

**ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՅՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ**

**ՂԱԶԱՐՅԱՆ ԱՐՇԱԿ ԳԱՌՆԻԿԻ**

**COVID-19-ի ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԵՎ ՑԻՏՈԿԻՆԱՅԻՆ  
ՊԱՏԱՍԽԱՆԻ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄԵԾԱՀԱՍԱԿՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ**

**ԺԴ.00.03 «Ներքին հիվանդություններ» մասնագիտությամբ բժշկական  
գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության**

**ՍԵՂՄԱԳԻՐ**

**ԵՐԵՎԱՆ 2024**

**ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**им. М. ГЕРАЦИ**

**КАЗАРЯН АРШАК ГАРНИКОВИЧ**

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-19 И ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО  
ОТВЕТА У ВЗРОСЛЫХ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальности**

**14.00.03 “ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ”**

**ЕРЕВАН 2024**

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի Գիտակոորդինացիոն խորհրդի 2021թ. ապրիլի 30-ի նիստում:

Գիտական ղեկավար՝ բ.գ.դ., պրոֆ. Նաիրա Մարտունի Գյուլազյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ բ.գ.դ., պրոֆ. Մարինա Դմիտրիի Սաֆարյան  
բ.գ.դ., պրոֆ. Գայանե Գուրգենի Մելիք-Անդրեասյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ ՀՀ ԱՆ «Յոլյան» արյունաբանության և ուռուցքաբանության կենտրոն ՓԲԸ

Պաշտպանությունը կայանալու է 2024թ. նոյեմբերի 21-ին՝ ժամը 15<sup>00</sup>-ին ԵՊԲՀ-ում գործող ՀՀ ԲԿԳԿ-ի 028 «Թերապիա» մասնագիտական խորհրդի նիստում (ՀՀ, Երևան, 0025, Կորյունի փ. 2)

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ԵՊԲՀ-ի գրադարանում:  
Սեղմագիրն առաքված է 2024թ. հոկտեմբերի 7-ին:

Մասնագիտական խորհրդի  
գիտական քարտուղար՝



բ.գ.դ. Լ. Գ. Թունյան

---

Тема диссертации утверждена в Ереванском Государственном Медицинском Университете им. М. Гераци на заседании Научно-координационного совета 30-ого апреля 2021г.

Научный руководитель: д.м.н. проф. Наира Мартуновна Гюлазян

Официальные оппоненты: д.м.н. проф. Марина Дмитриевна Сафарян  
д.м.н. проф. Гаяне Гургеновна Мелик-Андреасян

Ведущая организация: ЗАО «Центр гематологии и онкологии «Еолян»  
Минздрава Армении»

Защита диссертации состоится 21-ого ноября 2024г. в 15<sup>00</sup> на заседании специализированного совета 028 «Терапия» КВОН РА при ЕГМУ (РА, Ереван, 0025, ул. Корюна 2).

С диссертацией можно ознакоми́ться в библиотеке ЕГМУ им. М. Гераци.  
Автореферат разослан 7 октября 2024г.

Ученый секретарь специализированного совета



д.м.н. Լ. Գ. Թունյան

## ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

### Արդիականությունը

COVID-19-ով պայմանավորված պանդեմիան արդեն մտել է պատմության մեջ որպես միջազգային նշանակության արտակարգ իրավիճակ և աշխարհում առողջապահական, տնտեսական, քաղաքական ճգնաժամի պատճառ է հանդիսացել [WHO. [www.who.int](http://www.who.int)]: Շարունակվող պանդեմիան վերջին երկու տասնամյակների ընթացքում կենդանիների կորոնավիրուսների երրորդ փաստացի հաստատված տարածումն է մարդկանց շրջանում [WHO, Wang C., Horby P.W., Hayden F.G., Gao G.F.2020, Perlman S. 2020]:

2019թ. դեկտեմբերին Չինաստանի Հուբեյ նահանգի Ուհան քաղաքում անհայտ ծագման ատիպիկ թոքաբորբով պացիենտների մոտ ի հայտ եկած նոր կորոնավիրուսը կարճ ժամանակում սրընթաց տարածվեց ամբողջ աշխարհում [Zhu N, Zhang D, Wang W, et al.2020, Dong Y, Mo X, Hu Y, et al.2020, Wang W., Tang J, Wei F.2020]: Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը (ԱՀԿ) 2020թ. փետրվարի 11-ին հիվանդությանը տվեց պաշտոնական անվանում՝ Coronavirus disease 2019 (COVID-19), ՀՄԴ կոդը՝ U07.1, իսկ վիրուսների տաքսոնոմիայի միջազգային կոմիտեի կողմից նոր կորոնավիրուսը անվանվեց SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2), քանի որ իր գենետիկ հաջորդականությամբ այն գրեթե 80%-ով նման է SARS-CoV-1-ին [WHO.January 25. 2020, Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses.2020, Lu R, Zhao X, Li J et al.2020]: ԱՀԿ-ի կողմից առաջարկվեց օգտագործել ՀՄԴ-10 U07.2 կոդը այն դեպքերում, երբ նմանատիպ կլինիկական նշաններով անձանց մոտ վիրուսը չի իդենտիֆիկացվում, սակայն առկա է COVID-19-ի համաճարակաբանական, կլինիկական և ռադիոլոգիական ախտորոշում [WHO.ICD]: 2020թ. մարտի 11-ին ԱՀԿ-ն հայտարարեց համավարակ: ՀՀ-ում COVID-19-ի համաճարակը սկսվեց 2020թ. մարտի 1-ին Իրանից ժամանած ՀՀ քաղաքացու մոտ հիվանդության առաջին դեպքի հայտնաբերմամբ, իսկ մարտի 16-ին ՀՀ կառավարությունը հայտարարեց արտակարգ իրավիճակ:

Հիվանդությունը գրանցվել է 225 երկրներում: ԱՀԿ տվյալներով 2023թ. սեպտեմբեր ամսվա դրությամբ աշխարհում COVID-19-ով հիվանդացել է ավելի քան 770 մլն մարդ, որոնցից մոտ 7 մլն մահացել են [WHO]: SARS-CoV-2-ի նոր ի հայտ եկած տարբերակները համեմատաբար բարձր վարակելիության և վիրուլենտության, ինչպես նաև հետպատվաստումային իմունիտետը “շրջանցելու” շնորհիվ շարունակաբար առաջացնում են COVID-19 համավարակի նոր ալիքներ, ինչը խորացնում է համաշխարհային առողջապահական ճգնաժամը [Tian D., Sun Y., Zhou., Ye Q. 2022]: Իսկ COVID-19-ի հեռահար հետևանքների ամբողջ սպեկտրը և ապագա սերունդների տարբեր խմբերի իմունային պատասխանների վրա ազդեցությունը դեռևս մնում է չպարզաբանված [Nikolopoulou G.B., Maltezos H.2022]:

Բուժման արդյունավետ ստանդարտի բացակայության պարագայում, COVID-19-ով որոշ պացիենտների մոտ, հատկապես քրոնիկ ուղեկցող հիվանդությունների առկայության դեպքում հիվանդությունն արագ պրոգրեսիվում է՝

բերելով ծանր և ծայրահեղ ծանր ձևերի դրսևորման՝ սուր շնչական դիսթրես համախտանիշ (ՍՀԴՀ), սեպտիկ շոկ, պոլիօրգանային անբավարարություն և այլն, ինչը բարձրացնում է մահաբերության ռիսկը [Huang C., Wang Y., Li X. et al.2020, Wang D., Hu B., Hu C. et al.2020]:

Չնայած COVID-19-ի իմունոպաթոգենեզի և կլինիկական ընթացքի մի շարք հարցեր ստացել են ապացուցողական լուծում, սակայն դեռևս հստակեցված չեն COVID-19-ի ժամանակ ցիտոկինների (ՑԿ) մակարդակի հավաստի փոփոխությունները պացիենտների տարբեր խմբերում, հիվանդության տարբեր ժամկետներում: Գիտական հետաքրքրություն է ներկայացնում նաև նազոֆարինգեալ քսուլի պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի (ՊՇՌ) հետազոտությամբ SARS-CoV-2 կրկնակի բացասական արդյունքով և COVID-19-ին բնորոշ կլինիկառադիոլոգիական պատկերով պացիենտների մոտ հիվանդության կլինիկական առանձնահատկությունները, COVID-19 ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական արդյունքով պացիենտների շրջանում ցիտոկինային պատասխանի համեմատական բնութագիրը:

**Նպատակը.**

Ուսումնասիրել COVID-19-ի կլինիկալաբորատոր առանձնահատկությունները և ցիտոկինային պատասխանի փոփոխությունները SARS-CoV-2 ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական արդյունքով մեծահասակ պացիենտների շրջանում, հիվանդության տարբեր ժամկետներում:

**Խնդիրները.**

1. Ուսումնասիրել COVID-19-ով պացիենտների տարբեր խմբերում կլինիկալաբորատոր ցուցանիշները:
2. Համեմատել COVID-19-ով SARS-CoV-2 ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական պացիենտների խմբերում կլինիկալաբորատոր ցուցանիշները:
3. Հետազոտել և համեմատել SARS-CoV-2 ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական պացիենտների խմբերում նախա- (ՌԻՆԳ-α) և հակաբորբոքային (ԻԼ-10) ցիտոկինների հայտնաբերման հաճախականությունը և միջին մակարդակները հիվանդության տարբեր ժամկետներում:
4. Վերլուծել նախա- (ՌԻՆԳ-α) և հակաբորբոքային (ԻԼ-10) ցիտոկինների միջին մակարդակները՝ կախված հիմնական կլինիկալաբորատոր ցուցանիշներից:
5. Գնահատել COVID-19-ով պացիենտների տարբեր խմբերում ուսումնասիրված ցիտոկինների և լաբորատոր ցուցանիշների միջև կորելյացիոն կապերը հիվանդության տարբեր փուլերում:

**Գիտական նորույթը.**

Առաջին անգամ իրականացվել է COVID-19 ՊՇՌ բացասական պացիենտների կլինիկալաբորատոր ցուցանիշների ուսումնասիրություն և համեմատական վերլուծություն COVID-19 ՊՇՌ դրական խմբի հետ:

Առաջին անգամ հետազոտվել և համեմատվել են COVID-19 ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական պացիենտների մոտ ՌԻՆԳ-α-ի և ԻԼ-10-ի նորմալից բարձրացման հաճախականությունը և միջին մակարդակի փոփոխությունները հիվանդության տարբեր փուլերում և ըստ հիվանդության օրերի:

Համեմատվել են ՈւՆԳ-α-ի և ԻԼ-10-ի միջին մակարդակները՝ կախված տենդի արտահայտվածությունից և հիմնական լաբորատոր ցուցանիշներից՝ CRP-ից, ֆերիտինի մակարդակից, նեյտրոֆիլների, լիմֆոցիտների քանակից, արյան թթվածնով հագեցվածությունից:

COVID-19 ՊՇՌ դրական խմբում կատարվել է լոգիստիկ ռեգրեսիայի վերլուծություն, և առաջին անգամ գնահատվել է, որ ՈւՆԳ-α-ն չունի կանխորոշիչ նշանակություն հիվանդության ծանր և ծայրահեղ ծանր ընթացքի դեպքում, իսկ ԻԼ-10-ը կանխորոշիչ է միայն ծանր ձևի դեպքում:

Առաջին անգամ կատարվել է կորելյացիոն վերլուծություն COVID-19 ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական խմբերում ՈւՆԳ-α-ի և ԻԼ-10-ի միջև, ինչպես նաև ՈւՆԳ-α-ի, ԻԼ-10-ի և արյան ընդհանուր ու բիոքիմիական ցուցանիշների միջև՝ ըստ հիվանդության օրերի:

### **Աշխատանքի գործնական նշանակությունը.**

Ստացված արդյունքները փաստում են, որ COVID-19 ՊՇՌ դրական պացիենտների մոտ արձանագրված կլինիկալաբորատոր փոփոխությունները ընդհանուր առմամբ նույնատիպ են COVID-19 կրկնակի ՊՇՌ բացասական պացիենտների շրջանում գրանցված շեղումներին, ինչը թույլ է տալիս COVID-19-ին բնորոշ ատիպիկ թոքաբորբի ռադիոլոգիական պատկերով և քիթ-ըմպանի քսուկի ՊՇՌ բացասական պատասխանով պացիենտների վարումը իրականացնել COVID-19 վարակի ԱՀԿ ուղեցույցերով:

COVID-19 ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական խմբերում հիվանդության սուբֆերիլ տենդով ընթացքի դեպքում ևս տեղի է ունենում ՈւՆԳ-α-ի արտադրության խթանում, ինչը ոչ ադեկվատ հակաբորբոքային պատասխանի արդյունքում կարող է նպաստել հիվանդության ծանր ձևի զարգացմանը:

Աշխատանքում ներկայացված վերլուծությունը վկայում է, որ ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական խմբերում հիվանդության երկրորդ շաբաթում ԱԼՏ-ի, ԱՍՏ-ի և ԳԳՏ-ի մակարդակների բարձրացումը անհրաժեշտ է գնահատել որպես COVID-19-ի հնարավոր ծանր ընթացքի օբյեկտիվ ցուցանիշ:

COVID-19 ՊՇՌ դրական խմբում հիվանդության երկրորդ շաբաթում լեյկոցիտների և պրոկալցիտոնինի միջև արձանագրված հավաստի դրական կորելյացիան թույլ է տալիս հիվանդության այդ փուլում լեյկոցիտոզը գնահատել որպես սուպերվարակի զարգացման ցուցանիշ:

### **Աշխատանքի նախնական փորձաքննությունը.**

Ատենախոսության նախապաշտպանությունը տեղի է ունեցել 2024թ. մարտի 22-ին և հաստատվել է Երևանի պետական բժշկական համալսարանի գիտակոորդինացիոն խորհրդի 2024թ. ապրիլի 16-ի նիստում: Աշխատանքի հիմնական արդյունքները ներկայացվել են 2022թ. մայիսին «Հիմնարար և կիրառական գիտական հետազոտություններ. արդիական խնդիրներ և ձեռքբերումներ» միջազգային գիտաժողովում: Աշխատանքը ներկայացվել է Հայաստանի վարակաբանների ասոցիացիայի նիստին՝ 2024թ. փետրվարի 15-ին:

## **Աշխատանքի ծավալը և կառուցվածքը.**

Աշխատանքը շարադրված է համակարգչային 143 էջի վրա, կազմված է հինգ գլխից՝ ընդգրկելով ներածություն, գրականության տեսություն, հետազոտության նյութ և մեթոդներ, սեփական հետազոտության արդյունքներ, ամփոփում, եզրակացություններ, գործնական առաջարկություններ, 193 սկզբնաղբյուրներ պարունակող գրականության ցանկ: Աշխատանքը ներկայացված է 32 աղյուսակներով և 23 նկարներով:

## **ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈՂՆԵՐԸ**

Հետազոտության նյութ են հանդիսացել 2020թ. սեպտեմբերից մինչև 2021թ. ապրիլ ընկած ժամանակահատվածում «Ինֆեկցիոն հիվանդությունների ազգային կենտրոնում» հոսպիտալացված ընդհանուր թվով 270 պացիենտներ, որոնցից 221-ի մոտ քիթ-ըմպանի քսուկի ՊՇՌ հետազոտությունը SARS-CoV-2-ի վերաբերյալ եղել է դրական (<ՄԴ Ս07.1), իսկ 49 հիվանդի մոտ քիթ-ըմպանից վերցված նմուշի ՊՇՌ կրկնակի հետազոտությունը SARS-CoV-2-ի վերաբերյալ (ստացիոնար ընդունման օրը և մեկ օր անց) տվել է բացասական արդյունք, սակայն կրծքավանդակի ՀՇ-ով ախտորոշվել է COVID-19 ասոցացված թոքաբորբ (<ՄԴ Ս07.2): Պացիենտների գերակշռող մեծամասնությունը որպես ուղեկցող հիվանդություն ունեցել է զարկերակային հիպերտենզիա: Մասնակցությունից բացառվել են այն պացիենտները, որոնք մինչև ստացիոնար դիմելը ստացել էին COVID-19-ի պատվաստում կամ որևէ հակավիրուսային, հակաբակտերիալ և հորմոնալ ազդեցությամբ դեղամիջոցներ կամ վիտամին D: Հետազոտությանը չեն մասնակցել նաև այլ սուր ինֆեկցիոն հիվանդության նշաններ ունեցող անձինք: Ըստ քիթ-ըմպանի քսուկի SARS-CoV-2 ՊՇՌ արդյունքի, հիվանդները բաժանվել են 2 խմբի՝ SARS-CoV-2 ՊՇՌ դրական և SARS-CoV-2 ՊՇՌ կրկնակի բացասական (այսուհետ՝ ՊՇՌ բացասական) պացիենտներ: Ըստ ստացիոնար դիմելու ժամկետի բոլոր պացիենտները բաժանվել են 2 խմբի՝ հիվանդության առաջինից մինչև 6-րդ օրը ներառյալ դիմած հիվանդները ընդգրկվել են առաջին շաբաթվա խմբում, 7-րդից մինչև 14-րդ օրը դիմածները՝ երկրորդ շաբաթվա խմբում: Հիվանդության ծանրության աստիճանը գնահատվել է ըստ ԱՀԿ-ի կողմից մշակված ուղեցույցերի: Հոսպիտալացման ժամանակ օբյեկտիվ տվյալների գնահատմամբ պացիենտների գերակշռող մեծամասնության մոտ (85,2%) գրանցվել է հիվանդության ծանր (72,6%) և ծայրահեղ ծանր ընթացք (12,6%), 14,8%-ի մոտ՝ միջին ծանրության:

Հիվանդության միջին ծանրությամբ պացիենտների մոտ դիտվել է կայուն տենդ, կրծքավանդակի ՀՇ-ով ախտորոշվել է երկկողմանի թոքաբորբ, բայց SpO<sub>2</sub>>93%: Ծանր ընթացք ախտորոշվել է երկկողմանի թոքաբորբի և ՍՇԴՀ-ի զարգացման կամ շնչառության հաճախականության (ՇՀ) ≥30/ր, SpO<sub>2</sub>≤93%-ի դեպքում, իսկ ծայրահեղ ծանր ընթացք ախտորոշվել է երկկողմանի թոքաբորբով պացիենտների մոտ թոքերի արհեստական օդափոխության անհրաժեշտության, շոկի կամ որևէ այլ օրգան-համակարգի անբավարարության դեպքում:

Ստացիոնար ընդունման պահին գնահատվել է պացիենտների ընդհանուր վիճակը, կատարվել է օբյեկտիվ գննում, պոլիօքսիմետրիա, կլինիկական տվյալների բնութագրում, լաբորատոր հետազոտություններ՝ համաձայն ՀՀ առողջապահության

նախարարի 2020թ. No 1239-Ա հրամանով հաստատված, հիվանդանոցային պայմաններում COVID-19-ով պացիենտների լաբորատոր փնտրող շիջ հետազոտությունների ուղեցույցի, ինչպես նաև գործիքային հետազոտություններ՝ ԷՍԳ, կրծքավանդակի ռենտգեն հետազոտություն, համակարգչային շերտագրում, որովայնի ՈւՁՀ: Կատարվել են նաև յուրահատուկ հետազոտություններ (քիթմաշիկի քսուկում ՊՇՌ մեթոդով SARS-CoV-2 հայտնաբերում, արյան շիճուկում ՈւՆԳ-α և ԻԼ-10 մակարդակի որոշում ԻՖԱ մեթոդով:

Հետազոտության տվյալները մուտքագրվել են Excel ծրագրի բազա, այնուհետև պահվել են csv (comma-separated values) ֆորմատով, իսկ տվյալների վերլուծությունն իրականացվել է Python ծրագրավորման լեզվով: Քանակական ցուցանիշների նկարագրողական վերլուծության համար ներկայացվել են տվյալների միջինը, ստանդարտ շեղումը, առավելագույն և նվազագույն սահմանները, իսկ կատեգորիկ ցուցանիշների դեպքում՝ տոկոսային հարաբերությունը, հաճախականությունը: Ցուցանիշների միջինների և հաճախականությունների համեմատական վերլուծությունն իրականացվել է Ստյուդենտի T և Ֆիշերի թեստերի միջոցով: Ոչ պարամետրիկ տվյալների համար օգտագործվել են Ման Ուիթնիի և Վիլկոքսոնի թեստերը: Ցուցանիշների միջև կախվածության վերլուծության նպատակով կիրառվել է Սպիրմանի կորելյացիա: Բազմակատեգորիկ փոփոխականները վերլուծվել են լոգիստիկ ռեգրեսիաների միջոցով: Բոլոր իրականացված թեստերի և ռեգրեսիայի վստահության մակարդակը ընտրվել է 95%-ը, վիճակագրական նշանակությունը գնահատվել է  $p < 0,05$ :

### **ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ և ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ**

Հետազոտության իրականացման ժամանակահատվածում հետազոտված 270 պացիենտներից 56,3%-ը կազմել են իգական սեռի հիվանդները, մնացածը՝ արական: Միջին տարիքը կազմել է  $62,6 \pm 12,427$ , գերակշռել են 55-74 տարեկանները: Հետազոտության մեջ ընդգրկված պացիենտներից 112-ը (41,5%) դիմել են հիվանդության առաջին շաբաթվա ընթացքում, 158-ը՝ երկրորդ (58,5%): Առավել հաճախ դիմելիություն դիտվել է հիվանդության 4-րդ (n=25), 5-րդ (n=54), 7-րդ (n=44), 8-րդ (n=24) և 10-րդ (n=39) օրերին: Հիվանդությունը հիմնականում սկսվել է աստիճանաբար, ընդհանուր թուլությունով և տենդով: Առաջադրված խնդիրներին համապատասխան, ուսումնասիրվել են COVID-19 ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական խմբերում կլինիկալաբորատոր ցուցանիշները: Երկու խմբերում ստացիոնար ընդունվելիս պացիենտներն առավելապես գանգատվել են ընդհանուր թուլությունից, տենդից, հազից և դժվարացած շնչառությունից:

ՊՇՌ դրական խմբում ստացիոնար ընդունվելիս պացիենտների 70,1%-ի մոտ ընդհանուր վիճակը գնահատվել է ծանր, 12,2%-ի մոտ՝ ծայրահեղ ծանր, 17,7%-ի մոտ՝ միջին ծանրության: Հազից և դժվարացած շնչառությունից հավաստի հաճախ գանգատվել են 45-64 տարեկանները, քան 65 տարեկանից բարձր անձինք: Կանայք առավել հաճախ, քան տղամարդիկ, գանգատվել են հազից և խորխարտադրությունից ( $p < 0,05$ ), կրկնակի ավելի հաճախ տղամարդիկ են գանգատվել կրծքավանդակի ցավից ( $p > 0,05$ ):

Պացիենտների մեծամասնությունն ունեցել է զարկերակային հիպերտենզիա (67,9%), ավելի քիչ հաճախականությամբ՝ շաքարային դիաբետ (28,5%) և ճարպակալում (26,7%):

Օբյեկտիվ գննմամբ կեսից ավելին ունեցել են մաշկի գունատություն, ցիանոտիկ երանգ՝ 28,5%-ը, գերակշռող մեծամասնության մոտ դիտվել է լեզվի չորություն և փառակալում, ըմպանի հիպերեմիա և հետին պատի հատիկավորում: Աուսկուլտատիվ՝ բոլոր պացիենտների մոտ լսվել է սրտի տոների խլացում, մեծամասնության մոտ լսվել է թուլացած շնչառություն, կեսից ավելի մոտ՝ նաև երկկողմանի կրեպիտացիա: Ընդունման պահին ՊՇՌ դրական խմբում պացիենտների 75,1%-ը եղել է դեսատուրացված, 59,7%-ի մոտ զարգացել է ԱՇԴՀ:

Արյան ընդհանուր քննությամբ 15,8%-ի մոտ արձանագրվել է լեյկոցիտոզ, մեծամասնության մոտ՝ էրոզիոպենիա (75,1%), կեսից ավելի հիվանդների մոտ՝ նեյտրոֆիլիա (50,7%), գրեթե կեսի մոտ՝ լիմֆոպենիա (41,6%) և թրոմբոցիտոզ (42,1%), ԷՆԱ բարձրացում ունեցել է 80,5%-ը: Թրոմբոցիտների միջին արժեքը եղել է նորմայից բարձր, էրոզիոֆիլների՝ նորմայից ցածր:

Արյան բիոքիմիական քննությամբ CRP-ի բարձրացում գրանցվել է մեծամասնության մոտ (96,8%), պրոկալցիտոնինի բարձրացում՝ 65,2%-ի մոտ, հիպոկալցիեմիա՝ կեսից ավելի պացիենտների մոտ (58,6%), ֆերիտինի մակարդակի բարձրացում՝ գրեթե կեսի մոտ, հիպերգլիկեմիա՝ 42,5%-ի մոտ, ԱՍՏ-ի բարձրացում՝ 20,8%-ի մոտ, ԱԼՏ-ի՝ 15,8%-ի մոտ, ԳԳՏ-ի՝ 33,5%-ի մոտ: Գլյուկոզայի, ԱՍՏ-ի, ԳԳՏ-ի, CRP-ի, ֆերիտինի, պրոկալցիտոնինի միջին մակարդակները եղել են նորմայից բարձր, Ca<sup>++</sup>-ինը՝ նորմայից ցածր: Կոագուլոգրամայով գրանցվել է պրոթրոմբինային ինդեքսի իջեցում (81,0%-ի մոտ), ֆիբրինոգենի մակարդակի (63,3%), D-դիմերի (62,5%) և ՄՆՀ (49,8%) միջին արժեքների բարձրացում: Մեզի ընդհանուր հետազոտությամբ պացիենտների կեսից ավելին ունեցել են պրոտեինուրիա, գրեթե կեսը՝ միկրոհեմատուրիա, 1/3-ը՝ լեյկոցիտուրիա:

COVID-19 ՊՇՌ դրական խմբում ամենաշատ դիմելիություն գրանցվել է հիվանդության առաջին շաբաթում: Առաջին և երկրորդ շաբաթների ընթացքում հոսպիտալացված պացիենտների կլինիկալաբորատոր ցուցանիշների համեմատությունը ցույց է տվել, որ հիվանդության պրոգրեսիային զուգահեռ, երկրորդ շաբաթում պացիենտները հավաստի հաճախ են գանգատվել ախորժակի անկումից, հազից և դժվարացած շնչառությունից, իսկ հեմոգլոբինի և լիմֆոցիտների միջին մակարդակները հավաստի նվազել են: Հիվանդության երկրորդ շաբաթում ԱԼՏ-ի, ԱՍՏ-ի և ԳԳՏ-ի միջին արժեքները եղել են նորմայից բարձր, իսկ հիվանդության առաջին շաբաթում այդ ցուցանիշները գտնվել են նորմայի սահմանում: Ստացված արդյունքները համընկնում են գրականության տվյալներին և թույլ տալիս ենթադրել, որ հիվանդության երկրորդ շաբաթում լյարդի ֆերմենտային ակտիվությունը պայմանավորված է առավելապես համակարգային բորբոքային պատասխանով, քան SARS-CoV-2-ի ուղղակի հեպատոտոքսիկ ազդեցությամբ և փոխկապակցված է COVID-19-ի ծանր ընթացքի հետ: Ֆերիտինի միջին մակարդակը պահպանվել է նորմայից բարձր թվերի վրա ինչպես հիվանդության առաջին,



այնպես էլ երկրորդ շաբաթվա ընթացքում, իսկ CRP-ի և պրոկալցիտոնինի միջին արժեքները հիվանդության երկրորդ շաբաթում ավելի են բարձրացել:

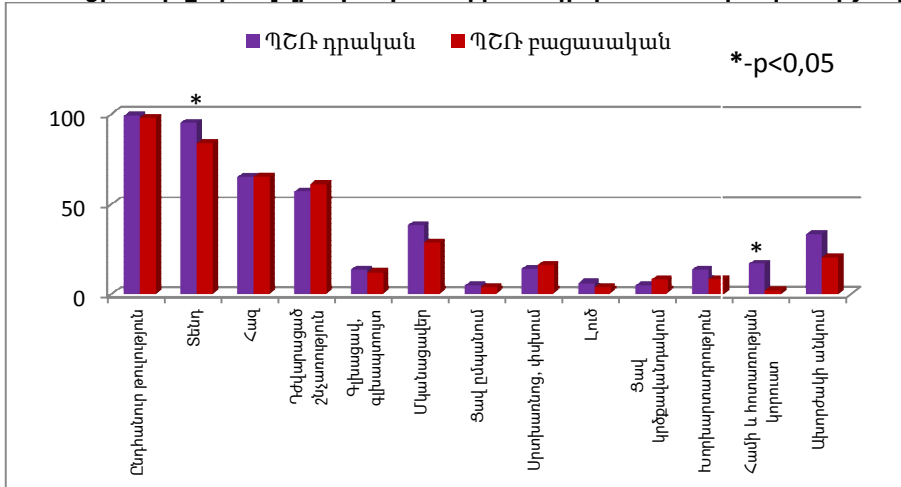
ՊՇՌ բացասական խմբում պացիենտների կեսից ավելին բուժօգնության են դիմել հիվանդության պրոգրեսիվ փուլում՝ 10-րդ և ավելի օրերին: Ընդունման պահին պացիենտների 87,8%-ը եղել է դեսատուրացված ( $SpO_2 < 93\%$ ), 67,3%-ի մոտ զարգացել է ՍՇԴՀ: 65 տարեկանից բարձր հիվանդները, ի տարբերություն մյուս տարիքային խմբերի, հավաստի հաճախ են գանգատվել դժվարացած շնչառությունից (84,2%), մինչդեռ հազից գանգատվել է նրանց միայն 42,1%-ը:

Պացիենտների 63,3%-ը ունեցել է զարկերակային հիպերտենզիա, 20,4%-ը՝ շաքարային դիաբետ, 10,2%-ը՝ ճարպակալում:

Օբյեկտիվ զննմամբ առավել հաճախ դիտվել է մաշկի գունատություն, լեզվի չորություն և փառակալում, ըմպանի հիպերեմիա և հետին պատի հատիկավորում: Մաշկի ցիանոտիկ երանգ դիտվել է 20,4%-ի մոտ: Բոլոր պացիենտների մոտ լսվել է սրտի տոների խլացում, մեծամասնության մոտ՝ թուլացած շնչառություն, կեսից ավելի հիվանդների մոտ՝ նաև երկկողմանի կրեպիտացիա: Ընդունման պահին պացիենտների 87,8%-ը եղել է դեսատուրացված ( $SpO_2 < 93\%$ ), 67,3%-ի մոտ զարգացել է ՍՇԴՀ:

Նկար 1

**COVID-19 ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական պացիենտների շրջանում ստացիոնար ընդունվելիս գանգատների հանդիպման հաճախականությունը**



Արյան ընդհանուր քննությամբ լեյկոցիտոզ գրանցվել է 26,5%-ի մոտ, մեծամասնությունն ունեցել է նեյտրոֆիլիա (71,4%), կեսից ավելին՝ լիմֆոպենիա և ԷՆԱ բարձրացում (51,0%): Հավասար քանակությամբ պացիենտներ (61,0%) ունեցել են հարաբերական էոզինոպենիա և թրոմբոցիտոզ, նեյտրոֆիլների և թրոմբոցիտների միջին արժեքը եղել է նորմայից բարձր:

Բոլոր պացիենտների մոտ արձանագրվել է CRP-ի բարձրացում, մեծամասնության մոտ՝ հիպոկալցիեմիա (85,7%), 42,8%-ի մոտ՝ հիպերգլիկեմիա,

24,5%-ի մոտ՝ ԱՍՏ-ի, նույնքան պացիենտների մոտ՝ ԱԼՏ-ի, 12,2%-ի մոտ՝ ԳԳՏ-ի, 22,4%-ի մոտ՝ ֆերիտինի, 34,6%-ի մոտ՝ պրոկալցիտոնինի մակարդակների բարձրացում: Գլյուկոզայի, ԱՍՏ-ի, ԳԳՏ-ի, CRP-ի, ֆերիտինի, պրոկալցիտոնինի միջին արժեքները գերազանցել են նորմայի վերին սահմանը, Ca<sup>++</sup>-ի միջին մակարդակը եղել է նորմայից ցածր: Կոագուլոգրամայով գրանցվել է պրոթրոմբինային ինդեքսի իջեցում (87,7%-ի մոտ), ֆիբրինոգենի (75,5%), D-դիմերի (20,4%) և ՄՆՀ (53,0%) բարձրացում: Կեսից ավելի պացիենտների մոտ մեզի ընդհանուր հետազոտությամբ հայտնաբերվել է պրոտեինուրիա, գրեթե կեսի մոտ՝ միկրոհեմատուրիա, 1/3-ը ունեցել է նաև լեյկոցիտուրիա:

Երկու խմբերում կլինիկալաբորատոր ցուցանիշները համեմատելիս պարզվել է, որ COVID-19 ՊՇՌ դրական պացիենտները ստացիոնար ընդունվելիս հավաստի հաճախ են գանգատվել ջերմության բարձրացումից և համի ու հոտառության կորստից (նկար 1):

Աղյուսակ 1

**COVID-19 ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական խմբերում արյան ընդհանուր քննության տվյալները**

Ցուցանիշներ	ՊՇՌ դրական (n=221)		ՊՇՌ բացասական (n=49)		P-ի արժեք	Նորմա
	Միջին	Ստանդարտ շեղում	Միջին	Ստանդարտ շեղում		
Hb	138.14	17.60	136.94	21.51	0.716	120-170գ/լ
RBC	4.85	0.71	4.78	0.75	0.560	3.5-5.6x10 <sup>6</sup> /մլ
HCT	0.41	0.07	0.41	0.07	0.867	36-48%
WBC	7.06	3.76	8.69*	4.42	0.019	4.0-10.0x10 <sup>3</sup> /մլ
PLT	425.59	281.35	528.92*	301.40	0.031	150-400x10 <sup>3</sup> /մլ
Neu%	71.32	13.45	75.53*	10.89	0.022	40-73%
Lym%	19.67	11.02	15.87*	8.44	0.009	15-45%
Mon%	6.43	3.42	6.15	2.92	0.558	4-12%
Eos%	0.38	0.51	0.59	0.68	0.051	0.5-7%
ԷՆԱ	26.03	12.44	26.58	14.85	0.833	0-15մմ/ժ

\*-առկա է հավաստի տարբերություն COVID-19 ՊՇՌ դրական խմբի համեմատ:

ՊՇՌ դրական հիվանդների շրջանում ուղեկցող հիվանդություններից ճարպակալումը հավաստի հաճախ է դիտվել, քան ՊՇՌ բացասական պացիենտների մոտ: Ֆիզիկալ տվյալներից ՊՇՌ դրական խմբում հավաստի հաճախ է գրանցվել մաշկի ցիանոտիկ երանգ (p<0,05): ՊՇՌ դրական խմբում հավաստի հաճախ է արձանագրվել ֆերիտինի, պրոկալցիտոնինի և D-դիմերի մակարդակների բարձրացում, իսկ ՊՇՌ բացասական խմբում հավաստի հաճախ գրանցվել է թրոմբոցիտոզ և նեյտրոֆիլիա (p<0,05): ՊՇՌ բացասական խմբում լեյկոցիտների,

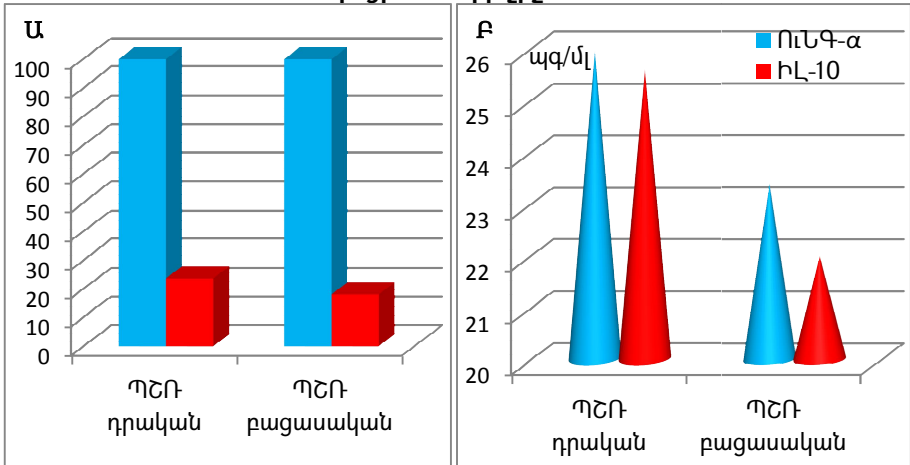
նեյտրոֆիլների, թրոմբոցիտների միջին քանակը հավաստի բարձր է եղել, իսկ ֆերիտինի միջին մակարդակը՝ ցածր ՊՇՌ դրական խմբի պացիենտների տվյալների համեմատ (աղյուսակ 1):

ՊՇՌ բացասական խմբում վիճակագրորեն հավաստի հաճախ պացիենտները դուրս են գրվել ընդհանուր վիճակի լավացումով, ի տարբերություն ՊՇՌ դրական խմբի ( $p < 0,05$ ):

Հետազոտության խնդիրներից էր ուսումնասիրել ՈւՆԳ-α-ի և ԻԼ-10-ի նորմայից բարձրացման հանդիպման հաճախականությունը և միջին մակարդակները ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական խմբերում: ՊՇՌ դրական խմբի բոլոր պացիենտների մոտ ՈւՆԳ-α-ի մակարդակը հիվանդության տարբեր օրերին եղել է նորմայից բարձր, միջին արժեքը եղել է  $31,67 \pm 50,51$  պգ/մլ (նկար 2):

Նկար 2

**ՈւՆԳ-α-ի և ԻԼ-10-ի հայտնաբերման հաճախականությունները (Ա) և միջին մակարդակները (Բ) COVID-19 ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական պացիենտների շրջանում**



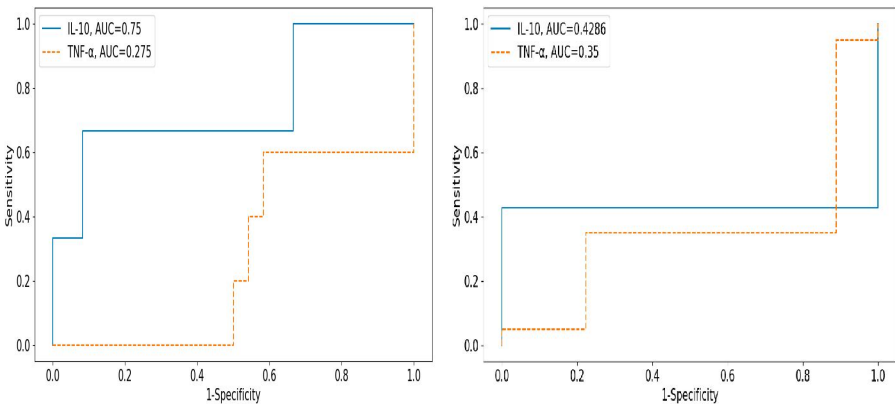
Ըստ հիվանդության օրերի ՈւՆԳ-α-ի միջին մակարդակը հավաստի ամենաբարձրն էր հիվանդության 5-րդ օրը դիմաձ պացիենտների մոտ: Առաջին շաբաթվա վերջում (7-րդ օր) ՈւՆԳ-α-ի մակարդակը իջնում է, չհասնելով նորմայի ցուցանիշների, բայց երկրորդ շաբաթում ՈւՆԳ-α-ի մակարդակը աճում է, 8-րդ և 10-րդ օրերին այն հավաստի բարձր է 4-րդ և 7-րդ օրերի համեմատ: ԻԼ-10-ի մակարդակի բարձրացում գրանցվել է ամբողջ դիտարկման ընթացքում պացիենտների առավելագույնը 1/4-ի մոտ: ԻԼ-10-ի միջին ցուցանիշը նորմայից բարձր է եղել միայն հիվանդության 5-րդ օրը դիմաձ պացիենտների մոտ և հավաստի տարբերվել է բոլոր օրերի միջին տվյալների համեմատությամբ: Մյուս օրերին ԻԼ-10-ի միջին մակարդակը չի գերազանցել նորմայի վերին սահմանը:

Գնահատվել է ՈւՆԳ-α-ի և ԻԼ-10-ի փոփոխությունների կանխորոշիչ նշանակությունը SARS-CoV-2 ՊՇՌ դրական պացիենտների մոտ հիվանդության

տարբեր ծանրության ընթացքի համար: Լոգիստիկ ռեգրեսիայի վերլուծությամբ հիվանդության ծանր և ծայրահեղ ծանր ընթացքի մոդել ձևավորելու արդյունքում կազմվել են ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի և ԻԼ-10-ի ROC (receiver operating characteristic) կորագծեր (նկար 3): COVID-19-ի ծանր ձևի ախտորոշման դեպքում ԻԼ-10-ի կորագծի տակ գտնվող մակերեսը (AUC - area under curve) բարձր է, ինչը նշանակում է, որ ԻԼ-10-ի բարձրացումը կարող է կանխորոշել հիվանդության ծանր ընթացքը: Իսկ ՈւՆԳ- $\alpha$ -ն հիվանդության ծանր ձևի ժամանակ չունի կանխորոշիչ նշանակություն (AUC=0,275): Հիվանդության ծայրահեղ ծանր ընթացքի ախտորոշման պարագայում լոգիստիկ ռեգրեսիայի վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ ինչպես ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի, այնպես էլ ԻԼ-10-ի կանխորոշիչ նշանակությունը փոքր է:

Նկար 3

**COVID-19 ՊՇՌ դրական խմբում հիվանդության ծանր (Ա) և ծայրահեղ ծանր (Բ) ընթացքի կանխորոշման ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի և ԻԼ-10-ի ROC կորագծեր**



COVID-19 ՊՇՌ բացասական խմբում ևս հիվանդության ամբողջ ընթացքում ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի մակարդակը բարձր է եղել նորմայից, իսկ հիվանդության տարբեր օրերին ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի միջին արժեքների հավաստի տարբերություններ չեն եղել: ԻԼ-10-ի բարձրացում ունեցել են պացիենտների 18,1%-ը, նրա միջին մակարդակը հիվանդության երկրորդ շաբաթվա սկզբում՝ 8-րդ օրը, հավաստի գերազանցել է նորմայի վերին սահմանը, այնուհետև 10-րդ օրից սկսած արձանագրվել է ԻԼ-10-ի նվազում գրեթե եռակի անգամ ( $p < 0,05$ ):

COVID-19 ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական խմբերում համեմատական վերլուծությամբ ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի և ԻԼ-10-ի հայտնաբերման հաճախականությունների ու միջին մակարդակների հավաստի տարբերություններ չեն գրանցվել, միայն 10-րդ օրը ՊՇՌ դրական խմբում ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի և ԻԼ-10-ի միջին արժեքները հավաստի բարձր են եղել ՊՇՌ բացասական խմբի համեմատ:

Հետազոտության խնդիրներից էր նաև վերլուծել ՈւՆԳ- $\alpha$  և ԻԼ-10 միջին մակարդակները՝ կախված հիմնական կլինիկալաբորատոր ցուցանիշներից (աղյուսակ 3): ՊՇՌ դրական խմբում սուբֆերիլ ջերմոդներն ունեցել են ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի

ավելի բարձր մակարդակ, քան ֆեբրիլ ջերմոդները, ինչը թույլ է տալիս ենթադրել, որ սուբֆեբրիլ ջերմոդ պացիենտների մոտ նույնպես հնարավոր է հիվանդության ծանր ձևի զարգացում, և տենդի արտահայտվածությունը չի արտացոլում հիվանդության ծանրության աստիճանը:

CRP-ի արժեքներն ուսումնասիրելիս պարզվեց, որ այն պացիենտները, որոնց մոտ այն գերազանցել է 100մգ/լ, ունեցել են ավելի բարձր ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի մակարդակ, քան 51-100մգ/լ ունեցողները: ԻԼ-10-ի համեմատաբար բարձր մակարդակ արձանագրվել է CRP-ի ամենաբարձր (>100մգ/լ) արժեք ունեցողների մոտ:

Աղյուսակ 3

**COVID-19 ՊՇՌ դրական խմբում ցիտոկինների միջին մակարդակները՝ կախված կլինիկաբորատոր ցուցանիշներից**

Կլինիկաբորատոր ցուցանիշներ		N	%	ՈւՆԳ- $\alpha$ (պգ/մլ)		ԻԼ-10 (պգ/մլ)	
				միջին	շեղում	միջին	շեղում
Տենդ	Սուբֆեբրիլ	43	30,3	32,51	49,37	28,23	28,64
	Ֆեբրիլ	99	69,7	27,07	28,84	25,85	17,60
CRP	5-50մգ/լ	49	34,5	28,93	37,43	23,73	11,85
	51-100մգ/լ	31	21,8	23,29	27,20	22,70	13,92
	>100մգ/լ	62	43,7	27,95	27,11	28,28	21,19
Ֆերիտին	>350նգ/մլ	53	53,5	24,90	23,73	23,65	10,15
Լիմֆոցիտներ	<15%	60	42,3	29,20	35,06	28,15	12,72
Նեյտրոֆիլներ	>73%	65	45,8	36,38	48,19	32,35	27,66
SpO <sub>2</sub>	≥93%	22	15,5	28,08	55,77	25,40	35,28
	88-92%	47	33,1	27,36	23,95	22,36	10,71
	<88%	73	51,4	26,92	29,08	29,63*	21,09

\*-առկա է հավաստի տարբերություն՝ համեմատած SpO<sub>2</sub>-ի 88-92% ցուցանիշ ունեցողների հետ (p=0,01)

Արյան թթվածնով հագեցվածության (SpO<sub>2</sub>) ուսումնասիրությամբ այն հիվանդները, որոնց SpO<sub>2</sub> եղել է 88%-ից ցածր, ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի միջին արժեքը կազմել է 26,92±29,08պգ/մլ, իսկ ԻԼ-10-ը եղել է վիճակագրորեն հավաստի բարձր՝ SpO<sub>2</sub>-ի 88-92% ցուցանիշ ունեցող պացիենտների համեմատ (p=0,01), ինչը թույլ է տալիս փաստել, որ COVID-19-ի ծանր և ծայրահեղ ծանր ընթացքի դեպքում տեղի է ունենում նաև հակաբորբոքային ՑԿ արտադրության խթանում:

ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի միջին մակարդակի ամենաբարձր ցուցանիշ (36,38±48,19պգ/մլ) արձանագրվել է նեյտրոֆիլիա ունեցողների մոտ, և միայն այդ խմբում է ԻԼ-10-ը գերազանցել նորմայի վերին սահմանը (32,35±27,66պգ/մլ): Ինչ վերաբերում է լիմֆոպենիա ունեցող պացիենտներին, այդ խմբում ԻԼ-10-ը չի գերազանցել նորմայի վերին սահմանը:

COVID-19 ՊՇՌ բացասական խմբում նույնպես ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի միջին մակարդակը ավելի բարձր է եղել սուբֆեբրիլ ջերմոդ պացիենտների մոտ, քան ֆեբրիլ ջերմոդների մոտ: ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի առավելագույն մակարդակ արձանագրվել է այն

հիվանդների մոտ, որոնց CRP եղել է 51-100մգ/լ, իսկ նվազագույն արժեք գրանցվել է CRP-ի ավելի ցածր ցուցանիշի (5-50մգ/լ) դեպքում: Վերոնշյալ տարբերությունները վիճակագրորեն հավաստի չեն եղել: ԻԼ-10-ի միջին արժեքները տատանվել են նորմայի սահմաններում (աղյուսակ 4): Ֆերիտինի նորմայից բարձր ցուցանիշ ունեցող պացիենտների մոտ արձանագրվել է ինչպես ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի, այնպես էլ ԻԼ-10-ի միջին մակարդակների բարձրացում: Լիմֆոպենիա ունեցող պացիենտների մոտ ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի միջին արժեքը կազմել է 22,45 $\pm$ 15,34պգ/մլ, իսկ ԻԼ-10-ի միջին մակարդակը չի գերազանցել նորմայի վերին սահմանը: Այս խմբի նեյտրոֆիլիայով պացիենտների մոտ ինչպես ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի, այնպես էլ ԻԼ-10-ի միջին մակարդակները եղել են վիճակագրորեն հավաստի ցածր՝ COVID-19 ՊՇՌ դրական խմբի համեմատ ( $p < 0,05$ ):

Աղյուսակ 4

**COVID-19 ՊՇՌ բացասական խմբում ցիտոկինների միջին մակարդակները՝ կախված կլինիկալաբորատոր ցուցանիշներից**

Կլինիկալաբորատոր ցուցանիշներ	N	%	ՈւՆԳ- $\alpha$ (պգ/մլ)		ԻԼ-10 (պգ/մլ)		
			միջին	շեղում	միջին	շեղում	
Տենդ	Սուբֆերիլ	13	39,4	25,45	23,99	17,63	6,84
	Ֆերիլ	20	60,6	22,04	9,94	24,83	22,36
CRP	5-50մգ/լ	9	27,3	18,12	11,21	23,03	13,47
	51-100մգ/լ	10	30,3	27,61	24,82	18,52	8,50
	>100մգ/լ	14	42,4	23,75	12,08	23,82	25,10
Ֆերիտին	>350նգ/մլ	5	26,3	32,73	31,83	35,58	38,51
Լիմֆոցիտ	<15%	15	45,5	22,45	15,34	23,05	22,47
Նեյտրոֆիլ	>73%	19	57,6	21,12*	13,96	23,10*	21,26
SpO <sub>2</sub>	88-92%	15	45,5	19,20	10,03	17,78	10,94
	<88%	18	54,5	26,88	20,27	25,52	22,10

\*-առկա է հավաստի տարբերություն՝ համեմատած ՊՇՌ դրական խմբի հետ ( $p < 0,05$ )

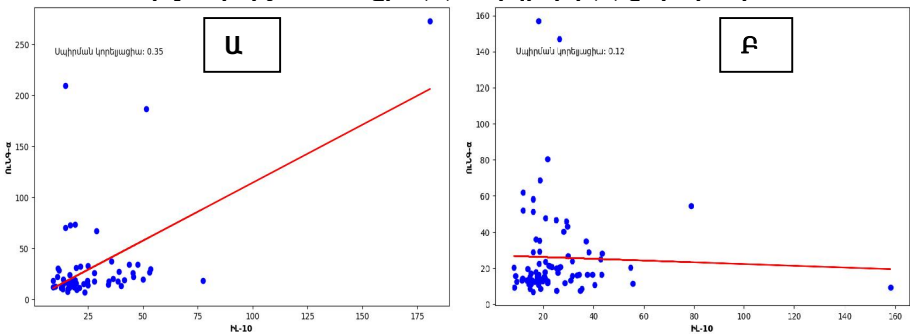
COVID-19 ՊՇՌ բացասական պացիենտների մեծամասնությունը (87,8%) ուշ դիմելիության պատճառով ստացիոնար ընդունման հենց սկզբից եղել է դեսատուրացված, հետևաբար ՑԿ միջին մակարդակների համեմատական ուսումնասիրությունը կատարվել է միայն SpO<sub>2</sub>-ի 88-92% և SpO<sub>2</sub><88% ցուցանիշով պացիենտների խմբերում: SpO<sub>2</sub><88% ցուցանիշ ունեցողների մոտ ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի միջին արժեքը ավելի բարձր է եղել՝ SpO<sub>2</sub>-ի 88-92% ցուցանիշ ունեցող հիվանդների համեմատ: ԻԼ-10-ի միջին մակարդակը SpO<sub>2</sub><88% ցուցանիշ ունեցողների մոտ ևս գերազանցել է SpO<sub>2</sub>-ի 88-92% ցուցանիշով պացիենտների համեմատ: Այսպիսով, ԻԼ-10-ի հավաստի բարձրացումը հիվանդության պրոգրեսիային և դեսատուրացիային զուգահեռ ենթադրում է COVID-19-ի ծանր ընթացք: Ստացված տվյալները համընկնում են գրականության տվյալների հետ:

Աշխատանքի խնդիրներից է եղել նաև գնահատել COVID-19-ով պացիենտների տարբեր խմբերում ուսումնասիրված ցիտոկինների և լաբորատոր

ցուցանիշների միջև կորելյացիոն կապերի առկայությունը հիվանդության տարբեր փուլերում: Պարզվեց, որ հիվանդության առաջին շաբաթում ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի և ԻԼ-10-ի միջև առկա է դրական կորելյացիոն կապ ( $r=0,35$ ,  $p=0,01$ ), սակայն հիվանդության երկրորդ շաբաթում այդ կապը նշանակալի չէ ( $r=0,12$ ,  $p>0,05$ ), ինչն էլ վկայում է հիվանդության այդ շրջանում ԻԼ-10-ի ցածր մակարդակի, հետևաբար նաև՝ իմունոկոմպետենտ բջիջների դեֆիցիտի մասին, որն էլ նպաստում է անվերահսկելի “ցիտոկինային հոդմի” զարգացմանը (նկար 4): Ըստ օրերի կորելյացիոն վերլուծությամբ հաստատվեց, որ COVID-19 ՊՇՌ դրական խմբում հիվանդության 4-րդ, 5-րդ և 7-րդ օրերին արձանագրվել է հավաստի դրական կորելյացիոն կապ ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի և ԻԼ-10-ի միջև ( $r=0,20$ ,  $p=0,017$ ,  $r=0,31$ ,  $p=0,042$ , և  $r=0,22$ ,  $p=0,03$  համապատասխանաբար), առավելագույնը՝ 5-րդ օրը: Հիվանդության 8-րդ օրը այդ ՑԿ միջև կորելյացիոն կապը հավաստի չի եղել ( $r=0,24$ ,  $p=0,511$ ), իսկ հիվանդության 10-րդ օրը ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի և ԻԼ-10-ի միջև արդեն առկա է բացասական կախվածություն ( $r=-0,12$ ,  $p>0,05$ ):

Նկար 4

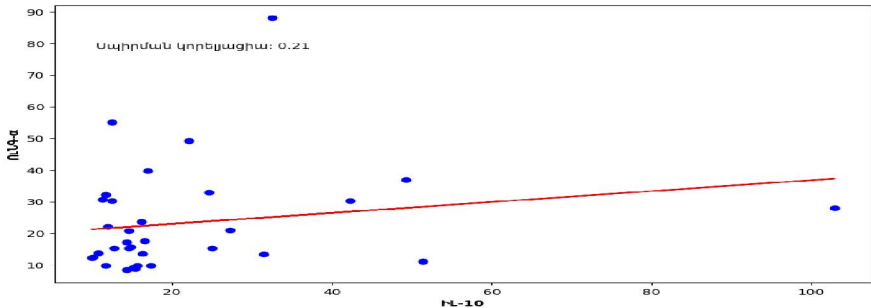
**COVID-19 ՊՇՌ դրական խմբում ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի և ԻԼ-10-ի միջև կորելյացիոն հիվանդության առաջին (Ա) և երկրորդ (Բ) շաբաթներում**



Ընդ որում, չնայած լոգիստիկ ռեգրեսիայի անալիզով ԻԼ-10-ի բարձրացումը հանդիսանում է հիվանդության ծանր ձևի զարգացման պրոգնոստիկ նշան, այնուամենայնիվ, մեր հետազոտությունում ծանր ընթացքով և նորմալից բարձր ԻԼ-10-ով բոլոր պացիենտների մոտ արձանագրվել է լավացում:

COVID-19 ՊՇՌ բացասական խմբում պացիենտների գերակշռող մեծամասնությունը դիմել է հիվանդության երկրորդ շաբաթում, այդ պատճառով կորելյացիոն վերլուծությունը կատարվել է հիվանդության այդ փուլում (նկար 5): ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի և ԻԼ-10-ի միջև հիվանդության երկրորդ շաբաթում գրանցվել է թույլ դրական կորելյացիա ( $r=0,22$ ,  $p>0,05$ ): Հիվանդության 7-րդ օրը այդ ՑԿ միջև դիտվել է դրական կապ ( $r=0,65$ ,  $p>0,05$ ) իսկ հիվանդության 8-րդ և 10-րդ օրերին արձանագրվել է բացասական կորելյացիա ( $r=-0,50$ ,  $p>0,05$  և  $r=-0,25$ ,  $p>0,05$  համապատասխանաբար):

**COVID-19 ՊՇՌ բացասական խմբում ՈւՆԳ-α-ի և ԻԼ-10-ի միջև կորելյացիան հիվանդության երկրորդ շաբաթում**



COVID-19 ՊՇՌ դրական խմբում հավաստի դրական կորելյացիա է հայտնաբերվել լեյկոցիտների և նեյտրոֆիլների, CRP-ի միջև, հավաստի հակադարձ կորելյացիա՝ լեյկոցիտների և լիմֆոցիտների միջև, նեյտրոֆիլների և լիմֆոցիտների, մոնոցիտների միջև, հեմատոկրիտի և ԷՆԱ-ի միջև, հիվանդության երկրորդ շաբաթում՝ նաև լեյկոցիտների և պրոկալցիտոնինի միջև, ֆերիտինի և ԱԼՏ-ի, ԱՍՏ-ի, ԳԳՏ-ի միջև: ՊՇՌ դրական խմբում հիվանդության առաջին շաբաթում ՈւՆԳ-α-ի և լեյկոցիտների ու նեյտրոֆիլների միջև հայտնաբերվել է հավաստի դրական կորելյացիա, ՈւՆԳ-α-ի և լիմֆոցիտների միջև՝ բացասական: Հիվանդության 8-րդ և 10-րդ օրերին ՈւՆԳ-α-ի և լեյկոցիտների միջև արդեն առկա է բացասական կախվածություն, որը կարող է պայմանավորված լինել լեյկոցիտների ապոպտոզով և ոսկրածուծից դեպի պերիֆերիա տեղափոխման ընկճմամբ: Հիվանդության երկրորդ շաբաթում ՈւՆԳ-α-ի և էրիթրոցիտների միջև արձանագրված հավաստի դրական կորելյացիան հավանաբար պայմանավորված է “ցիտոկինային հողմի” և հիպօքսիայի հետևանքով զարգացած կոմպենսատոր էրիթրոցիտոզով: Երկրորդ շաբաթվա ընթացքում ՈւՆԳ-α-ի և հեմատոկրիտի, ֆերրիտինի, D-դիմերի ու պրոթրոմբինային ինդեքսի միջև դրական կախվածության, ինչպես նաև ՈւՆԳ-α-ի և պրոթրոմբինային ժամանակի միջև բացասական կախվածության առկայությունը կարող է վկայել հիվանդության այդ փուլում նախաբորբոքային ցիտոկինների գերարտադրությամբ պայմանավորված հիվանդության ծանր ընթացքի և թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների զարգացման հնարավոր ռիսկի մասին:

Հիվանդության երկրորդ շաբաթվա սկզբում դիտվել է հավաստի ուժեղ դրական կորելյացիա ԻԼ-10-ի և էրիթրոցիտների, հեմատոկրիտի միջև, որը հավանաբար պայմանավորված է ԻԼ-10-ի էրիթրոպոետինի ազդեցության սիներգիզմով (էրիթրոցիտների պրոլիֆերացիայի խթանում): Հավաստի դրական կորելյացիա է հայտնաբերվել նաև ԻԼ-10-ի և լեյկոցիտների, ֆերիտինի, D-դիմերի, պրոթրոմբինային ժամանակի միջև: ԻԼ-10-ի և լիմֆոցիտների միջև գրանցվել է ուժեղ բացասական կապ, ինչը կարելի է գնահատել որպես “ցիտոկինային հողմով” պայմանավորված իմունոկոմպետենտ բջիջների ապոպտոզի հետևանք:



COVID-19 ՊՇՌ բացասական խմբում հիվանդության երկրորդ շաբաթում գրանցվել է ուժեղ դրական կորեյացիա ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի և կրեատինինի, միզանյութի միջև, որը հավանաբար կապված է երիկամներում ԱՓՖ-2 ընկալիչների առկայության հետ: Հակադարձ կորեյացիա է հայտնաբերվել ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի և  $\text{SpO}_2$ -ի միջև, ինչը վկայում է “ցիտոկինային հողմի” հետևանքով թոքահյուսվածքում զարգացած ինտերստիցիալ այտուցի և գազափոխանակության խանգարման մասին: Այս խմբում ևս հավաստի ուժեղ դրական կորեյացիա է գրանցվել  $\text{IL-10}$ -ի և էրիթրոցիտների,  $\text{EUA}$ -ի միջև:

Այսպիսով մեր ստացած տվյալները փաստում են, որ COVID-19-ով ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական պացիենտների մոտ հիվանդության երկրորդ շաբաթում  $\text{IL-10}$ -ի անբավարար մակարդակը կարող է վկայել օրգանիզմում իմունոկոմպետենտ քիչքանակի դեֆիցիտի մասին, որը նպաստում է SARS-CoV-2-ով ինդուկցված ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի անվերահսկելի արտադրությանը՝ հանգեցնելով COVID-19-ի ծանր ընթացքին և հնարավոր անբարենպաստ ելքին:

### **Եզրակացություններ.**

1. COVID-19 ՊՇՌ դրական և բացասական խմբերում արձանագրվել է հիվանդության աստիճանական սկիզբ՝ ընդհանուր թուլությունով, տենդով, հազով և դժվարացած շնչառությամբ: Դիտվել են նույնատիպ լաբորատոր փոփոխություններ՝ լիմֆոպենիա, նեյտրոֆիլիա, թրոմբոցիտոզ, CRP-ի և ֆերիտինի բարձրացում, կոագուլոպաթիա:

2. COVID-19 ՊՇՌ դրական խմբում առավել բարձր դիմելիություն գրանցվել է հիվանդության առաջին շաբաթվա վերջում, հավաստի հաճախ է արձանագրվել տենդ, համի և հոտառության կորուստ, ֆերիտինի, պրոկալցիտոնինի, D-դիմերի մակարդակի բարձրացում, բարձր մահաբերություն: ՊՇՌ բացասականները մեծ մասամբ դիմել են երկրորդ շաբաթում, ունեցել են հավաստի բարձր լեյկոցիտոզ, նեյտրոֆիլիա, թրոմբոցիտոզ, և հավաստի հաճախ է արձանագրվել լավացում:

3. Երկու խմբերում բոլոր պացիենտների մոտ ստացիոնար ընդունվելիս ՈւՆԳ- $\alpha$ -ն եղել է նորմալից բարձր,  $\text{IL-10}$ -ի բարձրացում գրանցվել է առավելագույնը  $\frac{1}{4}$ -ի մոտ: ՊՇՌ դրական խմբում ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի միջին մակարդակը հավաստի բարձր էր 5-րդ, 8-րդ և 10-րդ օրերին, մինչդեռ  $\text{IL-10}$ -ի միջին մակարդակը՝ հավաստի բարձր միայն 5-րդ օրը: ՊՇՌ բացասական խմբում և՛ ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի, և  $\text{IL-10}$ -ի միջին արժեքները բարձր էին 8-9-րդ օրերին: ՊՇՌ դրական խմբում հիվանդության 10-րդ օրը ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի և  $\text{IL-10}$ -ի միջին արժեքները հավաստի բարձր էին ՊՇՌ բացասական խմբի համեմատ:

4. Երկու խմբերում սուբֆերիլ տենդով պացիենտների մոտ ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի մակարդակը բարձր էր ֆերիլ ջերմոդների համեմատ, իսկ դրական խմբում՝ նաև նեյտրոֆիլիա ունեցողների մոտ, վերջիններս ունեցել են միաժամանակ  $\text{IL-10}$ -ի մակարդակի նորմալից բարձրացում: ՊՇՌ դրական խմբում  $\text{SpO}_2 < 88\%$ -ի դեպքում  $\text{IL-10}$ -ի միջին արժեքը եղել է հավաստի բարձր, հիվանդությունն ընթացել է ծանր, սակայն արձանագրվել է լավացում:

5. Երկու խմբերում ցիտոկինների և լաբորատոր ցուցանիշների միջև հայտնաբերվել են բազմաթիվ հավաստի դրական և հակադարձ ուժեղ կորեյացիոն կապեր: ՊՇՌ դրական խմբում ՈւՆԳ- $\alpha$ -ի և  $\text{IL-10}$ -ի միջև առաջին շաբաթվա ընթացքում արձանագրվել է հավաստի դրական կորեյացիոն կապ, իսկ արդեն 10-րդ օրից

երկու խմբերում էլ դիտվել է թույլ հակադարձ կորեյացիա: ԻԼ-10-ի մակարդակը կանխորոշիչ է միայն հիվանդության ծանր ձևի դեպքում:

**Գործնական առաջարկություններ.**

1. COVID-19-ին բնորոշ աստիպիկ թոքաբորբի ռադիոլոգիական պատկերով և քիթ-ըմպանի քսուկի ՊՇՌ բացասական պատասխանով պացիենտների վարումը նույնպես իրականացնել COVID-19 վարակի Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության ուղեցույցերով:
2. COVID-19 վարակի դեպքում տենդի արտահայտվածությունը չի արտացոլում հիվանդության ծանրության աստիճանը:
3. COVID-19 ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական խմբերում հիվանդության երկրորդ շաբաթում ԱԼՏ-ի, ԱՍՏ-ի և ԳԳՏ-ի մակարդակների բարձրացումը գնահատել որպես COVID-19-ի հնարավոր ծանր ընթացքի օբյեկտիվ ցուցանիշ:
4. COVID-19 ՊՇՌ դրական խմբում հիվանդության երկրորդ շաբաթում էլյկոցիտների և պրոկալցիտոնինի միջև արձանագրված հավաստի դրական կորեյացիան թույլ է տալիս հիվանդության այդ փուլում էլյկոցիտոզը գնահատել որպես բակտերիալ վարակի զարգացման ցուցանիշ:

**Ատենախոսության թեմայով հրատարակված աշխատանքների ցանկ**

1. SARS-CoV-2 վարակ. Առողջապահական նոր մարտահրավեր: Ղազարյան Ա. Գ.// Բժշկություն, գիտություն և կրթություն, Երևան, Մայիս 2022, թիվ 33, էջ 29-34
2. ՊՇՌ-ի ախտորոշիչ նշանակությունը COVID-19-ի կասկածով պացիենտների մոտ: Ղազարյան Ա. Գ., Ասոյան Վ. Ա., Կարապետյան Ա. Գ., Գյուլազյան Ն. Մ.// «Հիմնարար և կիրառական գիտական հետազոտություններ. Արդիական խնդիրներ և ձեռքբերումներ» Գիտ. հոդվածների ժողովածու, Երևան, Մայիս 2022, էջ 36-47
3. Severe SARS-CoV-2 infection with extrapulmonary manifestation in a 3-month-old child. Ghazaryan A. G., Atoyan S. A., Karapetyan A. G., Gyulazyan N. M.// Journal of Clinical and Medical Images Case Reports, 2023, Volume 3, Issue 4, p. 1-2
4. Comparative study of TNF- $\alpha$  and IL-10 levels at different times of the course of COVID-19. Ghazaryan A. G., Asoyan V. A., Hovhannisyanyan A. H., Kozmoyan M. R., Karapetyan A. G., Minasyan A. M., Gyulazyan N. M.// The Journal of Infection In Developing Countries, 2023; 17(9): p.1207-1212
5. ПЦР-негативный COVID-19: сочетание типичных респираторных симптомов с проявлениями поражения ЖКТ. Казарян А. Г., Карапетян А. Г., Навоян Ц. А., Козмоян М. Р., Мхитарян А. Л., Гюлазян Н. М.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, Москва, 2023, Том 33, N5, с.41
6. Возможный дебют COVID-19 с поражениями ЖКТ. Казарян А. Г., Карапетян А. Г., Навоян Ц. А., Магдесиева Р. Б., Гюлазян Н. М.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, Москва, 2023, Том 33, N5, с.41

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-19 И ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ОТВЕТА У ВЗРОСЛЫХ

### Резюме

Пандемия, вызванная Covid-19, вошла в историю как чрезвычайная ситуация международного значения и вызвала во всем мире медицинский, экономический и политический кризис. 11 февраля 2020г. ВОЗ присвоило заболеванию название Coronavirus disease (COVID-19, код МКБ-10 U07.1) и рекомендовала использовать код МКБ-10 U07.2 в тех случаях, когда вирус не выявлен у лиц со схожими клиническими признаками, но имеется эпидемиологический, клинический и радиологический диагноз COVID-19. Хотя ряд вопросов иммунопатогенеза и клинического течения COVID-19 получили доказательное решение, однако пока не уточнены изменения уровней цитокинов в разных группах больных, в разные периоды заболевания. Недостаточно изучены также особенности клинического течения заболевания у пациентов с дважды отрицательным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 с типичной клинко-рентгенологической картиной COVID-19. Учитывая вышеизложенное, целью нашей работы было изучение клинко-лабораторных особенностей COVID-19 и изменений цитокинового ответа у SARS-CoV-2 ПЦР-положительных и ПЦР-отрицательных взрослых пациентов в разные периоды заболевания.

Нами были обследованы 270 пациентов, госпитализированных в «Национальный центр инфекционных заболеваний», из которых у 221 ПЦР-тест мазков из носоглотки на SARS-CoV-2 (МКБ-10 U07.1) был положительный. У 49 пациентов результат ПЦР-теста из носоглотки, как в день госпитализации, так и через сутки был отрицательный, однако при КТ исследовании легких была выявлена картина COVID-19-ассоциированной пневмонии (МКБ-10 U07.2). Женщины составили 56,3%, остальные были мужчины. Средний возраст составил  $62,6 \pm 12,427$  лет, преобладали пациенты 55-74 лет. 112 больных (41,5%), включенных в исследование, обратились в стационар в течение первой недели заболевания, 158-на второй (58,5%). Наиболее частое обращение наблюдалось на 4-й (n=25), 5-й (n=54), 7-й (n=44), 8-й (n=24) и 10-й (n=39) дни болезни. Заболевание начиналось постепенно с общей слабости, повышения температуры, кашля и затруднения дыхания, как в ПЦР-положительной, так и в отрицательной группах. Лабораторные показатели однотипные: лимфопения, нейтрофилез, тромбоцитоз, повышение СРБ и ферритина, коагулопатия.

Впервые мы сравнили клинко-лабораторные показатели в ПЦР-положительной и ПЦР-отрицательной группах COVID-19. В ПЦР-положительной группе пациентов наибольшая обращаемость зафиксирована в конце первой недели заболевания, довольно часто отмечалась лихорадка, потеря вкуса и обоняния,

повышение уровня ферритина, прокальцитонина, D-димера, высокая смертность. COVID-19 ПЦР-отрицательные пациенты чаще обращались на второй неделе болезни, имели значительно более высокий лейкоцитоз, нейтрофилез, тромбоцитоз, но чаще выписывались с улучшением.

В обеих группах были изучены частота и средние уровни ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10. При поступлении у всех пациентов наблюдался повышенный уровень ФНО- $\alpha$ , но только у четверти из них уровень ИЛ-10 был выше нормы. У ПЦР-положительных пациентов средний уровень ФНО- $\alpha$  был достоверно выше на 5, 8 и 10 дни болезни, тогда как уровень ИЛ-10 был достоверно выше только на 5 день. В ПЦР-отрицательной группе средние значения как ФНО- $\alpha$ , так и ИЛ-10 были высокими на 8-9 дни.

Впервые мы провели сравнительный анализ цитокинового ответа в ПЦР-положительной и ПЦР-отрицательной группах больных COVID-19. На 10-й день болезни в ПЦР-положительной группе средние значения ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 были достоверно выше, чем в ПЦР-отрицательной.

Нами впервые проанализированы средние уровни ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 в зависимости от выраженности лихорадки и ряда лабораторных показателей. В обеих группах пациенты с субфебрильной лихорадкой имели более высокие уровни ФНО- $\alpha$  по сравнению с пациентами с фебрильной лихорадкой. У ПЦР-положительных пациентов при SpO<sub>2</sub><88% средние значения ИЛ-10 были значительно выше при сравнении с группой с SpO<sub>2</sub> 88-92%.

Впервые мы в разных группах пациентов с COVID-19 провели корреляционный анализ между цитокинами, а также цитокинами и лабораторными показателями. В ПЦР-положительной группе достоверная положительная корреляция между ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 регистрировалась в течение первой недели ( $r=35.27\%$ ,  $p<0.01$ ), а слабая обратная корреляция наблюдалась в обеих группах с 10-го дня болезни ( $r=-12.35\%$ ,  $p>0.05$ ).

В результате логистического регрессионного анализа мы впервые выявили, что ИЛ-10 не имеет прогностического значения при критическом течении COVID-19. Более того, хотя анализ логистической регрессии показал, что повышение ИЛ-10 является надежным прогностическим признаком тяжелого течения заболевания, все наши пациенты с тяжелым течением COVID-19 и высоким уровнем ИЛ-10 выздоровели.

Полученные данные доказывают, что, и у ПЦР-положительных и у ПЦР-отрицательных пациентов с COVID-19, недостаточный уровень ИЛ-10 на второй неделе заболевания может указывать на дефицит иммунокомпетентных клеток в организме, что способствует неконтролируемому производству ФНО- $\alpha$ , индуцированного SARS-CoV-2, что приводит к тяжелому течению COVID-19 и потенциально неблагоприятному исходу.

## CLINICAL FEATURES OF COVID-19 AND SIGNIFICANCE OF CYTOKINE RESPONSE IN ADULTS

### Summary

The pandemic caused by COVID-19 has already gone down in history as an emergency situation of international significance and has caused a health, economic, and political crisis in the world. The disease was given the official name Coronavirus disease 2019 (COVID-19) by World Health Organization (WHO) on 11 of February 2020, ICD-10: U07.1. WHO recommended the use of U07.2 code of ICD-10 in cases when the virus is not identified in persons with similar clinical signs, but there is an epidemiological, clinical and radiological diagnosis of COVID-19. Although a number of questions of the immunopathogenesis and clinical course of COVID-19 have received an evidentiary solution, the reliable changes in cytokine levels in different groups of patients, at different periods of the disease have not yet been clarified. Also of scientific interest are the clinical features of the disease in patients with similar clinical and radiological characteristic of COVID-19 and double negative result of SARS-CoV-2 as well as a comparative characteristic of the cytokine response in patients with COVID-19 with a positive and negative PCR result.

Considering the above, the aim of our work was to study the clinical and laboratory features of COVID-19 and changes in cytokine response among SARS-CoV-2 PCR-positive and PCR-negative adult patients at different stages of the disease.

We examined 270 patients hospitalized at the National Center for Infectious Diseases, of which 221 had a positive SARS-CoV-2 PCR test of nasopharyngeal swabs (ICD-U07.1), and the PCR test of the nasopharyngeal sample of 49 patients for SARS-CoV-2 (on the day of hospital admission and one day later) gave a negative result, but COVID-19-associated pneumonia was diagnosed by chest CT (ICD-U07.2). 56.3% of the patients were female and the rest were male. The average age was  $62.6 \pm 12,427$ , 55-74 years old prevailed. 112 (41.5%) of the patients included in the study applied during the first week of the disease, 158 - during the second (58.5%). The most frequent application was observed in the 4th (n=25), 5th (n=54), 7th (n=44), 8th (n=24) and 10th (n=39) days of the disease.

The results of the study showed that in the COVID-19 PCR positive and negative groups, a gradual onset of the disease was recorded with general weakness, fever, cough and difficulty breathing. Similar laboratory changes were observed: lymphopenia, neutrophilia, thrombocytosis, elevated CRP and ferritin, coagulopathy.

For the first time, we compared clinical laboratory parameters in SARS-CoV-2 PCR-positive and PCR-negative groups with COVID-19. In the COVID-19 PCR positive group, more patients were admitted to the hospital at the end of the first week. Fever, loss of taste and smell, increased levels of ferritin, procalcitonin, D-dimer, and high

mortality were recorded significantly more often. PCR-negatives mostly applied in the second week, had significantly higher leukocytosis, neutrophilia, thrombocytosis, and recovered significantly more often.

The frequency and mean levels of abnormally high levels of TNF- $\alpha$  and IL-10 in the PCR-positive and PCR-negative groups were studied. In both groups all patients had elevated TNF- $\alpha$  level at hospital admission, elevation of IL-10 was reported in up to ¼ of patients. In the PCR positive group, the mean level of TNF- $\alpha$  was significantly higher on days 5, 8 and 10, while the mean level of IL-10 was significantly higher only on day 5. In the PCR negative group, the mean values of both TNF- $\alpha$  and IL-10 were high on days 8-9. For the first time, we performed a comparative analysis of the cytokine response in the COVID-19 PCR-positive and PCR-negative groups. In the PCR-positive group, the mean values of TNF- $\alpha$  and IL-10 on the 10th day of the disease were significantly higher than in the PCR-negative group.

We analyzed for the first time the mean levels of TNF- $\alpha$  and IL-10 depending on the expression of fever and a certain laboratory parameters. In both groups, patients with subfebrile fever had higher levels of TNF- $\alpha$  compared to febrile subjects. In the PCR positive group with SpO<sub>2</sub><88%, the mean value of IL-10 was significantly higher compared to those with SpO<sub>2</sub> of 88-92%.

For the first time, we performed a correlation analysis between cytokines and laboratory parameters in different groups of patients with COVID-19. In the PCR positive group we revealed a statistically significant positive correlation between the levels of IL-10 and TNF- $\alpha$  during the first week of the disease ( $r=35.27\%$ ,  $p<0.01$ ). Interestingly, already on day 10, they started correlating negatively ( $r=-12.35\%$ ,  $p>0.05$ ).

As a result of the logistic regression analysis, for the first time we proved that IL-10 does not show prognostic significance in critically ill patients. Moreover, even though logistic regression analysis showed that IL-10 rise is a reliable prognostic sign for a severe course of the disease, all our patients with severe COVID-19 and high levels of IL-10 recovered from the disease.

The obtained data prove that in PCR-positive and PCR-negative patients with COVID-19, the insufficient level of IL-10 in the second week of the disease may indicate a deficiency of immunocompetent cells in the body, which contributes to SARS-CoV-2-induced uncontrolled production of TNF- $\alpha$ , leading to a severe course of COVID-19 and a potentially adverse outcome.

