

## PROPOSAL FOR THE CREATION OF CLINICAL-LABORATORY CONSTELLATIONS FOR COVID-19

Ivelina Dobрева

Trakia University –Medical College, Stara Zagora, Republic of Bulgaria, [ivelinadob@abv.bg](mailto:ivelinadob@abv.bg)

**Abstract:** The word "constellation" comes from the Latin words "cum" and "stella". Its first meaning is associated with the disposition of celestial bodies and their interdependence arising from the rules of the solar system. In the clinical laboratory "constellations" is a recommended package of clinical and laboratory tests: general, advanced and specialized, related to a particular disease, supporting the diagnosis and differential diagnosis - laboratory diagnostic differentiation.

In the face of an unprecedented pandemic of COVID-19 lasting more than two years with a tendency to continue with dynamically changing viral variants of the causative agent SARS-COV-2, and summarizing the accumulated world experience, the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) published a recommended list with biochemical tests, outside the etiological diagnosis of the virus, that could monitor the condition of patients with such an infection. This list was confirmed by the Bulgarian Society of Clinical Laboratory, as the main purpose of these studies is information about the patient's health, possible damage to many organs of the human body that can be caused by the disease and how to detect and track.

**Keywords:** constellations, laboratory indicators, COVID-19.

## ПРЕДЛОЖЕНИЕ ЗА ИЗГОТВЯНЕ НА КЛИНИЧНО-ЛАБОРАТОРНИ КОНСТЕЛАЦИИ ПРИ COVID-19

Ивелина Добрева

Тракийски университет – Медицински колеж Стара Загора, [ivelinadob@abv.bg](mailto:ivelinadob@abv.bg)

**Резюме:** Думата "констелация" идва от латинската дума „cum“ и “stella”. Първоначалното и значение се свързва с диспозицията на небесните тела и тяхната произтичаща от правилата на слънчевите системи взаимна зависимост. В клиничната лаборатория „констелации“ е препоръчителен пакет от клинично-лабораторни изследвания: общи, разширени и специализирани, свързани с определено заболяване, подпомагащи диагностиката и диференциалната диагноза – лабораторно диагностично диференциране.

В условията на безпрецедентна пандемия от COVID-19, продължаваща повече от две години с тенденция да продължи с динамично променящи се вирусни варианти на причинителя SARS-COV-2, и анализирайки опита натрупан в световен мащаб, Международната федерация по клинична химия (IFCC) публикува препоръчителен списък с биохимични тестове, извън етиологичната диагностика на вируса, с които би могло да се контролира състоянието на пациентите с такава инфекция. Този списък беше потвърден и от Българското дружество по Клинична лаборатория, като основна цел на тези изследвания е информацията относно здравословното състояние на пациента, възможното поражение върху редица органи на човешкия организъм, което може да бъде причинено от заболяването и как да бъдат откривани и проследявани.

**Ключови думи:** констелации, лабораторни показатели, COVID-19.

### 1. ВЪВЕДЕНИЕ

(COVID-19) е инфекциозно заболяване, причинено от вируса SARS-CoV-2.(WHO, 2019). Бързото разпространение на заболяването постави целия свят пред изпитание. Медицинската наука трябваше в кратки срокове да реагира на необходимостта от бърза и точна диагностика на причинителя, откриващ генетичния материал с най-точната PCR методика и със серологичните тестове, доказващи наличието в кръвта на пациента на антитела от класовете M и G на имуноглобулините, които са доказателство за това, че организъмът се е срещнал с вируса и имунната система е образувала антитела срещу него (Robba et al, 2020).

Международната федерация по клинична химия (IFCC) публикува препоръчителен списък с биохимични тестове, извън етиологичната диагностика на вируса, с които би могло да се контролира състоянието на болните с такава инфекция. Списъкът е потвърден и от Българското дружество по Клинична лаборатория, като цел на тези изследвания е информацията относно здравословното състояние на пациента, възможното

поражение върху редица органи, което може да бъде причинено от заболяването и как да бъдат откривани и проследявани.

Думата "констелация" идва от латинската дума „cum” и “stella”. Първоначалното и значение се свързва с диспозицията на небесните тела и тяхната произтичаща от правилата на слънчевите системи взаимна зависимост. В клиничната лаборатория „констелации“ е препоръчителен пакет от клинично-лабораторни изследвания: общи, разширени и специализирани, свързани с определено заболяване, подпомагащи диагностиката и диференциалната диагноза – лабораторно диагностично диференциране.

## 2. ПЪРВИ ПАКЕТ

**Общи изследвания „Коронавирус - лабораторна констелация”** включва показатели, които бяха препоръчани и от Националния оперативния щаб за борба с COVID - 19 – пълна кръвна картина (ПКК) с 20 показателя и диференциално броене на левкоцитите, CRP, СУЕ, феритин (острофазов белтък) и Д-димер.

Пълната кръвна картина служи като много добър ориентир за състоянието на пациенти с COVID, разработват се модели за определяне на тежестта и прогнозата на заболяването по промените, които настъпват в кръвната картина. Натрупани са доказателства, че намаленият брой на лимфоцити е лош прогностичен белег за развитието на заболяването, както и за тежестта му и дори има предложения този критерий да бъде включен в диагностичните и терапевтични указания за COVID-19 (Keykavousi et al, 2022).

Настъпващи промени в кръвната картина се изразяват най-често като висок брой левкоцити, увеличен брой неутрофилни гранулоцити, което е знак за насложена бактериална инфекция, намален брой тромбоцити, който е в отговор на нарушения в хемостазата - хиперсървиремост. COVID - 19 засяга почти всички органи, особено при тежко протичане, затова се проследяват показатели, които насочват към сериозни възпалителни промени. При тежка бактериална и вирусна инфекция стойностите на острофазовия белтък CRP се повишават. Проследявайки нивата на Д-димер, се получава информация за засилено тромбообразуване в организма, което е факт при всяко възпаление.

За инфекцията, предизвиквана от вируса SARS-CoV-2, инкубационният период продължава от 1 до 14 дни, може да протича безсимптомно, в лека форма и в тежка форма, с риск от смърт. (CVC, 2019) COVID-19 води до треска, болки в гърлото, кашлица, болки в гърдите и мускулите, диспнея, обркъване, аносмия, агеузия и главоболие. Те могат да прогресират до животозастрашаваща респираторна недостатъчност, засягаща също сърцето, бъбреците, черния дроб и нервната система.

Леките симптоми се наблюдават от три до пет дни. (Kevadiya et al, 2021). Пациентите с леки симптоми обикновено оздравяват в продължение на седмица (Mollova et al, 2021).

Постепенно инфекцията се разпространява към долните отдели на респираторния тракт, предизвиквайки остра, най-често двустранна пневмония.

Белодробната увреда настъпва до 3-5 дни след появата на кашлицата. При имунологично здрави индивиди, засягането на белия дроб трае около две седмици, след което настъпва бавно и продължително спонтанно оздравяване. В 15% от случаите, при лица с имунокомпроментирана имунна система (с автоимунно заболяване, онкологично заболяване и др.) и такива с подлежащи хронични заболявания (бъбречна увреда с необходимост от хемодиализа, хипертония и др.), заболяването може да прогресира към остър респираторен дистрес синдром, налагащ механична респираторна вентилация и да доведе в около 20-30% от тези случаи до летален изход. Влошаване на състоянието на болните се наблюдава между пет и двадесет дни от появата на първите клинични признаци (Malik et al, 2021).

Необратимото влошаване на състоянието на пациентите е комбинация от забавения отговор на клетката (подтиснат вроден имунен отговор, inhibition of innate immune system) и свръхреактивността на структурите, осигуряващи локалния имунитет (т.нар. цитокинова буря) (Malik et al, 2021; Pan et al, 2020; Robba et al, 2020).

В първите 12 часа от заразяването си, клетката „не разбира“, че е инфектирана със SARS-CoV, което дава предимство на вируса във възпроизводството и дисеминирането на инфекцията към долните отдели на респираторния тракт.

Потискането на експресията на ACE2 рецепторите по повърхността на клетката води до натрупване на протеина ангиотензин в междуклетъчните пространства, който увеличава пропускливостта на кръвоносните съдове в белия дроб. Това е сигнал за структурите на клетъчния имунитет (макрофаги, моноцити и др.) да се натрупат в белодробната тъкан и да увеличат продукцията и отделянето на противовъзпалителни вещества – цитокини и хемокини, каквито са интерлевкините IL-1 $\beta$ , IL-8 и IL-6 и хемокиновите CXCL10 и CCL2. Тази свръхпродукция на противовъзпалителни компоненти е т.нар. цитокинова буря. Счита се, че невъзможността за превключване от вроден имунен отговор към хуморален имунен отговор е основната

причина за влошаването на белодробната увреда и за прогресията към остра белодробна недостатъчност и смърт (Goyal et al, 2020).

При леко протичане на COVID-19 5-7 дни след появата на първите клинични симптоми се активира хуморалният имунитет, който стартира със синтез на имуноглобулини от клас IgM, а няколко дни по-късно започва продукцията и на имуноглобулини от клас IgG. Пик на IgM и IgG антителата настъпва съответно на 7-14 и 21-28 дни след поява на оплакванията. Клиничното възстановяване корелира с появата на IgM и IgG антитела у болния.

Описаните по-горе клетъчно-хуморални процеси са свързани с имунния отговор на организма към ковид инфекцията, който се проследява с показатели от групата на „специализирани изследвания“ – имуноглобулини, интерлевкини и др.

### 3. ВТОРИ ПАКЕТ

**„Коронавирус - разширени изследвания“**, разширява диагностичната рамка като към горните изследвания се добавя и изследване на ASAT, ALAT, GGTP, LDH, PT, APTT, Fibrinogen (маркер за възпалителен процес) и Феритин.

**CRP** - С-реактивен протеин, белтък на острата фаза, чието производство се стимулира от IL-6, е също биомаркер за тежко протичане на коронавирусната инфекция.

CRP с високи нива в серума на пациентите при хиперинфламация, свързва молекулни групи, намиращи се върху голям брой бактерии и гъбички, свързан към тях той спомага за свързване на комплемента, който улеснява фагоцитирането им. Повишава се при бактериални инфекции, възпалителни процеси, разпад на тъкани и др. (Liu et al, 2020; Pan et al, 2020; Smilowitz et al, 2021).

Феритин - Между третия и петия ден се наблюдава пик на неговите стойности. Това е протеин отразяващ запасите на организма от желязо, но също така той е остро-фазов белтък, който се повишава при остри възпаления. Повишените му нива се запазват около 1-2 дни от настъпването на острия процес.

**D-Dimer** – един от най-ранните тестове за доказване на фибринообразуване в организма, повишението му е индикатор за образуване и натрупване на фибрин, което говори за тромбоза или риск от тромбоза. Повишава се при венозна тромбоза при белодробна емболия, увреждане на ендотела при диабет (диабета е рисков фактор за усложнения при болни с Ковид) и атеросклероза (Kaftan et al., 2021; Liu et al, 2020; Smilowitz et al, 2021).

**LDH** - оксиредуктаза, която катализира реакция от гликолитичната верига. Гликолизата е процес, развиващ се в цитоплазмата на всички клетки, поради това и LDH се среща във всички тъкани и органи. ензим важен за производството на енергия в почти всички клетки на организма, и повишените стойности са признак за увреждане на тъканите при различни заболявания включително и пневмония. Най-високи стойности се срещат при некроза на паренхимата от интоксикации или хипоксия, при чернодробни увреждания, сърдечни заболявания, при остри придобити вътресъдовихемолитични анемии повишението на стойностите на LDH съответстват на количеството на разградените еритроцити. По наблюдения стойностите на LDH при хоспитализирани пациенти са най-високи на 8-9 ден от хоспитализацията, вероятно с настъпването на цитокиновата буря (Han et al, 2020; Mo et al, 2021; Zhang et al., 2020).

**Ly** – лимфоцити – намалени са при **85-90%** от болните при постъпването им в болница. При незначителна част от пациентите, при изписването им, лимфоцитите влизат в референтните граници.

**Gr** – гранулоцити - Гранулоцитите са повишени след 3-4 ден във връзка с възпалителния процес, некроза на тъканите. Намаления брой на тромбоцитите във връзка с настъпилата хиперсирваемост, при което се установяват микротромби в белодробния паренхим и микроциркулацията на другите парехимни органи, синдром, подобен на асоциираните с ДИК микросъдови тромбози. На тези микротромби се дължат и следковидните усложнения. Намалените стойности на тромбоцитите при хоспитализация се връщат в референтни граници около 5-6 ден. В някои случаи при влошаване състоянието на пациента отново намаляват. При пациенти с летален изход, броят на тромбоцитите намалява прогресивно в последните дни (Kermali et al, 2020; Yang et al, 2020).

**ASAT, ALAT и GGTP** (като показатели за паренхимно увреждане) – ензими органно специфични за черен дроб – повишават се значително в края на заболяването вследствие на тежката инфекция и медикаментозното лечение. Между 5я и 10я ден от лечението, терапевтични дози хепарин предизвикват умерено безсимптомно увеличение на трансаминазите, активността им намалява след приключване на лечението

При **85,81%** от приетите за болнично лечение пациенти са с повишени стойности на ASAT, ALAT и GGTP.

#### 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдаваната зависимост между тези стойности е, че когато броя на тромбоцитите и процента на лимфоцитите е най-нисък, стойностите на LDH, CRP и D-Dimer са най-високи.

Това корелира с тежестта на заболяването и леталния изход.

Инфекциите с коронавирус са свързани с повишени нива и на сърдечни биомаркери, дължащи се на увреждане на миокарда, вероятно асоциирано с предизвикани от инфекцията миокардит и исхемия. Повишени нива на тропонин поради сърдечно увреждане са свързани със значително по-висока смъртност (Moutchia et al, 2020).

Бъбреците също са засегнати от вируса. Бъбречната увреда е описвана като честа при пациентите с коронавирус и често по време на хоспитализация се развива остро бъбречно увреждане. Препоръчва се следене на бъбречната функция, при пациенти с повишен плазмен креатинин. Проучване при пациенти, инфектирани със SARS-CoV-2, докладва протеинурия при 83% от пациентите, находка в седимента като масово левкоцити, гранулирани или хиалинни цилиндри и повишени креатинин и урея.

Различната изява на инфекцията със SARS-CoV-2 и съпътстваща увреда на много органи, наред с липсата на специфична симптоматика при COVID-19 показва, че за правилното му диагностициране е нужен комплекс от клинични, радиографски и лабораторни изследвания. Динамиката в лабораторните резултати може да бъде критерий за тежестта на заболяването и представляват обективни и стандартизирани критерии, направляващи терапията.

По тази причина включването като констелация в обучението на студентите медицински лаборанти в учебната програма за трети курс е препоръчително.

#### ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

CDC, Novel Coronavirus 2019 Situation Summary

Goyal, P., Choi, J. J., Pinheiro, L. C., Schenck, E. J., Chen, R., Jabri, A., Satlin, M. J., Campion, T. R., Jr, Nahid, M., Ringel, J. B., Hoffman, K. L., Alshak, M. N., Li, H. A., Wehmeyer, G. T., Rajan, M., Reshetnyak, E., Hupert, N., Horn, E. M., Martinez, F. J., Gulick, R. M., ... Safford, M. M. (2020). Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *The New England journal of medicine*, 382(24), 2372–2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>

Han, Y., Zhang, H., Mu, S., Wei, W., Jin, C., Tong, C., Song, Z., Zha, Y., Xue, Y., & Gu, G. (2020). Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. *Aging*, 12(12), 11245–11258. <https://doi.org/10.18632/aging.103372>

Kaftan, A. N., Hussain, M. K., Algenabi, A. A., Naser, F. H., & Enaya, M. A. (2021). Predictive Value of C-reactive Protein, Lactate Dehydrogenase, Ferritin and D-dimer Levels in Diagnosing COVID-19 Patients: a Retrospective Study. *Acta informatica medica : AIM : journal of the Society for Medical Informatics of Bosnia & Herzegovina : casopis Drustva za medicinsku informatiku BiH*, 29(1), 45–50. <https://doi.org/10.5455/aim.2021.29.45-50>

Keykavousi, K., Nourbakhsh, F., Abdollahpour, N., Fazeli, F., Sedaghat, A., Soheili, V., & Sahebkar, A. (2022). A Review of Routine Laboratory Biomarkers for the Detection of Severe COVID-19 Disease. *International journal of analytical chemistry*, 2022, 9006487. <https://doi.org/10.1155/2022/9006487>

Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19-A systematic review. *Life Sci*. 2020;254:117788. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117788.

Kevadiya, B. D., Machhi, J., Herskovitz, J., Oleynikov, M. D., Blomberg, W. R., Bajwa, N., & Gendelman, H. E. (2021). Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. *Nature materials*, 20(5), 593-605

Liu, S. L., Wang, S. Y., Sun, Y. F., Jia, Q. Y., Yang, C. L., Cai, P. J., Li, J. Y., Wang, L., & Chen, Y. (2020). Expressions of SAA, CRP, and FERR in different severities of COVID-19. *European review for medical and pharmacological sciences*, 24(21), 11386–11394. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202011\\_23631](https://doi.org/10.26355/eurrev_202011_23631)

Malik, P., Patel, U., Mehta, D., Patel, N., Kelkar, R., Akrmah, M., Gabrilove, J. L., & Sacks, H. (2021). Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ evidence-based medicine*, 26(3), 107–108. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111536>

Mo, P., Xing, Y., Xiao, Y., Deng, L., Zhao, Q., Wang, H., Xiong, Y., Cheng, Z., Gao, S., Liang, K., Luo, M., Chen, T., Song, S., Ma, Z., Chen, X., Zheng, R., Cao, Q., Wang, F., & Zhang, Y. (2021). Clinical Characteristics of Refractory Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(11), e4208–e4213. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa270>

Mollova, K., Valeva, S., Bekir, N., & Uzunova, A. (2021). PULMONARY REHABILITATION IN POST - COVID SYNDROME. *KNOWLEDGE - International Journal*, 49(4), 661–666. Retrieved from <https://ikm.mk/ojs/index.php/kij/article/view/4542>

- Moutchia, J., Pokharel, P., Kerri, A., McGaw, K., Uchai, S., Nji, M., & Goodman, M. (2020). Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 15(10), e0239802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239802>
- Pan, F., Yang, L., Li, Y., Liang, B., Li, L., Ye, T., Li, L., Liu, D., Gui, S., Hu, Y., & Zheng, C. (2020). Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *International journal of medical sciences*, 17(9), 1281–1292. <https://doi.org/10.7150/ijms.46614>
- Robba C, Battaglini D, Pelosi P, Rocco PRM. Множественна органна дисфункция при SARS-CoV-2: MODS-CoV-2 . *Expert Rev Respir Med* (2020) 14 :865–8. doi: 10.1080/17476348.2020.1778470
- Smilowitz, N. R., Kunichoff, D., Garshick, M., Shah, B., Pillinger, M., Hochman, J. S., & Berger, J. S. (2021). C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *European heart journal*, 42(23), 2270–2279. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1103>
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(5), 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Zhang, R., Ouyang, H., Fu, L., Wang, S., Han, J., Huang, K., Jia, M., Song, Q., & Fu, Z. (2020). CT features of SARS-CoV-2 pneumonia according to clinical presentation: a retrospective analysis of 120 consecutive patients from Wuhan city. *European radiology*, 30(8), 4417–4426. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06854-1>