

УДК 616.98:578.834COVID-19:616.155-074-092
DOI <https://doi.org/10.32782/2306-2436.15.1.2025.322>

ЗМІНИ КЛІТИННИХ ПОКАЗНИКІВ В АНАЛІЗІ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ПРИ ІНФЕКЦІЇ COVID-19 ТА ЇХ ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ

ХАНЮКОВ О. О.¹, ПІСОЦЬКА Л. А.², ПАНИНА С. С.¹, КРОТОВА В. Ю.¹

¹ Дніпровський державний медичний університет

² Дніпровський технічний університет «Дніпровська політехніка»

Для кореспонденції: Вікторія Юріївна Кротова, канд. мед. наук, Дніпровський державний медичний університет, асистент кафедри внутрішньої медицини 3, вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49000, Україна, vika_krotova@ukr.net, +380951071646

CHANGES IN CELLULAR PARAMETERS IN PERIPHERAL BLOOD ANALYSIS DURING COVID-19 INFECTION AND THEIR PATHOGENETIC ASPECTS

For correspondence: Viktoriya Krotova, PhD, Dnipro State Medical University, Assistant Professor, Department of Internal Medicine 3, 9 V. Vernadskoho str., Dnipro, 49000, Ukraine, vika_krotova@ukr.net, +380951071646

Резюме. Актуальність. Порушення периферичної крові та механізми їх виникнення за тяжкого гострого респіраторного синдрому, викликаного коронавірусом SARS-CoV-2, залишаються повністю не з'ясованими, проте мають практичне значення. **Метою** дослідження було зробити огляд літератури, що містить дані про зміну клітинних показників в аналізі периферичної крові та патогенез за інфекції COVID-19. Найбільш поширені гематологічні зміни – лімфоцитоз та лімфоцитопенія, нейтрофіліоз, легка тромбоцитопенія та рідше тромбоцитоз. Співвідношення лімфоцитів до моноцитів зазвичай низьке, але могло бути нормальним, а також підвищеним. Навантаження РНК SARS-CoV-2 та кількість лімфоцитів, кількість CD4 + Т-лімфоцитів та кількість CD8 + Т-лімфоцитів мали лінійну негативну кореляцію. За кількістю лейкоцитів у пацієнтів із COVID-19 повідомлення дослідників різні. Пацієнти з COVID-19 схильні до еозінопенії. Потенційними механізмами, що ведуть до дефіциту лімфоцитів, виділяють такі: вірус може безпосередньо впливати на лімфоцити, що призводить до їхньої загибелі; лімфоцити експресують коронавірусний рецептор ангіотензин-перетворюючий фермент, який є мішенню вірусу; апоптоз лімфоцитів може викликатися цитокиновим штормом, з активацією якого пов'язана атрофія лімфоїдних органів, включно із селезінкою, безпосереднім впливом вірусу; супутній молочнокислий ацидоз пригнічує проліферацію лімфоцитів, блокуючи експорт молочної кислоти в Т-клітини. Показник лімфоцитопенії є безперечним маркером тяжкості перебігу COVID-19. Як і більшість вірусів, що впливають на кровотворення та імунну систему, COVID-19 через запальні механізми та вплив на систему мієлопоєзу оптимізує вихід незрілих клітин крові з кісткового мозку. SARS-CoV-2 може проникати в гемопоетичні стовбурові клітини / клітини-попередники та мікрооточення через рецептори ACE2, CD13 або CD66a, що призводить до клітинного апоптозу, інгібування клітинної проліферації, панцитопенії.

Ключові слова: периферична кров, клітинний склад, коронавірусна інфекція, патогенез.

Abstract. Peripheral blood disorders and the mechanisms of their occurrence in severe acute respiratory syndrome caused by the SARS-CoV-2 coronavirus remain not fully understood, but are of practical importance. The aim of the study was to review the literature containing data on changes in cellular parameters in the analysis of peripheral blood and their pathogenesis in COVID-19 infection. The most common hematological changes included: lymphocytosis and lymphocytopenia, neutrophilia, mild thrombocytopenia, and less commonly thrombocytosis. The ratio of lymphocytes to monocytes is usually low, but could be normal or elevated. SARS-CoV-2 RNA load and lymphocyte count, CD4+ T-lymphocyte count, and CD8+ T-lymphocyte count had a linear negative correlation. Researcher reports vary on white blood cell counts in patients with COVID-19. Patients with COVID-19 are predisposed to eosinopenia. Potential mechanisms leading to a deficiency of lymphocytes include the following: the virus can directly affect lymphocytes, which leads to their death; lymphocytes express the coronavirus receptor, angiotensin-converting enzyme, which is the target of the virus; apoptosis of lymphocytes can be caused by a cytokine storm, the activation of which is associated with atrophy of lymphoid organs, including the spleen, by the direct influence of the virus; the concomitant lactic acidosis inhibits lymphocyte proliferation by blocking the export of lactic acid in T cells. The indicator of lymphocytopenia is an undoubted marker of the severity of the course of COVID 19. Like most viruses that affect the hematopoiesis and the immune system, COVID-19, due to inflammatory mechanisms and effects on the myelopoiesis system, optimizes the release of immature blood cells from the bone marrow. SARS-CoV-2 can enter hematopoietic stem/progenitor cells and the microenvironment via ACE2, CD13, or CD66a receptors, resulting in cell apoptosis, inhibition of cell proliferation, and pancytopenia.

Key words: peripheral blood, cellular composition, coronavirus infection, pathogenesis.

Вступ

Незважаючи на недавній прогрес у з'ясуванні патофізіологічних процесів за інфекції Covid-19, багато аспектів залишаються невизначеними. Загальний аналіз крові є важливим дослідницьким інструментом у тактиці ведення таких пацієнтів. Система кровотворення за вираженого гіперзапалення, переважно у тяжкохворих, бере участь безпосередньо в імунологічних реакціях з активацією різних паростків кровотворення. Порушення периферичної крові за тяжкого гострого респіраторного синдрому, спричиненого коронавірусом (SARS-CoV-2), повністю не визначено.

Мета роботи – провести огляд літератури, що містить дані про зміни показників периферичної крові та патогенез за інфекції COVID-19.

Матеріали та методи

Використовували англомовні статті у базах PubMed за останні 10 років із ключовими словами «периферична кров», «клітинний склад», «коронавірусна інфекція», «патогенез».

Результати та обговорення

Зміни в аналізі крові. Зміни гематологічних параметрів були описані вже в перших дослідженнях у пацієнтів з COVID 19. Найбільш поширені гематологічні зміни – це лімфоцитоз і лімфоцитопенія [1–6], нейтрофілоз [3, 7, 8], незначна тромбоцитопенія та рідше тромбоцитоз [3, 6, 8, 9, 10, 11] Guan GQ et al. опублікували дані клінічного аналізу крові 1099 підтверджених випадків COVID-19 за період перших двох місяців епідемії у Китаї [9]. Під час надходження у 83,2% пацієнтів спостерігалася лімфоцитопенія. Схожі результати отримали й інші дослідники за період у Китаї [1, 6]. Лімфопенія була також зареєстрована у 40% перших госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 у Сінгапурі [12]. Пізніше були отримані дані, які свідчать про коливання відсотка пацієнтів з лімфоцитопенією на час вступу до стаціонару від 25 до 80% [10, 13, 14]. Відношення лімфоцитів до моноцитів (LMR) зазвичай низьке, але може бути нормальним, а також підвищеним [15]. У дослідженні Jain S et al. були включені 80 пацієнтів з позитивним результатом на COVID-19 (41 пацієнт у відділенні інтенсивної терапії і 39 пацієнтів без відділення інтенсивної терапії) та 32 пацієнти з негативним результатом на COVID-19 у відділенні інтенсивної терапії. Абсолютна кількість лімфоцитів (ALC) була значно нижчою у позитивних на COVID-19 випадках порівняно з COVID-19 негативною групою ($p = 0,001$ і $p = 0,001$, відповідно) [16]. Навантаження РНК SARS-CoV-2 та загальна кількість лімфоцитів, кількість CD4+ Т-лімфоцитів та кількість CD8+ Т-лімфоцитів мали лінійну негативну кореляцію ($p < 0,001$) [17].

Повідомлення дослідників про кількість лейкоцитів у пацієнтів із COVID-19 неоднозначні. Yin Xiaoping et al. повідомляє про зниження лімфоцитів у пацієнтів за кількості лейкоцитів у межах норми або зменшення їх [18]. Одні дослідники у пацієнтів з коронавірусною інфекцією реєстрували лейкопенію [2, 6, 9]. Тоді як інші автори вказують на лейкоцитоз, що зустрічається не рідко [3, 19]. У дослідженні, заснованому з 552 ліка-

рень, показано, що лімфопенія та лейкопенія під час госпіталізації були присутні у 83,2 та 33,7% пацієнтів [9]. За даними Guan із співавторами, а також інших дослідників, під час госпіталізації не менше ніж у третині пацієнтів спостерігалася лейкопенія [2, 6, 9].

Є повідомлення про наявність в аналізі крові у пацієнтів із позитивною реакцією на COVID-19 значного мієлоїдного зсуву вліво [16]. Авторами [5] виявлено нейтрофільний зсув у лейкоцитарній формулі ліворуч до поодиноких мієлоцитів у 5% пацієнтів, до поодиноких метамієлоцитів (1–2%) – у 15%. Останнє свідчить про те, що нейтрофілоз є виразом «цитокінового шторму» та гіперзапального стану, які відіграють важливу роль у патогенезі інфекції COVID-19 [20]. Абсолютна кількість еозинофілів (AEC) у відділенні інтенсивної терапії була значно нижчою у позитивних на COVID-19 випадках порівняно з COVID-19 негативною за вірусом групою [16, 23]. Еозинопенія (абсолютна кількість еозинофілів $< 0,02 \times 10^9$ клітин/л) була зареєстрована більш ніж у половини пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19 [15]. За даними Li Y.X., Wu W. et al., частота еозинопенії за наявності COVID-19 становить 70%, а частота її у пацієнтів з іншими вірусними пневмоніями становить усього 16,7%. Передбачається, що пацієнти з COVID-19 схильні до еозинопенії [21]. У своїй нещодавній публікації Murphy Philip із співавторами представили появу за вірусної пандемії COVID-19 анемії [22].

Тромбоцитопенія зустрічається рідше, ніж лімфопенія, зареєстрована частота варіює від менш ніж 5 до 53,6% випадків. Під час надходження до стаціонару тромбоцитопенія спостерігалася у 36% пацієнтів [9]. Схожі результати здобули й інші автори [2, 6]. Однак метааналіз 9 досліджень показав, що тромбоцитопенія відзначалася в більшості пацієнтів [5]. У поодиноких випадках у пацієнтів може розвинутися нейтропенія або панцитопенія [23].

Є повідомлення про відсутність за середніми показниками параметрів аналізу крові гематологічних особливостей у 1449 госпіталізованих пацієнтів з інфекцією COVID-19 із п'яти лікарень в Ухані. Загалом середній рівень гемоглобіну, медіана кількості лейкоцитів і тромбоцитів були в межах нормального діапазону, але відрізнялися за групами тяжкості перебігу захворювання [24].

Sharma HK et al. вказують на можливість за наявності COVID-19 у разі відсутності в пацієнта спочатку ознак ураження дихальної системи клінічної імітації гострого лейкозу. Автором представлений атипичний випадок перебігу інфекції COVID-19 у пацієнта з лихоманкою, міалгією, кровоточивістю ясен та петехіями на тілі. На підставі клініки та наявності атипичних клітин у мазку периферичної крові (ПК) та кістковому мозку був запідозрений гострий лейкоз. Тільки на 3-й день госпіталізації у пацієнта з'явилися респіраторні симптоми, утруднене дихання, яке прогресувало до ОРДС, і згодом він помер. Дослідження проточної цитометрії та флуоресцентної гібридизації *in situ* для діагностики лейкемії не виявили жодних аномалій. Крім присутності в мазку периферичної крові атипичних лімфоцитів, у пацієнта було виявлено

в сироватці крові підвищення рівня лактатдегідрогенази та сечової кислоти [25].

Aladily TN et al. повідомили про тимчасове збільшення в ПК кількості бластних клітин у 54-річного чоловіка після зараження COVID-19. Він був госпіталізований до стаціонару з лихоманкою, скаргами на швидку втомлюваність і петехіальну висипку на нижніх кінцівках. У загальному аналізі крові спостерігалися легка анемія з рівнем гемоглобіну 111 г/л, незначна лейкопенія ($3,9 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопенія ($84 \times 10^9/\text{л}$). У лейкоцитарній формулі було 6 % бластів. Аспірація кісткового мозку показала його гіпоцелюлярність, 23% бластних клітин і переважну проліферацію моноцитів та лімфоцитів. Хворому проводилося консервативне лікування щодо інфекції COVID-19, і без специфічної терапії лейкоцити поступово збільшувалися до нормалізації протягом 2 тижнів зі спонтанним зникненням бластів з периферичної крові та відновленням клітинності кісткового мозку. Проточна цитометрія підтвердила негативний результат гострого лейкозу [26].

Tabrizi HM et al. представили випадок перебігу інфекції COVID-19 у 39-річної жінки, що потребував виключення гострого мієлобластного лейкозу. До госпіталізації у неї були типові прояви дебюту захворювання: лихоманка до 38 °C, озноб, задишка, що прогресувала, головний біль і загальне нездужання. Під час надходження до стаціонару сатурація кисню становила 90% на кімнатному повітрі. Лабораторні дані аналізу крові виявили: анемію легкого ступеня, тромбоцити на нижній межі норми, виражену лейкопенію ($1,5 \times 10^3/\text{мкл}$) з нейтрофіліозом (84% нейтрофілів) та лімфопенією (16%). Після усунення респіраторних симптомів у пацієнтки на тлі постійного зниження лейкоцитів в аналізі крові з'явилися незрілі бластоподібні клітини. Аспірація кісткового мозку показала мієлоїдне зрушення вліво з переважанням незрілих нейтрофілів, мало місце близько 30% атипових клітин, схожих на бластні форми. Передбачався гострий мієлоїдний лейкоз, проте імуногістохімічний аналіз біоптату кісткового мозку на CD34, C-Kit та TDT цьому не відповідали. Пацієнтка не отримувала хіміотерапії. Через 6 місяців спостереження кількість лейкоцитів поступово збільшилась і становила норму $8,1 \times 10^3/\text{мкл}$ [27].

Патогенез гематологічних змін. Патогенетичні механізми лейкомоїдних реакцій за наявності інфекції Covid-19 мають у сукупності неоднозначні механізми розвитку, пов'язані з різноманітними причинними факторами, як-от противірусні препарати, ушкодження легень, клітинного імунітету, патологічна продукція цитокінів, дисфункція мікрооточення кісткового мозку. Система кровотворення диференційовано реагує за вираженого гіперзапалення, переважно у тяжкохворих [28].

Виділяють такі потенційні механізми, що ведуть до дефіциту імунокомпетентних клітин: вірус може безпосередньо впливати на лімфоцити, що призводить до їх загибелі; лімфоцити експресують коронавірусний рецептор – ангіотензин-перетворюючий фермент, який є мішенню вірусу; гостре зниження лімфоцитів може бути пов'язане з дисфункцією лімфоцитів за

прямого ушкодження вірусом лімфатичних органів [29, 30]. Фундаментальні дослідження підтвердили, що фактор некрозу пухлини (ФНП), інтерлейкін 6 (ІЛ 6) та інші прозапальні цитокіни можуть індукувати дефіцит лімфоцитів. Лімфопенія є наслідком їхнього апоптозу, викликаного цитокіновим штормом [31]; атрофією лімфоїдних органів, включно із селезінкою, що пов'язана з активацією цитокінів [32]; супутнім молочнокислим ацидозом, який пригнічують проліферацію лімфоцитів, блокуючи експорт молочної кислоти в Т-клітинах. Інгібування лімфоцитів можливе під впливом метаболічних молекул за гіперлактичної ацидемії, пов'язаній із підвищеним рівнем лактату [33]. Саме тому показник лімфоцитопенії є безперечним маркером тяжкості перебігу COVID-19. Як і більшість вірусів, що впливають на кровотворення й імунну систему через запальні механізми та вплив на систему мієлопоезу, SARS-CoV-2 оптимізує вихід незрілих клітин крові з кісткового мозку [34]. Через аутокринні та паракринні механізми ренін-ангіотензинова система (РАС) впливає на регуляцію нормальних і злоякісних гематологічних процесів у кістковому мозку [35]. У пацієнтів з COVID-19 рівень ангіотензину II у плазмі був значно вищим і сильно корелював із вірусним навантаженням та пошкодженням легень [36]. Локальна експресія рецепторів ангіотензиногену, реніну, АПФ, Ang-II, AT1R та AT2R виявляється в гемопоетичних і стромальних клітинних елементах, експресія ACE2 присутня в нестромальних клітинах [37]. Порушення мікрооточення кісткового мозку внаслідок дисфункції локальної РАС можуть бути одним з основних механізмів, що лежать в основі зміни гематологічних показників, викликаних вірусом SARS-CoV-2 (лімфопенія, нейтрофілія, тромбоцитопенія та порушення гемостазу) [38, 39].

Sun D.W, Zhang D. et al. припустили, що у пацієнтів з COVID-19, до нейтропенії, лімфопенії та еозинопенії в периферичній крові, а також до гострого пошкодження легень призводить міграція клітин із периферичної крові в легеневу тканину [40].

Du Y. et al. вважають, що причина еозинопенії за наявності коронавірусної інфекції є багатофакторною і може бути пов'язана з пригніченням мобілізації еозинофілів з кісткового мозку; інгібуванням еозинофілопоезу; прямим апоптозом, індукованим інтерфероном [41]. Інші дослідники припускають, що її можуть викликати порушення регулювання імунної відповіді під час цитокінового шторму або надмірне відновлення імунітету [42].

У літературі повідомляється, що SARS-CoV-2 поводитьсь аналогічно чадному газу, викликаючи клітинну гіпоксію та легеневу емболію. Структурні білки SARS-CoV-2 прикріплюються до гему й утворюють метгемоглобін, а потім замінюють кисень і залізо і перетворюють гем на порфірин, тим самим викликаючи порушення обміну кисню та вуглекислого газу в гемі. S-білки SARS-CoV-2 використовують гомологічну послідовність для прямого зв'язування рецептора ACE2, що експресується на CD34+ гемопоетичних стовбурових клітинах, лімфоцитах, моноцитах і макрофагах [43].

SARS-CoV-2 може проникати в гемопоетичні стовбурові клітини / клітини-попередники, лімфоцити та мікрооточення через рецептори ACE2, CD13 або CD66a, що призводить до клітинного апоптозу, інгібування клітинної проліферації, лімфопенії та тромбоцитопенії. Імунна відповідь, яка активована вірусом, призводить до вироблення антитіл та імунних комплексів, які опосередковують клітинне ушкодження та можуть індукувати апоптоз або інгібувати проліферацію гемопоетичних стовбурових клітин / клітин-попередників, що призводить до цитопеній. SARS-CoV-2 впливає на мікрооточення кісткового мозку, включно з ендотеліальними клітинами, послаблюючи гемопоєз [14].

Причини тромбоцитопенії обумовлені декількома факторами: порушенням продукції тромбоцитів прямою цитопатичною дією на CD34+ гемопоетичні стовбурові клітини / клітини-попередники; порушенням фрагментації мегакаріоцитів і продукції тромбоцитів; пошкодженням легень і легеневого капілярного русла, спричиненим вірусом; підвищеним споживанням тромбоцитів через пошкодження легеневих ендотеліальних клітин; зниженням продукції тромбопоєтину в разі пошкодження печінки, що перешкоджає дозріванню та диференціюванню мегакаріоцитів; імуноопосередкованим руйнуванням тромбоцитів, спричиненим анти-тромбоцитарними аутоантитілами, що стимулюються SARS-CoV-2 [44, 45]. Zhang Y., Zeng X. та інші також вважають, що тромбоцитопенія може бути наслідком зниження продукції тромбопоєтину, підвищеного кліренсу та посиленого споживання тромбоцитів [46].

Висновки

1. Найбільш поширеними периферичній крові при інфекції SARS-CoV-2 є: лімфоцитоз, лімфоцитопенія, нейтрофіліоз з можливим зсувом ліворуч у лейкоформулі, еозінопенія, незначна тромбоцитопенія.

2. Лімфоцитопенія є маркером тяжкості перебігу COVID-19.

3. Патогенетичні механізми змін у показниках периферичної крові є мультифакторними й охоплюють: безпосередній вплив на гемопоетичні стовбурові клітини і їхнє мікрооточення в кістковому мозку та лімфатичних органах; аутокринні й паракринні механізми з порушенням регуляції гемопоєзу через ренін-ангіотензинову систему; активацію цитокінів; перерозподіл клітин у тканині; порушення синтезу регуляторів гемопоєзу в печінці.

Дотримання етичних норм. Дослідження проведено відповідно до основних положень і правил гуманного ставлення до пацієнтів згідно з вимогами Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, міжнародних рекомендацій Гельсінської декларації з прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, законодавства України, наказів МОЗ України та положень Етичного кодексу лікаря України.

Фінансування та конфлікт інтересів. Автори заявляють, що вони не отримували жодної фінансової підтримки від інших осіб чи організацій для проведення чи публікації поточної роботи. Автори заявляють, що у них немає відомих конкуруючих фінансових інтер-

есів або особистих стосунків, які могли б вплинути на роботу, про яку йдеться в цій статті.

Список літератури

1. Ruan Q., Yang K., Wang W. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46, № 6. P. 1294–1297. DOI: 10.1007/s00134-020-06028-z.
2. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020. Vol. 180, № 7. P. 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
3. Frater J.L., Zini G., d'Onofrio G., Rogers H.J. COVID-19 and clinical hematology laboratory. *Int. J. Lab. Hematol.* 2020. Vol. 42, Suppl. 1. P. 11–18. DOI: 10.1111/ijlh.13229.
4. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020. Vol. 395, № 10223 (15–21 Feb). P. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Melnik A.A. [Non-virological laboratory markers in the context of COVID-19 disease]. *News of medicine and pharmacy.* 2020. № 6–7 (724–725). P. 12–14. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/49417>.
6. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus – Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. Vol. 323, № 11. P. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
7. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020. Vol. 395, № 10223. P. 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
8. Qian G.Q., Yang N.B., Ding F. Epidemiologic and Clinical Characteristics of 91 Hospitalized Patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective, multi-centre case series. *QJM.* 2020. Vol. 113, № 7. P. 474–481. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa089.
9. Guan W., Ni Z., Hu Y. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
10. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020. Vol. 506. P. 145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
11. Qu R., Ling Y., Zhang Y. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92, № 9. P. 1533–1541. DOI: 10.1002/jmv.25767.
12. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S. et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020. Vol. 323, № 15. P. 1488–1494. DOI: 10.1001/jama.2020.3204.
13. Fan B.E., Chong V.C.L., Chan S.S.W. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am. J. Hematol.* 2020. Vol. 95, № 6. P. E131–E134. DOI: 10.1002/ajh.25774.
14. Gajendra S. Spectrum of hematological changes in COVID-19. *Am. J. Blood Res.* 2022. Vol. 12, № 1. P. 43–53. PMID: 35291254. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35291254/>.
15. Zhang D., Guo R., Lei L. Frontline science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2021. Vol. 109, № 1. P. 13–22. DOI: 10.1002/JLB.4HI0720-470R.
16. Jain S., Meena R., Kumar V. Comparison of hematologic abnormalities between hospitalized coronavirus disease 2019

positive and negative patients with correlation to disease severity and outcome. *J. Med. Virol.* 2022. Vol. 94. P. 3757–3767. DOI: 10.1002/jmv.27793.

17. Liu Y., Liao W., Wan L. Correlation between relative nasopharyngeal virus RNA load and lymphocyte count disease severity in patients with COVID-19 *Immunol.* 2021. Vol. 34, № 5. P. 330–335. DOI: 10.1089/vim.2020.0062.

18. Xiaoping Y., Li D., Yu Z. A mild type of childhood Covid-19 – A case report. *Radiol. Infect. Dis.* 2020. Vol. 7, № 2. DOI: 10.1016/j.jrid.2020.03.004.

19. Lippi G., Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020. Vol. 58, № 7. P. 1063–1069. DOI: 10.1515/cclm-2020-0240.

20. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020. Vol. 395, № 10229. P. 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

21. Li Y.X., Wu W., Yang T. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2020. Vol. 59. P. E003. DOI: 3760.10/cma.j.cn112138-20200221-00114.

22. Murphy P., Glavey S., Quinn J. Anemia and red blood cell abnormalities in COVID-19. *Leuk. Lymphoma.* 2021. Vol. 62, № 6. P. 1539. DOI: 10.1080/10428194.2020.1869967.

23. Spencer H.C., Wurzbarger R. COVID-19 presents as neutropenic fever. *Ann. Hematol.* 2020. Vol. 99, № 8. P. 1939–1940. DOI: 10.1007/s00277-020-04128-w.

24. Li Q., Cao Y., Chen L. Hematological features of individuals with COVID-19. *Leukemia.* 2020. Vol. 34, № 8. P. 2163–2172. DOI: 10.1038/s41375-020-0910-1.

25. Sharma H.K. Atypical presentation of COVID-19 as acute leukemia: a clinical case. *Int. J. Acad. Med. Pharm.* 2021. Vol. 3, № 2. P. 189–191. DOI: 10.29228/jamp.48437.

26. Aladily T.N., Alnahhal J., Alshorman A., Awidi A. Transient increase in blast count following COVID-19 infection mimicking acute leukemia. *Int. J. Lab. Hematol.* 2021. Vol. 43, № 3. P. 339–340. DOI: 10.1111/ijlh.13431.

27. Tabriz H.M., Nazar E., Jazayeri F., Javadi A.E. Hematologic presentations of COVID-19 can be misinterpreted as acute myeloid leukemia. *Asian Pac. J. Cancer Biol.* 2021. Vol. 6, № 3. P. 231–233. DOI: 10.31557/apjcb.2021.6.3.231-233.

28. Florian L., Evelyn O., Jana K., Heudobler D. Coronavirus disease 2019 induces multi-lineage, morphologic changes in peripheral blood cells. *eJ. Haem.* 2020. Vol. 1, № 1. URL: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0910-1>.

29. Wang F., Nie J., Wang H. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 221, № 11. P. 1762–1769. DOI: 10.1093/infdis/jiaa150.

30. Zhu N., Zhang D., Wang W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.

31. Liao Y.C., Liang W.G., Chen F.W. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *J. Immunol.* 2002. Vol. 169, № 8. P. 4288–4297. DOI: 10.4049/jimmunol.169.8.4288.

32. Chan J.F., Zhang A.J., Yuan S. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71. P. 2428–2446. – DOI: 10.1093/cid/ciaa325.

33. Fischer K., Hoffmann P., Voelkl S. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood.* 2007. Vol. 109. P. 3812–3819. DOI: 10.1182/blood-2006-07-035972.

34. Maryame A., Fadwa O., Nejari S. Smear Findings in COVID-19. *Turk. J. Haematol.* 2020. Vol. 37, № 4. P. 301–302. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2020.0262.

35. Haznedaroglu I.C., Oztürk M.A. Towards the understanding of the local hematopoietic bone marrow renin-angiotensin system. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2003. Vol. 35. P. 867–880. DOI: 10.1016/s1357-2725(02)00278-9.

36. Oliveira Toledo S.L., Sousa Nogueira L., das Graças Carvalho M., et al. COVID-19: review and hematologic impact. *Clin. Chim. Acta.* 2020. Vol. 510. P. 170–176. DOI: 10.1016/j.cca.2020.07.016.

37. Strawn W.B., Richmond R.S., Tallant A.E. Renin-angiotensin system expression in rat bone marrow haematopoietic and stromal cells. *Br. J. Haematol.* 2004. Vol. 126. P. 120–126. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04998.x.

38. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* 2020. Vol. 95. P. 834–847. DOI: 10.1002/ajh.25829.

39. Shang J., Ye G., Shi K. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020. Vol. 581. P. 1–8. DOI: 10.1038/s41586-020-2179-y.

40. Sun D.W., Zhang D., Tian R.H. The underlying changes and predicting role of peripheral blood inflammatory cells in severe COVID-19 patients: A sentinel? *Clin. Chim. Acta.* 2020. Vol. 508. P. 122–129. DOI: 10.1016/j.cca.2020.05.027.

41. Du Y., Tu L., Zhu P. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. Vol. 201. P. 1372–1379. DOI: 10.1164/rccm.202003-0543OC.

42. Fraissé M., Logre E., Mentec H. Eosinophilia in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit. Care.* 2020. Vol. 24. P. 635. DOI: 10.1186/s13054-020-03361-z.

43. Xu H., Zhong L., Deng J. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. J. Oral Sci.* 2020. Vol. 12. P. 8. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x.

44. Pavord S., Thachil J., Hunt B.J. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br. J. Haematol.* 2020. Vol. 189. P. 1038–1043. DOI: 10.1111/bjh.16775.

45. Aggarwal M., Dass J., Mahapatra M. Hemostatic abnormalities in COVID-19: an update. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 2020. Vol. 36. P. 1–11. DOI: 10.1007/s12288-020-01328-2.

46. Zhang Y., Zeng X., Jiao Y. Mechanisms of development of thrombocytopenia in patients with COVID-19: thrombosis study. *Thromb. Res.* 2020. Vol. 193. P. 110–115. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.06.008.

References

1. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1294–1297. doi: 10.1007/s00134-020-06028-z.
2. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1;180(7):934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
3. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol.* 2020 Jun;42 Suppl 1(Suppl 1):11–8. doi: 10.1111/ijlh.13229.
4. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.*

2020 15–21 February; 395(10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

5. Melnik AA. [Non-virological laboratory markers in the context of COVID-19 disease.] *News of medicine and pharmacy*. 2020;6,7(724,725):12–14. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/49417>.

6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.

7. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study *Lancet*. 2020 15–21 February; 395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

8. Qian GQ, Yang NB, Ding F, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of 91 Hospitalized Patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective, multi-centre case series. *QJM*. 2020 Jul 1;113(7):474–481. doi: 10.1093/qjmed/hcaa089.

9. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–1720 doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

10. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020 Jul;506:145–148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.

11. Qu R, Ling Y, Zhang Y, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J. Med. Virol.*, 2020 Sep;92(9):1533–1541. doi: 10.1002/jmv.25767.

12. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*, 2020 Apr; 21;323(15):1488–1494. doi: 10.1001/jama.2020.3204.

13. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am. J. Hematol.*, 2020 Jun;95(6):E131–E134. doi: 10.1002/ajh.25774.

14. Gajendra S. Spectrum of hematological changes in COVID-19. *Am J Blood Res*. 2022 Feb 15;12(1):43–53. eCollection 2022. PMID: 35291254 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35291254/>.

15. Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y, et al. Frontline science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *J. Leukoc. Biol.*, 2021 Jan; 109(1):13–22. doi: 10.1002/JLB.4HI0720-470R.

16. Jain S, Meena R, Kumar V, Kaur R, Tiwari U. Comparison of hematologic abnormalities between hospitalized coronavirus disease 2019 positive and negative patients with correlation to disease severity and outcome. *J Med Virol*. 2022;94:3757–3767. doi: 10.1002/jmv.27793.

17. Liu Y, Liao W, Wan L, Xiang T, Zhang W. Correlation between relative nasopharyngeal virus RNA load and lymphocyte count disease severity in patients with COVID-19. *Immunol*. 2021 Jun; 34(5):330–335. doi: 10.1089/vim.2020.0062.

18. Xiaoping Y, Li D, Yu Z, Weilin B, Li H. A mild type of childhood Covid-19 – A case report. *Radiol Infect Dis*. 2020;7(2). doi: 10.1016/j.jrid.2020.03.004.

19. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1063–1069. doi: 10.1515/cclm-2020-0240.

20. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.

Lancet. 2020;395(10229):1033–1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

21. Li YX., Wu W., Yang T. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19. *Zhonghua. Nei. Ke. Za. Zhi*. 2020;59: E003. doi:3760.10/cma.j.cn112138-20200221-00114.

22. Murphy P, Glavey S, Quinn J. Anemia and red blood cell abnormalities in COVID-19. *Leuk Lymphoma*. 2021 Jun;62(6):1539. doi: 10.1080/10428194.2020.1869967.

23. Spencer HC, Wurzbürger R. COVID-19 presents as neutropenic fever. *Ann Hematol*. 2020 Aug;99(8):1939–1940. doi: 10.1007/s00277-020-04128-w.

24. Li Q, Cao Y, Chen L, Wu D, Yu J, Wang H, et al. Hematological features of individuals with COVID-19. *Leukemia*. Aug 2020;34(8):2163–72. doi:10.1038/s41375-020-0910-1.

25. Sharma HK. Atypical presentation of COVID-19 as acute leukemia: a clinical case. *Int J Acad Med Pharm*. 2021;3(2):189–191. doi: 10.29228/jamp.48437.

26. Aladily TN, Alnahhal J, Alshorman A., Awidi A. Transient increase in blast count following COVID-19 infection mimicking acute leukemia. *Int J Lab Hematol*. 2021 Jun;43(3):339–340. doi: 10.1111/tijlh.13431.

27. Tabriz HM, Nazar E, Jazayeri F, Javadi AE. Hematologic presentations of COVID-19 can be misinterpreted as acute myeloid leukemia. *Asian Pac J Cancer Biol*. 2021;6(3):231–233. doi:10.31557/apjcb.2021.6.3.231-233.

28. Florian L, Evelyn O, Jana K. Coronavirus disease 2019 induces multi-lineage, morphologic changes in peripheral blood cells Heudobler Daniel. *eJ. Haem*.2020;1(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0910-1>.

29. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*. 2020 May 11;221(11):1762–1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150.

30. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med*. 2020;382:727–33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

31. Liao YC, Liang WG, Chen FW, Hsu JH, Yang JJ, Chang MS. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *J Immunol*. 2002;169(8):4288–97. doi: 10.4049/jimmunol.169.8.4288.

32. Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, Poon VK, Chan CC, Lee AC, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2428–2446. doi: 10.1093/cid/ciaa325.

33. Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, Meidenbauer N, Ammer J, Edinger M, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood*. 2007;109:3812–9. doi: 10.1182/blood-2006-07-035972.

34. Maryame A, Fadwa O, Nejari S, Sqalli HM, Nouzha D. Smear Findings in COVID-19. *Turk J Haematol*. 2020;37(4):301–302. doi: 10.4274/tjh.galenos.2020.0262.

35. Haznedaroglu IC, Oztürk MA. Towards the understanding of the local hematopoietic bone marrow renin-angiotensin system. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35:867–80. doi:10.1016/s1357-2725(02)00278-9.

36. Oliveira Toledo SL, Sousa Nogueira L, das Graças Carvalho M, Romana Alves Rios D, de Barros Pinheiro M. COVID-19: review and hematologic impact. *Clin Chim Acta*. 2020;510:170–176. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.016.

37. Strawn WB, Richmond RS, Ann Tallant E, Gallagher PE, Ferrario CM. Renin-angiotensin system expression in rat

bone marrow haematopoietic and stromal cells. *Br J Haematol.* 2004;126:120–126. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04998.x.

38. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergeantanis NT, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95:834–47. doi: org/10.1002/ajh.25829.

39. Shang J, Ye G, Shi K, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020; 581:1–8. doi:10.1038/s41586-020-2179-y.

40. Sun DW, Zhang D, Tian RH, Li Y, Wang YS, Cao J, et al. The underlying changes and predicting role of peripheral blood inflammatory cells in severe COVID-19 patients: A sentinel? *Clin Chim Acta.* 2020 Sep; 508:122–129. doi: 10.1016/j.cca.2020.05.027.

41. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:1372–1379. doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC.

42. Fraissé M, Logre E, Mentec H, Cally R, Plantefève G, Contou D. Eosinophilia in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care.* 2020;24:635. doi: 10.1186/s13054-020-03361-z.

43. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12:8. https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x.

44. Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, Murphy M, Lowe G, Laffan M, et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol.* 2020;189:1038–1043. doi: 10.1111/bjh.16775.

45. Aggarwal M, Dass J, Mahapatra M. Hemostatic abnormalities in COVID-19: an update. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2020;36:1–11. doi: 10.1007/s12288-020-01328-2.

46. Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, Li Z, Liu Q, Ye J, Yang M. Mechanisms of development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *thrombosis study. Thromb Res.* 2020 Sep; 193: 110–5. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.008.

Information about the authors:

Khaniukov Oleksii Oleksandrovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Dnipro State Medical University, alex1313@dmu.edu.ua, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4146-0110

Pisotska Liudmyla Anatoliivna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Ecology and Environmental Protection Technologies, Dnipro University of Technology, lpesotskaya23@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3425-6509

Panina Svitlana Stanislavivna, PhD in medicine, Professor Assistant at the Department of Internal Medicine 3, Dnipro State Medical University, pssvit@ua.fm, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1080-7185

Krotova Viktoriia Yuriivna, PhD in medicine, Professor Assistant at the Department of Internal Medicine 3, Dnipro State Medical University, vika_krotova@ukr.net, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2517-435X