



## Роль загальноклінічних показників крові для прогнозування перебігу коронавірусної інфекції у хворих на COVID-19: систематичний огляд

Анна Ющук<sup>1,2</sup>, Ольга Коржик<sup>1</sup>, Василь Пикалюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Волинський національний університет імені Лесі Українки

<sup>2</sup>Комунальне підприємство «Волинська обласна інфекційна лікарня» Волинської обласної ради

Адреса для листування: [annayushchuk2010@gmail.com](mailto:annayushchuk2010@gmail.com)

Отримано: 12.10.23; прийнято до друку: 12.12.23; опубліковано: 30.12.23

**Резюме.** Перебіг коронавірусної інфекції у хворих на COVID-19 може зумовлювати системне запалення організму, дисрегуляцію імунної системи та системи гемостазу. Враховуючи можливість виникнення важких і рецидивуючих випадків інфікування SARS-CoV-2, вкрай важливо для клініцистів визначити надійні, економічно ефективні і водночас доступні в отриманні специфічні показники крові, які можуть слугувати маркерами стратифікації пацієнтів із підтвердженим COVID-19. Метою нашої оглядової статті є висвітлення сучасних результатів дослідження особливостей загальноклінічних показників крові у хворих на COVID-19 та їх використання для прогнозування перебігу коронавірусної інфекції. Під час написання систематичного огляду використали бібліосемантичний, аналітичний, логічний методи, а також метод узагальнення. У бібліографічних базах даних провели пошук та відбір наукових публікацій, що відповідають ключовим словам та здійснили аналіз і узагальнення отриманих результатів. Показники загального аналізу крові (абсолютні значення кількості нейтрофілів, лімфоцитів, тромбоцитів, моноцитів) дозволяють розрахувати ряд нововведених індексів запалення, таких як NLR, dNLR, PLR, MLR, NLPR, AISI, SIRI, SII. Використання таких індексів на етапі госпіталізації пацієнтів із підтвердженим COVID-19 можуть використовуватись для прогнозування перебігу захворювання та ймовірності настання критичного стану чи летального вислідку в пацієнтів.

**Ключові слова:** COVID-19, лабораторна діагностика, загальноклінічні показники крові, індекси запальних процесів (NLR, dNLR, PLR, MLR, NLPR, AISI, SIRI, SII), прогноз.

## The role of complete blood count for predicting the course of coronavirus infection in patients with COVID-19: a systematic review

Anna Yushchuk<sup>1,2</sup>, Olha Korzhyk<sup>1</sup>, Vasyl Pykaliuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lesya Ukrainka Volyn National University

<sup>2</sup>Municipal Enterprise Volyn Regional Infectious Diseases Hospital of the Volyn Regional Council

Correspondence: [annayushchuk2010@gmail.com](mailto:annayushchuk2010@gmail.com)

**Abstract.** The course of coronavirus infection in patients with COVID-19 can cause systemic inflammation of the organism, and dysregulation of the immune system and the hemostasis system. Given the possibility of severe and recurrent cases of SARS-CoV-2 infection, it is imperative for clinicians to find reliable, cost-effective, and at the same time accessible blood-specific parameters that can serve as stratification markers for patients with confirmed COVID-19. The purpose of our review article is to highlight the modern research results on the characteristics of general clinical hematological parameters (complete blood count) in patients with COVID-19 and their use for predicting the course of the coronavirus infection. We used bibliosemantic, analytical, and logical methods when writing a systematic review, as well as a generalization method. We searched and selected scientific publications by keywords in bibliographic databases, analyzed and summarized the results. The indicators of the general blood analysis (an absolute count of neutrophils, lymphocytes, platelets, and monocytes) allow calculating several newly introduced indices of inflammation, such as NLR, dNLR, PLR, MLR, NLPR, AISI, SIRI,

SII. The use of such indices at the stage of hospitalization in patients with confirmed COVID-19 can be used to predict the course of the disease and the probability of a critical condition or lethal outcome.

**Key words:** COVID-19, laboratory diagnostics, complete blood count, indices of inflammatory processes (NLR, dNLR, PLR, MLR, NLPR, AISI, SIRI, SII), prognosis.

## ВСТУП

Пандемія коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19), зумовлена вірусом SARS-CoV-2, завдала значного впливу на здоров'я населення в усьому світі, а також призвела до виявлення неготовності систем охорони здоров'я різних країн до швидкого та ефективного реагування на етапах відсутності колективного імунітету й ефективних засобів профілактики (вакцини) й лікування.

Перебіг коронавірусної інфекції у хворих на COVID-19 може зумовлювати системне запалення організму, дисрегуляцію імунної системи та системи гемостазу. Враховуючи можливість виникнення важких і рецидивуючих випадків інфікування SARS-CoV-2, вкрай важливо для клініцистів визначити надійні, економічно ефективні і водночас легкодоступні в отриманні специфічні показники крові, які можуть слугувати маркерами стратифікації пацієнтів із підтвердженим COVID-19. Метою нашої оглядової статті є висвітлення сучасних результатів дослідження особливостей загальноклінічних показників крові у хворих на COVID-19 та їх використання для прогнозування перебігу коронавірусної інфекції.

Під час написання систематичного огляду використали бібліосемантичний, аналітичний, логічний методи, а також метод узагальнення. У бібліографічних базах даних провели пошук та відбір наукових публікацій, що відповідають ключовим словам та здійснили аналіз і узагальнення отриманих результатів.

Загальний аналіз крові (ЗАК) – це клінічне лабораторне дослідження, яке є широко доступним, недорогим і простим у виконанні. Разом з тим, надає багато необхідної інформації про перебіг запального процесу при COVID-19 [1]. Врахування кількості нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів та тромбоцитів у зразку крові може охарактеризувати ступінь інтенсивності запального процесу в організмі. Проте, в більшій мірі, беручи до уваги взаємодію складних механізмів імунної відповіді при COVID-19, саме розрахункові індекси (співвідношення між загальноклінічними показниками) є прогностичними параметрами перебігу та кінцевого результату захворювання. Індекси запальних процесів, розраховані на основі показників загального аналізу крові, включають співвідношення абсолютної кількості нейтрофілів і лімфоцитів (NLR), похідне NLR (dNLR), співвідношення тромбоцитів і лімфоцитів (PLR), співвідношення моноцитів і лімфоцитів (MLR), співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів × тромбоцитів (NLPR), сукупний індекс системного запалення (AISI), індекс системної запальної відповіді (SIRI) та індекс системного імунного запалення (SII) [2–4].

Варто відмітити той факт, що у багатьох дослідженнях був встановлений зв'язок демографічних і клінічних характеристик у пацієнтів із COVID-19. Так, дослідження, проведене Az та ін., показало, що вік має значний зв'язок зі смертністю пацієнтів із COVID-19. Проте вищезазначеною групою науковців не було доведено статистично значущого зв'язку зі статтю [5]. Тоді як Ortiz-Prado та ін. дійшли висновку, що старший вік, чоловіча стать і наявність супутніх захворювань пов'язані з більшою ймовірністю летального вислідку в пацієнтів з COVID-19 [6]. Інше ж дослідження Liu та ін. показало, що важка форма перебігу коронавірусної інфекції частіше призводить до смерті (32,5 %), ніж легка її форма. Окрім віку, наявності супутніх патологій і тяжкості захворювання, ймовірно, інші фактори, такі як расова приналежність, генетика та звички, як-от здоровий спосіб життя, відіграють роль у процесі перебігу COVID-19 [7].

Група науковців на чолі з Nargati та ін. показала значні відмінності у підвищенні нейтрофілів і зниженні кількості тромбоцитів, а також кількості лімфоцитів у групі хворих на COVID-19, які не вижили, порівняно з групою одужалих пацієнтів [8]. Нейтрофіли є частиною лейкоцитів, які відіграють роль у вродженій та адаптивній імунній відповіді. Під час коронавірусної інфекції спостерігається збільшення нейтрофілів, спричинене підвищенням СХС-3. Нейтрофіліоз може індукувати нейтрофільний мукозипозаклітинні пастки (NETs), а нейтрофільний мукозипозаклітиння імунотромбоз та гострий респіраторний дистрес-синдром. Усе це підвищує смертність пацієнтів з COVID-19 [9–10]. Дослідженням Zhao та ін. було виявлено значний нейтрофіліоз у померлих пацієнтів, порівняно з хворими, які одужали [11].

Тромбоцити також беруть участь у підтримці гемостазу, запальному процесі та імунній відповіді. Зниження кількості тромбоцитів часто виявляється у пацієнтів із COVID-19. Така особливість спричинена складним процесом прямого руйнування мегакаріоцитів у кістковому мозку, активацією шляхів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи й утворенням імунного комплексу аутоантитіла. У роботі Yang та ін. повідомляється, що пацієнти з COVID-19, які померли, мали значно нижчий рівень тромбоцитів, ніж ті, хто вижив (72,7 % проти 10,7 %,  $p < 0,001$ ) [8, 12]. Дослідження Lipri та ін. також дійшли висновку, що для пацієнтів, які на момент госпіталізації мали тромбоцитопенію встановлюється несприятливий прогноз щодо важкості перебігу та одужання хворих із COVID-19 [13].

У роботі групи науковців на чолі із Zhao та ін. повідомляється про зниження кількості лімфоцитів у пацієнтів із летальним результатом перебігу захворювання, порівняно з одужалими [11]; подібні спостереження були зроблені в дослідженні Nargati

та ін [8]. Зменшення кількості лімфоцитів (лімфоцитопенія), як наслідок інфікування SARS-CoV-2, відбувається за допомогою кількох механізмів, включаючи пряме знищення частинок вірусу COVID-19 у лімфоїдній тканині та підвищення експресії Fas; надмірна експресія CXCL10 і CCL2, що призводить до прямого пригнічення лімфопоезу з гемопоетичних стовбурових клітин (HSC); підвищення рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові, таких як TNF- $\alpha$  та IL-6; молочнокислий ацидоз, який перешкоджає проліферації лімфоцитів; підвищена експресія пов'язаних з апоптозом генів у периферичній крові; зниження експресії пов'язаних з лімфоцитами генів (MAP2K7 і SOS1); і знижена взаємодія розчинної форми CD25 (SCD25) з IL-2, що призводить до порушення клонального розширення T-клітин [14].

Запальні індекси NLR, dNLR і NLPR отримують шляхом порівняння кількості лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів і тромбоцитів. В опублікованих наукових роботах повідомляється, що NLR  $\geq 6,9$  (чутливість 20,9 % і специфічність 70,9 %) підвищував ризик летальності у пацієнтів із підтвердженим COVID-19 у 1,721 рази [8]. NLR – це запальний біомаркер, отриманий діленням абсолютного значення нейтрофілів на абсолютне значення лімфоцитів. Мета-аналіз Li та ін. дійшли висновку, що NLR може прогнозувати смертність пацієнтів із підтвердженим COVID-19 [15]. dNLR змінює NLR, включаючи кількість лейкоцитів у розрахунок співвідношення. dNLR – це біомаркер, який часто використовують як предиктор злоякісних новоутворень. Дослідження Foïs та ін. [2] продемонстрували вищі значення dNLR у пацієнтів із летальним вислідом перебігу COVID-19. Граничне значення dNLR  $\geq 4,1$  (чутливість 41,2 % і специфічність 77,1 %) підвищує ризик летального результату перебігу коронавірусної інфекції у 1,251 рази [8]. Інші ж дослідження, наприклад Aly та ін. доводять, що dNLR є індексом запалення з найвищим значенням специфічності порівняно з NLR, PLR та MLR для прогнозування стану пацієнтів із COVID-19 (порогове значення  $> 2,86$ , чутливість 67,20 % і специфічність 89,19 %, значення). Збільшення значень NLR та dNLR вказує на посилення нейтрофілозалежного запального стану, що водночас супроводжується зниженням опосередкованої лімфоцитами імунної відповіді [16].

NLPR – це індекс запалення, який описує взаємодію нейтрофілів, лімфоцитів і тромбоцитів. В дослідженнях, проведених Gameigo та ін., значення NLPR були вищими на  $> 0,14$  (чутливість 33,1 % і специфічність 79,7 %) у пацієнтів, хто не пережив сепсис і гостру травму нирок [17]. У наукових роботах зустрічається порогове значення індексу NLPR  $\geq 0,037$  (чутливість 28,1 % і специфічність 95,9 %), що збільшує ризик неживання у хворих на COVID-19 у 2,661 рази [8]. Подібні результати були отримані Foïs та ін., у яких значення NLPR були вищими у пацієнтів із летальним вислідом перебігу захворювання [2].

Разом з тим, аналізуючи в науковій публіцистиці інший розрахунковий індекс PLR, науковці відзначають його порогове значення  $\geq 295$  (чутливість 35,9 % і специфічність 77 %), що збільшує для пацієнтів ймовірність летального результату перебігу коронавірусної інфекції у 1,435 рази [8]. Aly та ін. та Foïs та ін. також отримали схожі результати про те, що збільшення PLR є незалежним фактором ризику підвищення смертності пацієнтів із підтвердженим COVID-19 [16]. Значне зниження кількості лімфоцитів порівняно зі зниженням кількості тромбоцитів є основною причиною підвищення значення PLR при різних захворюваннях [2].

Моноцити відіграють важливу роль у ініціації запальних процесів. COVID-19 викликає швидке рекрутування моноцитів у легені. Це змушує моноцити швидко диференціюватися для виконання багатьох функцій, таких як підвищення активності фагоцитів і утворення прозапальних цитокінів, викликаючи умови моноцитозу, а також може впливати на підвищення співвідношення MLR [18]. У пацієнтів із COVID-19 значення MLR  $\geq 0,42$  (чутливість 63,4 % і специфічність 54,5 %) збільшує ризик настання летального результату перебігу захворювання у 1,619 рази [8]. Foïs та ін. також повідомили, що високі граничні значення MLR ( $\geq 0,37$ ) були виявлені у тих пацієнтів, хто не вижив внаслідок інфікування SARS-CoV-2 [2]. Подібні результати описуються в іншому дослідженні, проведеному Yang та ін., у якому зафіксовано високі значення MLR у тих пацієнтів, хто не вижив, але мав гострий респіраторний дистрес-синдром у перші 28 днів госпіталізації.

Значення AISI (MLR  $\times$  абсолютне число нейтрофілів  $\times$  тромбоцити), SIRI (MLR  $\times$  абсолютне число нейтрофілів) і SII (NLR  $\times$  тромбоцити) були пов'язані з виживаністю пацієнтів із підтвердженим COVID-19. Дослідження Foïs та ін. повідомили, що ті, хто не вижив, мають вищі значення AISI, SIRI та SII, ніж ті, хто вижив [2]. AISI, SIRI та SII із пороговим значенням  $\geq 1,422$ ;  $\geq 1,8$  і  $\geq 2,504$  відповідно показують зростання у 1335; 1,801 та 1,661 рази ризик летальності у пацієнтів із COVID-19 [8].

Логістичний регресійний аналіз для пацієнтів із підтвердженим COVID-19 у проведених науковцями дослідженнях показує, що NLPR є домінуючою змінною у прогнозуванні внутрішньобікарняної смертності (OR: 6,668) з 28,1 % чутливістю та 95,9 % специфічністю [8]. Проте, беручи до уваги вищенаведені особливості, варто відмітити обмеженість кількості наукових робіт із акцентуацією уваги на NLPR в контексті прогнозування перебігу COVID-19. NLPR, як повідомляється, є одним із рутинних індексів загального кров'яного кровообігу, який продовжують вивчати та на який зважають при інших захворюваннях. Наприклад, у дослідженні Коо та ін., високі значення NLPR були фактором ризику смертності в перші п'ять років після операції на серці, а Fonseca та ін. пояснювали високий NLPR як фактор ризику гострого ураження нирок при абдомінальній хірургії [19-20]. У випадку COVID-19

поодинокі дослідження демонструють вищі значення NLPR у пацієнтів, хто не вижив, порівняно із одужалими. Разом з тим, NLPR описує взаємодію гострих процесів імунної відповіді та імуноемоції за участю нейтрофілів, лімфоцитів і тромбоцитів [2].

Іншим важливим моментом є зв'язок між віком, індексами запалення та несприятливими прогнозами. Розбіжності між показниками смертності пацієнтів похилого та молодшого віку вказують на можливість того, що низка різноманітних факторів ризику може бути причиною цієї невідповідності. Пацієнти похилого віку мають вищий ризик розвитку важкої форми COVID-19. Це пов'язано зі змінами в імунній системі, які обмежують її здатність боротися з інфекцією. Дослідження, проведене Ghobadi та ін. [21], продемонструвало, що порівняно з пацієнтами молодого віку, пацієнти похилого віку мали більш прогностично несприятливі лабораторні результати та індекси системного запалення (NLR, PLR, dNLR, SIR-I, SII, AISI та NLPR) під час дослідження [21-22]. Точні механізми, що лежать в

основі зв'язку між індексами запалення та смертністю у людей похилого віку достеменно невідомі, тому ця область пошуку залишається відкритою для майбутніх досліджень.

## ВИСНОВОК

Індекси запалення, отримані на основі показників загального аналізу крові у хворих на етапі госпіталізації можуть слугувати прогностичними маркерами важкості перебігу коронавірусної інфекції, а також вказувати на ймовірність настання летального вислід у пацієнтів із підтвердженим COVID-19. Збільшення значень таких індексів як NLR, dNLR, PLR, MLP, NLPR, MLR, AISI, SIRI та SII від порогових величин значно корелює з виживаністю пацієнтів. Тоді як розрахунок NLPR (співвідношення абсолютної кількості нейтрофілів до лімфоцитів × тромбоцити), розглядається як домінуючий для прогнозування ймовірності детального вислід у хворих на COVID-19.

## ЛІТЕРАТУРА

- Peng, J., Qi, D., Yuan, G., Deng, X., Mei, Y., Feng, L., Wang, D. Diagnostic value of peripheral hematologic markers for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter, cross-sectional study. *J Clin Lab Anal.* 2020, 34, pp e23475.
- Fois, A.G., Paliogiannis, P., Scano, V., Cau, S., Babudieri, S., Perra, R., Ruzzittu, G., Zinellu, E., Pirina, P., Carru, C., Arru, L.B., Fancellu, A., Mondoni, M., Mangoni, A.A., Zinellu, A. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Molecules.* 2020, 25, pp 5725-7.
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D.S.C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., Li, S.-y., Wang, J.-l., Liang, Z.-j., Peng, Y.-x., Wei, L., Liu, Y., Hu, Y.-h., Peng, P., Wang, J.-m., Chen, Z., Li, G., Zheng, Z.-j., Qiu, S.-q., Luo, J., Ye, C.-j., Zhu, S.-y., Zhong, N.-s. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020, 382, pp 1708-1720.
- Yushchuk, A., Pykaliuk, V., Korzyk, O. Hematocytological, biochemical, and hemostasis parameters' role in predicting the possibility of the various forms of the COVID-19 course in hospitalized Ukrainian patients: A cross-sectional study. *Health Sci Rep.* 2023, 6 (7), pp e1403.
- Az, A., Sogut, O., Akdemir, T., Ergenc, H., Dogan, Y., Cakirca, M. Impacts of demographic and clinical characteristics on disease severity and mortality in patients with confirmed COVID-19. *Int J Gen Med Volume.* 2021, 14, pp 2989-3000.
- Ortiz-Prado, E., Simbaña-Rivera, K., Barreno, L.G., Diaz, A.M., Barreto, A., Moyano, C., Arcos, V., Vásconez-González, E., Paz, C., Simbaña-Guaycha, F., Molestina-Luzuriaga, M., Fernández-Naranjo, R., Feijoo, J., Henríquez-Trujillo, A.R., Adana, L., López-Cortés, A., Fletcher, I., Lowe, R. Epidemiological, socio-demographic and clinical features of the early phase of the COVID-19 epidemic in Ecuador. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021, 15, pp e0008958.
- Liu, H., Chen, S., Liu, M., Nie, H., Lu, H. Comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging Dis.* 2020, 11, pp 668-678.
- Haryati, H., Wicaksono, B., Syahadatina, M. Complete blood count derived inflammation indexes predict outcome in COVID-19 patients: a study in Indonesia. *J Infect Dev Ctries.* 2023, 17, pp 319-326.
- Borges, L., Pithon-Curi, T.C., Curi, R., Hatanaka, E. COVID-19 and neutrophils: the relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediators Inflamm.* 2020, pp 1-7.13.
- Cavalcante-Silva, LHA., Carvalho, DCM., Lima, É de A., Galvão, JGFM. et al. Neutrophils and COVID-19: the road so far. *Int Immunopharmacol.* 2021, 90, pp 107233.
- Zhao, Y., Nie, H.-X., Hu, K., Wu, X.-J., Zhang, Y.-T., Wang, M.-M., Wang, T., Zheng, Z.-S., Li, X.-C., Zeng, S.-L. Abnormal immunity of non-survivors with COVID-19: predictors for mortality. *Infect Dis Poverty.* 2020, 9, pp 108.
- Yang, X., Yang, Q., Wang, Y., Wu, Y., Xu, J., Yu, Y., Shang, Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020, 18, pp 1469-1472.
- 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, 506, pp 145-148.
- Yang, L., Liu, S., Liu, J., Zhang, Z., Wan, X., Huang, B., Chen, Y., Zhang, Y. COVID-19: immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2020, 5, 1-8.
- Li, X., Liu, C., Mao, Z., Xiao, M., Wang, L., Qi, S., Zhou, F. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020, 24, pp 647.
- Aly, M.M., Meshref, T.S., Abdelhameid, M.A., Ahmed, S.A., Shaltout, A.S., Abdel-Moniem, A.E., Hamad, D.A. Can hematological ratios predict outcome of covid-19 patients? A multicentric study. *J Blood Med.* 2021, 12, pp 505-515.
- Gameiro, J., Fonseca, J.A., Jorge, S., Gouveia, J., Lopes, J.A. Neutrophil, lymphocyte and platelet ratio as a predictor of mortality in septic-acute kidney injury patients. *Nefrologia.* 2020, 40, pp 461-468.
- Yang, L., Gao, C., Li, F., Yang, L., Chen, J., Guo, S., He, Y., Guo, Q. Monocyte-to-lymphocyte ratio is associated with 28-day mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective study. *J Intensive Care.* 2021, 9, pp 49.
- Koo, C.-H., Eun Jung, D., Park, Y.S., Bae, J., Cho, Y.J., Kim, W.H., Bahk, J.-H. Neutrophil, lymphocyte, and platelet counts and acute kidney injury after cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018, 32, pp 212-222.23.
- Agapito Fonseca, J., Gameiro, J., Monteiro Dias, J., Milho, J., Rosa, R., Jorge, S., Lopes, J.A. Sp204 neutrophil, lymphocyte and platelet ratio as a predictor of postoperative acute kidney injury in major abdominal surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 2018, 33, pp i412-i413.
- Ghobadi, H., Mohammadshahi, J., Javaheri, N., Fouladi, N., Mirzazadeh, Y., Aslani, M.R. Role of leukocytes and systemic inflammation indexes (NLR, PLR, MLP, dNLR, NLPR, AISI, SIR-I, and SII) on admission predicts in-hospital mortality in non-elderly and elderly COVID patients. *Front Med.* 2022, 9, pp 916453.
- Bajaj, V., Gadi, N., Spihlman, A.P., Wu, S.C. Aging, immunity, and COVID-19: how age influences the host immune response to coronavirus infections? *Front Physiol.* 2021, 11, pp 1-23.