,34 ± 0,32	5,30 ± 0,27	≤ 8,3
гемоглобін, г/л	131,02 ± 6,55*	128,14 ± 6,41*	126,12 ± 7,57*	128,02 ± 6,40*	132,10 ± 7,93*	130,00 – 170,00

* Різниця достовірна порівняно з контролем (p<0,05)

Згідно з одержаними результатами для членів обраної ДГ (табл. 3.23) рівень ЗБ знаходиться у межах референтних значень на всіх етапах захворювання, крім його піку де наближається до В/М. Протягом всього етапу захворювання рівні СРБ та ІЛ-6 перевищують референтні значення та є максимальними під час його піку.

З підвищенням ІЛ-6 взаємопов'язані такі біохімічні показники, як: СРБ – його рівень тісно корелює з рівнем ІЛ-6, відповідно найбільшого значення СРБ досягає під час піку захворювання як ІЛ-6; фібриноген – на третьому етапі є максимальним; альбумін – менший за норму. Згідно з одержаними результатами (табл. 3.23) рівень білірубіну протягом всього періоду захворювання перебуває у межах референтних значень та наближається до В/М під час його піку. Рівень креатиніну перевищує референтні значення на етапі розвитку захворювання та його піку.

Також на другому та третьому етапах захворювання рівень сечовини вище за референтні значення. Оскільки креатинін та сечовина утворюються в процесі обміну речовин і виводяться з організму нирками, то їх одночасне підвищення в крові може свідчити про порушення функції нирок: вірус SARS-CoV-2 може безпосередньо пошкоджувати клітини нирок, що призводить до зниження їх фільтраційної здатності. Надмірна реакція імунної системи на коронавірусну інфекцію може спричинити септичний шок як ускладнення KBX COVID-19.

Враховуючи одержані результати білірубіну, креатиніну, сечовини, можна стверджувати, що для членів умовної «другої групи ризику», для яких спостерігається «друга атипова імунна відповідь» на дію вірусу SARS-CoV-2, підвищується ймовірність ураження нирок. Згідно з одержаними результатами для членів ДГ (табл. 3.23) встановлено, що протягом всього періоду захворювання рівень гемоглобіну менший за референтні значення або наближений до Н/М. Найменше значення відповідає піку захворювання що підтверджує наші попередні висновки про наявність мікроцитозу.

Таким чином, проведений аналіз динаміки біохімічних показників у пацієнтів з «другою атиповою імунною відповіддю» під час захворювання на KBX COVID-19 дозволив:

- підтвердити: сформульований нами раніше (у п.3.2) попередній висновок про підвищення адаптивної імунної відповіді на етапі появи захворювання та під час його піку; відсутність пневмонії на основі аналізу рівня ЛДГ, що перебуває у межах референтних значень протягом всього періоду захворювання; наявність мікроцитозу, оскільки протягом хвороби рівень гемоглобіну менший за референтні значення або наближений до Н/М;
- виявити: одночасне підвищення рівня фібрину, фібриногену, АЧР, наближення до В/М рівня АЧТЧ, ВПК, що вказують на високу ймовірність прояву синдрому «згусток-розчин»; дегідратацію організму та високу ймовірність брадикардії під час піку захворювання, що обумовлено наближенням до В/М рівня Натрію, Калію та Хлору;
- встановити, що: різке збільшення АСТ та АЛТ під час піку захворювання спричиняє ураження вірусом SARS-CoV-2 серцевого м'язу; зростання ІЛ-6 корелює значення білірубіну, креатиніну, сечовини, які можуть вказувати на ураження нирок та ймовірність появи септичного шоку як ускладнення KBX COVID-19 за умови відсутності своєчасного лікування.

Проаналізуємо динаміку біохімічних показників крові на різних етапах захворювання для членів умовної «третьої групи ризику» (12 осіб – 27%), для яких спостерігається «третя атипова імунна відповідь» на дію вірусу SARS-CoV-2 (табл. 3.24).

На етапі появи та розвитку захворювання рівень фібрину та фібриногену перевищують референтні значення та є найбільшими на другому етапі. Незначне підвищення фібрину та фібриногену на перших етапах KBX COVID-19 свідчить про те, що система згортання крові в організмі стала активнішою, що може бути пов'язано з запальною реакцією, яка є індивідуальною. Значення АЧР перевищує норму лише на етапі розвитку захворювання. Збільшення АЧР свідчить про те, що процес згортання крові відбувається повільніше. Одночасне підвищення рівня фібрину, фібриногену та збільшення АЧР є досить суперечливим лабораторним профілем і вимагає детального аналізу з урахуванням клінічної картини пацієнта.

Таблиця 3.24

Динаміка біохімічних показників стану крові при Covid-19 у членів «третьої групи ризику» (12 осіб – 27%), для яких спостерігається «третя атипова імунна відповідь» на дію вірусу SARS-CoV-2

Біохімічні показники/одиниці вимірювання	Етапи захворювання					Референтні значення
	Поява симптомів	Розвиток захворювання	Пік захворювання	Спад захворювання	Одужання	
фібрин, мг	21,17 ± 1,06*	22,14 ± 1,33*	16,21 ± 0,81	14,08 ± 0,84	14,01 ± 0,70	9,00 – 15,00
фібриноген, г/л	6,25 ± 0,26*	5,01 ± 0,30*	4,01 ± 0,29	3,76 ± 0,23	3,41 ± 0,17	2,00 – 4,00
АЧР, с	64,02 ± 3,20*	77,12 ± 4,63	56,04 ± 2,80	58,21 ± 3,49	57,42 ± 2,29	50,00 – 70,00
ПТЧ, %	96,25 ± 4,81	110,51 ± 5,53	81,32 ± 3,25	94,31 ± 5,66	91,12 ± 4,56	≤ 70,00
АЧТЧ, с	30,08 ± 1,80	28,32 ± 1,41	28,14 ± 1,97	26,34 ± 1,58	27,12 ± 1,36	22,70 – 32,50
ВПК, %	106,32 ± 5,32	108,23 ± 6,49	104,11 ± 5,21	95,62 ± 5,73	97,45 ± 4,87	71,20 – 117,70

* Різниця достовірна порівняно з контролем (p<0,05)

Найімовірніше, така картина свідчить про дисбаланс системи згортання крові. З одного боку, є ознаки гіперактивності системи згортання (підвищення фібрину та фібриногену), а з іншого – ознаки її порушення (збільшення АЧР). Серед інших причин – виснаження деяких факторів згортання крові внаслідок їх активної участі в процесі тромбоутворення, що може призвести до уповільнення подальшого згортання. Протягом всього періоду захворювання значення ПТЧ перевищує 70%, що відповідає нормальній активності протромбіну. Рівень АЧТЧ, ВПК перебуває у межах референтних значень протягом всього періоду захворювання, що свідчить про відсутність відхилень у процесі згортання крові, які могли б призвести до кровотеч або тромбозів, а також про те, що запальна реакція організму на інфекцію COVID-19 не є вираженою або захворювання протікає в легкій формі.

Значення Натрію та Калію перебувають у нормі протягом всього періоду захворювання (табл. 3.25). Рівень Натрію наближається до Н/М на етапі формування імунної відповіді. Рівень Хлору наближається до В/М на етапі появи симптомів та перевищує референтні значення під час розвитку захворювання.

Таблиця 3.25

**Динаміка біохімічних показників стану крові при Covid-19 у членів
«третьої групи ризику» (12 осіб – 27%), для яких спостерігається
«третя атипова імунна відповідь» на дію вірусу SARS-CoV-2**

Біохімічні показники	Етапи захворювання					Референтні значення
	Поява симптомів	Розвиток захворювання	Пік захворювання	Спад захворювання	Одужання	
Na, моль/л	138,02 ± 6,90	137,14 ± 8,22	139,24 ± 8,35	137,08 ± 6,85	136,58 ± 8,19*	136,00 – 145,00
K, моль/л	4,21 ± 0,21	4,76 ± 0,23	4,48 ± 0,27	4,32 ± 0,22	4,17 ± 0,21	3,50 – 5,10
Cl, моль/л	107,08 ± 5,35*	111,21 ± 5,56*	99,32 ± 5,96	98,48 ± 4,92	99,14 ± 4,96	98,00 – 107,00
альбумін, г/л	32,21 ± 1,61*	31,14 ± 1,56*	34,08 ± 2,04	33,17 ± 1,66	34,14 ± 1,71	32,00 – 52,00
глюкоза, моль/л	5,98 ± 0,29*	6,08 ± 0,36*	6,01 ± 0,30*	5,72 ± 0,29	5,65 ± 0,34	4,10 – 5,90
ЛДГ, од/л	214,32 ± 10,72	216,08 ± 10,80	214,86 ± 10,74	210,35 ± 10,52	206,08 ± 12,36	135,00 – 214,00
АСТ, од/л	59,60 ± 2,98*	57,25 ± 3,44*	66,71 ± 3,33*	54,12 ± 2,71*	40,62 ± 2,03*	≤ 40
АЛТ, од/л	62,10 ± 3,11*	51,14 ± 3,07*	39,18 ± 1,96	38,45 ± 2,31	39,05 ± 1,96	≤ 41
ЗБ, г/л	58,60 ± 2,93*	64,32 ± 3,22*	66,18 ± 3,31	64,48 ± 3,87	65,11 ± 3,91	64,00 – 83,00
СРБ, мг/л	10,67 ± 0,53*	3,44 ± 0,17	2,06 ± 0,10	3,85 ± 0,23	4,12 ± 0,21	≤ 5
ІІ-6, пг/мл	6,84 ± 0,34	7,02 ± 0,35	6,92 ± 0,41	6,32 ± 0,38	6,85 ± 0,34	≤ 7
білірубінін, г/л	32,18 ± 1,61*	34,87 ± 1,74*	37,25 ± 1,86	36,14 ± 1,81	35,98 ± 2,16	35,00 – 52,00
креатинін, моль/л	77,80 ± 3,89	103,90 ± 5,19	97,42 ± 5,85	84,12 ± 4,21	89,75 ± 4,49	53,00 – 115,00
сечовина, моль/л	2,85 ± 0,14*	4,41 ± 0,22	4,48 ± 0,27	4,56 ± 0,27	4,50 ± 0,23	≤ 8,3
гемоглобін, г/л	128,72 ± 6,44*	129,36 ± 6,47*	134,12 ± 6,71	142,15 ± 8,53	140,24 ± 7,01	130,00 – 170,00

* Різниця достовірна порівняно з контролем (p<0,05)

Відповідно аналіз динаміки рівня Натрію, Калію, Хлору на різних етапах KBX COVID-19 потребує порівняння одержаних результатів із відповідними ЕКГ. На етапі появи захворювання рівень альбуміну наближається до Н/М, а під час розвитку захворювання – менший за референтні значення.

Зменшення рівня альбуміну може бути пов'язано зі зменшенням синтезу білка, оскільки за розвитку запалення синтез альбуміну в печінці гальмується; підвищенням його розпаду – запальні процеси можуть призводити до посилення розпаду білків в організмі; втратою білка, серед причин якої – діарея, блювання. На перших трьох етапах захворювання рівень глюкози наближається до В/М або збільшується, що обумовлено наявністю факторів ризику у членів ДГ: ожиріння або сімейна схильність до діабету. У більшості випадків зміни рівня глюкози при легкому COVID-19 є незначними і не вимагають спеціального лікування. На перших трьох етапах рівень ЛДГ не суттєво перевищує референтні значення або наближається до В/М, що пов'язано з незначним пошкодженням клітин.

Для членів ДГ спостерігається на всіх етапах захворювання збільшення рівня АСТ. Максимального значення АСТ набуває під час піку захворювання, що може бути обумовлено пошкодженням клітин серця: у деяких випадках COVID-19 призводить до міокардиту (запалення серцевого м'яза). На етапах появи симптомів та розвитку захворювання рівень АЛТ перевищує референтні значення. Одночасне підвищення рівнів АСТ та АЛТ може свідчити про вплив вірусу SARS-CoV-2 на різні органи, такі як нирки, печінка, серце та м'язи, що потребує проведення додаткового аналізу відповідних ЕКГ членів обраної ДГ.

На перших двох етапах рівні ЗБ менші за референтні значення або наближені до Н/М. Серед можливих причин зменшення рівня ЗБ можуть бути наступні: запальна реакція організму, порушення харчування, втрата білка (за рахунок діареї, блювання). Виявлення найбільш вагомої серед вказаних причин потребує додаткового анамнезу пацієнта. Для членів обраної ДГ спостерігається різке збільшення, порівняно з нормою, рівня СРБ на початковому етапі захворювання, на відміну від інших етапів, де рівень СРБ знаходиться у межах референтних значень. Різке збільшення рівня СРБ при COVID-19 може свідчити про те, що організм активно бореться з вірусом, але при

цьому завдає шкоди власним тканинам, ризик розвитку ускладнень, таких як пневмонія, тромбоемболія за умови відсутності своєчасного професійного лікування.

На перших трьох етапах захворювання рівень ІЛ-6 наближається до референтних значень. Підвищення рівня ІЛ-6 до В/М може вказувати на те, що імунна система не достатньо активно бореться з вірусом, але при цьому може пошкоджувати здорові тканини. Оскільки вказані вище значення ІЛ-6 не перевищують норму, то можна стверджувати про низьку ймовірність «цитокінового шторму» – небезпечного ускладнення, при якому запалення виходить з-під контролю і починає пошкоджувати органи. На етапах появи та розвитку захворювання рівень білірубіну менший за референтні значення.

Рівень креатиніну на всіх етапах захворювання для членів ДГ знаходиться у межах референтних значень та є найбільшим на етапі розвитку захворювання. Для членів ДГ рівень сечовини знаходиться у межах референтних значень, але наближається до Н/М на етапі появи симптомів захворювання. Зменшення рівня сечовини в крові при COVID-19 може бути пов'язане з кількома факторами, які впливають на білковий обмін та функцію нирок: зниження білкового споживання (втрата апетиту, характерна для багатьох інфекційних захворювань, включаючи COVID-19); збільшення об'єму рідини в організмі – набряки, які можуть розвиватися при COVID-19, як наслідок, розведення білків, у тому числі і сечовини.

На етапі появи та розвитку захворювання рівень гемоглобіну наближається до Н/М, на відміну від інших етапів захворювання. Причинами зменшення рівня гемоглобіну при KBX COVID-19 може бути пов'язано з такими причинами: безпосередній вплив вірусу на кістковий мозок, пригнічення кровотворення – вірус SARS-CoV-2 може безпосередньо впливати на клітини кісткового мозку, відповідальні за вироблення еритроцитів, що містять гемоглобін; пошкодження стовбурових клітин кісткового мозку, що призводить до порушення процесу кровотворення.

Таким чином, проведений аналіз динаміки біохімічних показників у пацієнтів з «третьою атиповою імунною відповіддю» під час захворювання на KBX COVID-19 дозволив:

- виявити, що: на перших етапах KBX COVID-19 система згортання крові стала активнішою, для неї характерний дисбаланс, оскільки спостерігається одночасне підвищення рівня фібрину, фібриногену та збільшення АЧР, що пов'язано з запальною реакцією, яка є індивідуальною; відсутні відхилення у процесі згортання крові, які призводять до кровотеч або тромбозів, захворювання протікає в легкій формі;
- визначити причини: діареї, блювання – зменшення рівня альбуміну та синтезу білка на етапі розвитку захворювання, підвищенням його розпаду та втратою; пошкодження клітин серця (запалення серцевого м'яза) – на всіх етапах захворювання збільшення рівня АСТ;
- обґрунтувати ймовірність ризику розвитку ускладнень (пневмонія, тромбоемболія) за умови відсутності своєчасного професійного лікування, оскільки на етапі появи захворювання спостерігається різке збільшення рівня СРБ; відсутність суттєвого підвищення рівня ІЛ-6 на перших трьох етапах захворювання вказує на те, що імунна система не активно бореться з вірусом, але при цьому може пошкоджувати здорові тканини.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

Аналіз різних варіантів імунної відповіді на COVID-19 показав, що прогноз перебігу хвороби залежить від індивідуальних особливостей пацієнта, а не лише від діагнозу. Для передбачення можливих ускладнень важливо враховувати біохімічні показники крові пацієнтів. Метод гематологічних гістограм може бути корисним інструментом для візуалізації та прогнозування динаміки лікування, що вимагає подальших досліджень.

Вивчення результатів аналізу показників крові у пацієнтів з «типовою імунною відповіддю» на COVID-19 дозволило підтвердити ймовірність розвитку лейкоцитозу, лімфопенії, моноцитозу та нейтрофілозу. Виявлено, що у цих пацієнтів цієї групи спостерігається: активна вроджена імунна відповідь (збільшення гранулоцитів і моноцитів); слабка адаптивна імунна відповідь (низький рівень лімфоцитів).

Аналіз крові пацієнтів з «першою атиповою імунною відповіддю» на COVID-19 показав: ймовірність розвитку лейкопенії, нейтропенії та тромбоцитопенії, але тільки на початкових етапах хвороби; припущення про розвиток мікроцитозу було спростовано; на початку хвороби спостерігається відсутність активного захисту гранулоцитами, слабка адаптивна відповідь лімфоцитів і моноцитів, а також пригнічення кровотворення; на етапі розвитку хвороби зростає роль гранулоцитів та адаптивної імунної відповіді.

Вивчення результатів аналізу крові пацієнтів з «другою атиповою імунною відповіддю» на COVID-19 підтвердило ймовірність мікроцитозу на всіх етапах хвороби, що проявляється як анізоцитоз еритроцитів. Продемонстровано, що: на початку захворювання активізується вроджений та адаптивний імунітет (збільшення гранулоцитів та лімфоцитів); під час розвитку хвороби збільшується роль фагоцитарних моноцитів, що відповідають за вроджений імунітет; на піку захворювання спостерігається значна активація адаптивної імунної відповіді, зокрема Т- та В-лімфоцитів, які відповідають за формування імунної пам'яті.

Аналіз крові пацієнтів з «третьою атиповою імунною відповіддю» на COVID-19 дозволив зробити наступні висновки: спростовано попередні припущення про

розвиток лімфопенії, моноцитопенії та нейтрофільозу. Натомість, підтверджено мікроцитоз. Виявлено слабку адаптивну та вроджену імунну відповідь: на перших етапах хвороби домінує перша лінія захисту (нейтрофільний гранулоцит).

На основі вивчення біохімічних показників крові у пацієнтів з «типовою імунною відповіддю» на COVID-19 підтверджено підвищений ризик тромбоутворення на піку хвороби, що може бути зумовлений збільшенням рівня фібрину, фібриногену та ПТЧ. Виявлено ознаки дегідратації та запалення, що проявляються в зміні рівнів натрію, ІЛ-6, СРБ та фібриногену, а також зменшенням альбуміну. Показано, що збільшення АСТ та зміни рівня калію можуть спричиняти порушення серцевого ритму. Підвищений рівень ЛДГ може підтверджувати наявність пневмонії у пацієнтів. Продемонстроване зниження гемоглобіну може бути причиною мікроцитозу, а однією з опосередкованих причин утворення мікротромбів може бути анізоцитоз.

Аналіз біохімічних показників крові у пацієнтів з «першою атиповою імунною відповіддю» на COVID-19 виявив наступне: тромбоцитопенія (зниження кількості тромбоцитів) може бути пов'язана з низькою здатністю тромбоцитів до агрегації, хоча ризик утворення великих кров'яних згустків залишається високим через неоднорідність тромбоцитів і зміни в показниках згортання крові. Продемонстровано, що спостерігається мінімальна адаптивна імунна відповідь, що супроводжується зниженням рівнів альбуміну та глюкози на початкових етапах хвороби. Виявлено ймовірність розвитку ускладнень з боку печінки (збільшення АЛТ, АСТ, СРБ та білірубіну), що також може бути причиною неоднорідності еритроцитів. Виявлено відсутність: мікроцитозу підтверджено нормальним рівнем гемоглобіну; ознак дегідратації та порушення серцевого ритму. Продемонстровано можливий ризик порушення функції нирок (рівні креатиніну та сечовини наближаються до В/М норми) та підтверджено наявність пневмонії у більшості пацієнтів (підвищений рівень ЛДГ).

Дослідження біохімічних показників крові у пацієнтів з «другою атиповою імунною відповіддю» на COVID-19 дозволило підтвердити, що підвищена адаптивна імунна відповідь спостерігається на початкових етапах та на піку хвороби. Виявлено:

наявність мікроцитозу, оскільки рівень гемоглобіну знижений; високу ймовірність тромбоутворення («синдром згусток-розчин») через одночасне зростання рівнів фібрину, фібриногену та інших показників згортання крові; дегідратацію та ризик брадикардії на піку хвороби, що пов'язано зі змінами рівнів Натрію, Калію та Хлору; високу ймовірність ураження серцевого м'яза та нирок на піку захворювання, що може призвести до септичного шоку без вчасного лікування.

Аналіз біохімічних показників крові у пацієнтів з «третьою атиповою імунною відповіддю» на COVID-19 продемонстрував активацію системи згортання крові на ранніх етапах хвороби, зниження рівня альбуміну, підвищення рівня АСТ на всіх етапах захворювання, різке зростання рівня СРБ на початкових етапах, незначне підвищення ІЛ-6.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Іваницька Ю. А. 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 01 берез. 2024 р. Ніжин, 2024. С. 26–30.
2. Іваницька Ю., Гайдай Д. Метод тромбоцитарних гістограм в аналізі крові осіб, які переохворіли на COVID-19. *Актуальні питання біологічної науки: збірник статей*. Х Міжнар. заоч. наук.-практ., м. Ніжин 17 квіт. 2024 р. Ніжин, 2024. С. 102 – 107.
3. Горонескуль М. М. Таблиці функцій та критичних точок розподілів. Розділи: Теорія ймовірностей. Математична статистика. Математичні методи в психології. Харків: УЦЗУ, 2009. 90 с.
4. Куявович Б. М., Горяїнова Н. В., Кубарова В. О. Гематологічні порушення як прояв постковідного синдрому: тромбоцитопенія. URL: <http://surl.li/ssaysn> (дата звернення: 02.12.2025)
5. Мельник О. О. Невірусологічні лабораторні маркери у контексті захворювання Covid-19. URL: <http://surl.li/vljtw> (дата звернення: 02.12.2025)
6. Москалюк В.Д., Кривецька С.С., Баланюк І.В., Рудан І.В. Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів і неспецифічного імунного протиінфекційного захисту організму хворих на Covid-19. *Інфекційні хвороби*. 2021. № 4 (106). С. 14 – 20. URL: <http://surl.li/ehzma> (дата звернення: 02.12.2025)
7. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) : наказ Міністерства охорони здоров'я України 02.04.2020 р. № 762. URL: <http://surl.li/xcttmv> (дата звернення: 03.12.2025)
8. Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17.05.2023 № 913. URL: <http://surl.li/zrqlfh> (дата звернення: 03.12.2025).
9. 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. URL: <http://surl.li/twhvm> (дата звернення: 02.12.2025).

10. Сікуліна А. Гемопоез. Зміни кількості та морфології клітин крові лейкоцитарного ряду при патології. Розшифровка гістограм 3 DIFF гематологічного аналізатора. URL: <http://surl.li/urpwl> (дата звернення: 02.12.2025).

11. Трихліб В. Ускладнення у хворих на COVID-19. *Інфекційні хвороби*. 2020. №1 (99). С. 37-46

12. Фармацевтична енциклопедія. Гемокоагуляція. URL: <http://surl.li/tqhvvh> (дата звернення: 02.12.2025).

13. Хіменес Д., Коннорс Ж., Міддельдорп. COVID-19 і тромби: найновіші дані щодо лікування тромбоемболії. URL: <http://surl.li/aajmno> (дата звернення: 02.12.2025).

14. Annamaria R., Ester T., Davide B., Silvana F., Giuseppina L. Implication of COVID-19 on Erythrocytes Functionality: Red Blood Cell Biochemical Implications and Morpho-Functional Aspects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. № 23 (4). URL: <http://surl.li/ntkxo> (дата звернення: 02.12.2025).

15. Barrett T.J., Bilaloglu S., Cornwell M. et al. Platelets contribute to disease severity in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2021. № 19 (12). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34538015/> (дата звернення: 02.12.2025).

16. Bertrand G. Знижене число нейтрофілів у пацієнтів із вірусною інфекцією дихальної системи. URL: <http://surl.li/zxtogi> (дата звернення: 02.12.2025).

17. Bommenahalli G. S., Gosavi S., Ananda R. A., Shastry S., Raj S.C., Menon S., Suresh A., Sharma A. Prognosis of COVID-19: Red Cell Distribution Width, Platelet Distribution Width, and C-Reactive Protein. *Cureus*. 2021. №13 (2). URL: <https://scispace.com/pdf/prognosis-of-covid-19-red-cell-distribution-width-platelet-6et698loq3.pdf> (дата звернення: 02.12.2025).

18. Brambilla M., Canzano P., Becchetti A., Tremoli E., Camera M. Alterations in platelets during SARS-CoV-2 infection. *Platelets*. 2022. №33 (2). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34384321/> (дата звернення: 02.12.2025).

19. Bros J., Ibershoff L., Zollmann E., Zacher J., Tomschi F., Predel H.-G., Bloch W., Grau M. Changes in Hematological and Hemorheological Parameters Following Mild COVID-19: A 4-Month Follow-Up Study. *Hematology reports*. 2023. 15(4). P. 543-554. URL: <https://doi.org/10.3390/hematolrep15040057> (дата звернення: 02.12.2025).
20. Daniels S., Wei H., Tongeren M., Denning D.W. Are platelet volume indices of clinical use in COVID-19? A systematic review. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36329999/> (дата звернення: 02.12.2025).
21. Elisabeth M. Battinelli. COVID-19 concerns aggregate around platelets. *Blood*. 2020. V.136, № 11. P. 1221 - 1223. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2020007805> (дата звернення: 02.12.2025).
22. Grau M., Ibershoff L., Zacher J., Bros J., Tomschi F., Diebold K., Predel H., Bloch W. Even patients with mild COVID-19 symptoms after SARS-CoV-2 infection show prolonged altered red blood cell morphology and rheological parameters. *J Cell Mol Med*. 2022. № 26. P. 3022–3030
23. Hayder Sh., Methaq A. Aberración en el recuento de monocitos como anticipador de eventos terminales adversos en COVID-19. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2021.V. 40. № 2. P. 171-177.
24. Iba T., Levy J.H., Warkentin T.E. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost*. 2019. № 17. P. 1989–1994
25. Infection of red blood cells by SARS-CoV-2: new evidence. URL: <http://surl.li/qspzbq> (дата звернення: 02.12.2025).
26. Jianguo Z., Jianhui H., Xing H., Shixiang F., Daoyin D., Zhimin Tao. Association Between. Red Blood Cell Distribution Width and COVID-19 Severity in Delta Variant SARS-CoV-2 Infection. *Frontiers in Medicine*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.837411>
27. Juwon P., Logan S. D., Boonyanudh J., Louie M. G., Parthav S., Thomas A., Lauren L. C., Vivek R. N., Dominic C. C., Fritzie I., Cecilia M. S., Gehan D. Elevated circulating monocytes and monocyte activation in COVID-19 convalescent individuals. *Frontiers in Immunology*. 2023. URL: <http://surl.li/dcnxkx> (дата звернення: 02.12.2025).

28. Lindsey E. P., Huy Q. D., Serena J. C., Claire E. O., Runpei W., Daniel J. A., Pandurangan V., Christian H. O., Catherine C. H. Interplay of Monocytes and T Lymphocytes in COVID-19 Severity. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.07.17.209304> (дата звернення: 02.12.2025).
29. Lippia G., Mattiuzzib C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2020. № 42(2). P. 116–117.
30. Lombardi C., Bagnasco D., Passalacqua G. COVID-19, Eosinophils, and Biologicals for Severe Asthma. *Therapies and Therapeutic Targets*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.859376> (дата звернення: 02.12.2025).
31. Mahmoodpoor A., Sanaie S., Roudbari F., Sabzevari T., Sohrabifar N., Kazeminasab S. Understanding the role of telomere attrition and epigenetic signatures in COVID-19 severity. *Gene*. 2022. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378111921006648> (дата звернення: 02.12.2025).
32. Niu J., Sareli C., Mayer D., Visbal A., Sareli A. 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*. 2022. №11 (3). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35160150/> (дата звернення: 02.12.2025).
33. Quispe-Pari J.F., Gonzales-Zamora J.A., Munive-Dionisio J., Castro-Contreras C., Villar-Astete A., Kong-Paravicino C., Vilcapoma-Balbin P., Hurtado-Alegre J. Mean Platelet Volume as a Predictor of COVID-19 Severity: A Prospective Cohort Study in the Highlands of Peru. *Diseases*. 2022. № 10(2). URL: <https://www.mdpi.com/2079-9721/10/2/22> (дата звернення: 02.12.2025).
34. Rachael Zimlich. Is There a Link Between a Low White Blood Cell Count and COVID-19? *Infectious diseases*. URL: <http://surl.li/yflazb> (дата звернення: 02.12.2025).
35. Rajamanickam A., Kumar N.P., Pandiarajan A.N. Dynamic alterations in monocyte numbers, subset frequencies and activation markers in acute and convalescent COVID-19 individuals. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99705-y> (дата звернення: 02.12.2025).

36. RBC Histogram. URL: <http://surl.li/ueffcd> (дата звернення: 02.12.2025).
37. Singh R., Ratre B.K., Sirohiya P., Bhatnagar S. Self-limiting severe neutropenia in a patient with COVID-19. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34848430/> (дата звернення: 02.12.2025).
38. Sloan A., Gona P., Johnson A. D. Cardiovascular correlates of platelet count and volume in the Framingham Heart Study. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25771288/> (дата звернення: 02.12.2025).
39. Sreejit G., Johnson J., Jaggers R., Dahdah A., Murphy A., Hanssen N., Nagareddy P. Neutrophils in cardiovascular disease: warmongers, peacemakers, or both? *Cardiovascular Research*. 2022. № 118. P. 2596 – 2609. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab302>
40. Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020. № 99(6). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296910/> (дата звернення: 02.12.2025).
41. Wada H., Thachil J., Di Nisio M. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J. Thromb. Haemost.* 2013. № 11. P. 761–767
42. Wenping Z., Zhongming Z., Yi Y., Yanting L., Shiyao P., Huan Qi, Zhiyon, Yu, Jiuxin Qu. Lymphocyte percentage and hemoglobin as a joint parameter for the prediction of severe and nonsevere COVID-19: a preliminary study. *Annals of Translational Medicine*. 2020. № 8 (19). URL: <http://surl.li/hmwahy> (дата звернення: 02.12.2025).
43. Windyga J.: COVID-19 a zaburzenia hemostazy. *Med. Prakt.* 2020. № 7-8. P. 59–68. URL: <http://surl.li/tqhvu> (дата звернення: 02.12.2025).
44. Zhao J., Xu X., Gao Y., Yu Y., Li C. Crosstalk between Platelets and SARS-CoV-2: Implications in Thrombo-Inflammatory Complications in COVID-19. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241814133> (дата звернення: 02.12.2025).

РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З COVID-19

4.1. Дослідження функціонального стану серця у пацієнтів з «типовою імунною відповіддю» на дію коронавірусної інфекції COVID-19

Згідно з проведеними нами попередніми дослідженнями на основі аналізу клініко-лабораторних гематологічних та біохімічних показників для переважної більшості членів ДГ (19 осіб – 42%) було описано «типову імунну відповідь» організму на дію вірусу SARS-CoV-2. Відповідно виникла необхідність в уточненні та перевірці попередньо сформульованих висновків, спираючись на дослідження ЕКГ. Зазначимо, що єдиних універсальних рекомендацій щодо точної частоти призначення ЕКГ пацієнтам з COVID-19 не існує.

Це залежить від кількох факторів [1]:

1. Важкість захворювання. Пацієнти з важким перебігом COVID-19, особливо ті, що перебувають у реанімації або мають ознаки ураження серця, потребують частішого моніторингу ЕКГ.

2. Наявність супутніх серцево-судинних захворювань. Пацієнти з існуючими серцевими захворюваннями (наприклад, АГ, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, аритмії) мають вищий ризик ускладнень і можуть потребувати більш ретельного моніторингу.

3. Симптоми та клінічна картина. Поява нових або погіршення існуючих серцевих симптомів (наприклад, біль у грудях, задишка, прискорене серцебиття, непритомність) є показанням для проведення ЕКГ.

4. Призначення препаратів, що впливають на QT-інтервал. Деякі препарати, що використовуються для лікування COVID-19, можуть подовжувати QT-інтервал на ЕКГ, що підвищує ризик небезпечних аритмій. Інтервал QT відображає час, необхідний для електричної деполяризації та реполяризації шлуночків серця. Його подовження (подовжений інтервал QTc, скоригований QT) може збільшувати ризик розвитку серйозних порушень ритму серця, таких як шлуночкова тахікардія типу

«пірует» (Torsades de Pointes), яка може бути небезпечною для життя. У таких випадках ЕКГ може знадобитися до початку лікування та регулярно під час нього.

5. Відхилення на базовій ЕКГ. Якщо при першому обстеженні виявлено будь-які аномалії на ЕКГ, це може потребувати повторних досліджень для моніторингу динаміки.

У межах даного дослідження ЕКГ призначалися двічі: на початку лікування та під час піку захворювання.

Для обраної ДГ (19 осіб – 42%), що мали «типову імунну відповідь» організму на дію вірусу SARS-CoV-2, згідно аналізу ЕКГ на початку захворювання спостерігали таку клінічну картину (рис.4.1):

1. Ознаки синусової брадикардії.

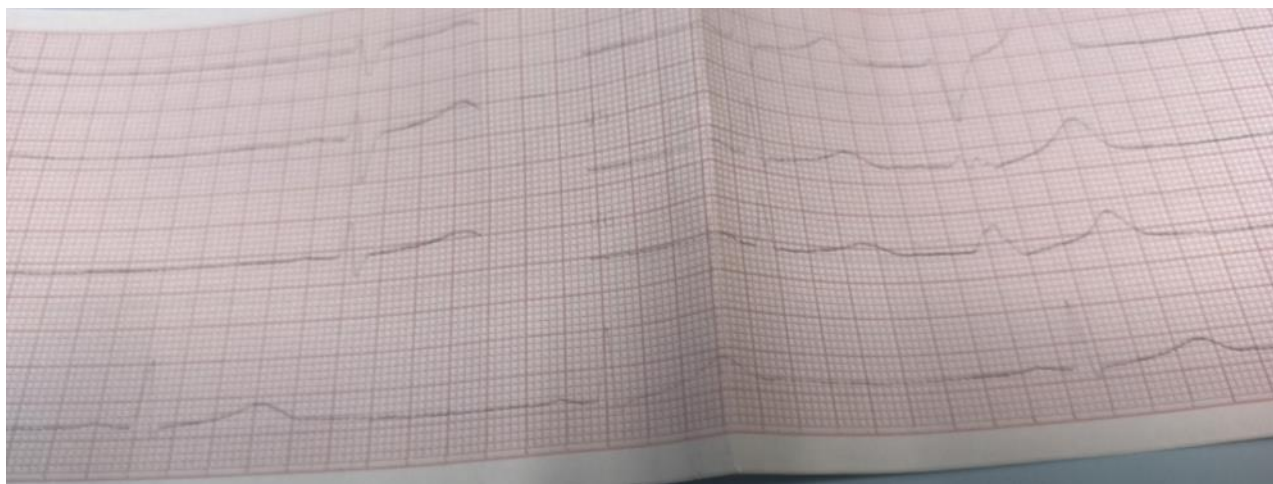


Рис.4.1. Фрагмент ЕКГ пацієнта №2 з «типовою імунною відповіддю» на дію вірусу SARS-CoV-2 на початку захворювання

Зазначимо, що на ЕКГ серед ознак синусової брадикардії наступні ключові характеристики:

- ЧСС при синусовій брадикардії ЧСС становить менше 60 ударів на хвилину;
- наявність зубця Р, який відображає скорочення передсердь, перед кожним комплексом QRS, що вказує на синусовий ритм: імпульс походить із синусового вузла, який є природним водієм ритму серця;

- постійний інтервал PR (від початку зубця Р до початку комплексу QRS) має знаходитися в межах норми (0,12-0,20 секунди), що вказує на нормальне проведення імпульсу від передсердь до шлуночків: синусова брадикардія характеризується уповільненням частоти імпульсів, що виходять із синусового вузла, але провідність через передсердя та атріовентрикулярний вузол залишається нормальною;

- регулярний ритм RR: інтервали R-R (відстань між сусідніми комплексами QRS) є однаковими або майже однаковими, але при синусовій брадикардії ритм може бути частково нерегулярним через дихальну аритмію (ЧСС може змінюватися при вдиху та видиху);

- комплекс QRS має нормальну тривалість (менше 0,12 секунд) та нормальну морфологію: якщо при синусовій брадикардії комплекс QRS виявляється розширеним (більше 0,12 секунди), це вказує на наявність додаткових порушень провідності в шлуночках, таких як блокада ніжки пучка Гіса або інші внутрішньошлуночкові порушення провідності.

2. Помірна аритмія. Одиночні передсердні екстрасистоли (ПЕС) або надшлуночкові екстрасистоли (НШЕС) на ЕКГ мають такі ознаки: передчасне скорочення передсердь. На ЕКГ це проявляється передчасним зубцем Р, який може мати змінену форму (відрізнятися від нормального синусового Р) або бути «схованим» у попередньому зубці Т. За цим передчасним зубцем Р слідує нормальний комплекс QRS (якщо провідність через АВ-вузол та шлуночки нормальна) і, як правило, неповноцінна компенсаторна пауза.

3. Дифузна ішемія міокарда: стан, при якому спостерігається недостатнє надходження кисню до значних ділянок серцевого м'яза (міокарда), а не лише до однієї обмеженої ділянки. Це відрізняє її від фокальної або локальної ішемії, яка зачіпає конкретну область, що кровопостачається певною ураженою коронарною артерією.

Серед основних ЕКГ-ознак дифузної ішемії міокарда такі [3]:

1. Депресія сегмента ST:

- горизонтальна або косонизхідна: депресія ST-сегмента є найчастішою ознакою ішемії; вона вимірюється на 0,06-0,08 секунди (60-80 мс) після закінчення комплексу QRS і початку сегмента ST;
- дифузний характер: спостерігається у багатьох відведеннях, часто в грудних відведеннях (V4-V6) або у стандартних відведеннях та відведеннях від кінцівок (I, II, aVL, aVF);
- реципрокна елевація ST в aVR: характерною ознакою значної дифузної субендокардіальної ішемії, що часто вказує на ураження стовбура лівої коронарної артерії або багатосудинне ураження, є депресія ST у багатьох відведеннях з одночасною елевацією ST у відведенні aVR (іноді також у V1).

2. Зміни зубця T:

- сплющення зубця T: стає менш амплітудним або зовсім плоским;
- негативізація (інверсія) зубця T: зубець T стає негативним (спрямованим донизу) у тих відведеннях, де він раніше був позитивним; негативізація часто симетрична та загострена;
- «коронарний T»: у гостру фазу ішемії можуть з'являтися високі, загострені та симетричні позитивні зубці T;
- дифузний характер: зміни зубця T також спостерігаються у багатьох відведеннях.

3. Гіпокаліємія. Є досить поширеним явищем у пацієнтів з COVID-19. Серед основних причин та механізмів, що можуть призвести до її виникнення, є втрати калію через: нирки, що обумовлено порушенням функції ренін-ангіотензинової системи (РАС) та прямим ураженням нирок; порушення електрлітичного балансу (у деяких випадках COVID-19 може супроводжуватися метаболічним алкалозом, при якому іони водню виходять з клітин, а калій заходить в клітини, щоб підтримувати електронеутральність, що призводить до зниження рівня калію в сироватці).

Серед основних ознак гіпокаліємії на ЕКГ наступні:

- депресія сегмента ST;
- зменшення амплітуди зубця T;
- поява або збільшення амплітуди зубця U: зубець U (невеликий позитивний зубець, що виникає після зубця T) є характерною ознакою гіпокаліємії; при зниженні рівня

калію він стає більш вираженим і може зливатися з зубцем Т; найчастіше U-хвилі спостерігаються у бічних прекардіальних відведеннях (від V4 до V6);

- подовження інтервалу QT та шлуночкові аритмії.

4. Помірні порушення провідності, що можуть вказувати на певні затримки або аномалії в електричній провідності серця.

Серед основних її ознак на ЕКГ наступні:

- неспецифічні зміни ST-T: можуть спостерігатися зміни сегмента ST та зубця Т, які не відповідають типовій картині ішемії, але вказують на порушення реполяризації міокарда, що може бути пов'язано із запаленням або електролітними порушеннями;

- неповні блокади ніжок пучка Гіса: правої ніжки пучка Гіса, що на ЕКГ може проявлятися розширенням комплексу QRS (але менше 0,12 секунди) з характерним «М-подібним» виглядом у відведеннях V1-V2 (типу rSR' або rsR') та широким, пологим зубцем S у відведеннях V5-V6 та I; лівої ніжки пучка Гіса, що менш поширено, але може проявлятися невеликим розширенням QRS та змінами у відведеннях V5-V6 та I (наприклад, відсутність зубця Q, широкий R).

Таким чином, одержані результати ЕКГ на початку захворювання для членів ДГ, що мали «типову імунну відповідь» організму на дію вірусу SARS-CoV-2 (рис.3.1), дозволили виявити у пацієнтів ознаки синусової брадикардії, помірної аритмії, дифузної ішемії міокарда, помірною порушення провідності.

Проаналізуємо для обраної ДГ (19 осіб – 42%), що мали «типову імунну відповідь» організму на дію вірусу SARS-CoV-2, ЕКГ під час піку захворювання (рис.4.2).

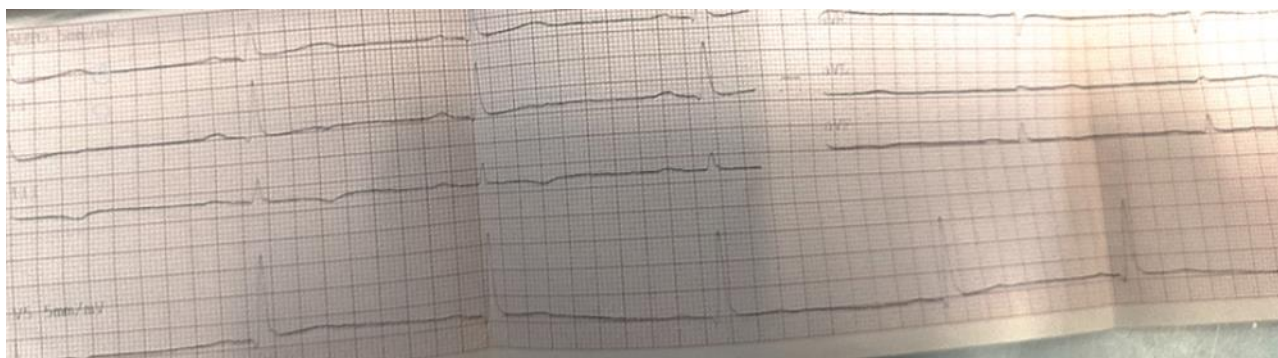


Рис.4.2. Фрагмент ЕКГ пацієнта №2 з «типовою імунною відповіддю» на дію вірусу SARS-CoV-2 під час піку захворювання

Серед найбільш типових висновків на підставі ЕКГ пацієнтів під час піку захворювання наступні:

1. Ритм синусовий регулярний, який свідчить про те, що електричні імпульси, які запускають серцебиття, виходять з синусового вузла (природного «водія ритму» серця) і розповсюджуються по серцю з нормальною, сталою швидкістю.

Серед ознак синусового регулярного ритму на ЕКГ:

- наявність зубця Р перед кожним комплексом QRS;
- позитивний зубець Р у відведеннях II, III, aVF та негативний у відведенні aVR, що є стандартною морфологією зубця Р, яка підтверджує його синусове походження;
- постійна форма зубця Р у всіх відведеннях, що вказує на те, що імпульс завжди виникає в одному і тому ж місці (синусовому вузлі);
- постійна відстань R-R (регулярний ритм).

2. Нормальне положення електричної осі серця (ЕОС) або нормограма.

Таким чином, одержані результати ЕКГ під час піку захворювання для членів ДГ, що мали «типову імунну відповідь» організму на дію вірусу SARS-CoV-2 (рис.3.2), дозволили підтвердити у пацієнтів ознаки регулярного синусового ритму, нормального положення ЕОС та відсутності порушень серцевого ритму.

4.2. Дослідження функціонального стану серця у пацієнтів з «першою атиповою імунною відповіддю» на дію коронавірусної інфекції COVID-19

Згідно з проведеними нами попередніми дослідженнями на основі аналізу клініко-лабораторних гематологічних та біохімічних показників для членів ДГ (9 осіб – 20%) було описано «першу атипову імунну відповідь» організму на дію вірусу SARS-CoV-2. Відповідно виникла необхідність в уточненні та перевірці попередньо сформульованих висновків на основі біохімічних показників [2], спираючись на дослідження ЕКГ.

Для обраної ДГ згідно з результатами ЕКГ на початку захворювання спостерігали таку типову для пацієнтів клінічну картину (рис.4.3):



Рис.4.3. Фрагмент ЕКГ пацієнта №4 з «першою атипичною імунною відповіддю» на дію вірусу SARS-CoV-2 на початку захворювання

1. Ритм синусовий, регулярний.

2. Відхилення електричної осі серця вліво. Найбільш помітною особливістю ЕКГ-фрагмента (рис.3.3) є нетипова морфологія комплексу QRS у стандартних відведеннях від кінцівок (імовірно, I, II, III). Замість очікуваного позитивного або двофазного комплексу: глибокий зубець S і дуже низький або відсутній зубець R у всіх видимих відведеннях, що вказує на те, що вектор деполяризації шлуночків рухається в незвичному напрямку. Серед основних ЕКГ-ознак відхилення ЕОС вліво: кут альфа (α) знаходиться в діапазоні від -30° до -90° .

На ЕКГ це проявляється наступними змінами:

- відведення I: Комплекс QRS має позитивний напрямок, тобто зубець R значно вищий за зубець S ($R > S$).

- відведення II: Комплекс QRS стає негативним або ізоелектричним (зубець S значно вищий за зубець R або $R = S$). Це одна з ключових ознак.

- відведення aVF: Комплекс QRS стає негативним (зубець S значно вищий за зубець R).

Відхилення ЕОС вліво може бути ознакою таких станів: гіпертрофія лівого шлуночка (збільшення його маси); блокада передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса; інфаркт міокарда нижньої стінки серця; деякі вроджені вади серця. Відхилення ЕОС вліво у пацієнтів з COVID-19 може бути обумовлене рядом причин, зокрема, розвитком міокардиту. Вірус SARS-CoV-2 може безпосередньо атакувати клітини міокарда. Запалення та набряк серцевого м'яза, особливо лівого шлуночка, можуть

змінити нормальний шлях проведення електричного імпульсу, що призводить до зсуву електричної осі. За COVID-19 зростає ризик утворення тромбів. Мікротромби, що утворюються в дрібних судинах серця, можуть викликати пошкодження міокарда (мікроінфаркти) або провідної системи, що також впливає на напрямок електричного вектора. Серед інших можливих причин – синдром «цитокінового шторму», що пояснюється тим, що надмірна імунна відповідь організму на вірус може викликати системне запалення, яке пошкоджує ССС. Це може призвести до дисфункції міокарда та змін на ЕКГ, включаючи відхилення ЕОС. Загальна інтоксикація, лихоманка та гіпоксія (нестача кисню), характерні для важких форм COVID-19, створюють значне навантаження на серце, що може спровокувати або посилити наявні серцеві проблеми.

3. Блокада передньої гілки лівої ніжки Гіса. Блокада передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса означає порушення проведення електричного імпульсу в одній з основних гілок провідної системи серця. Це один із найпоширеніших видів так званих «блокад» провідної системи. Проведення імпульсу по правій гілці уповільнене або повністю заблоковане. У результаті електричний сигнал змушений обходити цей шлях, збудження лівого шлуночка відбувається через задню гілку, а потім ретроградно поширюється на передню частину, що спричиняє зміни в напрямку загального електричного вектора серця. Найважливішою ознакою блокади передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса є різке відхилення електричної осі серця вліво (кут α від -30° до -90°). Це відбувається тому, що електричний імпульс, обходячи заблоковану передню гілку, рухається в іншому напрямку.

Таким чином, ЕКГ на початку захворювання для членів ДГ, що мали «першу атипову імунну відповідь» організму на дію вірусу SARS-CoV-2 (рис.3.3), дозволили виявити у пацієнтів ймовірність ризику утворення мікротромбів, міокардиту, порушення проведення електричного імпульсу в одній з основних гілок провідної системи серця. Одержані результати частково підтверджують висновок, сформульований за підсумками біохімічних досліджень крові пацієнтів з «першої групи ризику»: ймовірність тромбоцитопенії. Ключовим механізмом, що їх поєднує, є системне запалення та імунна реакція організму. Особливо це актуально в контексті

COVID-19, де спостерігається так званий «цитокіновий шторм». В окремих випадках, при аутоімунній реакції, організм може почати масово активувати тромбоцити, що призводить до їх споживання та формування численних дрібних згустків крові (мікротромбів), що виснажує запас тромбоцитів, тому їх кількість у крові знижується, спричиняючи тромбоцитопенію.

Проаналізуємо типову для пацієнтів з обраної ДГ клінічну картину за результатами ЕКГ під час піку захворювання (рис.4.4).

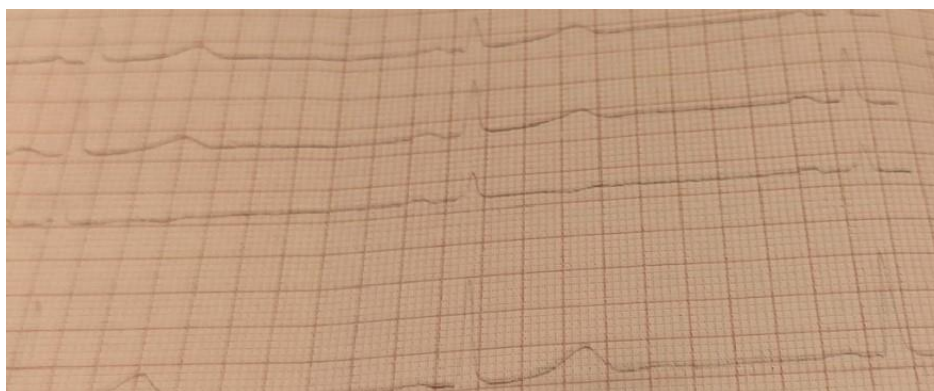


Рис.4.4. Фрагмент ЕКГ пацієнта №4 з «першою атипичною імунною відповіддю» на дію вірусу SARS-CoV-2 під час піку захворювання

ЕКГ-картина свідчить про значне відхилення електричної осі серця вправо або невизначене відхилення, яке виходить за межі стандартної норми. Це є важливим діагностичним маркером, оскільки в нормі вектор електричного імпульсу серця не може мати такий напрямок. Ці зміни можуть мати місце, зокрема, за блокади задньої гілки лівої ніжки пучка Гіса (зазвичай супроводжується відхиленням осі вправо); тромбоемболії легеневої артерії, особливо масивної, що може викликати гостре перевантаження правого шлуночка і різке відхилення осі. Задня гілка лівої ніжки пучка Гіса є більш стійкою до пошкоджень, ніж передня, оскільки має подвійне кровопостачання. Тому її блокада майже завжди свідчить про значну ішемію (нестачу кровообігу) або поширене запалення, що пошкоджує цю гілку.

Основні механізми, що пов'язують COVID-19 із цим станом:

- мікроангіопатія та мікротромби, оскільки COVID-19 викликає запалення ендотелію (внутрішньої оболонки судин) і гіперкоагуляцію (підвищене згортання

крові); це призводить до утворення множинних мікротромбів, які можуть блокувати дрібні судини, що живлять провідну систему серця; блокування судин, які забезпечують задню гілку, викликає її ішемію та дисфункцію;

- виражений міокардит: системна запальна відповідь («цитокіновий шторм») може спричинити масивний міокардит (запалення міокарда), який безпосередньо пошкоджує м'язові клітини та волокна провідної системи; якщо запалення охоплює задню гілку, це може призвести до її блокади.

Таким чином, одержані результати для ДГ під час піку захворювання узгоджуються з попередніми висновками, сформульованими попередньо на основі аналізу крові пацієнтів з «першою атиповою імунною відповіддю» на COVID-19:

- початкова атипова імунна відповідь та тромбоцитопенія: на ранніх етапах COVID-19 імунна система пацієнта не реагує належним чином, а кровотворення пригнічене, що призводить до зниження кількості тромбоцитів (тромбоцитопенії);

- формування мікротромбів: запальна реакція організму може спричинити пошкодження внутрішньої оболонки судин (ендотелію) та підвищену здатність крові до згортання (гіперкоагуляцію), що веде до утворення множинних дрібних згустків крові, мікротромбів; низька кількість тромбоцитів є не причиною кровотечі, а результатом їх масового споживання для формування цих мікротромбів;

- мікротромби, що утворюються в кровотоці, можуть поширюватися по організму і блокувати дрібні судини у різних органах, зокрема в серці; блокування судин, що живлять провідну систему серця, може спричинити ішемію (нестачу кровообігу) або поширене запалення, що безпосередньо пошкоджує цю систему.

4.3. Дослідження функціонального стану серця у пацієнтів з «другою атиповою імунною відповіддю» на дію коронавірусної інфекції COVID-19

Згідно з проведеними нами попередніми дослідженнями на основі аналізу клініко-лабораторних гематологічних та біохімічних показників для членів ДГ (5 осіб – 11%) було описано «другу атипову імунну відповідь» організму на дію вірусу SARS-CoV-2. Відповідно виникла необхідність в уточненні та перевірці попередньо

сформульованих висновків на основі біохімічних досліджень [4], спираючись на дослідження ЕКГ.

Для обраної ДГ згідно з результатами ЕКГ на початку захворювання спостерігали таку типову для пацієнтів клінічну картину (рис.4.5):

1. Синусовий серцевий ритм: відстань між зубцями R-R візуально є регулярною.
2. ЧСС є уповільненою: якщо прийняти, що швидкість запису 25 мм/с (найбільш поширений стандарт), то ЧСС становить 50 уд/хв, що вказує на брадикардію.
3. Ураження міокарду: візуально можна відзначити, що зубці R мають низьку амплітуду (низький вольтаж), що може бути ознакою, яка згадується в деяких дослідженнях як «ослаблення електричного сигналу».

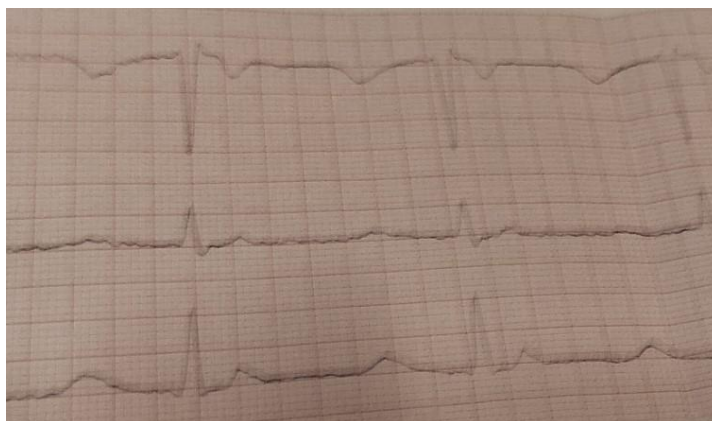


Рис.4.5. Фрагмент ЕКГ пацієнта №11 з «другою атиповою імунною відповіддю» на дію вірусу SARS-CoV-2 на початку захворювання

Одержані результати аналізу ЕКГ та висновки, сформульовані на основі аналізу гематологічних та біохімічних показників для «другої атипової імунної відповіді» організму пацієнтів на дію вірусу SARS-CoV-2 на початку захворювання тісно взаємопов'язані між собою, оскільки вони відображають формування системної імунної відповіді та її вплив на стан CCC при COVID-19:

1. Системна імунна відповідь та ураження міокарда: гематологічні показники описують динаміку «другої атипової імунної відповіді» – спочатку активацію гранулоцитів і моноцитів, а на піку захворювання – значне зростання адаптивної імунної відповіді за рахунок Т- і В-лімфоцитів. Цей процес може бути проявом

масованого запалення в організмі. Пошкодження серцевого м'яза вірусом SARS-CoV-2 (що може підтверджуватися, згідно з попередніми висновками, зростанням АСТ та АЛТ) і системне запалення можуть призвести до міокардиту (запалення серцевого м'яза). ЕКГ-висновок про низький вольтаж зубців R може бути електрокардіографічною ознакою дифузного ураження міокарда.

2. Електролітні порушення та брадикардія: порушення електролітного балансу (особливо Калію та Натрію) можуть безпосередньо впливати на електричну активність серця і призводити до уповільнення серцевого ритму.

3. Низький вольтаж зубців QRS. Знижена амплітуда комплексів QRS, зокрема зубця R, може свідчити про дифузне ураження міокарда, яке зазвичай виникає при запаленні. Запальний процес призводить до набряку та інфільтрації міокарда клітинами запалення, що ускладнює проведення електричного імпульсу. Це також може бути пов'язано з рідиною у порожнині перикарда, що «глушить» електричні сигнали серця. Згідно з висновком ЕКГ, зубці R мають низьку амплітуду (низький вольтаж), що узгоджується з цим механізмом.

4. Зміни сегмента ST та зубця T. Ці зміни (депресія або елевация сегмента ST, інверсія зубця T) можуть вказувати на міокардит (запалення серцевого м'яза) або мікротромбози (утворення дрібних тромбів у судинах серця). Системне запалення, спричинене COVID-19 (так званий «цитокіновий шторм»), може безпосередньо призвести до запального ураження міокарда. Водночас, порушення тромбоцитарного ряду та згортання крові (збільшення фібрину, фібриногену) створює умови для утворення мікротромбів, які блокують кровотік у дрібних судинах серця, спричиняючи ішемію (кисневе голодування), що також проявляється на ЕКГ.

Таким чином, ЕКГ відображає наслідки системних патологічних процесів (запалення, порушення згортання), про які можуть свідчити і результати гематологічного та біохімічного аналізів крові пацієнтів «другої групи ризику» на початку захворювання. Проаналізуємо типову для пацієнтів з обраної ДГ клінічну картину за результатами ЕКГ під час піку захворювання (рис.4.6).

Одержана для членів «другої групи ризику» типова ЕКГ-картина під час піку захворювання дозволяє сформулювати такі висновки:

1. Синусовий серцевий ритм: відстань між комплексами QRS (зубцями R) є відносно постійною, що вказує на правильний серцевий ритм, оскільки візуально перед кожним комплексом QRS простежується зубець P, хоча його форма і амплітуда можуть бути змінені.



Рис.4.6. Фрагмент ЕКГ пацієнта №11 з «другою атиповою імунною відповіддю» на дію вірусу SARS-CoV-2 під час піку захворювання

2. ЧСС уповільнена: становить приблизно 43-50 уд/хв. Такий показник вказує на брадикардію (уповільнений серцевий ритм).

3. Зубці QRS мають низьку амплітуду (низький вольтаж). Це може бути ознакою ураження міокарда, яке призводить до «ослаблення електричного сигналу». Низький вольтаж може виникати при міокардиті (запаленні серцевого м'яза) або інфільтрації міокарда.

4. Зміни сегмента ST та зубця T: на деяких відведеннях можна помітити незначні зміни сегмента ST та зубця T. Це може свідчити про неспецифічні зміни, що часто спостерігаються при міокардитах, ішемії або електролітних порушеннях.

Представлені фрагменти ЕКГ демонструють правильний, але уповільнений ритм (брадикардію) та низький вольтаж комплексів QRS, що може бути пов'язано з ураженням серцевого м'яза та системною імунною відповіддю, характерною для COVID-19. Одержані результати аналізу ЕКГ та висновки, сформульовані на основі аналізу гематологічних та біохімічних показників для «другої атипової імунної

відповіді» організму пацієнтів на дію вірусу SARS-CoV-2 під час піку захворювання тісно взаємопов'язані між собою.

Таким чином, усі застосовані типи досліджень (ЕКГ, гематологічний та біохімічний аналіз) не суперечать один одному, а навпаки, взаємно підтверджують спільний висновок: у пацієнтів з COVID-19, які утворюють умовну «другу групу ризику», системне запалення та метаболічні порушення можуть призводити до ураження серцевого м'яза та змін його електричної активності, що проявляється, зокрема, брадикардією та низьким вольтажем на кардіограмі.

4.4. Дослідження функціонального стану серця у пацієнтів з «третьою атиповою імунною відповіддю» на дію коронавірусної інфекції COVID-19

Згідно з проведеними нами попередніми дослідженнями на основі аналізу клініко-лабораторних гематологічних та біохімічних показників для членів ДГ (12 осіб – 27%) було описано «третю атипову імунну відповідь» організму на дію вірусу SARS-CoV-2. Відповідно виникла необхідність в уточненні та перевірці попередньо сформульованих висновків, спираючись на дослідження ЕКГ (рис.4.7).



Рис.4.7. Фрагмент ЕКГ пацієнта №14 з «третьою атиповою імунною відповіддю» на дію вірусу SARS-CoV-2 на початку захворювання

Одержана для членів «третьої групи ризику» типова ЕКГ-картина (рис.4.7) на початку захворювання дозволяє сформулювати такі висновки:

1. Серцевий ритм регулярний.

2. ЧСС становить приблизно 43-50 ударів за хвилину, що вказує на брадикардію (уповільнення серцевого ритму).

Результати ЕКГ (рис.3.7) та попередні висновки за підсумками гематологічних та біохімічних аналізів крові тісно пов'язані між собою, оскільки демонструють, як системні процеси в організмі впливають на функцію серця:

1. Пошкодження серцевого м'яза та зміни на ЕКГ. Попередні висновки за підсумками біохімічних досліджень стану крові можуть вказувати на пошкодження клітин серця (запалення серцевого м'яза) через збільшення рівня АСТ на всіх етапах хвороби. Результати ЕКГ підтверджують цей висновок, оскільки на фрагменті ЕКГ видно низький вольтаж комплексів QRS. Ця ознака на ЕКГ часто є проявом міокардиту.

2. Слабка імунна відповідь та легкий перебіг хвороби. Гематологічні та біохімічні показники стану крові характеризують «третю атипову імунну відповідь» як «слабку» і таку, що не призводить до серйозних порушень згортання крові. ЕКГ-результати показують наявність змін (ураження міокарда), але не демонструють гострої тахікардії чи виражених порушень ритму, що могло б свідчити про важкий перебіг.

Таким чином, для членів умовної «третьої групи ризику» на початку захворювання висновки з ЕКГ (низький вольтаж) підтверджують біохімічні та гематологічні дані про пошкодження серцевого м'яза. Разом ці результати дозволяють сформувати цілісну картину: системне запалення, яке, попри свій неактивний характер, спричиняє пошкодження серцевих клітин, що фіксується як біохімічними маркерами, так і змінами на ЕКГ.

Проаналізуємо типову для пацієнтів з обраної ДГ клінічну картину за результатами ЕКГ під час піку захворювання (рис.4.8).

Одержана для членів «третьої групи ризику» типова ЕКГ-картина під час піку захворювання дозволяє сформулювати такі висновки:

1. Серцевий ритм синусовий та регулярний. Інтервали між комплексами QRS (зубці R) є відносно постійними.

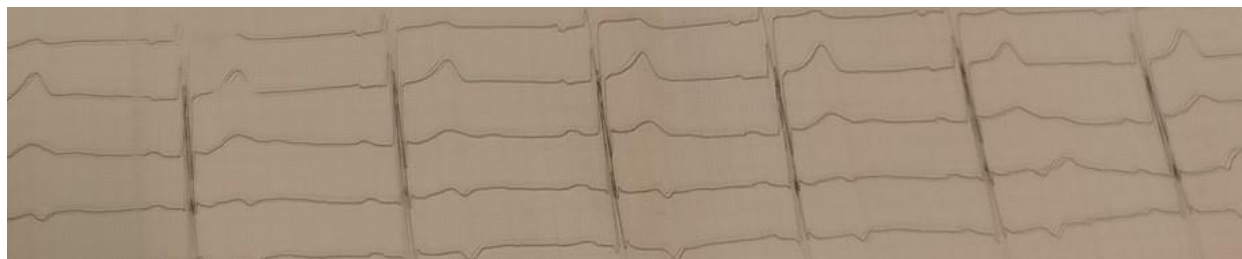


Рис.4.8. Фрагмент ЕКГ пацієнта №14 з «другою атиповою імунною відповіддю» на дію вірусу SARS-CoV-2 під час піку захворювання

2. ЧСС є нормальною або незначно прискореною, приблизно 60-75 уд/хв. Ця динаміка може свідчити про покращення стану пацієнта або індивідуальну реакцію організму на різних етапах хвороби.
3. Амплітуда комплексів QRS є значно вищою порівняно з ЕКГ на початку захворювання, що вказує на відсутність або зменшення ознак низького вольтажу та може свідчити про покращення функціонального стану міокарда.
4. Зміни сегмента ST та зубця T: порівняно з етапом захворювання, де помітні неспецифічні зміни, що можуть вказувати на запалення серцевого м'яза або електролітні порушення, під час піку захворювання ці зміни менш виражені.

Отже, серцевий ритм нормалізується, а вольтаж комплексів QRS зростає. Ці зміни вказують на позитивну динаміку та відновлення функціонального стану серця.

Таким чином, аналіз ЕКГ, гематологічних та біохімічних показників у пацієнтів умовної «третьої групи ризику» з COVID-19 взаємно підтверджує, що системне запалення та ураження серцевого м'яза поступово зменшується в процесі одужання.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4

Аналіз різних типів імунної відповіді за COVID-19 показав, що оцінка динаміки перебігу хвороби залежить від комплексного аналізу гематологічних та біохімічних показників у поєднанні з результатами аналізу ЕКГ.

Динаміка захворювання, підтверджена гематологічними, біохімічними показниками та ЕКГ виявила, що організм пацієнтів з «типовою імунною відповіддю» успішно долає гостру фазу хвороби. Початкові порушення серцевого ритму та провідності (синусова брадикардія, помірна аритмія, дифузна ішемія міокарда, помірне порушення провідності) зникають до піку захворювання (регулярний синусовий ритм, відсутність порушень серцевого ритму, нормальне положення ЕОС), що вказує на ефективну боротьбу організму з вірусом та відновлення функцій ССС.

Динаміка захворювання підтвердила, що для організму пацієнтів з «першою атиповою імунною відповіддю» характерним є прогресування ускладнень, враховуючи слабку імунну відповідь. Початкова тромбоцитопенія, що може бути наслідком пригнічення кровотворення, не усуває, а поглиблює проблему мікротромбозів, що є головною причиною ураження серця, виявленого на ЕКГ (ризик утворення мікротромбів, міокардиту та порушення провідності серця). На піку хвороби патологічні процеси посилюються: мікротромби поширюються по організму і блокують дрібні судини, зокрема в серці. Блокування судин, що живлять провідну систему серця, можуть призводити до ішемії або запалення, що безпосередньо пошкоджує серце. Порушення провідності, виявлені на ЕКГ на початку хвороби, можуть бути наслідком цих мікротромбозів, які посилюються на піку захворювання.

Динаміка захворювання, підтверджена гематологічними, біохімічними показниками та ЕКГ виявила, що для організму пацієнтів з «другою атиповою імунною відповіддю» характерне, що на початковому етапі захворювання з'являються перші ознаки системних ускладнень, а на піку хвороби ці патологічні процеси (запалення, ураження міокарда) посилюються, що відображається на ЕКГ у вигляді брадикардії та низького вольтажу, які корелюють з біохімічними та гематологічними маркерами.

Динаміка захворювання підтвердила, що для організму пацієнтів з «третьою атиповою імунною відповіддю» характерним є поступове покращення стану пацієнта, незважаючи на початкові ускладнення: на ранніх стадіях хвороби спостерігається системне запалення, яке може спричиняти пошкодження серцевих клітин (ураження фіксується як на ЕКГ (низький вольтаж), так і в аналізах крові – зміни біохімічних маркерів, наприклад АСТ; на піку захворювання та в процесі одужання спостерігається позитивна динаміка: вольтаж комплексів QRS значно підвищується, що вказує на зменшення запалення міокарда; ЧСС зростає до нормальних значень, що є ознакою відновлення серцевого ритму. Ці зміни на ЕКГ підтверджують загальну картину одужання, коли системне запалення та ураження органів поступово зменшуються. Нормалізація показників ЕКГ є клінічним підтвердженням того, що організм успішно подолав гостру фазу хвороби.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ДО РОЗДІЛУ 4

1. Василега П. А. Особливості рухової активності та функціонування серцево-судинної системи у дітей 7-9 років, які перехворіли на ГРВІ та COVID-19 (на прикладі Сумської області) : дис. ... докт. філософії : 091. Ніжин, 2023. 169 с.
2. Гомелюк Т. М. Прогнозування віддалених наслідків негоспітальної пневмонії, спричиненої COVID-19, залежно від індексу коморбідності Чарлсона. Спеціальність 222 - «Медицина». Тернопіль, 2023. 170 с.
3. Сташишена О. В. Фібриляція передсердь у пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19): особливості перебігу та прогноз : дис. ... докт. філософії : 222. Київ, 2024. 225 с.
4. Чабан І. В. Кардіоваскулярний ризик та якість життя хворих при коморбідному перебігу COVID-19 асоційованої негоспітальної пневмонії та артеріальної гіпертензії 222. Тернопіль, 2023. 209 с.

РОЗДІЛ 5 УЗАГАЛЬНЕННЯ

Серед сучасних біологічних досліджень COVID-19 важливим є вивчення його патогенезу та діагностики для запобігання поширенню та зменшення повторного захворювання. Коронавірусна інфекція спричиняє не лише вірусну пневмонію, але й патології ССС [2; 10]. Тому зростає роль біологічних та біохімічних досліджень, які дозволяють відстежувати динаміку клініко-лабораторних показників функціонального стану серця та крові. Ці дослідження мають прогностичний характер і важливі для підвищення якості діагностики та запобігання несприятливим наслідкам.

У дисертаційній роботі показано, що для оцінки впливу коронавірусної інфекції COVID-19 на ССС та визначення функціонального стану серця і крові пацієнтів, переважно застосовують комплексні методи диференціальної діагностики. З'ясовано, що такий підхід дозволяє спрогнозувати імунну відповідь організму на вірус SARS-CoV-2 через аналіз динаміки клініко-лабораторних показників. Продемонстровано, що найбільш інформативними з цих показників є параметри ЗАК [6; 7; 13], що включають: рівні лейкоцитів (WBC), лімфоцитів (LYM), моноцитів (MON) та гранулоцитів (GRA) (показники лейкоцитарного ряду); рівні еритроцитів (RBC), гемоглобіну (HGB), гематокриту (HCT), середній об'єм еритроцитів (MCV), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH), середня концентрація гемоглобіну в еритроцитарній масі (MCHC) та неоднорідність червоних клітин (RDW) (показники еритроцитарного ряду); абсолютний вміст тромбоцитів (PLT), середній об'єм тромбоцитів (MPV), тромбокрит (PCT) та ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW) (показники тромбоцитарного ряду).

Показано, що використання сучасного обладнання з вбудованими аналізаторами [9] дозволяє автоматично і з високою точністю розраховувати гематологічні показники. Завдяки методу диференціювання та порівнянню з референтними значеннями, цей аналіз дає змогу спрогнозувати динаміку розвитку COVID-19 та імунну відповідь організму на вірус SARS-CoV-2. Показано, що прогнозування перебігу COVID-19, згідно з медичними протоколами, вимагає

врахування того, що навіть за однакового діагнозу початкові умови лікування та імунна відповідь організму є неоднаковими.

У дисертаційній роботі вперше виділено різні типи імунної відповіді на основі узагальнених гематологічних показників: «типова імунна відповідь» – характеризується ймовірністю розвитку лейкоцитозу, лімфопенії, моноцитозу, нейтрофільозу та мікроцитозу; «перша атипова імунна відповідь» – включає ризик лейкопенії, нейтропенії, тромбоцитопенії та мікроцитозу; «друга атипова імунна відповідь» – асоційована з мікроцитозом; «третя атипова імунна відповідь» – передбачає розвиток лімфопенії, моноцитопенії, нейтрофільозу та мікроцитозу. Узагальнено, що для передбачення можливих ускладнень перебігу COVID-19 необхідне врахування цих специфічних гематологічних та імунологічних особливостей, особливо для пацієнтів, що входять до «груп ризику».

У дисертаційному дослідженні вперше встановлено, що використання гематологічних гістограм (для лейкоцитів, еритроцитів та тромбоцитів) є цінним інструментом, що дозволяє не лише аналізувати результати, але й візуалізувати динаміку показників крові, допомагаючи прогнозувати перебіг COVID-19 та відновлення організму [3; 4; 8; 12].

Аналіз динаміки цих показників виявив чотири основні моделі імунної відповіді при COVID-19, кожна з яких має специфічні гематологічні та імунологічні особливості:

- «типова імунна відповідь»: характеризується ймовірністю лейкоцитозу, лімфопенії, моноцитозу, нейтрофільозу та мікроцитозу; в імунній відповіді домінує вроджений захист на всіх етапах, де гранулоцити (GRA) і моноцити (MON) активно знищують вірус SARS-CoV-2; адаптивна імунна відповідь є мінімальною, про що свідчить низький рівень лімфоцитів;

- «перша атипова імунна відповідь»: на ранніх етапах можливий розвиток лейкопенії, нейтропенії та тромбоцитопенії; цей сценарій вказує на пригнічення кровотворення у кістковому мозку та слабку вроджену та адаптивну імунну відповідь; пізніше може спостерігатися посилення ролі гранулоцитів;

– «друга атипова імунна відповідь»: основна гематологічна ознака – мікроцитоз (анізоцитоз еритроцитів); на початку захворювання зростає роль гранулоцитів; під час піку хвороби спостерігається зростання адаптивної імунної відповіді завдяки активації Т- і В-лімфоцитів, які формують імунну пам'ять;

– «третьа атипова імунна відповідь»: може супроводжуватися мікроцитозом (що може вказувати на залізодефіцитну анемію); імунна відповідь на SARS-CoV-2 є слабкою як за вродженим, так і за адаптивним механізмом; на перших етапах домінує перша лінія захисту – нейтрофільний гранулоцит.

У дисертаційному дослідженні вперше підтверджено, що специфічні біохімічні та фізіологічні зміни у клініко-лабораторних показниках крові на різних етапах COVID-19, що корелюють із виділеними типами імунної відповіді [1; 5; 11; 14]:

– для «типової імунної відповіді»: сприятливі умови для агрегації тромбоцитів; мікроцитоз та анізоцитоз еритроцитів, що може бути причиною утворення мікротромбів; рівень СРБ значно підвищений на всіх етапах, крім одужання; підтверджено дегідратацію організму та наявність пневмонії у більшості пацієнтів;

– для «першої атипової імунної відповіді»: тромбоцитопенія та висока ймовірність утворення великих, щільних згустків через неоднорідність тромбоцитів; збільшення АЧТЧ, ПТЧ та фібриногену при зниженні лейкоцитів; висока ймовірність ускладнень з боку печінки (одночасне збільшення АЛТ, АСТ, СРБ та білірубину); рівень ЛДГ перевищує норму, що може бути одним із підтверджень наявності пневмонії; мінімальна адаптивна імунна відповідь;

– для «другої атипової імунної відповіді»: підвищення рівня фібрину, фібриногену та наближення до В/М норм показників АЧТЧ, ВПК, що вказує на високу ймовірність синдрому «згусток-розчин»; наявність мікроцитозу (гемоглобін менше або близько до норми); різке збільшення АСТ та АЛТ під час піку хвороби може свідчити про пошкодження серцевого м'яза; підтверджено дегідратацію та високу ймовірність брадикардії; пневмонія відсутня;

– для «третьої атипової імунної відповіді»: на ранніх етапах спостерігається активація системи згортання крові та її дисбаланс (одночасне підвищення фібрину, фібриногену та збільшення АЧР); збільшення рівня АСТ на всіх етапах може

вказувати на пошкодження клітин серця (зокрема, на запалення серцевого м'яза); зменшення рівня альбуміну та синтезу білка може супроводжувати діарею та блювання; різке збільшення СРБ на початку хвороби вказує на високий ризик пневмонії та тромбоемболії без своєчасного лікування.

У дисертаційному дослідженні продемонстровано, що результати трьох типів досліджень – ЕКГ, гематологічного та біохімічного – не суперечать, а взаємно підтверджують висновки щодо специфічної імунної відповіді організму на вірус SARS-CoV-2:

– для «типової імунної відповіді»: на етапі розвитку захворювання виявлено ознаки синусової брадикардії, помірної аритмії, дифузної ішемії міокарда та помірного порушення провідності (ЕКГ-зміни); на піку захворювання спостерігається регулярний синусовий ритм та нормальне положення ЕОС, що узгоджується з біохімічними даними, що мінімізує ризик порушень серцевого ритму.

Отримані результати мають теоретичне значення і впроваджені в навчальний процес при викладанні навчальних курсів «Біохімія», «Мікробіологія з основами вірусології», «Радіобіологія з основами імунології» у Ніжинському державному університеті імені Миколи Гоголя; «Валеологія та основи медичних знань», «Вірусологія», «Імунологія» у Національному університеті «Чернігівський колегіум» імені Т.Г. Шевченка у період 2023-2025 н.р.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ДО РОЗДІЛУ 5

1. Гайова Л. В., Іваницька Ю. А. Зміни біохімічних показників крові під впливом COVID-19 у пацієнтів з нетиповою відповіддю. *Наукові записки. Біологічні науки (Ніжинський державний університет імені М. Гоголя)*. 2025. № 1(25). С. 43 – 51. DOI:<https://doi.org/10.31654/2786-8478-2025-BN-1-43-51>
2. Іваницька Ю. А. Аналіз сучасних напрямків досліджень впливу COVID-19 на серцево-судинну систему людини. Молодь і сучасні тренди наукової думки : зб. тез доп. Всеукр. мультидисциплінар. науково-практ. інтернет-конф., м. Ніжин, 01 берез. 2023 р. Ніжин, 2023. С. 9 – 13.
3. Іваницька Ю. А. Використання методу лейкоцитарних гістограм для аналізу гематологічних показників крові людини при COVID-19. *Наукові записки. Біологічні науки (Ніжинський державний університет імені М. Гоголя)*. 2024. № 1– 2. С. 42 – 51. DOI:<https://doi.org/10.31654/2786-8478-2024-BN-1-2-42-51>
4. Іваницька Ю. А. Значення коагулограм для дослідження гемостазу в осіб, хворих на COVID-19 середнього ступеня тяжкості. *Актуальні питання біології та медицини* : зб. наук. праць. XX Всеукр. наук. конф., м. Лубни 24 трав. 2024 р. Лубни, 2024. С. 81 – 87.
5. Іваницька Ю. А. Динаміка біохімічних показників стану крові хворих на COVID-19 умовної «першої групи ризику». *Крок у науку: дослідження у галузі природничо-математичних дисциплін та методик їх навчання* : зб. тез доп. Всеукр. науково-практ. конф., м. Чернігів, 20 лист. 2024 р. Чернігів, 2024. С. 47 – 48.
6. Іваницька Ю. А. Дослідження стану крові людини після дії коронавірусної інфекції COVID-19. *Біологія та екологія*. 2024. № 10(1). С. 119–124. DOI:<https://doi.org/10.33989/2024.10.1.306049>
7. Іваницька Ю. А. Комплексний аналіз гематологічних показників хворих на COVID-19. *Biota. Human. Technology*. 2024. № 2. С. 125 – 134. DOI:<https://doi.org/10.58407/bht.2.24>
8. Іваницька Ю. А. 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 01 берез. 2024 р. Ніжин, 2024. С. 26–30.

9. Іваницька Ю. А. Особливості застосування автоматичного аналізатору BC-6000 MINDRAY у гематологічних дослідженнях. *Current trends in the development of science, education and society: International scient.-pract. conf.*, м. Тампере, 20 вер. 2023 р. Тампере, 2023. С. 48 – 51.

10. Іваницька Ю. А. Показники функціональної активності кардіореспіраторної системи студентів медичного коледжа після їх хвороби на COVID-19. Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології : матеріали VI Міжнар. наук. конф., м. Дніпро, 6 – 7 жовт. 2022 р. Дніпро, 2022. С. 129 – 130.

11. Іваницька Ю. А. Фізіологічні особливості функціонального стану серця людини при COVID-19. *Актуальні питання біології та медицини* : зб. наук. праць XVIII Всеукр. наук. конф., м. Лубни, 02 черв. 2023 р, Лубни, 2023. С. 18 – 24.

12. Іваницька Ю., Гайдай Д. Метод тромбоцитарних гістограм в аналізі крові осіб, які перехворіли на COVID-19. *Актуальні питання біологічної науки: збірник статей*. X Міжнар. заоч. наук.-практ., м. Ніжин 17 квіт. 2024 р. Ніжин, 2024. С. 102 – 107.

13. Іваницька Ю. А., Кучменко О. Б. Біологічні маркери стану крові після дії на організм людини коронавірусної інфекції COVID-19. *Крок у науку: дослідження у галузі природничо-математичних дисциплін та методик їх навчання*: зб. тез доп. Всеукр. наук.-практ. конф., м. Чернігів, 07 груд. 2023 р. Чернігів, 2023. С. 34.

14. Іваницька Ю. А., Кучменко О. Б. Біохімічні показники крові людини як маркери динаміки протікання в організмі вірусної інфекції COVID-19. *Актуальні питання біологічної науки: збірник статей*. IX Міжнар. заоч. наук.-практ. конф., м. Ніжин, 12 квіт. 2023 р. Ніжин, 2023. С. 93 – 100.

ВИСНОВКИ

1. На основі аналізу одержаних результатів досліджено, що динаміка змін гематологічних показників крові (лейкоцитарних, еритроцитарних і тромбоцитарних) у пацієнтів з COVID-19 на різних етапах захворювання дозволяє: на різних етапах захворювання відображати зміни у набутій та вродженій ланках імунної системи під час дії вірусу SARS-CoV-2; визначати прогноз і перебіг хвороби, оскільки імунна відповідь за COVID-19 є індивідуальною; класифікувати імунну відповідь на «типову» (характерну для активного вродженого імунітету та високого ризику тромбоутворення) та «атипову» (вказує на слабку імунну відповідь, відсутність захисту гранулоцитами, а також розвитком мікроцитозу та тромбоцитопенії); виявляти позитивну динаміку, характерну для «типової» та «третьої атипової» відповідей, яка може бути пов'язана з ефективним подоланням гострої фази, та негативну динаміку, характерну для «першої» та «другої атипової» відповідей, яка може бути пов'язана з прогресуванням ускладнень, оскільки слабка імунна відповідь може призводити до утворення мікротромбів та посилення запалення.

2. Виявлено, що динаміка змін біохімічних показників крові у пацієнтів з COVID-19 на різних етапах захворювання може відображати ступінь запалення та ураження органів – для «типової» та «другої атипової» імунних відповідей характерний високий ризик тромбоутворення, запалення та ураження органів (серця, печінки, нирок). При комплексному аналізі біохімічних, гематологічних та ЕКГ-показників прогноз і перебіг захворювання залежать від індивідуальної імунної відповіді. Продемонстровано, що зміна біохімічних показників є ключовим компонентом для оцінки загальної динаміки захворювання у пацієнтів з COVID-19 та прогнозування можливих ризиків.

3. Обґрунтовано два види динаміки змін функціонального стану серця у пацієнтів з COVID-19 на різних етапах захворювання:

- пацієнти з «типовою» та «третьою атиповою» імунною відповіддю демонстрували покращення стану, початкові порушення серцевого ритму та ураження міокарда (аритмія, ішемія) зникали або зменшувалися до піку хвороби, що

свідчило про успішне одужання та відновлення серцевої діяльності (позитивна динаміка);

- пацієнти з «першою» та «другою атиповою» імунною відповіддю були схильні до прогресування ускладнень, їхня слабка або нетипова імунна відповідь призводила до посилення запалення та утворення мікротромбів, що може призводити до пошкодження серцевого м'язу, що проявлялося на ЕКГ у вигляді брадикардії (негативна динаміка).

4. Проаналізовано, що взаємозв'язок результатів гематологічних, біохімічних та ЕКГ досліджень у пацієнтів з COVID-19: створює ґрунтовну теоретичну базу для ранньої діагностики та прогнозування перебігу COVID-19 з урахуванням динаміки ураження серця та змін у крові; відображає індивідуальну імунну відповідь як прогностичний фактор, що бере за основу комплексний аналіз усіх трьох груп показників та дозволяє виявити, що вона визначає прогноз і перебіг захворювання; дозволяє здійснити умовну класифікацію на основі змін у гематологічних та біохімічних показниках («типова» та «атипова» імунні відповіді); забезпечує поєднання показників для оцінки динаміки та ризиків: зміна гематологічних (LYM, PLT) та біохімічних (СРБ, фібриноген) показників, що вказують на запалення, тромбоутворення та ураження органів, тісно корелює зі змінами на ЕКГ, які відображають функціональний стан серця (ризик ускладнень); у пацієнтів зі слабкою або нетиповою імунною відповіддю («перша» та «друга атипова») зміни гематологічних та біохімічних показників можуть супроводжуватися пошкодженням серцевого м'язу, що фіксувалося на ЕКГ як брадикардія зі схильністю до прогресування (негативний взаємозв'язок); у пацієнтів із сприятливою динамікою («типова» та «третя атипова») початкові порушення на ЕКГ (аритмія, ішемія) зникали або зменшувалися до піку хвороби паралельно з нормалізацією гематологічних та біохімічних показників, що свідчило про ефективне подолання гострої фази (позитивний взаємозв'язок).

Визначено на основі одержаних результатів дослідження такі перспективи подальших розвідок: поглиблене вивчення індивідуальних імунних відповідей хворих на COVID-19 – дослідження генетичних маркерів та молекулярних

механізмів, які лежать в основі виділених «типової» та «атипових» імунних відповідей для розробки більш точних прогностичних моделей; розширення панелі біомаркерів – використання під час аналізу нових, більш специфічних біомаркерів запалення, коагуляції та ураження міокарда (високочутливого тропоніну, D-димеру, прозапальних цитокінів тощо), щоб точніше відобразити ступінь ураження органів та ризик тромбоутворення при кожному типі імунної відповіді; клінічна валідація та практичне застосування – створення та валідація простого, але ефективного комплексного прогнозування на основі динаміки гематологічних, біохімічних та ЕКГ-показників для раннього виявлення пацієнтів із високим ризиком ускладнень (особливо з «першою» та «другою атиповою» відповідями); дослідження різних типів імунної відповіді («типової», «атипової»), що можуть впливати на ефективність різних терапевтичних підходів (антикоагулянтної, протизапальної терапії) для подальшої розробки персоналізованих протоколів лікування COVID-19.

ДОДАТКИ

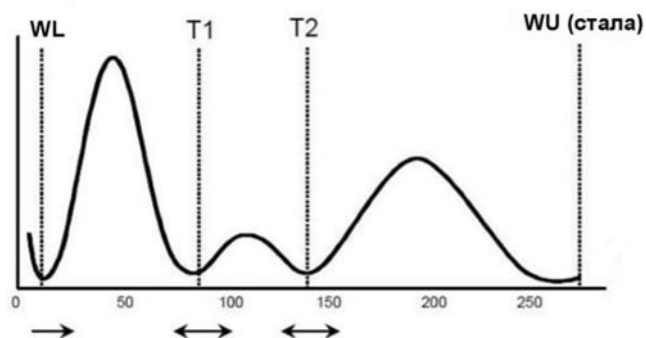
ДОДАТОК А
ДОДАТОК А.1

Рис.2.1. Діапазони значень для лейкоцитарної гістограми. Джерело: <https://ppt-online.org/336574>

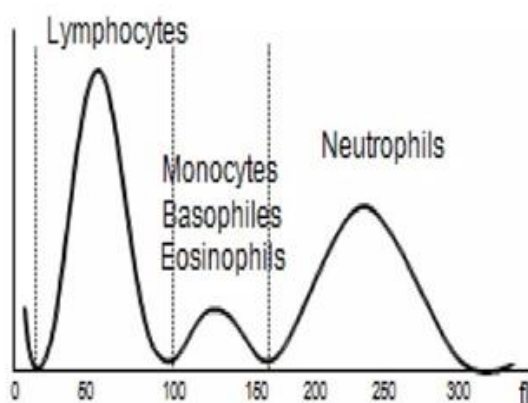


Рис.2.2. Розподіл клітин крові у відповідності до діапазонів значень. Джерело: <http://surl.li/ubnwf>

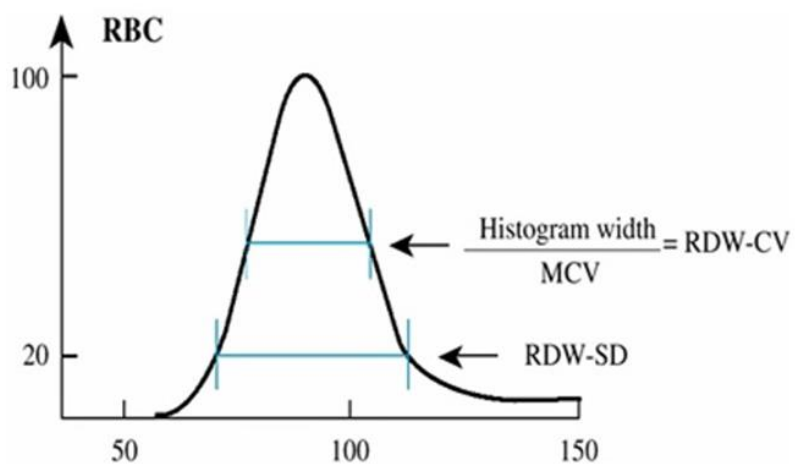


Рис.2.3. Гістограма розподілу кількості еритроцитів RBC

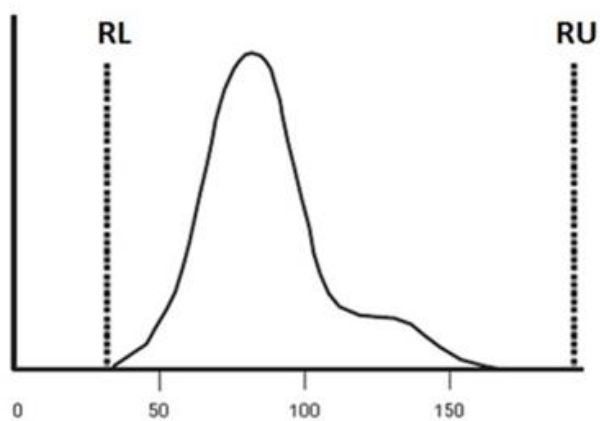


Рис.2.4. Положення дискримінаторів на еритроцитарній гістограмі

ДОДАТОК А.3

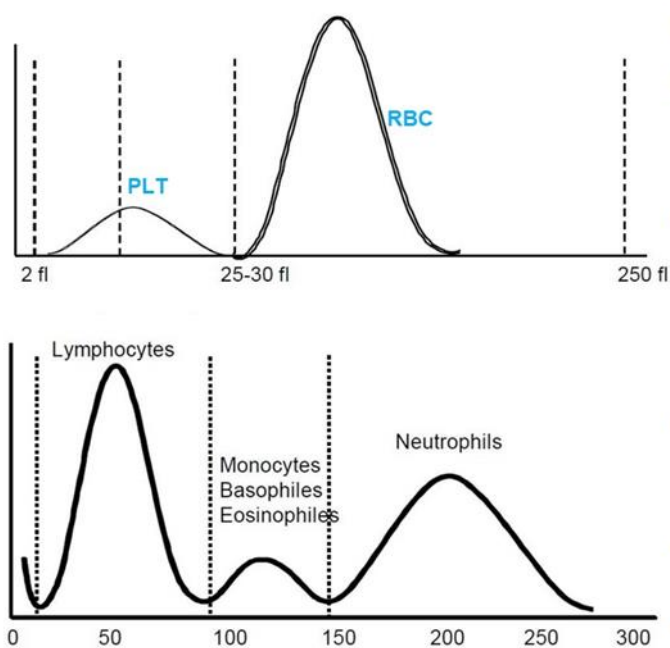


Рис.2.5. Розподіл імпульсів для клітин крові на гістограмі

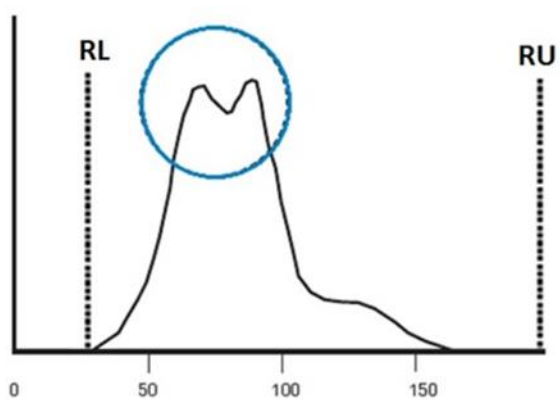


Рис.2.6. Приклад мультиплетності піку еритроцитарної гістограми

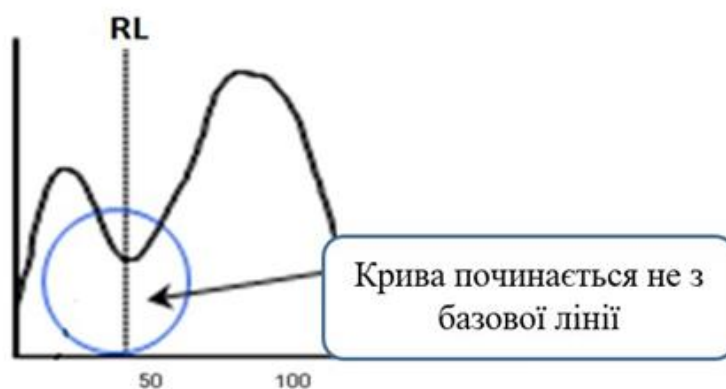


Рис.2.7. Відхилення від норми в еритроцитарній гістограмі

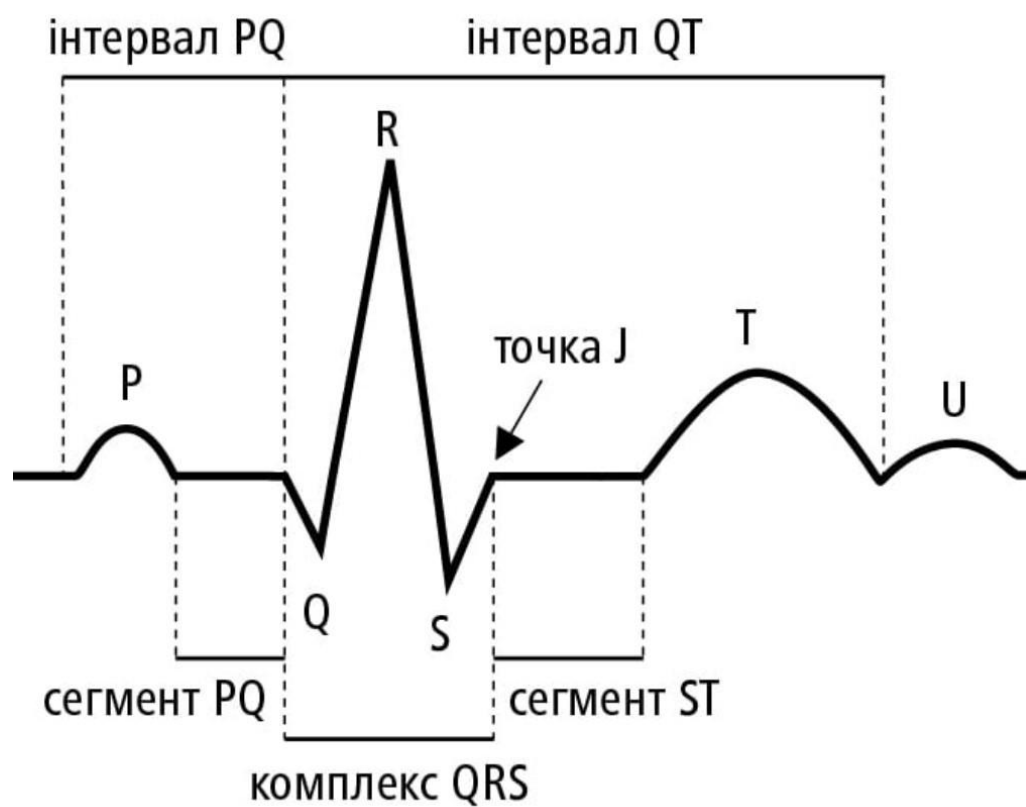


Рис.2.8. Інтервали, комплекси та сегменти ЕКГ

ДОДАТОК Б

ДОДАТОК Б.1

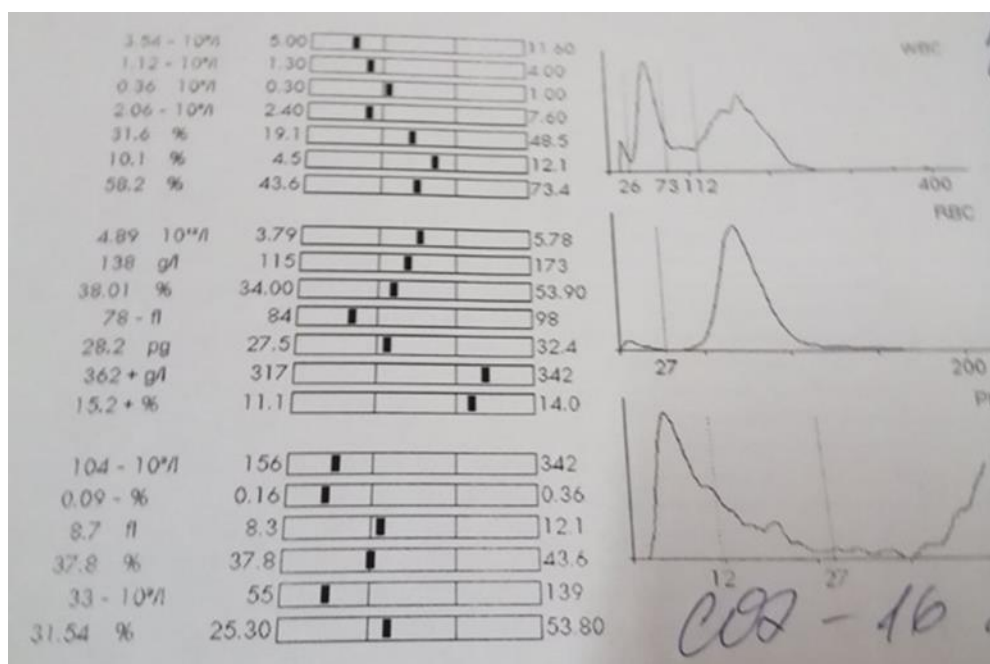


Рис.3.3. Гематологічні показники пацієнта №3 (члена ДГ) на першому етапі захворювання

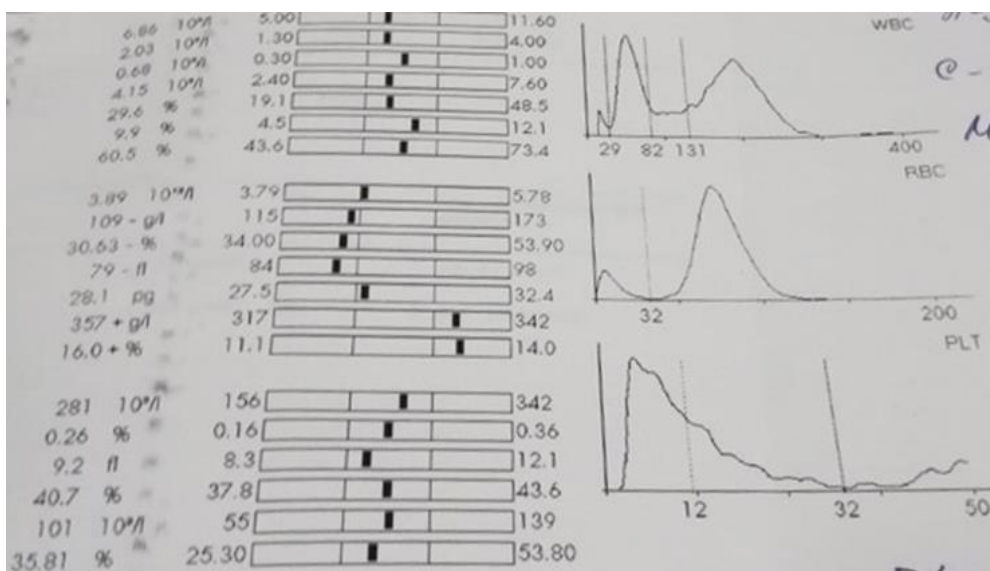


Рис.3.4. Гематологічні показники пацієнта №4 (члена ДГ) на першому етапі захворювання

ДОДАТОК Б.2

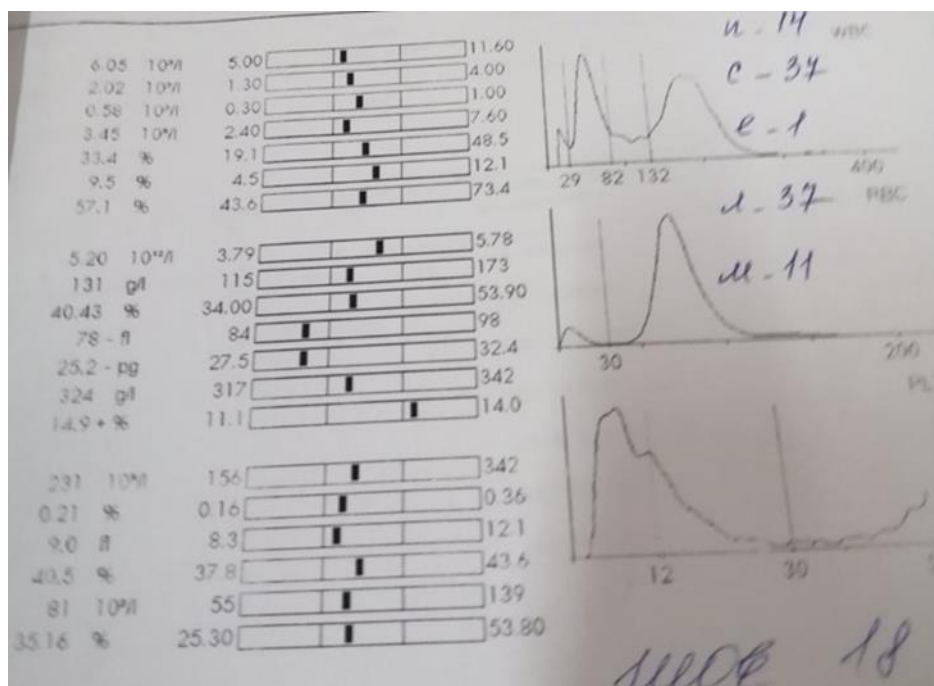


Рис.3.5. Гематологічні показники пацієнта №5 (члена ДГ) на першому етапі захворювання

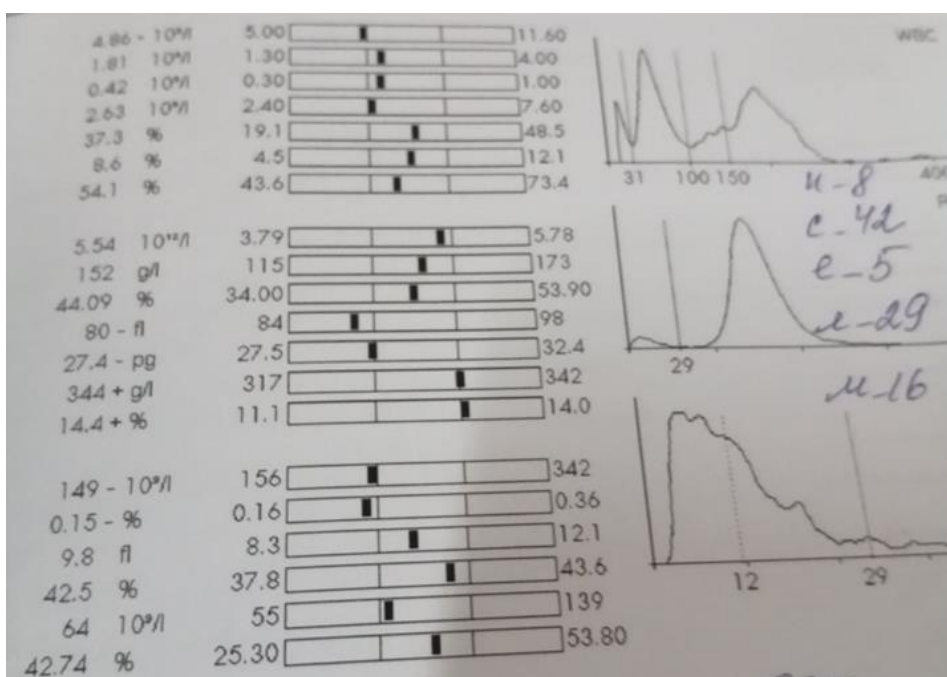


Рис.3.6. Гематологічні показники пацієнта №6 (члена ДГ) на першому етапі захворювання

ДОДАТОК Б.3

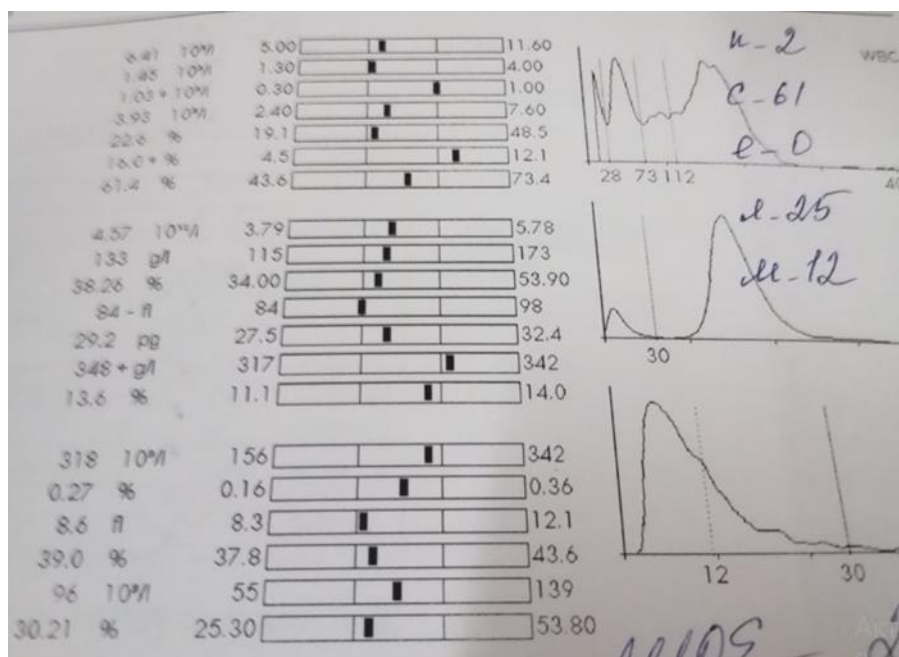


Рис.3.7. Гематологічні показники пацієнта №7 (члена ДГ) на першому етапі захворювання

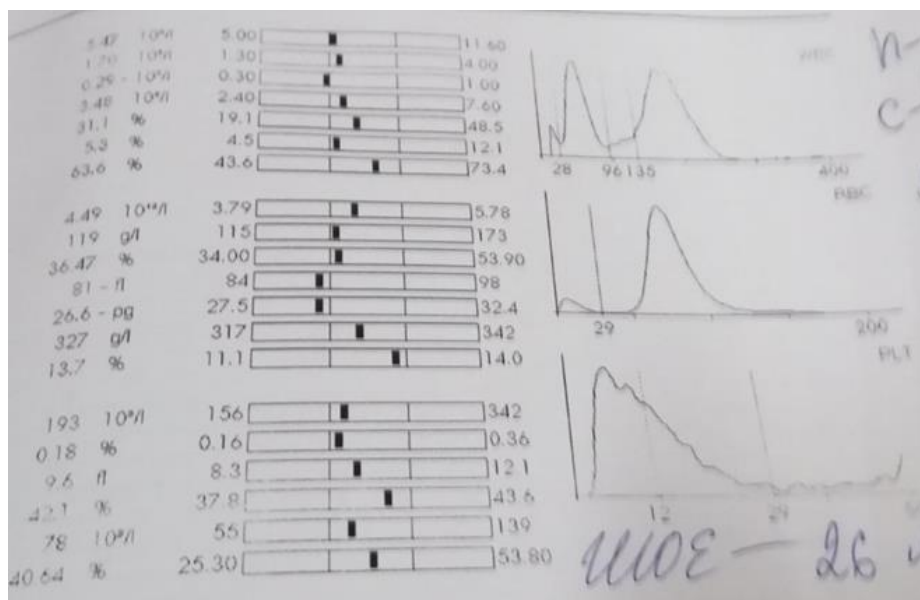


Рис.3.8. Гематологічні показники пацієнта №8 (члена ДГ) на першому етапі захворювання

ДОДАТОК Б.4

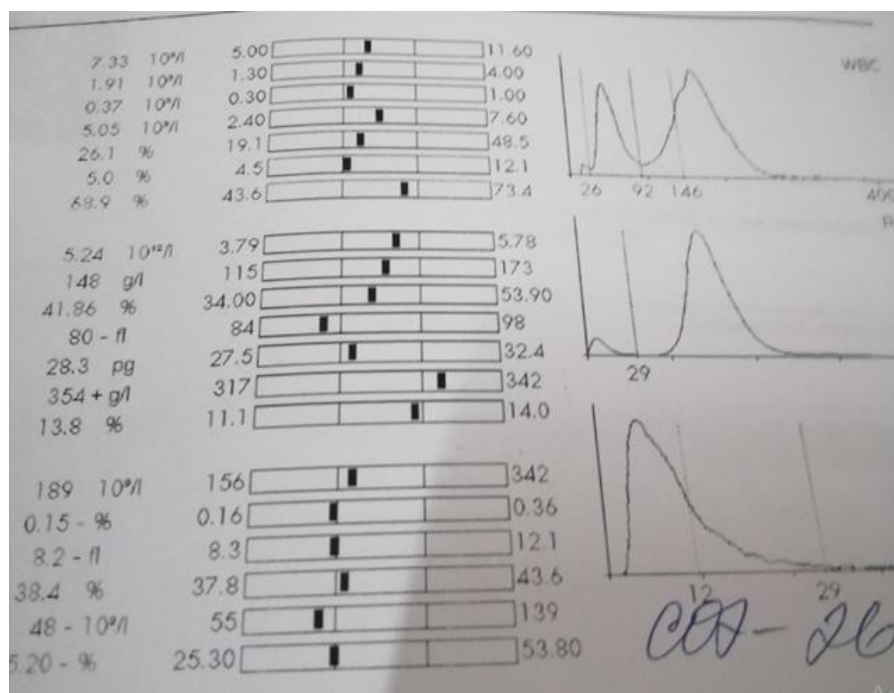


Рис.3.9. Гематологічні показники пацієнта №9 (члена ДГ) на першому етапі захворювання

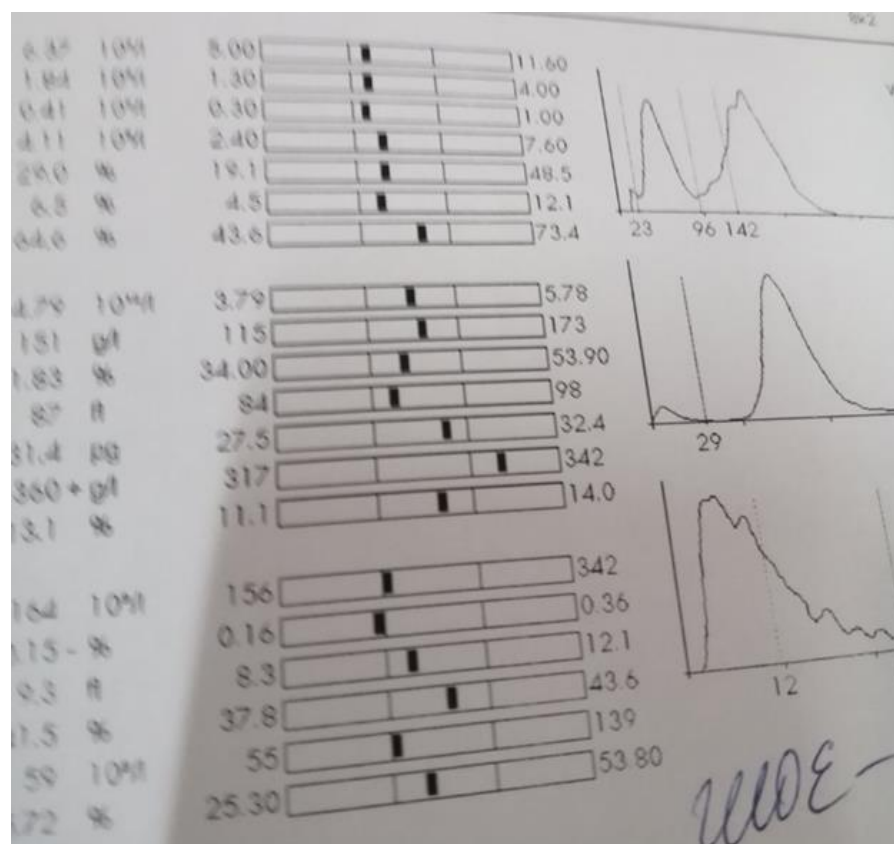


Рис.3.10. Гематологічні показники пацієнта №10 (члена ДГ) на першому етапі захворювання

ДОДАТОК Б.5

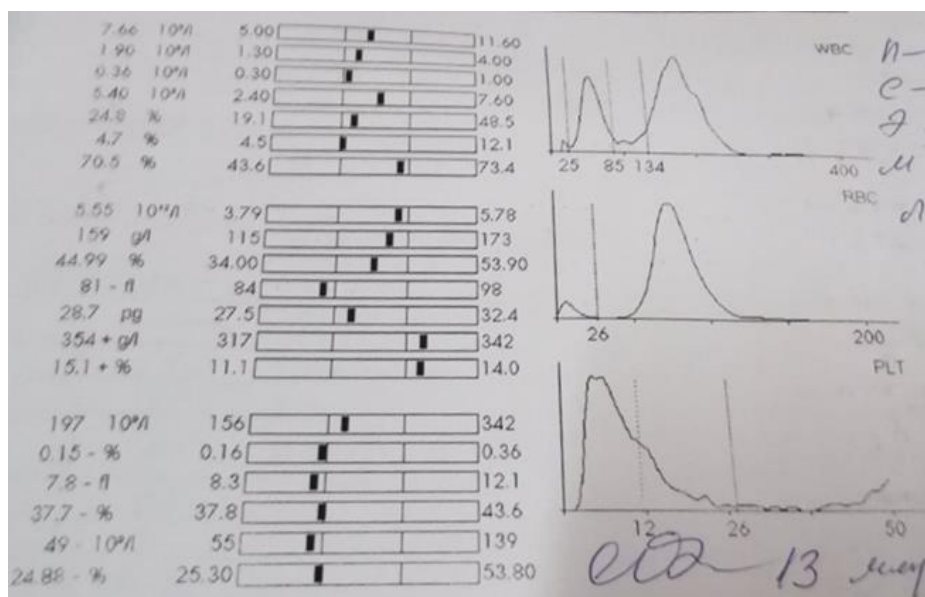


Рис.3.11. Гематологічні показники пацієнта №11 (члена ДГ) на першому етапі захворювання

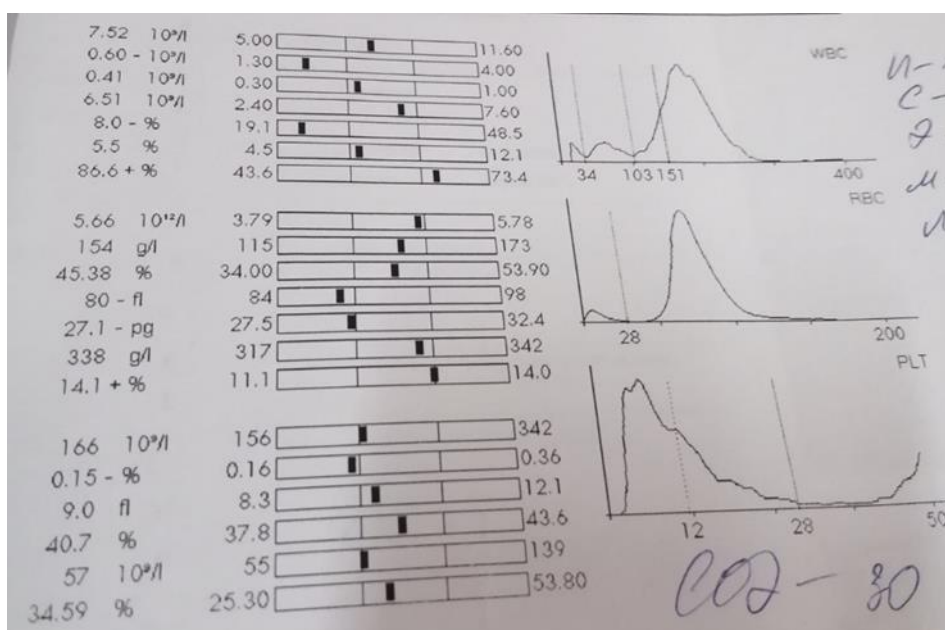


Рис.3.12. Гематологічні показники пацієнта №12 (члена ДГ) на першому етапі захворювання

ДОДАТОК Б.7

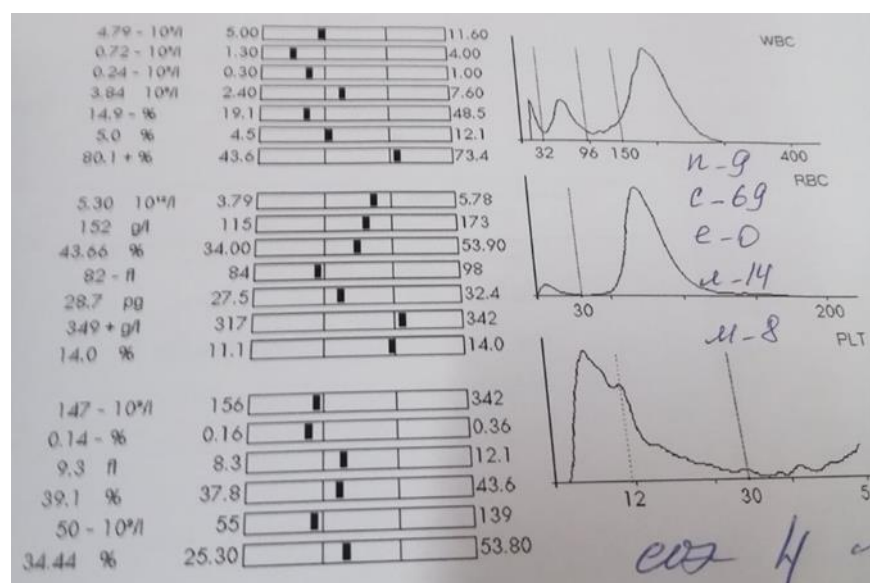


Рис.3.15. Гематологічні показники пацієнта №15 (члена ДГ) на першому етапі захворювання

ДОДАТОК Б.8

Таблиця 3.4

Гематологічні показники крові пацієнтів з COVID-19

Показник крові/одиниці вимірювання	«Типова імунна відповідь»	«Перша атипова імунна відповідь»	«Друга атипова імунна відповідь»	«Третя атипова імунна відповідь»	Референтні значення
WBC, $10^9 / л$	(13,02 ± 0,78) ЗБ (лейкоцитоз)	(5,15 ± 0,41) ЗМ або Н/М (лейкопенія)	(7,44 ± 0,45) Н	(6,07 ± 0,49) Н/М або Н	(5,00-11,60)
LYM, $10^9 / л$	(0,98 ± 0,06) ЗМ або Н/М (лімфопенія)	(1,74 ± 0,14) Н/М або Н	(1,78 ± 0,14) Н	(1,01 ± 0,08) ЗМ або Н/М (лімфопенія)	(1,30-4,00)
MON, $10^9 / л$	(1,52 ± 0,01) Н або ЗБ (моноцитоз)	(0,51 ± 0,04) Н/М або Н	(0,49 ± 0,03) Н	(0,24 ± 0,02) ЗМ (моноцитопенія)	(0,30-1,00)
GRA, $10^9 / л$	(12,56 ± 1,01) ЗБ (нейтрофіліоз)	(3,07 ± 0,28) Н/М або Н (нейтропенія)	(4,19 ± 0,33) Н	(7,53 ± 0,53) Н або В/М (нейтрофіліоз)	(2,40-7,60)
RBC, $10^{12} / л$	(5,12 ± 0,35) Н	(4,18 ± 0,39) Н/М або Н	(4,92 ± 0,25) Н	(4,94 ± 0,39) Н	(3,79 – 5,78)
HGB, г/л	(147,10 ± 11,77) Н	(119,50 ± 8,36) Н/М або Н	(120,75 ± 9,66) Н/М	(144,67 ± 13,02) Н	(115,00 – 173,00)
HCT, %	(39,71 ± 3,57) Н	(38,29 ± 2,68) Н/М або Н	(39,28 ± 2,75) Н/М або Н	(42,44 ± 3,39) Н	(34,00 – 53,90)
MCV, фл	(76,24 ± 6,86) ЗМ або Н/М анізоцитоз (мікроцитоз)	(78,75 ± 5,51) ЗМ анізоцитоз (мікроцитоз)	(83,40 ± 6,67) Н/М анізоцитоз (мікроцитоз)	(86,00 ± 6,02) Н/М або Н анізоцитоз (мікроцитоз)	(84,00-98,00)
MCH, пг	(28,12 ± 1,96) ЗМ або Н/М	(27,23 ± 2,18) ЗМ або Н/М	(28,84 ± 2,59) Н/М	(29,36 ± 2,06) Н	(27,50-32,40)
MCHC, г/л	(368,21 ± 29,46) В/М або ЗБ	(346,75 ± 17,34) Н, В/М або ЗБ	(347,25 ± 24,31) Н, В/М або ЗБ	(342,33 ± 27,39) В/М або ЗБ	(317,00 – 342,00)
RDW,%	(16,21 ± 0,81) В/М або ЗБ	(15,13 ± 1,21) В/М або ЗБ	(13,86 ± 1,11) Н або В/М	(14,17 ± 0,85) В/М	(11,10 – 14,00)
PLT, $10^9 / л$	(292,18 ± 26,29) Н	(131,25 ± 10,50) ЗМ, Н/М або Н (тромбоцитопенія)	(212,2 ± 19,09) Н/М або Н	(159,25 ± 12,74) Н/М або Н	(156 – 342)
PCT, %	(0,22 ± 0,01) Н	(0,10 ± 0,01) ЗМ, Н/М або Н	(0,18 ± 0,02) Н/М або Н	(0,18 ± 0,01) Н/М або Н	(0,16 – 0,36)

MPV, фл	(8,05 ± 0,58) 3M або H/M	(9,18 ± 0,73) H/M або H	(8,93 ± 0,54) H/M або H	(8,51 ± 0,51) H/M або H	(8,30 – 12,10)
P-LCR, %	(36,20 ± 3,26) 3M або H	(40,63 ± 2,84) H/M або H	(40,25 ± 2,82) H/M або H	(38,90 ± 2,72) H/M або H	(37,80 – 43,60)
P-LCC, 10 ⁹ / л	(58,12 ± 4,65) H/M або H	(32,18 ± 2,25) 3M або H/M	(70,25 ± 5,62) H/M або H	(58,33 ± 4,67) H/M або H	(55,00 – 139,00)
PDW, %	(21,28 ± 1,70) 3M або H	(36,34 ± 3,27) H	(32,19 ± 2,56) H/M або H	(28,25 ± 2,26) H/M або H	(25,30 – 53,80)

ДОДАТОК Б.9

Таблиця 3.5

Ключові біохімічні та фізіологічні механізми «типової» та «атипової» імунної відповіді на початку захворювання на COVID-19

Умовна назва імунної відповіді на дію вірусу SARS-CoV-2	Ключові біохімічні та фізіологічні механізми імунної відповіді на початку захворювання на COVID-19
«типова імунна відповідь»	Загибель лімфоцитів – мішеней вірусу; збільшення кількості нейтрофілів за рахунок мобілізації кістковомозкового резерву під впливом запальних цитокінів – нейтрофільний лейкоцитоз , спричинений переважно мобілізацією пристінкового пулу нейтрофілів у циркуляцію крові та кістковомозкового резерву нейтрофілів; збільшення захисту імунних клітин – підвищення рівня моноцитів; анізоцитоз еритроцитів та порушення їх здатності до деформації, пов'язане із відповідними морфологічними змінами.
«перша атипова імунна відповідь»	Відсутність активної протидії або блокування вірусу SARS-CoV-2; поява ризику виникнення нейтропенії як результату тимчасового пригнічення роботи кісткового мозку; підвищення ймовірності проникнення вірусу до еритроцитів, порушення їх функцій, внутрішньосудинного гемолізу або прискореного виведення еритроцитів із кровотоку; підвищення ймовірності появи та розвитку тромбоцитопенії, анізоцитозу тромбоцитів або їх агрегації з подальшим утворенням мікротромбів .
«друга атипова імунна відповідь»	Антиблокування вірусу SARS-CoV-2 та відсутність достатньої протидії організму – «подвійний вільний доступ» до системи кровотворення, що обумовлено однаковою концентрацією лімфоцитів, нейтрофілів та пригніченням функцій моноцитів як частини фагоцитарної системи; виникнення аномального гемопоетичного мікрооточення, що може спричиняти різні види анемії та кисневого голодування всіх органів; зміни в гомеостазі заліза, які викликають порушення еритропоезу та морфології еритроцитів; підвищення ймовірності агрегації тромбоцитів з подальшим виникненням мікротромбів .
«третя атипова імунна відповідь»	Відсутність активної протидії вірусу SARS-CoV-2 при зменшенні кількості лімфоцитів (LYM); моноцитопенія – послаблення здатності розпізнавати, обробляти та презентувати антигени Т-клітинам, а також виробляти цитокіни, що регулюють імунну відповідь; збільшення кількості нейтрофілів за рахунок мобілізації кістковомозкового резерву; імовірність залізодефіцитної анемії, що спричинена порушенням синтезу гема внаслідок дефіциту заліза в організмі.

ДОДАТОК В

ДОДАТОК В.1

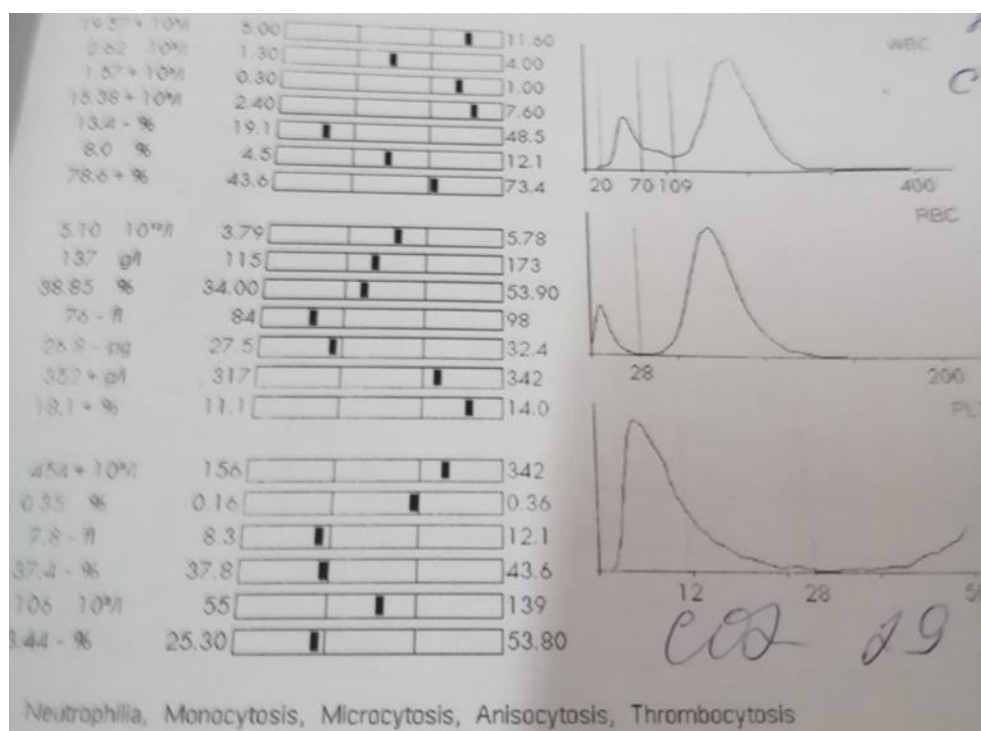


Рис.3.16. Гематологічні показники пацієнта №1 (члена ДГ) на другому етапі захворювання

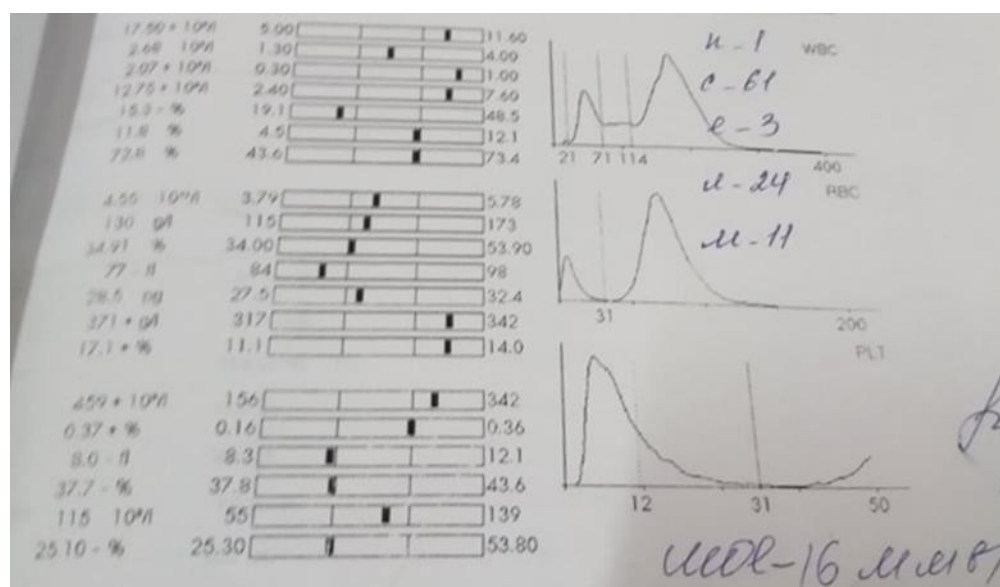


Рис.3.17. Гематологічні показники пацієнта №1 (члена ДГ) на третьому етапі захворювання

ДОДАТОК В.2

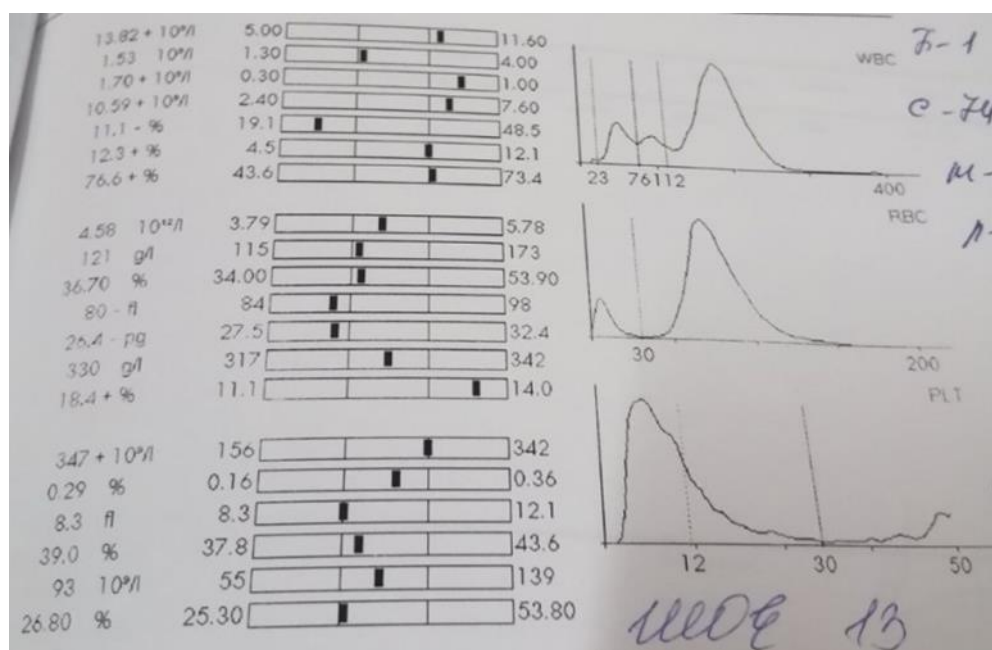


Рис.3.18. Гематологічні показники пацієнта №1 (члена ДГ) на четвертому етапі захворювання

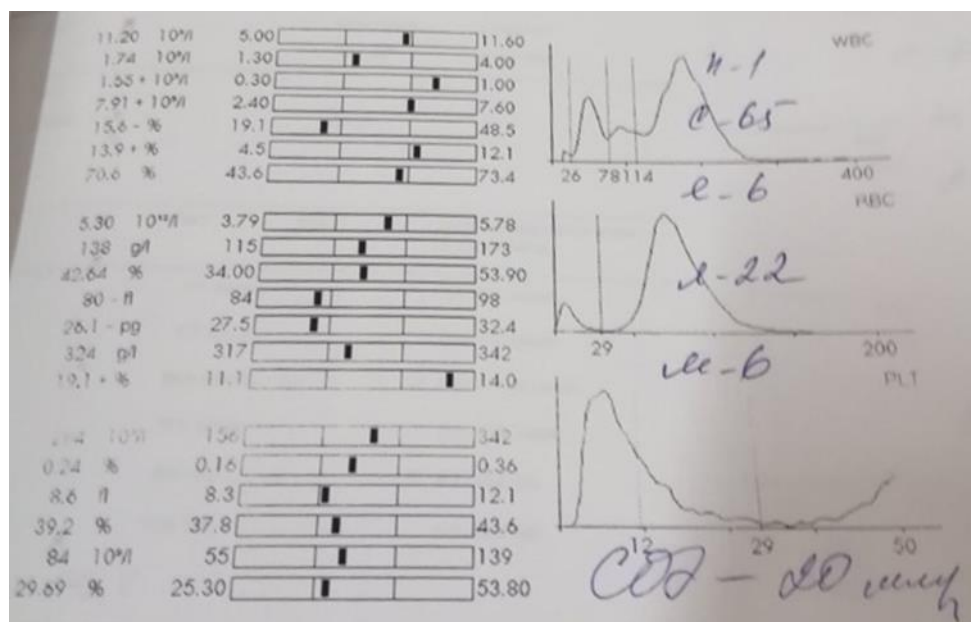


Рис.3.19. Гематологічні показники пацієнта №1 (члена ДГ) на п'ятому етапі захворювання

ДОДАТОК Г

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Іваницька Ю. А. Дослідження стану крові людини після дії коронавірусної інфекції COVID-19. Біологія та екологія. 2024. № 10(1). С. 119–124.

DOI:<https://doi.org/10.33989/2024.10.1.306049>

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

DOI:<https://doi.org/10.58407/bht.2.24>

3. Іваницька Ю. А. Використання методу лейкоцитарних гістограм для аналізу гематологічних показників крові людини при COVID-19. Наукові записки. Біологічні науки (Ніжинський державний університет імені М. Гоголя). 2024. № 1–2. С. 42 – 51.

DOI:<https://doi.org/10.31654/2786-8478-2024-BN-1-2-42-51>

4. Гайова Л. В., Іваницька Ю. А. Зміни біохімічних показників крові під впливом COVID-19 у пацієнтів з нетиповою відповіддю. Наукові записки. Біологічні науки (Ніжинський державний університет імені М. Гоголя). 2025. № 1(25). С. 43 – 51.

DOI:<https://doi.org/10.31654/2786-8478-2025-BN-1-43-51>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Іваницька Ю. А. Показники функціональної активності кардіореспіраторної системи студентів медичного коледжа після їх хвороби на COVID-19. Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології : матеріали VI Міжнар. наук. конф., м. Дніпро, 6 – 7 жовт. 2022 р. Дніпро, 2022. С. 129 – 130.

6. Іваницька Ю.А. Особливості застосування автоматичного аналізатору BC-6000 MINDRAY у гематологічних дослідженнях. Current trends in the development of science, education and society: International scient.-pract. conf., м. Тампере, 20 вер. 2023 р. Тампере, 2023. С. 48 – 51.

7. Іваницька Ю. А. Аналіз сучасних напрямків досліджень впливу COVID-19 на серцево-судинну систему людини. Молодь і сучасні тренди наукової думки : зб. тез

доп. Всеукр. мультидисциплінар. науково-практ. інтернет-конф., м. Ніжин, 01 берез. 2023 р. Ніжин, 2023. С. 9 – 13.

8. Іваницька Ю.А. Фізіологічні особливості функціонального стану серця людини при COVID-19. Актуальні питання біології та медицини : зб. наук. праць XVIII Всеукр. наук. конф., м. Лубни, 02 черв. 2023 р, Лубни, 2023. С. 18 – 24.

9. Іваницька Ю.А., Кучменко О.Б. Біологічні маркери стану крові після дії на організм людини коронавірусної інфекції COVID-19. Крок у науку: дослідження у галузі природничо-математичних дисциплін та методик їх навчання: зб. тез доп. Всеукр. наук.-практ. конф., м. Чернігів, 07 груд. 2023 р. Чернігів, 2023. С. 34.

10. Іваницька Ю. А., Кучменко О. Б. Біохімічні показники крові людини як маркери динаміки протікання в організмі вірусної інфекції COVID-19. Актуальні питання біологічної науки: збірник статей. IX Міжнар. заоч. наук.-практ. конф., м. Ніжин, 12 квіт. 2023 р. Ніжин, 2023. С. 93 – 100.

11. Іваницька Ю. А. Динаміка біохімічних показників стану крові хворих на COVID-19 умовної «першої групи ризику». Крок у науку: дослідження у галузі природничо-математичних дисциплін та методик їх навчання : зб. тез доп. Всеукр. науково-практ. конф., м.Чернігів, 20 лист. 2024 р. Чернігів, 2024. С. 47 – 48.

12. Іваницька Ю. А. Значення коагулограм для дослідження гемостазу в осіб, хворих на COVID-19 середнього ступеня тяжкості. Актуальні питання біології та медицини : зб. наук. праць. XX Всеукр. наук. конф., м. Лубни 24 трав. 2024 р. Лубни, 2024. С. 81 – 87.

13. Іваницька Ю., Гайдай Д. Метод тромбоцитарних гістограм в аналізі крові осіб, які перехворіли на COVID-19. Актуальні питання біологічної науки: збірник статей. X Міжнар. заоч. наук.-практ., м. Ніжин 17 квіт. 2024 р. Ніжин, 2024. С. 102 – 107.

14. Іваницька Ю. А. 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 01 берез. 2024 р. Ніжин, 2024. С. 26–30.

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні теоретичні і практичні результати дослідження апробовано на науково-практичних конференціях:

– міжнародних: VI Міжнародній науковій конференції «Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології» (Дніпро, 2022); Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку науки, освіти та суспільства» (Тампере, 2023); IX Міжнародній заочній науково-практичній конференції «Актуальні питання біологічної науки» (Ніжин, 2023); X Міжнародній заочній науково-практичній конференції «Актуальні питання біологічної науки» (Ніжин, 2024);

– всеукраїнських: Всеукраїнської мультидисциплінарної науково-практичної інтернет-конференції «Молодь і сучасні тренди наукової думки» (Ніжин, 2023); XVIII Всеукраїнської наукової конференції «Актуальні питання біології та медицини» (Лубни, 2023); Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю студентів, аспірантів і молодих учених «Крок у науку: дослідження у галузі природничо-математичних дисциплін та методик їх навчання» (Чернігів, 2023; Чернігів, 2024); XX Всеукраїнської наукової конференції «Актуальні питання біології та медицини» (Лубни, 2024).



Міністерство освіти і науки України
**НІЖИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
 ІМЕНІ МИКОЛИ ГОГОЛЯ**

вул. Графська, 2, м. Ніжин, Чернігівська обл., 16608
 тел.: (04631) 7-19-67, факс: (04631) 2-53-09
 e-mail: ndu@ndu.edu.ua, код ЄДРПОУ 02125668

03.11.2025р № 04/801

На № _____ від _____

Акт про впровадження в навчальний процес
 Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя
 результатів дисертаційного дослідження Іваницької Юлії Анатоліївни

Результати наукового дослідження в рамках виконання дисертаційної роботи за темою «Динаміка клініко-лабораторних показників функціонального стану серця та крові у пацієнтів з COVID-19» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія були використані під час викладання навчальних курсів «Біохімія», «Мікробіологія з основами вірусології», «Радіобіологія з основами імунології» у Ніжинському державному університеті імені Миколи Гоголя в період 2023-2025 н.р.

Використання отриманих результатів дозволяє поглибити розуміння студентами механізмів, які відображають імунну відповідь організму на дію вірусу SARS-CoV-2. Результати створюють ґрунтовну теоретичну базу для вирішення наукової задачі розширення можливостей ранньої діагностики захворювання на COVID-19, прогнозування його перебігу та можливих ризиків для організму людини з урахуванням динаміки клініко-лабораторних показників функціонального стану серця та крові у пацієнтів з COVID-19.

Ректор університету



Олександр САМОЙЛЕНКО

151000



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
«Чернігівський колегіум» імені Т.Г.Шевченка

вул. Гетьмана Полуботка, 53, м. Чернігів, 14013, Тел. 3-36-10
 E-mail chnpu @ chnpu.edu.ua Код ЄДРПОУ 02125674

09.12.2025 № 23

На № _____ від _____

Акт про впровадження в навчальний процес
Національного університету «Чернігівський колегіум»
імені Т.Г. Шевченка
результатів дисертаційного дослідження
Іваницької Юлії Анатоліївни

Результати наукового дослідження в рамках виконання дисертаційної роботи за темою «Динаміка клініко-лабораторних показників функціонального стану серця та крові у пацієнтів з COVID-19» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія були використані при викладанні освітніх компонентів «Валеологія та основи медичних знань», «Вірусологія», «Імунологія» у Національному університеті «Чернігівський колегіум» імені Т.Г. Шевченка в період 2023 - 2025 р.

Використання отриманих результатів дозволяє розширити ґрунтовну теоретичну базу для вирішення наукової задачі вивчення можливостей ранньої діагностики захворювання на COVID-19, характеристик позитивної та негативної динаміки імунної відповіді організму під впливом коронавірусної інфекції; поглибити розуміння студентами механізмів, які відображають імунну відповідь організму на дію вірусу SARS-CoV-2, оскільки знання про динаміку відповіді господаря на вірус є ключовим елементом сучасної вірусології та імуномікробіології; класифікувати індивідуальну імунну відповідь пацієнтів на COVID-19 на «типову» та «атипову», що допомагає зрозуміти, чому вірус викликає різний клінічний перебіг.

Ректор



Олег ШЕРЕМЕТ

Завідувач кафедри біології
та здоров'я людини
+380939265095

Ольга МЕХЕД