

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра клінічної лабораторної діагностики**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: «ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА КЛІНІКО-
БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ З
КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ»**

Виконала: здобувач вищої освіти групи
ЛДм21(1,5д)-01

спеціальності 224 Технології медичної діагностики та
лікування

освітньої програми Лабораторна діагностика

Ірина ЦВІРІНА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
клінічної лабораторної діагностики, к.мед.н., доцент
Лариса КАРАБУТ

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
нормальної та патологічної фізіології, д.м.н.,
професор

Ольга ЛИТВИНОВА

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота базується на виконанні клініко-біохімічних показників крові, з оцінкою стану пацієнтів із коронавірусною хворобою (COVID-19), що пов'язані з високою летальністю.

Кожен із методів, описаних у цьому огляді, вказують на зміни в клінічному аналізі крові, зміні біохімічних показників крові, а також в коагуляційній системі людини та підвищення маркерів запалення при пневмонії ускладненій COVID-19.

Отже, прийняття комбінації кількох діагностичних підходів є доцільним і правильним рішенням для оцінки стану пацієнта, так і визначенні прогнозу пацієнтів з COVID-19.

Основний зміст викладений на 47 сторінках комп'ютерного друку, містить 11 таблиць та 6 малюнків. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, результатів досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаної літератури.

Ключові слова: пневмонія, COVID-19, клінічний аналіз крові, коагулограма, біохімічні дослідження крові.

SUMMARY

The qualification work is based on the performance of clinical and biochemical blood indicators, with the assessment of the condition of patients with the coronavirus disease (COVID-19), which is associated with high mortality.

Each of the methods described in this review indicate changes in clinical blood analysis, changes in blood biochemical indicators, as well as in the human coagulation system and increased inflammatory markers in pneumonia complicated by COVID-19.

The adoption of a combination of several diagnostic approaches is a reasonable and correct decision for assessing the patient's condition and determining the prognosis of patients with COVID-19.

The main content is laid out in 47 pages of computer printing, contains 10 tables and 6 figures. The qualification work consists of an introduction, review of literature, research materials and methods, research results, analysis and generalization of research results, conclusions, list of used literature.

Key words: pneumonia, COVID-19, clinical blood analysis, coagulogram, biochemical blood tests.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

COVID-19 – коронавірусна інфекція 2019

SARS-CoV-2 – важкий гострий респіраторний синдром коронавірусу 2

MERS – близькосхідний респіраторний синдром

КВ – коронавірусна інфекція

ГРДС – гострий респіраторний дистрес синдром.

СРБ – С-реактивний білок

ШВЛ – штучна вентиляція легень

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ I. Огляд літератури	8
1.1 Походження коронавірусних інфекцій	8
1.2 Особливості перебігу COVID-19	13
1.3 Особливості лабораторної діагностики COVID-19	16
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	20
2.1 Матеріали досліджень	20
2.2 Методи досліджень	20
РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ	34
3.1. Характеристика хворих на пневмонію з підтвердженим діагнозом COVID-19	35
3.2. Зміни показників загального клінічного аналізу крові у хворих на пневмонію з підтвердженим діагнозом COVID-19	36
3.3. Зміни показників біохімічного аналізу крові у хворих на пневмонію з підтвердженим діагнозом COVID-19	40
ВИСНОВКИ	46
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	47
Додатки	54

ВСТУП

Актуальність теми. Коронавірусна хвороба (COVID-19), спричинена важким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), вперше була зареєстрована в Ухані (Китай) у грудні 2019 року, і від тоді дуже швидко розвинулася до масштабу пандемії[52].

За останні десятиліття коронавіруси спричинили дві серйозні епідемії, а саме важкий гострий респіраторний синдром (SARS) і ближкосхідний респіраторний синдром (MERS).

SARS-CoV-2 гомологічний збудникам SARS і MERS, й існує схожість між патофізіологією та клінічними проявами COVID-19, SARS, MERS, зокрема, з розвитком атипових пневмоній та серйозних розладах у системі згортання крові, які були одними із ускладнень тяжкого перебігу хвороби, що спостерігається і при перебігу COVID-19[53].

Пандемія COVID-19 до цього часу становить глобальну загрозу, являючись причиною смерті великої кількості людей в усьому світі. Тому визначення прогностичних біомаркерів пацієнтів із COVID-19 продовжує залишатися актуальним завданням медицини.

Продовжується пошук як нових маркерів, так і оцінка ролі в розвитку ускладнень уже відомих показників.

Мета дослідження: оцінка наявних особливостей перебігу захворювання COVID-19 та прогностична роль найбільш значущих лабораторних показників для діагностики та прогнозування розладів у пацієнтів з даним захворюванням.

Завдання дослідження:

1. Визначити динаміку захворюваності пацієнтів із COVID-19 протягом липня-грудня 2021 р.
2. Проаналізувати клінічні, біохімічні та коагулологічні показники у пацієнтів, хворих на пневмонію з підтвердженим діагнозом COVID-19.

3. Дослідити динаміку загальних клінічних показників крові у пацієнтів, хворих на пневмонію з підтвердженим діагнозом COVID-19.

4. Відстежити зміни біохімічних та коагулологічних показників крові хворих на пневмонію з підтвердженим діагнозом COVID-19.

5. Проаналізувати та узагальнити результати клініко-біохімічних та коагулологічних показників крові у пацієнтів, хворих на пневмонію з підтвердженим діагнозом COVID-19

Об'єкт дослідження: перебіг пневмонії у хворих на COVID-19.

Предмет дослідження: клінічні, біохімічні та коагулологічні показники крові.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, коагулологічні, статистичні.

Практичне значення одержаних результатів: Проаналізовано дані клінічних, біохімічних досліджень та коагулологічних показників. Оцінка наявних у літературі даних щодо прогностичної ролі змін лабораторних показників, та їх роль в розвитку ускладнень при COVID-19.

Наукова новизна одержаних результатів: Встановлені вірогідні зміни лабораторних показників у пацієнтів з підтвердженим діагнозом COVID-19, які дають об'єктивну інформацію про інтенсивність запалення. Проведено пошук та аналіз тез, статей, книг, коротких актуальних повідомлень у відкритій мережі системи інтернету (PubMed, Medline, eumed.org.ua, booksonchemistry.com та ін.) стосовно сучасного уявлення про клініко-діагностичні показники у хворих при COVID-19.

Апробація результатів досліджень на науково-практичних конференціях. Результати досліджень були представлені під час презентації на III Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Youth Pharmacy Science 7 грудня 2022 р. (кафедра клінічної лабораторної діагностики).

РОЗДІЛ І ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Походження коронавірусних інфекцій.

Пандемії вірусних інфекцій змушує нас всіх бути більш уважними до свого здоров'я.

Захворювання, які викликаються не особливо небезпечними патогенами, але такими, що є дуже небезпечними з соціальної чи економічної точок зору є значними біозагрозами, бо можуть принести великі економічні і соціальні збитки, оскільки уражують велику кількість населення і суттєво позначаються на стан здоров'я людей.

Пандемія коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19) крокувала своїм неупинним всесвітнім маршем, спричинила високий рівень захворюваності та смертності.

Ближче до кінця 2019 року випадки невідомої інфекції верхніх дихальних шляхів почали з'являтися в Ухані, провінція Хубей, Китай [1]. Хвороба швидко поширилася містом і зрештою по всій країні, а вчені та лікарі не мали відповідей чи рішень щодо шляхів її передачі.

На початку січня 2020 року було встановлено, що ця інфекція викликана новим корона вірусом SARS-CoV-2 (важкий гострий респіраторний синдром, коронавірус 2), причому захворювання було названо COVID-19 (коронавірусна хвороба 2019) [2, 3]. «CO» означає corona (корона), «VI» – virus (вірус) та «D» disease (захворювання).

Глобальні зусилля щодо стримування вірусу були неоднозначними: деякі країни вживали суворіших заходів, ніж інші [4]. У результаті вірус розповсюдився по всьому світу, і на початку березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) офіційно оголосила хворобу пандемією [5].

Були вжиті безпрецедентні заходи, щоб уповільнити поширення – великі міста і навіть цілі країни запровадили локдауни, обмеження на подорожі та зібрання, а також закриття підприємств і шкіл.

Історія коронавірусів

На відміну від таких вірусів, як грип, віспа та поліомієліт, лише нещодавно було виявлено, що коронавіруси заражають населення. Коли вони були вперше виявлені в 1960-х роках, не було майже ніякої епідеміологічної, геномної чи патогенної інформації про ці віруси – лише те, що вони містили РНК, оточену мембраною, що складається з білків у формі шипа [6].

На початку XXI-го століття коронавірус, почав набувати загрозливого значення, що сприяло для віднесення деяких представників роду коронавірусів, а саме SARS-CoV та MERS-CoV, до хвороби, які підлягають контролю згідно з Міжнародними медико-санітарними правилами (2005). Хоча коронавіруси були відомі серед людей лише протягом шести десятиліть, вони вийшли на передній план досліджень і новин завдяки спалаху SARS-CoV [7]. Усі ці віруси, відповідальні за виникнення гострих інфекцій дихальних шляхів (ГРБІ), є дуже заразними за своєю природою та спричинили високу смертність.

Виділяють три важкі штами коронавірусу:

- 1) інфекції від штаму SARS-CoV були локалізовані в Китаї з невеликими спалахами в інших країнах;
- 2) інфекції MERS-CoV, які тривають з 2012 року, локалізовані на Близькому Сході;
- 3) SARS-CoV-2, який викликає COVID-19, є глобальним збудником пандемії.

Вперше виявлені, людські коронавіруси спричиняли лише легкі захворювання, однак дослідження та нові штами довели протилежне [8].

В Таїланді 08.01.2020 році та Японії 16.01.2020 році був зареєстрований перший випадок про завезення цієї інфекції до іншої країни [9,10]. До цього моменту доказів, що підтверджували передачу вірусу від людини до людини ще не було. COVID-19 характеризується дуже швидким

поширенням та великою кількістю померлих. Головною причиною такої ситуації є повна відсутність імунітету до інфекції яка раптово виникла.

Коронавіруси – це велика родина респіраторних вірусів із сімейства Coronaviridae. Вони широко поширені серед тварин, у людей відомі, як збудники простудних захворювань та можуть спричиняти захворювання як від звичайної застуди так і до важкого гострого респіраторного перебігу [11].

Коронавіруси людини зазвичай викликають легкі захворювання верхніх дихальних шляхів. Однак за останні два десятиліття два коронавіруси, що передаються від тварин, SARS-CoV і MERS-CoV, спричинили важку пневмонію та смерть у людей [12].

В культурах зародкових органів трахеї людини виявили вірус, отриманий з дихальних шляхів дорослої людини із застудою двоє англійських вчених D. Tyrrell та M. Bynoe [13]. Саме вони вперше виявили та описали коронавірусну інфекцію, як збудник захворювань людини. Представники родини Coronaviridae на початку 1990-х рр. були включені торо віруси [14, 15].

Деякі особливості механізму реплікації і організації генома дозволили об'єднати представників родини Coronaviridae з морфологічно відмінними від них артерівірусам, представниками сімейства Arteriviridae, в новий порядок Nidovirales (рис. 1.1) [16, 17].

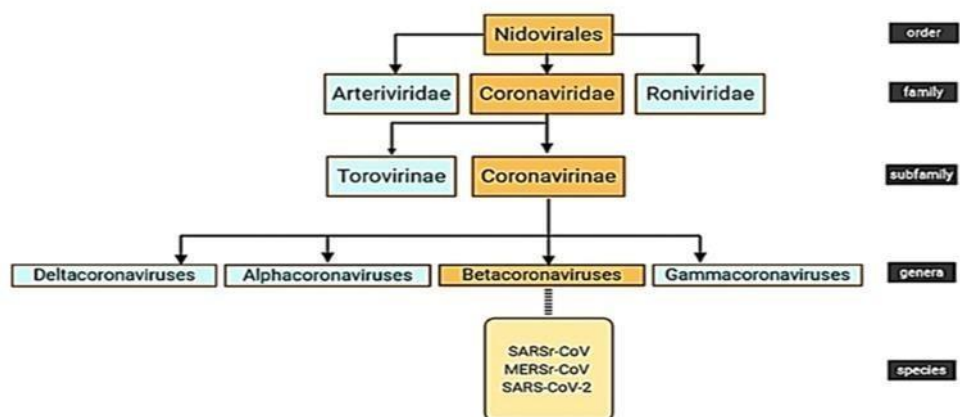


Рисунок 1.1. Таксономічний порядок коронавірусів.

Родина Coronaviridae включає в себе дві підродини – Coronaviridae та Torovirinae. Підродина Coronaviridae поділена на 4 родини у відповідності з генетичних та антигенних властивостей, вони мають назву Alpha-, Beta-, Gamma- та Delta-coronavirus.

Перші три роди здатні спричиняти інфекційні захворювання у людей, перше місце займає рід Betacoronavirus, до нього входять віруси SARS-CoV та MERS-CoV [18,19].

Таблиця 1.1. Таксономічна структура родини Coronaviridae

Родина	Підродина	Рід	Хазяїн	Прототипний вірус
Corona Vivibae	Corona Vivibae	Alphacoronavirus	Ссавці (включаючи людину)	Альфакоронавірус 1 (AlphaCoV1- alphacoronavirus1)
		Betacoronavirus	Ссавці (включаючи людину)	Коронавірус мишей (MCoV-murine coronavirus)
		Gammacoronavirus	Птахи, ссавці	Коронавірус птахів (ACoV avian coronavirus)
		Deltacoronavirus	Птахи, ссавці	Коронавірус соловейка HKU11(BuCov HKU – bulbul coronavirus)
	Torovirinae	Torovirus	Ссавці (включаючи людину)	Торовірус коней (EtoV – equine torovirus)
		Bafinivsrus	Риби	Вірус густер (WBV – white beam virus)

Таблиця 1.2. Таксономічне положення коронавірусів людини

Підродина	Рід	Підрід	Віруси	Основні симптоми
Corona-Virinae	α -CoV		HCoV NL63 – human coronavirus NL63	Ураження ВДШ і ШКТ
			HCoV HKU1 – human coronavirus 229E	Ураження ВДШ і ШКТ
	β -CoV	А	HCoV HKU1 – human coronavirus HKU1	Ураження дихальних шляхів
			Beta CoV 1 (OC43)	Ураження дихальних шляхів
		В	ТГРС-фсоційований з коронавірусом (SARS-CoV)	Летальна пневмонія
		С	БСРС-асоційований з коронавірусом (MERS-CoV)	Летальна пневмонія
Torovirinae	Torovirus		HToV – human torovirus	Ураження ВДШ і ШКТ

КВ вірусна РНК, сферична форму діаметром від 80 до 160 нм. На поверхні віріону кулеподібні відростки із глікопротеїдів, які нагадують сонячну корону в момент сонячного затемнення під електронним мікроскопом, ця ознака покладена в основу назви родини вірусів. [39] (рис.1.2)

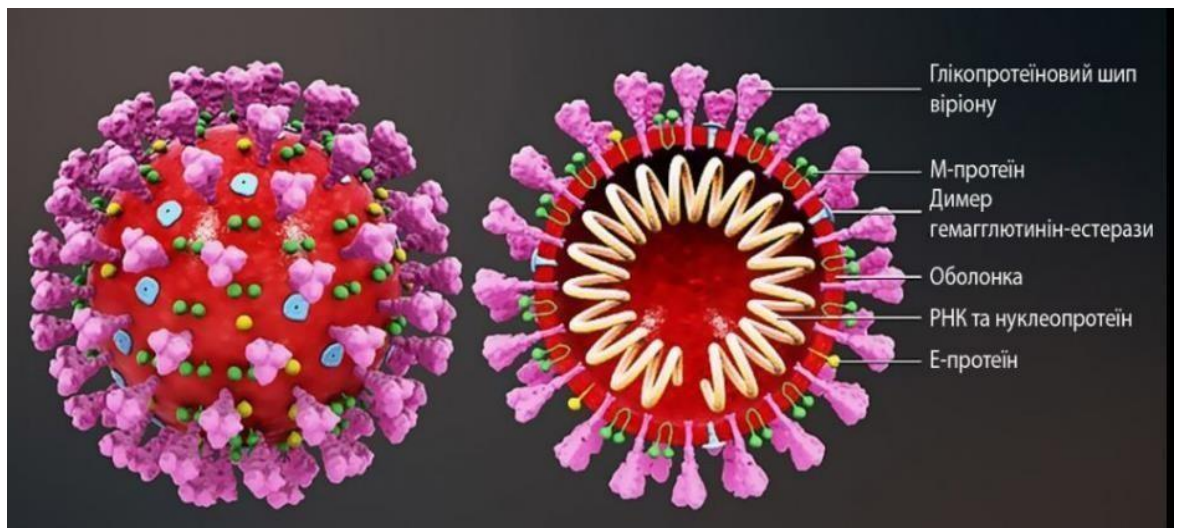


Рисунок 1.2 Будова віріону коронавірусу

Механізм проникнення SARS-CoV-2 у клітину, як і патогенез COVID-19, поки що вивчено недостатньо.

1.2. Особливості перебігу COVID-19.

Нове респіраторне захворювання здобуло назву коронавірусна хвороба 2019 року – COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Його збудником є коронавірус SARS-CoV-2. Від моменту появи перших випадків інфікування SARS-CoV-2 вірус поширився у 188 країнах, інфікувавши біля 28 млн людей і спричинивши майже 1 млн. смертей [20].

Вважається, що інкубаційний період вірусу SARS-CoV-2 (період від зараження до появи перших симптомів захворювання) триває від 2 до 12 днів (в середньому 4-5 днів) [21].

У важкохворих пацієнтів спостерігаються ускладнення, пов'язані з активацією системи зсідання крові (легенева емболія, інсульт, інфаркти міокарда тощо). Причиною є запалення ендотелію, яке призводить до аномального зсідання крові у всіх кровоносних судинах і пошкодження різних органів, що пояснює безліч симптомів COVID-19 [22].

Форми перебігу COVID-19:

- 1) Безсимптомна
- 2) Легка

3) Тяжка.

4 ступеня перебігу COVID-19:

1. Легкий ступень тяжкості;
2. Помірний ступень тяжкості;
3. Тяжкий ступень тяжкості;
4. Критичний ступень тяжкості.

Поширення інфекції відбувається повітряно-крапельним шляхом. Також можливе занесення вірусу в очі, рот або ніс при потраплянні на поверхні рук чи предмети особистої гігієни.

Патогенетичні процеси, що викликаються під час інфекції SARS-CoV-2 пояснюються змінами в клітині-мішені, які стосуються сигнальних шляхів апоптозу та коагуляції, запалення та відповіді на стрес. Отже, властивістю SARS-CoV-2 є його здатність спричинювати гіперреактивність системи вродженого імунітету через ураження макрофагів та індукцію цитокінового «шторму», який зумовлює серйозні патогенетичні пошкодження [23].

Найбільш поширеними симптомами коронавірусу є:

- лихоманка;
- сухий кашель;
- втома.

Також відзначають:

- закладеність носа;
- втрата смаку, запаху;
- кон'юнктивіт (почервоніння очей);
- головний біль;
- біль у горлі;
- біль у м'язах чи суглобах;
- висипання на шкірі різного типу;
- нудота;
- блювота;

- діарея;
- озноб;
- запаморочення.

Групи ризику COVID-19:

Нині відомо, що заразитися коронавірусною інфекцією може будь-хто, а перебіг захворювання на COVID-19 залежить насамперед від імунітету людини.

Всесвітня організація охорони здоров'я відокремлює певні категорії людей, які найбільш схильні до ураження корона вірусом [40].

До них належать:

- люди похилого віку;
- хворі на артеріальну гіпертензію, рак та діабет;
- особи з серцево-судинними захворюваннями та хворобами дихальних шляхів;
- люди, які мали прямі контакти з хворими на COVID-19;
- медичні працівники.

Поточні дослідження показують, що літній вік і наявні супутні захворювання підвищують розвиток важкої інфекції.

У зоні підвищеного ризику також є особи, які мали прямі контакти з хворими на COVID-19 або з їхніми інфекційними виділеннями (наприклад через рукостискання), або перебували з ними у закритому середовищі на відстані до 2 м та довше 15 хв. До цієї групи відносять і медичних працівників [40].

У дітей, особливо раннього віку, як і у людей похилого віку в патологічний процес можуть залучатися нижні відділи дихальних шляхів. У цьому випадку захворювання перебігає в тяжчому ступені, проявляючись у вигляді бронхіту (гострого або обструктивного), бронхіоліту або пневмонії . Відбувається поєднання вірусної і бактерійної інфекцій [25, 26].

Також відзначається розвиток тяжких пневмоній та гострого респіраторного дистрес синдрому (ГРДС) при найбільш тяжких формах перебігу.

1.3 Особливості лабораторної діагностики COVID-19

У хворих на КВ в процесі дослідження було відмічено не лише клінічні особливості перебігу, але й специфічні зміни показників крові.

Зниження числа лейкоцитів відмічалось майже у всіх хворих, рівень яких залежав від ступеня тяжкості хвороби та розвитку ускладнень.

При нормальних показниках лейкоцитів – від $4,0$ до $9,0 \times 10^9$ /л відмічалася лейкопенія від мінімальних показників – $2,8 \times 10^9$ /л, а максимальний показник – $3,8 \times 10^9$ /л.

Ці показники свідчать про патогномонічні симптоми перебігу хвороби [27, 28].

Про рівень активності запалення свідчать збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів, що свідчить про реактивність імунної системи щодо спроможності протистояти недугі. При нормі 6 %, показники коливались від 3,0 до 37,0 %.

У хворих на КВ відмічалася токсична зернистість нейтрофілів, що було підтвердженням інтоксикаційного синдрому.

Наступним важливим показником, який змінювався у хворих на КВ є рівень лімфоцитів та ШОЕ. Високі показники були більш притаманні хворим з ускладненнями.

При дослідженні рівень показників еритроцитів, гемоглобіну майже не змінювався.

Зниження кількості тромбоцитів у периферичній крові та є показником тяжкості перебігу захворювання у хворих на коронавірус [29].

Наступним етапом є поглиблений аналіз динаміки і закономірностей біохімічних показників крові у хворих на КВ.

Деякі біохімічні показники не змінювалися в межах вікових норм.

Зміни показників крові хворих на COVID-19

<i>Гематологічні параметри</i>	
Лейкоцити	Знижені
Нейтрофіли	Підвищені
Лімфоцити	Знижені
Еозинофіли	Знижені
Тромбоцити	Знижені
Гемоглобін	Норма/Знижені
<i>Біохімічні параметри</i>	
Альбумін	Норма/Незначне підвищення
Аланінамінотрансфераза	Норма/Незначне підвищення
Аспартатамінотрансфераза	Норма/Незначне підвищення
Загальний білірубін	Норма/Незначне підвищення
Азот сечовини	Норма/Незначне підвищення
Креатинін	Норма/Незначне підвищення
Креатинкіназа	Норма/Незначне підвищення
Креатинкіназа-MB	Норма/Незначне підвищення
Лактатдегідрогеназа	Норма/Незначне підвищення

Аланінамінотрансфераза – це специфічний фермент, який приймає участь у перетравленні білка. Найбільша концентрація АЛТ у печінці. Значно підвищений рівень АЛТ сигналізує про можливі порушення у функціонуванні печінки та її пошкодження.

Його збільшення спостерігається при тяжкому перебігу COVID-19 і несприятливому прогнозі [42].

Білірубін – збільшення відзначається у тяжкохворих пацієнтів інфікованих COVID-19 [43].

Креатинін – діагностика стану нирок. Дозволить оцінити фільтраційну здатність нирок і своєчасно виявити ризик розвитку ниркової недостатності [44].

Лактатдегідрогеназа – підвищення ферменту у пацієнтів з коронавірусною інфекцією вказує на несприятливий прогноз [41].

Значне підвищення Тропоніну 1 – специфічний маркер для серця, основний індикатор діагностики інфаркту міокарда та гострого коронарного синдрому. Показник оцінки ушкодження міокарда при важкій формі у хворих на COVID-19 [30].

С-реактивний білок (СРБ, CRP) — один з білків крові, який одночасно є вкрай чутливим, хоч і неспецифічним маркером деяких запальних процесів.

Інформація про рівень СРБ дуже цінна саме у випадку з коронавірусною інфекцією, оскільки рівень С-реактивного білка безпосередньо пов'язаний з важкістю і прогресуванням хвороби COVID-19. Якщо при легкій формі захворювання кількість СРБ в крові істотно не зростає, то при важких формах вона зазвичай збільшується дуже помітно.

Саме тому дослідження крові на вміст С-реактивного білка надто важливе при ранніх обстеженнях пацієнтів з коронавірусом.

З точки зору терапії COVID-19, С-реактивний білок відіграє роль основного лабораторного маркера активності процесу в легеневій тканині.

За ступенем підвищення СРБ лікар може визначити обсяг ураження легень і призначити необхідну протизапальну терапію [31,32].

Феритин — білок, основна функція якого полягає в транспортуванні заліза організмом. Саме по собі залізо вкрай важливе для червоних клітин крові, які переносять кисень. Таким чином, зміни рівня феритину в крові може вказувати на:

- анемію;
- інфекцію, що перешкоджає транспортуванню кисню і порушує функції червоних кров'яних тілець.

У нашому випадку інфекцією, яка порушує перенесення кисню, виступає коронавірусна інфекція і викликане нею захворювання COVID-19. Підвищення рівня феритину корелює з важкістю перебігу захворювання, тобто, чим вищий феритин, тим важчий перебіг хвороби.

Дуже високий рівень феритину пов'язаний з ризиком розвитку дихальної недостатності – гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), при якому пацієнтові можуть призначити підключення до апарату штучної вентиляції легенів (ШВЛ) [46].

COVID-19 асоціюється із порушеннями згортання крові, які можуть спричиняти такі тромботичні прояви, як венозна тромбоемболія і тромбоемболія легеневої артерії. Збільшення частоти тромбоемболій, спричинених COVID-19, стало глобальною проблемою. Вважається, що тромбогенний потенціал вірусу SARS-CoV-2 зумовлений його здатністю викликати надмірну запальну реакцію, що призводить до ендотеліальної дисфункції.

Лікарями, в ході досліджень коагуляційної системи людини, було відзначено різке збільшення протромбінового часу, активованого часткового тромбoplastинового часу, фібриногену, D-димеру та продуктів розпаду фібрину. [33]

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Матеріали досліджень

Експериментальна база дослідження. Дослідження проводились на базі «Медичного центру здоров'я». Проводився відбір зразків, крові та клініко-біохімічні дослідження.

Досліджені пацієнти були обстежені та обов'язково мали підтверджений діагноз COVID-19.

Матеріалом для досліджень у кваліфікаційна роботі була кров пацієнтів, які хворіли на пневмонію, з підтвердженням діагнозом COVID-19.

2.2 Методи досліджень

Дослідження проводились на базі приватної лабораторії «Здоров'я» міста Харкова у 2021 році. Клініко-біохімічні дослідження були проведені до, під час ,та після лікування.

Керуючись Наказом від 6 квітня 2021 року № 638 про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19).» були проведені дослідження крові з метою прогнозування ускладнень даного захворювання [34].

Акцент тримали на такі дослідження:

- клінічні показники – кількість гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, ШОЕ та лейкоцитарна формула, кількість тромбоцитів;
- біохімічні показники крові - С-реактивний білок(СРБ) та феритин;
- коагулологічні показники: фібриноген та д-димер;

Клінічні дослідження проводились на аналізаторі – Аналізатор гематологічний АВХ Pentra XL 80. Це кількісний автоматизований гематологічний аналізатор, призначений для діагностики *in vitro* у клінічних лабораторіях. З його допомогою можна виконувати клінічний аналіз крові, диференціювання лейкоцитів на 5 субпопуляцій, вимірювання концентрації гемоглобіну, визначення кількості ретикулоцитів і еритроцитів.



Малюнок 2.1 Автоматичний гематологічний аналізатор ABX Pentra XL 80.

Загальний аналіз крові є одним з найпоширеніших тестів лабораторної діагностики, який є «індикатором» стану здоров'я. Захворювання та інші порушення відразу відображаються на показниках даного комплексу. Клінічний аналіз крові являє собою кількісне та якісне визначення гематологічних параметрів, що надає цінну інформацію, орієнтуючи на коректне виконання подальших цілеспрямованих специфічних лабораторних тестів.

Аналіз дозволить діагностувати захворювання, пов'язані з інфекціями, запalenнями, а також порушеннями згортання крові.

Кров для лабораторних досліджень рекомендовано здавати вранці натщесерце після нічного 12-годинного голодування;

Для клінічного аналізу крові беруть венозну кров з вени, методом венепункції шприцем з голкою чи вакутайнером з голкою, або капілярну кров з подушечки безіменного (IV) пальця руки.

Для відбору венозної крові використовуються повністю закриті одноразові вакуумні системи, що виключає інфікування і відповідає всім стандартам якості. Кров у пацієнта збирають натщесерце з ліктьової вени.

Для отримання плазми, кров у пацієнта збирають натщесерце з ліктьової вени в пластикову або силіконову пробірку, що містить цитрату натрію – 9:1. Центрифугування проводять при 3000-4000 об./хв. протягом 15

хв. В результаті отримують бідну тромбоцитами плазму, яку переносять в іншу пробірку, де зберігають до проведення дослідження

Оцінювання показників клінічного аналізу крові в нашому дослідженні:

Принцип вимірювання: імпедансний метод (для підрахунку клітин);
Бесціанідний фотометричний метод (для визначення гемоглобіну)

1) Гемоглобін (Hb, hemoglobin)

Референтні значення:

- 130–160 г/л для чоловіків;
- 120–140 г/л для жінок.

Зниження вмісту гемоглобіну – характерна ознака анемій різної етіології. Концентрація гемоглобіну підвищується при еритремії (поліцитемії) й симптоматичних реактивних еритроцитозах (дегідратації, нестримному блюванні, поліурії, діареї та ін.).

2) Еритроцити (RBC, red blood cells) становлять основну масу формених елементів крові. Вони мають антигенну здібність, беруть участь в гемостазі але основна їхня роль – постачання до тканин кисень та участь у транспорті вуглекислоти.

Референтні значення:

- для чоловіків – $4,0\text{--}5,0 \times 10^{12}/\text{л}$;
- для жінок – $3,7\text{--}4,7 \times 10^{12}/\text{л}$

3) Тромбоцити (PLT, platelets).

Тромбоцити, або кров'яні пластинки – плоскі клітини неправильної округлої форми діаметром 2 - 5 мкм. Тромбоцити людини не мають ядер.

Кількість тромбоцитів в крові людини становить $180 - 320 \times 10^9/\text{л}$, або 180 000 – 320 000 в 1 мкл.

Мають місце добові коливання: вдень тромбоцитів більше, ніж вночі. Збільшення вмісту тромбоцитів в периферичній крові називається тромбоцитозом, зменшення – тромбоцитопенія.

Головною функцією тромбоцитів є участь в гемостазі. Тромбоцити здатні прилипати до чужорідної поверхні (адгезія), а також склеюватися між собою (агрегація) під впливом різноманітних причин. Тромбоцити продукують і виділяють ряд біологічно активних речовин: серотонін, адреналін, норадреналін, а також речовини, що отримали назву пластинчастих факторів згортання крові.

Геморагічний синдром може розвиватися після зниження рівня тромбоцитів у крові до значень, менших за 50×10^9 /л.

4) Лейкоцити (WBC, white blood cells) – клітини крові, що утворюються в кістковому мозку й лімфатичних вузлах. Основна функція лейкоцитів – захист організму від чужорідних агентів. Підраховують лейкоцити візуально або за допомогою гематологічних аналізаторів.

Референтні значення – $4,0\text{--}9,0 \times 10^9$ /л.

Лейкоцитоз – збільшення загальної кількості лейкоцитів до понад $9,0 \times 10^9$ /л. Лейкоцитоз може бути нейтрофільним, еозинофільним, моноцитарним, рідко внаслідок збільшення іншого виду клітин.

5) Лейкоцитарна формула – відсоткове співвідношення різних видів лейкоцитів у мазку крові.(рис.2,2)

Сучасні аналізатори дають можливість з більш високою точністю досліджувати кров в автоматичному режимі (фахівець дивиться сто-двісті клітин, в той час як пристрій – кілька тисяч). При визначенні апаратом для підрахунку лейкоцитарної формули атипових клітинних форм або визначенні значних відхилень від референтних значень лейкоцитарну формулу можна доповнити мікроскопічним аналізом мазка крові, що дозволяє діагностувати ряд патологій, таких як інфекційний мононуклеоз, встановити ступінь тяжкості процесу інфекції і ефективності терапії.

Лейкоцитарна формула						
Гранулоцити					Агранулоцити	
Базофіли	Еозинофіли	Нейтрофіли			Лімфоцити	Моноцити
		Метамієлоцити (юні)	Паличкоядерні	Сегментоядерні		
0-0,01	0,005-0,05	0-0,01	0,01-0,06	0,47-0,72	0,18-0,37	0,03-0,11
						

Рисунок 2.2. Лейкоцитарна формула

6) *Швидкість осідання еритроцитів* – проводили уніфікованим методом Панченкова. Даний метод заснований на тому, що суміш крові з цитратом при стоянні розподіляється на два шари, в якому верхній – плазма, а нижній – еритроцити. Величина стовпчика залежить від змін фізико-хімічних властивостей крові [35].

Референтні значення:

- чоловіки від 15 до 50 років – 2-15 мм/ч;
від 50 років – 2-20 мм/ч;
- жінки до 50 років – 2-20 мм/ч;
від 50 років – 2-30 мм/ч.

Біохімічні дослідження – Аналізатор Cobas c 311 (рис. 2.3.).

Він є автоматичним аналізатором з програмним управлінням для виконання аналізів клінічної біохімії з широким меню тестів, що використовують як кількісні, так і якісні методи *in vitro* діагностики.

Це фотометрична система з іон-селективними електродами для дослідження клінічних біохімічних показників сироватки/плазми, сечі, спинно-мозкової рідини.

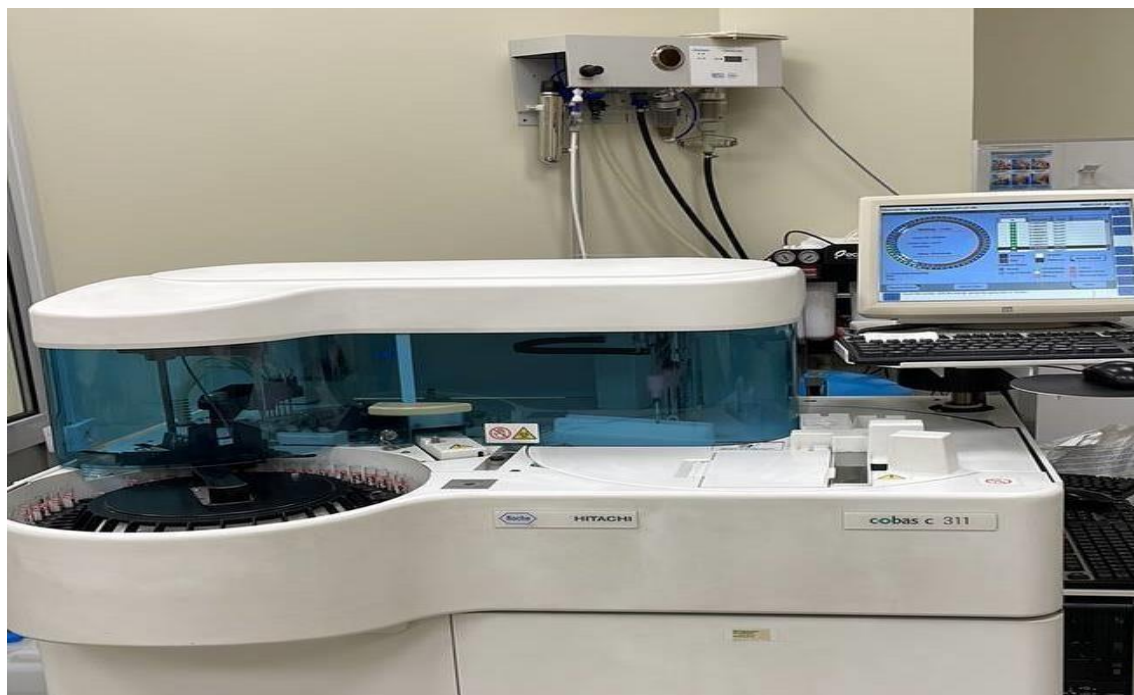


Рисунок 2.3 Біохімічний аналізатор Cobas c 311.

Методи дослідження біохімічних показників крові.

1) *АСТ* – це фермент, який широко поширений в тканинах **серця**, печінки, нирок, скелетної мускулатури, легень, підшлункової залози. Значне підвищення його активності в сироватці може бути прогностичною ознакою інфаркту міокарда.

Тест *in vitro* призначено для кількісного визначення аланінамінотрансферази, з активацією піридоксальфосфатом у сироватці та плазмі крові людини на системах Roche [47].

Принцип методу: Під дією ферменту АсАТ в результаті переамінування відбувається перенос аміногрупи з аланіну на α -кетоглутарат. За участю ферменту МДГ і коферменту НАДН2 утворений в даній реакції оксалоацетат перетворюється в малат.

Довжина хвилі (додаткова/основна) 700/340 нм

Норма:

- **Чоловіки до 40 Од/л**
- **Жінки до 32 Од/л**

2) **АЛТ** – Це специфічний фермент, який приймає участь у перетравленні білка. Значно підвищений рівень АЛТ сигналізує про можливі порушення у функціонуванні печінки та її пошкодження. У здорової людини вміст показника АЛТ у крові незначний. У разі руйнування клітин печінки або нирок в результаті різних патологічних процесів АЛТ виділяється в кров – тоді аналіз визначить високий показник АЛТ.

Тест для діагностики (ALT) для кількісного визначення аланіну в сироватці та плазмі крові людини на системах Roche. [46]

Принцип методу: Під дією ферменту АлАТ в результаті переамінування відбувається перенос аміногрупи з аланіну на α -кетоглутарат. За участю ферменту ЛДГ і коферменту НАДН₂ утворений в даній реакції піруват перетворюється в лактат.

Довжина хвилі (додаткова/основна) 700/340 нм

Норма:

Чоловіки до 41 Од/л

Жінки до 33 Од/л

3) **Білірубін** – жовчний пігмент, один з найголовніших компонентів жовчі. Він представляє собою продукт розпаду гемоглобіну, який транспортується від селезінки до печінки та екскретується в жовчні протоки

Загальний білірубін визначали за принципом реакції стабілізованої діазонової солі, 3,5-дихлорофенілдіазон тетраборат, безпосередньо з білірубіном, як у вільному стані, і в кон'югованому, у присутності акцелератора з утворенням азобілірубіну.

Поглинання на 540 нм пропорційно концентрації загального білірубіну у зразку [48].

Норма: до 21 мкмоль/л

4) **Сечовина** – є кінцевим продуктом обміну білків в організмі. Маркер оцінки видільної функції нирок.

Тест *in vitro* призначений для кількісного визначення сечовини/азоту сечовини в сироватці, плазмі та сечі людини на системах Roche.

Принцип методу: сечовина ферментативно гідролізується з утворенням амонію і вуглекислого газу. Утворені іони аміаку реагують з саліцилатом і гіпохлоридом, у присутності каталізатора нітропрусіда з формуванням зеленого індофенолу.

Нормальний вміст сечовини в крові коливається в межах 3,3-8,3 ммоль/л. Близько 75% сечовини виділяється із сечею.

Концентрація сечовини в крові залежить від інтенсивності її синтезу і виділення.

Визначення сечовини є важливим діагностичним тестом, який характеризує не тільки стан білкового обміну, а й функціональний стан нирок та печінки. Збільшення концентрації сечовини в крові (уремія) відмічається при хворобах нирок (порушенні їх видільної функції), посиленому розпаді білків, надмірному білковому харчуванні, у випадку зневоднення організму (відносна азотемія), при отруєнні фосфором. Зниження рівня сечовини в крові і виділення її із сечею спостерігається при захворюваннях печінки (гепатодистрофія, цироз, гепатит).

5) Креатинин – кінцевий, дегідратований продукт обміну креатину – білку, що відіграє велику роль в процесі енергозабезпечення м'язової тканини.

Дозволить оцінити фільтраційну здатність нирок і своєчасно виявити ризик розвитку ниркової недостатності.

Тест для діагностики *in vitro* призначений для кількісного визначення концентрації креатиніну в сироватці крові, плазмі та сечі людини на системах Roche.

Принцип методу. В результаті реакції креатиніну і пікринової кислоти в лужному середовищі утворюється кольорова сполука, інтенсивність забарвлення якої прямопропорційна концентрації креатиніну.

Норма в сироватці або плазмі крові:

- чоловіки – 61.8 - 123.7 мкмоль/л;
- жінки – 53.0 – 97.2 мкмоль/л;

6) ***C-реактивний білок (СРБ)*** – індикатор гострої фази запального процесу в організмі людини, швидше за інших реагує на ушкодження тканин. Синтезується в печінці під впливом цитокінів, як відповідна реакція на запальні або некротичні процеси в будь-якій частині людського організму. Вироблення С-протеїну залежить від інтенсивності патологічного процесу, тобто, чим більше він виражений, тим більше СРБ надходить в кров у відповідь на запалення.

В крові його рівень може підвищуватися протягом декількох годин після початку інфекційного захворювання.

Концентрація даного показника зростає в 10-100 разів протягом 24-48 годин після початку запалення.

Швидка нормалізація рівня СРБ дозволяє використовувати цей тест для спостереження за перебігом хвороби та контролю ефективності лікування [36].

Матеріал: сироватка крові.

Транспортне середовище: вакутайнер з активатором згортання з/без гелевої фази.

Метод: латекс-турбідиметричний аналіз

Аналізатор: Cobas c311, Швейцарія

Тест системи: Roche Diagnostics (Швейцарія).

Референтні значення (норма): 0-5 мг/л.

7) ***Феритин.***

Цей аналіз використовується в якості маркера запалення при Ковід-19. Являє собою білок, який містить залізо і відповідальний за засвоєння заліза організмом. Використовується для діагностики залізодефіцитних станів. [37]

Коронавірусна інфекція викликає підвищення рівня феритину в організмі з одночасним підвищенням рівня прозапальних цитокінів IL-18.

У лабораторній діагностиці цитокинового шторму, аналіз на рівень феритину входить в число визначальних.

Показники феритину в нормі для жінок і чоловіків відрізняються:

Чоловіки - 30-300 мкг /л.

Жінки - 20-100 мкг /л.

Здається кров на феритин вранці натщесерце.

Матеріал: венозна кров.

Метод: імуноферментним способом

Аналізатор: Cobas c311, Швейцарія

Тест системи: Roche Diagnostics (Швейцарія)

Клінічне значення: враховуючи отримані результати, дослідники наголошують, що:

- роль визначення феритину може адекватно відповідати стану тяжкості запалення, а сам феритин сприйматися як гострофазова відповідь на процес;
- особливу роль метаболізм заліза відіграє при розвитку інфекції COVID-19, а інтерпретація лабораторних показників концентрації феритину має неабияке прогностичне значення навіть без точної їх інтерпретації, що підтвердило дослідження; однак необхідно зауважити що при звичайних, не-COVID запаленнях, лабораторне визначення феритину має меншу значимість, натомість істотно підвищується його цінність як маркера зараження COVID, що підтверджено проведеним дослідженням.

Методи дослідження показників згортання крові.

Коагулограма (в тому числі визначення д-димеру) – коагулометр CoaLAB 1000. Це автоматизований фотооптичний пристрій для вимірювання параметрів гемостазу плазми крові.(рис. 2,4)



Рисунок 2.4 Автоматичний коагулометр CoaLAB 1000

Коагулограма (аналіз крові на згортання, оцінка згортання крові) – це аналіз, що дозволяє судити про основні показники антизсідальної системи крові.

Для підтримки складного механізму гемостазу (зупинки кровотечі) в організмі одночасно функціонують дві протилежні системи: одна система розріджує кров, інша – згортає. У нормі повинен постійно підтримуватися баланс між цими двома процесами.

Коагулограма дозволяє відобразити стан цих процесів з допомогою графіків або цифр. Для аналізу беруть кров з вени, поміщають її в пробірку зі спеціальною добавкою, яка не дозволяє крові згорнутися, і визначають ряд основних і допоміжних параметрів.

1) Визначення протромбінового часу у плазмі крові

Норма – 8-15 секунд.

Реагент **Dia-PT** для протромбінового часу.

Принцип методу: Реагент Dia-PT як тромбопластин кальцію, індукуює утворення фібринового згустку, коли його додають до плазми пацієнта.

Активні Інгрідієнти: Реагент Dia-PT являє собою ліофілізат, тканинний тромбопластин мозку кролика із консервантом. Розчинник - це буфер, що містить іони кальцію та консервант.

Підготовка: Реагент Dia-PT розчиняється з усім вмістом одного флакона розчинника з того ж лоту. Зберігайте реагент теплим (37 °C)

щонайменше 30 хвилин для правильного розведення. Використовуйте змішувач під час вимірювання.

Біологічний Матеріал: Для тесту Dia-PT необхідна свіжо декальцинована плазма.

Для отримання змішайте дев'ять частин свіжо набраної венозної крові з однією частиною тринатрію цитрату (3,2%; 109ммоль/л).

Не рекомендується використовувати більш високу концентрацію тринатрію цитрату (3,8%, 129 ммоль/л).

Ретельно змішайте кров і центрифугуйте плазму перед тестуванням. Вимірювання необхідно проводити впродовж 24 годин.

Не зберігайте зразки при 2-8 °C.

Процедура тесту:

Таблиця 2.2

	Нагрівання реагенту до 37 °C	~15 хв
	Додавання зразка в кювету.	50 мкл
	Інкубація зразка.	2 хв
	Додавання PT реагенту в кювету.	100 мкл
	Одночасне увімкнення таймеру.	~1 хв

Очікувані Результати:

Результати тесту Dia-PT можуть бути повідомлені в таких одиницях

1. Секунди, що означає спостережуваний час згортання.
2. Співвідношення (коефіцієнт співвідношення = $PT / MNPTT$), що означає час згортання зразка, поділений на середній час протромбіну у нормі (MNPTT). Значення MNPTT, що залежить від методу у даних, є лише інформацією, оскільки це залежить від обставин вимірювання та кількості населення.
3. Відсоток по Квіку, що означає пропорційну частину активності PT у нормі, яка обчислюється з калібрувальної кривої. Метод, що залежить від основної кривої у даних, може використовуватись для розрахунку.

Протромбин по Квіку (%) : норма становить 70-130%.

4. Міжнародний нормалізований коефіцієнт (INR), що означає співвідношення, підняте з урахуванням потужності Міжнародного індексу чутливості (ISI) $[INR = (PT / MNPT)]$.

INR є єдиним офіційно визнаним значенням результату пацієнтів, які лікувалися за допомогою антагоністів вітаміну К. [49.]

Нормальний діапазон, виражений в INR, становить 0,8-1,2.

2) Визначення рівнів фібриногену у плазмі крові

Dia FIB – це реагент фібриногену, який використовується для кількісного визначення рівнів фібриногену у плазмі.

Принцип методу: метод Клауса вимірює час згортання після додавання високої концентрації тромбіну до розведеної плазми. Концентрація фібриногену в плазмі обернено пропорційна до часу згортання.

Підготовка: Реагент Dia-FIB розчиняють з необхідною кількістю дистильованої води, яка вказана на етикетці. Зберігайте реагент при температурі (20-25 °C) щонайменше протягом 30 хвилин після розведення.

Процедура тестування:

Таблиця 2.3

	Розведення зразка буфером	1:10
	Додавання розведеного зразка у кювету	100 мкл
	Інкубація зразка	2хв
	Додавання реагенту FIB у кювету	50 мкл
	Однотимчасне включення таймеру	~1 хв

Нормальний діапазон фібриногену плазми за допомогою аналізів згортання становить від 2,0 до 4,0 г/л. [50]

3) Визначення рівнів Д-димеру у плазмі крові.

Д-Димер Dia-D-DIMER – кількісний тест для визначення Д-димеру.

Принцип Тесту: Тест Д-Димер базується на фіксованому визначенні часу концентрації Д- Димеру за допомогою фотометричного вимірювання реакції антиген- антитіла між антитілами Д-Димера,

Активні Інгрідієнти:

Dia-D-DIMER Buffer (R1) – це буфер з сульфатом нікелю та консервант.

Dia-D-DIMER Latex (R2) – це латексна частка, покрита моноклональним антитілом Д-Димеру людини. Містить консервант.

Підготовка:

Реагенти Dia-D-DIMER готові до використання. Перед використанням легко прокрутіть флакон з латексним реагентом (R2) , у горизонтальному положенні більше разів (5-10) перед використанням, але не трясіть. Зачекайте, доки реагент досягне робочої температури!

Біологічний Матеріал:

Тест Dia-D-DIMER вимагає свіжо декальцинованої плазми.

Для отримання змішайте дев'ять частин свіжо набраної венозної крові з однією частиною тринатрію цитрату (3,2%; 109 ммоль/л).

Використовувати більш високу концентрацію тринатрію цитрату (3,8%, 129 ммоль/л) не рекомендується.

Ретельно змішайте кров і центрифугуйте плазму перед тестуванням. Вимірювання необхідно проводити впродовж 24 годин.

Тест Dia-D-DIMER – це двоетапний імунно-турбідиметричний тест

Таблиця 2.4

	<i>Нагрівання реагенту до 20-25 °C</i>	<i>~15 хв</i>
	<i>Додавання зразка в кювету</i>	<i>10 мкл</i>
	<i>Додавання буферу (R1) в кювету.</i>	<i>130мкл</i>
	<i>Інкубація зразка і буферу.</i>	<i>2хв</i>
	<i>Додавання латексних частинок (R2) у кювету.</i>	<i>30мкл</i>
	<i>Перше зчитування часу при 570 нм.</i>	<i>20сек</i>
	<i>Друге зчитування часу при 570 нм.</i>	<i>180сек</i>

Норма до 0,5 мкг/мл.

РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Характеризуючи інкубаційний період для COVID-19, він становить від 1-го до 14 днів. А отже протягом цього часу виявляється максимальна контагіозність захворювання. Сприйнятливість до коронавірусу дуже висока, захворювання загрожує всім віковим групам. Важливим є частота повторного інфікування збудником коронавірусу.

Протікає захворювання, найчастіше, як звичайний грип, парагрип або будь-яка інша гостра респіраторна інфекція з усіма характерними для них ознаками, а саме сухий кашель, слабкість, підвищення температури.

Якщо захворювання протікає в легкій формі, запалення легенів не розвивається й весь патологічний процес обмежується слабо вираженими симптомами. У таких випадках температура може підійматися незначно або взагалі залишатися в межах норми [51].

При важких формах захворювання стан пацієнта швидко погіршується, підіймається дуже висока температура, з'являється непродуктивний сильний кашель, розвивається дихальна недостатність. Стан хворого значно погіршується, якщо є супутні захворювання.

Рівень смертності для COVID-19 оцінюється в діапазоні від 0,5 до 3,5%, а клінічний прогноз щодо захворювання становить: 40% - легка форма, 40% - помірна, 15% - важка, 5% - критична. До груп підвищеного ризику відносяться особи з коморбідних і літні люди (серцево-судинні захворювання, діабет, гіпертонія, респіраторні захворювання), особи з іммунодефіцитом (ВІЛ-інфекція, низький рівень CD4), вагітні жінки

При звичайній коронавірусній інфекції повне одужання зазвичай настає через 5-7 днів [51].

Якщо захворювання протікає у більш важкій формі, на одужання може піти два та більше тижня.

У важких випадках наслідки коронавірусу вкрай несприятливі:

- Виражена інтоксикація
- Ознаки набряку легенів

- Прогресуюча гостра дихальна недостатність
- Поліорганна недостатність

Прогноз при такому перебігу захворювання несприятливий.

3.1. Стан хворих на пневмонію з підтвердженим діагнозом COVID-19.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ підтвердження діагнозу COVID-19 був визначено, як позитивний за результатами аналізу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для зразків мазків із носа та глотки.

Середній інкубаційний період становив 4 дні (міжквартильний діапазон від 2 до 7).

Середній вік пацієнтів становив 56 років (інтерквартильний діапазон від 40 до 65 років); 0,9% пацієнтів були молодше 15 років. Загалом 41,9% становили жінки.

Під час госпіталізації лихоманка була у 43,8% пацієнтів, але розвинулася у 88,7% під час госпіталізації.

Другим за поширеністю симптомом був кашель (67,8%); нудота або блювання (5,0%) і діарея (3,8%) були нечастими.

Серед загальної популяції 23,7% мали принаймні одну супутню хворобу (наприклад, гіпертензію та хронічне обструктивне захворювання легень).

За допомогою рентгенівського сканування, а саме комп'ютерної томографії (КТ) у пацієнтів виявили відхилення від норми - 86,2%.

Дані, історію хвороби, симптоми, ознаки та лабораторні дані, були зібрані з медичних записів пацієнтів на базі «Медичного центру здоров'я» протягом липня-грудня 2021 р.

У когорті я спостерігала, що 44,0% пацієнтів мали принаймні 1 основний розлад (наприклад, гіпертензію, діабет, хронічне обструктивне захворювання легень), а також вищий відсоток гіпертонії та серцево-судинних захворювань у важких випадках, ніж у легких випадках.

Розподіл за віковим критерієм представлено у таблиці 3.1.

таблиця 3.1**Характеристика обстежених осіб хворих на COVID-19 за віком та статтю**

Стать	Вік, роки					
	20-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
Чоловіча	1	2	17	19	2	1
Жіноча	1	3	25	22	5	2
Всього	2	5	42	41	7	3

Аналізуючи отримані дані 100 осіб, які було взято для дослідження, 58 належало жінкам та 42 чоловікам віком від 20 до 80 років, можна зробити висновок, що жінки хворіли на пневмонію з підтвердженим діагнозом COVID-19 частіше за чоловіків. Також можемо відзначити, що більш вразливими до вірусу, були особи у віці від 41-го до 60-ти років.

3.2. Зміни показників загального клінічного аналізу крові у хворих на пневмонію з підтвердженим діагнозом COVID-19.

На першому етапі в нашій роботі було досліджено саме клінічні показники периферичної крові для встановлення змін клінічного аналізу крові у хворих на пневмонію з підтвердженим діагнозом COVID-19 .

При проведенні аналізу отриманих даних загального клінічного аналізу крові, можемо зробити висновок, що значні зміни спостерігали у таких показниках: лейкоцити, паличкоядерні нейтрофіли, лімфоцити, ШОЕ. Серед інших показників значних відхилень не виявлено.

В процесі дослідження, зниження числа лейкоцитів відмічалось майже у всіх хворих, рівень яких залежав від ступеня тяжкості хвороби та розвитку ускладнень та склав мінімальний показник – $2,8 \times 10^9$ /л, а максимальний показник – $3,8 \times 10^9$ /л (нормальні показники – від 4,0 до $9,0 \times 10^9$ /л).

Кількість паличкоядерних нейтрофілів при КВ коливались від 3 до 35,0 %, при нормальних показниках до 6 %). Такі показники показують рівень активності запалення та свідчать про реактивність імунної системи щодо спроможності протистояти недугі. Основна частина хворих мала підвищення показників паличкоядерних нейтрофілів у 4 рази, що є ознакою інфекційного захворювання, та вказує на важкість патологічного процесу.

На розвиток запального процесу в організмі хворих також вказує збільшення рівня ШОЕ в 4 рази. Високі показники ШОЕ були більш притаманні хворим з ускладненнями: пневмонією, синуситами, пієлонефритами та загостренням ХОЗЛ.

У групі дослідження не виявлено різниці між показниками еритроцитів, гемоглобіну, кольоровим показником. Лише у деяких хворих з тяжким перебігом захворювання спостерігали зміни у бік незначного зниження показників «червоної крові».

Тромбоцитопенія є показником важкого захворювання у пацієнтів з COVID-19, та визначалася у більшості пацієнтів. У пацієнтів з тяжкою формою тромбоцитопенія виявляється в 56,5 % випадків.

Результати загального аналізу крові були високоінформативними, а особливо зниження кількості лімфоцитів та лейкоцитів та тромбоцитів.

Зміни показників загального клінічного аналізу крові у хворих на COVID-19 представлені у таблиці 3,2

Таким чином, проаналізовані данні загального клінічного аналізу крові свідчать про розвиток важкого інфекційного процесу, який супроводжується запаленням та виснаженням імунного резерву організму

таблиця 3.2

Лабораторні показники периферичної крові у пацієнтів з COVID-19.

Показник	Контрольна група, n=20		Досліджувана група, n = 100					
			До початку лікування		Під час лікування		Після лікування	
	Ч, n=8	Ж, n=12	Ч, n=41	Ж, n=59	Ч, n=41	Ж, n=59	Ч, n=41	Ж, n=59
Гемоглобін, г/л	150,1±5,6	131,6±8,3	141,9±2,0	125,4±2,1	136±3,7	122,4±10,8	158±5,7	131,8±8,7
Еритроцити, x10 ¹² /л	4,7±0,4	4,4±0,6	4,41±0,5	4,33±0,5	4,36±0,1	4,27±0,8	4,72±0,9	4,39±0,6
Кольоровий показник	0,95±0,1	0,96±0,1	0,95±0,1	0,91±0,1	0,97±0,1	0,91±1,4	0,95±0,1	0,93±0,2
Лейкоцити, x10 ⁹ /л	6,0±0,3	5,5±0,3	3,2±0,3	3,0±0,3	3,5±0,5	3,7±0,8	3,6±0,3	3,4±0,2
Паличкаядерні, %	2,0±0,3	1,8±0,2	7,7±0,1	7,4±0,5	5,5±0,2	5,2±0,2	8,2±0,6	8,8±0,6

Сегментоядерні, %	66,1±0,8	65,3±1,7	69,8±1,6	72,4±0,3	66,5±0,9	66,2±0,1	72,5±0,9	74,3±0,2
Лімфоцити, %	32,1±1,4	30,1±1,5	18,9±0,2	18,1±0,6	22,9±0,7	24,1±0,5	15,2±0,5	15,3±0,6
Еозинофіли, %	1,3±0,1	1,6±0,1	1,6±0,1	1,7±0,1	1,3±0,1	1,1±0,2	2,0±0,1	1,8±0,2
Моноцити, %	1,8±0,1	2,1±0,1	1,9±0,1	2,2±1,0	1,7±0,1	1,2±0,1	2,1±0,2	2,2±0,1
Тромбоцити, x10 ⁹ /л	239,3±4,7	228,6±4,8	200,5±3,6	141,4±3,2	180,0±2,5	129,9±3,4	182,7±4,3	159,9±3,4
ШОЕ, мл/год	3,7±0,4	5,2±0,1	17,9±0,9	29,3±0,7	13,1±0,4	20,1±0,6	15,9±1,1	23,6±1,8

3.3. Зміни показників біохімічного аналізу крові у хворих на пневмонію з підтвердженим діагнозом COVID-19.

Наступним етапом став аналіз динаміки біохімічних показників крові у хворих на COVID-19. Ми дослідили показники, які мали прогностичне значення щодо подальших ускладнень у пацієнтів з коронавірусною хворобою.

Отже, враховували такі показники: АлАТ; АсАТ; білірубін; сечовина; креатинин; С-реактивний білок (СРБ); феритин.

Біохімічний аналіз крові показав, що майже всі показники на момент госпіталізації залишались в межах норми чи дещо підвищені, окрім СРБ та феритину.

Показники АлАТ та АсАТ у когорті дослідження були в межах норми. Незначне підвищення цих показників оцінювали як ураження печінки та серця і мали прогностичне значення при тяжких формах захворювання.

Ще один показник ураження печінки це білірубін, практично у всіх пацієнтів залишався в межах норми, підвищення спостерігали у 3% хворих у яких була тяжка форма захворювання.

Підвищений креатинин частіше виявляється у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю в поєднанні зі збільшенням сечовини в сироватці крові.

Більшість хворих мали підвищений рівень СРБ. У хворих з тяжким перебігом захворювання, що супроводжується наростаючими явищами інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, негативною лабораторною динамікою, а саме є прогресуюче підвищенням рівня С-реактивного білка понад 50 Од, підвищенням рівня феритину.

таблиця 3.3

Біохімічні показники крові у пацієнтів з COVID-19

Показники	Контрольна група	Досліджувана група					
		до початку		під час		після лікування	
		Ч, n=42	Ж, n=58	Ч, n=42	Ж, n=58	Ч, n=42	Ж, n=58
АлАТ, Од/л	17,5±3,4	28,4±3,7	34,3±19,9	33,5±16,2	32,1±7,9	27,8±20,8	29,9±19,3
АсАТ, Од/л	20,1±7,7	31,1±9,3	30,7±9,6	36,2±16,8	31,5±2,2	29,1±12,6	30,1±17,4
Білірубін загальний мкмоль/л:	15,2±1,5	18,9±1,4	13,1±2,2	16,5±1,9	13,0±2,1	14,6±2,7	11,9±2,0
Креатинін, мкмоль/л	77,3±1,5	111,5±24,4	100,1±19,9	101,2±22,6	97,0±20,3	90,7±15,9	89,7±18,4
Сечовина, ммоль/л	5,1±1,1	5,8±2,0	6,9±2,5	7,5±1,5	7,5±2,6	6,6±1,9	6,2±1,7

СРБ, мг/л	<0,4±0.1	20,2±15,9	31,4±26,1	19,4±15,1	32,5±20,9	10,3±6,8	11,2±7,1
Феритин, мкг/л	71.7±1.6	89,9±23,8	50,5±21,4	80,7±20,7	49,4±22,5	70,8±10,3	40,5±11,9

Отже, ми можемо зробити висновки при вивченні біохімічних даних на момент лікування (табл. 3.3.) та порівнюючи їх з результатами до початку лікування, а саме, АлАТ, АсАТ, білірубін, сечовина та креатиніни суттєвих змін майже не зазнали. Незначне відхилення від норм у сторону збільшення показників дослідження можна побачити у жіночій дослідній групі.

Також ми спостерігали підвищений рівень СРБ, його концентрація значущо була підвищена у хворих з тяжким перебігом хвороби. Отже, кількісне визначення СРБ може бути достовірним діагностичним маркером тяжкості та прогресування COVID-19. Найважливіша діагностична перевага С-реактивного білка полягає в тому, що він дуже ранній маркер запалення, що виникає при інфекції COVID-19: його концентрація підвищується вже через 6-8 годин після зараження.

Визначення феритину може адекватно відповідати стану тяжкості запалення, а сам феритин сприйматися як гострофазова відповідь на процес. Тому в нашому дослідженні ми спостерігали, що рівень феритину значно вище у пацієнтів з одним або декількома супутніми захворюваннями, включаючи діабет, тромботичні ускладнення та рак, ніж у пацієнтів без цих захворювань.

Таким чином, за допомогою біохімічних досліджень, ми можемо оцінити стан окремих органів та систем організму на момент обстеження; вчасно виявити ризик розвитку ускладнень, спровоковані коронавірусною хворобою; оцінити важкість перебігу захворювання; визначитись з подальшою тактикою ведення хворого; контролювати ефективність лікування та своєчасно запобігти можливим ускладненням.

Важливим було дослідження системи гемостазу. Керуючись отриманими даними (табл. 3.4), ми спостерігали, що середні концентрації фібриногену та д-димеру у багатьох пацієнтів з COVID-19 знаходилися на верхніх межах норми чи дещо перевищували норму, ймовірно, як відповідь гострої фази.

Таблиця 3,4

Дослідження показників згортання крові у пацієнтів з COVID-19

Показник	Нормальні величини	Контрольний матеріал	Досліджувана група					
			до початку		під час		після лікування	
			Ч, n=41	Ж, n=59	Ч, n=41	Ж, n=59	Ч, n=41	Ж, n=59
ПТ(PT), с	8-15	11,8±1,0	11,7±1,7	12,5±1,6	12,3±1,8	14,6±1,7	12,8±1,4	12,8±1,8
ПТ по Квіку (MNPTT), %	70-130	102,9±18,3	99,9±10,2	91±11,0	94,7±11,4	77,1±7,2	84,3±22,8	87,4±12,4
МНО(INR)	0,8-1,2	1,0±0,1	1,0±0,1	1,1±0,1	1,2±0,1	1,2±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1
Фібриноген(FIB), г/л	2-4	3,0±0,3	4,4±0,4	4,20,4	4,5±0,4	4,0±0,4	3,0±0,5	3,1±0,4
Д-димер (D- DIMER),мкг/мл	До 0,5	0,25±0,05	0,5±0,4	0,5±0,3	0,5±0,3	0,4±0,2	0,4±0,1	0,4±0,1

Інші показники були в межах норми.

Висновки

У кваліфікаційній роботі було проведено аналіз вітчизняних та закордонних джерел літератури, які свідчать про теоретичну обґрунтованість та доцільність подальшого дослідження лабораторних діагностичних критеріїв у хворих на COVID-19.

Встановлені вірогідні зміни лабораторних показників у пацієнтів з підтвердженим діагнозом COVID-19.

1. В ході дослідження виявили, що пацієнти віком від 20 до 80 років, які хворіли на пневмонію з підтвердженим діагнозом КВ найбільшого впливу зазнали вікові групи від 41 до 60-ти років. Жінки хворіли частіше за чоловіків.

2. Було проведено і проаналізовано показники загального клінічного аналізу крові у динаміці. Відмічалось достовірне зниження лейкоцитів майже у всіх пацієнтів, збільшення рівня ШОЕ у 4 рази, паличкоядерних нейтрофілів у 4 рази, зниження лімфоцитів у 2 рази, тромбоцитопенія визначалася у більшості пацієнтів. У пацієнтів з тяжкою формою тромбоцитопенія виявляється в 56,5 % випадків. Таким чином, проаналізовані данні загального клінічного аналізу крові свідчать про розвиток важкого інфекційного процесу, який супроводжується запаленням.

3. При лабораторному дослідженні показників біохімічного аналізу крові у динаміці пацієнтів хворих на пневмонію, з підтвердженим діагнозом COVID-19 майже всі показники на момент госпіталізації залишались в межах норми чи дещо підвищені, окрім СРБ та феритину. У хворих з тяжким перебігом захворювання прогресуюче підвищенням рівня С-реактивного білка понад 50 Од та збільшення рівню феритину. Отримані дані є діагностичними маркерами тяжкості та прогресування COVID-19.

4. При дослідженні системи гемостазу середні концентрації фібриногену та д-димеру у багатьох пацієнтів з COVID-19 знаходилися на

верхніх межах норми чи дещо перевищували норму, ймовірно, як відповідь гострої фази.

5. Отже, прийняття комбінації кількох діагностичних підходів є доцільним і правильним рішенням для оцінки стану пацієнта, так і визначенні прогнозу пацієнтів з COVID-19.

Література

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY та ін. (2020) Динаміка ранньої передачі нової інфікованої коронавірусом пневмонії в Ухані, Китай. *N Engl J Med* 382, 1199–1207.
2. Дослідницька група Coronaviridae Міжнародного комітету з таксономії вірусів (2020) Вид коронавірусу, пов'язаного з важким гострим респіраторним синдромом: класифікація 2019-nCoV і назва його SARS-CoV-2. *Na Microbiol* 5, 536-544.
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL та ін. (2020) Спалах пневмонії, пов'язаної з новим коронавірусом ймовірного походження від кажанів. *Природа* 579, 270 – 273
4. Wong JEL, Leo YS & Tan CC (2020) COVID-19 у Сінгапурі – поточний досвід: критичні глобальні проблеми, які потребують уваги та дій. *JAMA* 323, 1243 – 1244.
5. Всесвітня організація охорони здоров'я Коронавірус. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
6. Vabret A, Mourez T, Dina J, van der Hoek L, Gouarin S, Petitjean J, Brouard J & Freymuth F (2005) Коронавірус людини NL63, Франція. *Emerg Infect Dis* 11, 1225 – 1229.
7. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y & Gao GF (2016) Епідеміологія, генетична рекомбінація та патогенез коронавірусів. *Trends Microbiol* 24, 490 – 502.
8. Singhal T (2020) Огляд коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19). *Індійська J Pediatr* 87, 281 – 286.
9. Zhao, S., Musa, SS., Lin, Q., Ran, J., Yang, G., Wang, W., Lou, Y., Yang, L, Gao, D., He, D., Wang, M.H. (2020) Estimating the Unreported Number of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Cases in China in the First Half of January 2020: A Data-Driven Modelling Analysis of the Early Outbreak. *J Clin Med*. 2020 Feb 1;9(2). pii: E388. doi: 10.3390/jcm9020388.
10. Zhao, S., Musa, SS., Lin, Q., Ran, J., Yang, G., Wang, W., Lou, Y., Yang, L, Gao, D., He, D., Wang, M.H. (2020) Estimating the Unreported Number of Novel

Coronavirus (2019-nCoV) Cases in China in the First Half of January 2020: A Data-

Driven Modelling Analysis of the Early Outbreak. *J Clin Med*. 2020 Feb 1;9(2). pii: E388. doi: 10.3390/jcm9020388.

11. file:///C:/Users/06112020/Downloads/11284%D0%A2%D0%B5%D0%BA%D1%81%D1%82%20%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%82%D1%96-41010-1-10-20200813.pdf.

12. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2319417020300445?via%3Dihub#bib26>

13. https://www.researchgate.net/publication/350845597_COVID19_Pandemic_Fight_and_it%27s_Reflection_in_Table_Medals

14. McIntosh K. Coronaviruses and toroviruses, including severe acute respiratory syndrome / In: Cherry J, Harison G, Kaplan S, et al. // Feigin and Cherrys Textbook of Pediatric Infectious Diseases. – 2014. – P. 2486-95.

15. Guan Y. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern china / Y. Guan, B. J. Zheng, Y. Q. He [et al.] // Science. – 2003. – In press (Publ. online 4 September 2003; 10.1126/science.1087139).

16. Медична мікробіологія вірусологія імунологія / За ред. академіка НАМНУ проф. Широбокова В.П. // Вінниця, «Нова книга». – 2011.

17. https://www.researchgate.net/figure/Nidovirales-Order-Nidovirales-order-contains-three-families-Arteriviridae-Roniviridae_fig4_342450454.

18. Kon M. Detection of human coronavirus NL63 and OC43 in children with acute respiratory infections in Niigata, Japan, between 2010 and 2011 / Kon M., Watanabe K, Tazawa T, et al. // Jpn J Infect Dis. – 2012. Vol. 65. – P. 270-2.

19. Lipsitch M. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome / M. Lipsitch, T. Cohen, B. Cooper [et al.] // Science. – 2003. – In press (Publ. online 23 May 2003; 10.1126/science.1086616.)

20. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.

21. Qin J., You C., Lin Q. et al. Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: A novel cross-sectional and forward

follow-up study. Sci Adv. 2020. 6(33):eabc1202. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc1202>.

22. Kwon D. From Headaches to ‘COVID Toes,’ Coronavirus Symptoms Are a Bizarre Mix. Blood clots and inflammation may underlie many of these complications. <https://www.scientificamerican.com/article/from-headaches-to-covid-toes-coronavirus-symptoms-are-a-bizarre-mix1/>

23. <http://medcolpo.lviv.ua/-covid-19/etiologiya--epidemiologiya-ta-patogenez-koronavirusno-infektsi/>

24. Mizutani T. Signal transduction in SARS-CoV-infected cells. Ann. NY Acad. Sci. 2007. 1102: 86–95. DOI: <https://doi.org/10.1196/annals.1408.006>

25. Фещенко Ю.И. Пневмонии сегодня: клинические варианты, этиология и этиотропная терапия [Текст] / Ю.И. Фещенко // Лікування та діагностика. – 2000. - № 2. – С. 18-24

25. Дзюблик О.Я. Спектр вірусних збудників у хворих на негоспітальну пневмонію [Текст] / О.Я. Дзюблик, І.В. Дзюблик та ін. // Український пульмонологічний журнал. – 2010. - № 1. – С. 27-30.

26. Zhu, N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N. Engl. J. Med. 382, 727–733 (2020).

27. Wang, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 323, 1061–1069 (2020).

28. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033-103

29. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin Chim Acta. 2020;506:145-148

30. Amir Tajbakhsh , Seyed Mohammad Gheibi Hayat , Hajar Taghizadeh , Ali Akbari COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32921216/>

31. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25819>
32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445579/>
33. <https://health-ua.com/article/67804-tromboproflaktika-pri-koronavrusnj-nfektc--vd-rekomendacj-dopraktiki>.
34. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2116282-20#Text>
35. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшиков. – :Медицина, 1987. – С. 107 – 192.
36. Інструкція з використання набору реагентів для кількісного визначення С-реактивного білку в сироватці та плазмі крові людини; Roche Diagnostics (Швейцарія)
37. Інструкція з використання набору реагентів для кількісного визначення феритину в сироватці та плазмі крові людини; Roche Diagnostics (Швейцарія).
38. Інструкція з використання набору реагентів для кількісного визначення д-димеру у плазмі на фотометричних системах; Dia-D-dimer (Угорщина).
39. Nassiri R.M. Severe acute respiratory syndrome / R.M. Nassiri // Med. Sci. Monit. – 2003. – Vol. 9. - № 6. – P. 25–27.
40. Прогноз розвитку епідемії COVID-19 в Україні <https://www.nas.gov.ua/UA/Messages/Pages/View.aspx?MessageID=7526>
41. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clin Chem Lab Med. 2020.
42. Cai Q., Huang D., Yu H. et al. COVID-19: Abnormal liver function tests // J. Hepatol. – 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>.
43. Portincasa P., Krawczyk M., Smyk W., Lammert F., DiCiuala A. - COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics // Eur.J.Clin.Invest. – 2020. – Vol. 50. – e13338. <https://doi.org/10.1111/eci.13338>.
44. В.І. Трихліб УСКЛАДНЕННЯ У ХВОРИХ НА COVID-19 <file:///C:/Users/06112020/Downloads/11097%D0%A2%D0%B5%D0%BA%D1%81%>

D1%82%20%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%82%D1%96-40710-1-10-20200518.pdf

45. Linlin Cheng,Haolong Li,Liubing Li,Chenxi Liu,Songxin Yan, Haizhen Chen,Yongzhe Li. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23618>

46. Alanine Aminotransferase acc. to IFCC without pyridoxal phosphate activation. For in vitro diagnostic use.

https://pimeservices.roche.com/eLD/web/ua/uk/products/CPS_000024?searchTerm=ALt&catalog=ProductCatalog&orderBy=Relevance&fromResults=true

47. Aspartate Aminotransferase acc. to IFCC without pyridoxal phosphate activation | For in vitro diagnostic use.

https://pimeservices.roche.com/eLD/web/ua/uk/products/CPS_000038?searchTerm=A%D1%81%D1%82&catalog=ProductCatalog&orderBy=Relevance

48. Bilirubin Total Gen.3 | For in vitro diagnostic use. https://pimeservices.roche.com/eLD/web/ua/uk/products/CPS_000050?searchTerm=b&catalog=ProductCatalog&orderBy=Relevance.

49. Інструкція з використання набору реагентів для визначення протромбінового часу ,DIA-PT, у плазмі на фотометричних системах ; реагент DIA-PT (Угорщина).

50. Інструкція з використання набору реагентів для кількісного визначення рівнів фібриногену у плазмі на фотометричних системах Dia-FIB (Угорщина).

51. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. The New England journal of medicine. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.

52. Meral Yücea,Elif Filiztekin ,Korin Gasia, Özkaya COVID-19 diagnosis — A review of current methods <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956566320307405?via%3Dihub>

53. Зейнаб Абдельрахман , Менгюань Лі , Сяошен Ван Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33013925/>

Додатки

Додаток А. Сертифікат учасника у міжвузівському науково-практичному семінарі «Клініко-патогенетичні варіанти ожиріння: метаболічні порушення, їх терапевтична корекція та лабораторні маркери», 26 листопада 2021 року, м. Харків.



Додаток В. Тези, надруковані в матеріалах 3 Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю YOUTH PHARMACY SCIENCE 7-8 грудня 2021 року, м. Харків.

АНОМАЛЬНИЙ РІВЕНЬ ФІБРИНОГЕНУ ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ ПОКАЗНИК У ПАЦІЄНТІВ З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ

Козар В.В.¹, Цвіріна І.А.^{1,2},

¹ Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Коронавірусна хвороба (COVID-19), спричинена важким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), вперше була зареєстрована в Ухані (Китай) у грудні 2019 року, і з тих пір дуже швидко розвинулася до масштабу пандемії.

За останні десятиліття коронавіруси спричинили дві серйозні епідемії, а саме важкий гострий респіраторний синдром (SARS) і близькосхідний респіраторний синдром (MERS). SARS-CoV-2 гомологічний збудникам SARS і MERS, й існує схожість між патофізіологією та клінічними проявами COVID-19, SARS, MERS, зокрема, з розвитком атипових пневмоній та серйозних розладах у системі згортання крові, які були одними із ускладнень тяжкого перебігу хвороби, що спостерігається і при перебігу COVID-19.

Пандемія COVID-19 до цього часу становить глобальну загрозу, являючись

причиною смерті великої кількості людей в усьому світі. Тому визначення прогностичних біомаркерів пацієнтів із COVID-19 продовжує залишатися актуальним завданням медицини. Оскільки саме порушення в системі гемостазу пов'язані з високою летальністю пацієнтів із COVID-19, продовжується пошук як нових маркерів, так і оцінка ролі в розвитку ускладнень уже відомих показників. Одним із таких показників є фібриноген.

Мета роботи. Оцінка наявних у літературі даних щодо прогностичної ролі фібриногену в гемокоагуляційних розладах у пацієнтів із COVID-19.

Матеріали і методи. Проведено пошук та аналіз тез, статей, книг, коротких актуальних повідомлень у відкритій мережі системи інтернету (PubMed, Medline, emed.org.ua, booksonchemistry.com та ін.) стосовно сучасного уявлення про клініко-діагностичне значення дослідження фібриногену при COVID-19.

Результати і висновки

Перебіг COVID-19 супроводжується схильністю пацієнтів до тромботичних та тромбофілічних ускладнень, в основі яких лежать запалення, активація ендотеліальної дисфункції, тромбоцитів, порушення функціонування системи фібринолізу тощо. Особливо тяжкі стани пов'язані з розвитком дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ), тромбозом глибоких вен і емболії легеневої артерії та іншими коагулопатіями. У той же час тромботичний ризик є високим і у пацієнтів із середнім ступенем тяжкості.

В ході численних досліджень було запропоновано багато нових біомаркерів для оцінки ризику тромбозів, включаючи маркери активації тромбоцитів, агрегації тромбоцитів, активації або пошкодження ендотеліальних клітин, коагуляції та фібринолізу. Наприклад, було продемонстровано діагностичну значимість прокальцитоніну, Р-селектину тромбоцитів, 11-дегідротромбоксану В 2, інгібітора тромбін-активованого фібринолізу (також відомого як карбоксипептидаза В 2), кальпротектину, програнуліну тощо (Diana A. Gorog et al., 2022).

У той же час не втратили своєї значимості і ті методи оцінки різних ланок гемостазу, які вважають рутинними, а саме визначення кількості тромбоцитів, протромбінового часу, активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), концентрації фібриногену, рівня Д-димеру. Ще на початкових етапах пандемії було встановлено високу ступінь кореляції із COVID-19-асоційованою коагулопатією підвищеного рівня фібриногену та Д-димеру.

Фібриноген – це глікопротеїн плазми довжиною 45 нм з молекулярною масою 340 кДа. Синтезується, в основному, в печінці і має концентрацію в плазмі крові до 4,0 г/л. Окрім цього, міститься в альфа-гранулах тромбоцитів і секретується із гранул при активації тромбоцитів.

Саме те, що фібриноген синтезується не лише в печінці, а і в тромбоцитах, пояснюють різну роль даного білка в процесі підтримки гомеостазу, а не лише як компоненту системи гемостазу.

Фібриноген відноситься до білків гострої фази, які, в основному, теж

синтезуються печінкою, і роль яких при запаленні, в першу чергу, обумовлена зменшенням ризику генералізації процесу та захисту організму. Так, було продемонстровано (Flick M.J. et al, 2004), що фібриноген є фізіологічним, біологічно значущим, лігандом інтегринового рецептора лейкоцитів $\alpha M\beta 2$ /Mac-1, який має вирішальне значення для функції різних видів лейкоцитів та вродженого імунітету *in vivo*. Відсутність фібриногену викликає неможливість повної реалізації антимікробних функцій лейкоцитів. В даній роботі було показано, що біологічне значення фібриногену в регуляції запальної реакції безпосередньо не пов'язане із системою тромбоутворення, тобто відбувається за межами будь-яких змін у функції згортання крові.

Як відомо, бактерії продукують ряд факторів, які призначені підвищити ефективність інвазії патогену в організм людини. Так, експресія стрептокінази (фібринолізину) і гіалуронідази зумовлюють високу інвазивність стафілокока, плазмокоагулаза перетворює протромбін на тромбін, який спричинює зсідання фібриногену, завдяки чому стафілококи вкриваються білковою плівкою, яка захищає їх від фагоцитозу (Мінухін В.В. та ін., 2014). Таким чином, продукція білків, які сприяють посиленню фібринолізу, зменшує концентрацію біологічно активного фібриногену і не дає йому ефективно виконувати функцію ліганда у реалізації механізму очищення лейкоцитами організму від патогенів. Також була встановлена здатність секретії мікроорганізмами білків, структурно подібних до субодиниці $\alpha M\beta 2$, наприклад, GAS-Mac, які здатні порушувати функцію $\alpha M\beta 2$ -фібринозалежних інтегринових рецепторів, що підвищує вірулентність мікроорганізмів шляхом інгібування функції фагоцитів.

Є припущення, що, оскільки, Mac-1 є поверхневим рецептором РНК-вірусів (зокрема і SARS-CoV-2), фібриноген як ліганд блокує Mac-1 рецептор, послаблюючи таким чином шкідливі ефекти вірусів.

Тому гіперфібриногенемія не завжди є відображення активації прокоагулянтних процесів, проте корелює з інтенсивністю запалення. Активація ж тромбоцитів, які, як вже було сказано, містять гранули з фібриногеном, корелює із надмірним запаленням та гіперкоагуляцією, і у таких пацієнтів частіше спостерігається зменшення кількості тромбоцитів у крові, наприклад, при розвитку ДВЗ-синдрому.

Печінка в умовах COVID-19 намагається значно посилити продукцію білків гострої фази, щоб зменшити ураження організму патогеном, що призводить до її функціонального перевантаження. Також на сьогодні є встановленим той факт, що печінка має велику кількість рецепторів ангіотензин перетворюючого ферменту 2 (АПФ2), через які вірус SARS-CoV-2 проникає всередину клітин. Ураження печінки при COVID-19 пов'язують як із безпосереднім інфікуванням гепатоцитів, так і застосуванням препаратів для лікування хвороби, багато з яких являються гепатотоксичними (наприклад, антибіотики). Усе це при тривалому перебігу хвороби призводить до порушення функції печінки, в тому числі синтезу нею білків, зокрема, і фібриногену.

Зниження концентрації фібриногену спостерігається також при гіперфібринолізі, який асоціюється з підвищеним рівнем D-димеру та підвищеним ризиком тромбозу, що є характерною ознакою COVID-19. Виснаження фібриногену і вторинний гіперфібриноліз можуть пояснити поганий прогноз у пацієнтів із низьким рівнем фібриногену.

Фібриноген і продукт деградації фібриногену D-димер підвищені при багатьох захворюваннях. D-димер являється показником протромботичного стану, і використовується як біомаркер коагуляції та фібринолізу. Ще раніше (Kucher N. et al., 2004) встановили, що при обстеженні хворих із гострою тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) та підозрою на ТЕЛА пацієнти тільки тоді мали високий ризик тромботичних ускладнень, коли порушувалося співвідношення між D-димером і фібриногеном. Пацієнти із інструментально підтвердженою ТЕЛА мали нижчі показники фібриногену, ніж пацієнти з підозрюваною, але виключеною ТЕЛА. Співвідношення $D/F > 10^3$ є високоспецифічним щодо наявності гострої ТЕЛА і викликає подвоєння діагностичної частоти порівняно з лише тестуванням на D-димер.

За даними ряду досліджень, результати яких були наведені в статті (Marcel Levi et al., 2020) стосовно зміни маркерів гемостазу було зазначено, що середні концентрації фібриногену у багатьох пацієнтів з COVID-19 знаходилися на верхніх межах норми, ймовірно, як відповідь гострої фази. Проте раптове зниження фібриногену в плазмі крові до концентрацій менше 1,0 г/л спостерігалось незадовго до смерті у ряду пацієнтів з COVID-19. Найбільш типовою ознакою у пацієнтів із COVID-19 і коагулопатією була підвищена концентрація D-димеру. В одному із досліджень виявили, що у пацієнтів, які були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії, середня концентрація D-димеру була значно вищою (2,4 мг/л, IQR 0,6–14,4), ніж у пацієнтів, які не отримували допомоги у відділенні реанімації (0,5 мг/л, 0,3–0,8). В іншому дослідженні було показано, що в момент госпіталізації при рівні D-димеру більше 1 мг/л реєстрували 18-кратне збільшення ризику смерті.

Тому і у хворих із COVID-19 рекомендовано визначати і концентрацію фібриногену, і рівень D-димеру, а також їх співвідношення.

Висновок. Таким чином, фібриноген залишається важливим інформативним маркером при COVID-19, який необхідно співставляти із продуктом деградації фібриногену D-димером. Такий підхід є важливим як для оцінки стану пацієнта, так і визначенні прогнозу пацієнтів з COVID-19.

Національний фармацевтичний університет

Факультет медико-фармацевтичних технологій Кафедра клінічної лабораторної діагностики Ступінь вищої освіти другий магістерський Спеціальність 224 Технології медичної діагностики та лікування Освітня програма Лабораторна діагностика

ЗАТВЕРДЖУЮ

**Завідувачка кафедри
клінічної лабораторної
діагностики**

Римма ЄРЬОМЕНКО
“7” вересня 2022 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ
ОСВІТИ**

Ірини ЦВІРІНОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи «Лабораторна діагностика клініко-біохімічних показників крові у пацієнтів з коронавірусною хворобою», керівник кваліфікаційної роботи Лариси КАРАБУТ, к.мед.н., доц., затверджений наказом НФаУ від “01” листопада 2022 року № 239
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи проведення клініко-лабораторного обстеження хворих на коронавірусну хворобу.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) вступ, огляд літератури; актуальність коронавірусної хвороби в світі та в Україні; сучасне уявлення про етіологію, патогенез, клінічну картину коронавірусної хвороби, лабораторну діагностику даної патології, аспекти попередження ускладнень коронавірусної хвороби; матеріали та методи досліджень; результати досліджень; клінічні прояви у хворих на коронавірусну хворобу; зміни показників загального клінічного та біохімічного дослідження крові хворих на коронавірусну хворобу; методи: клінічні, біохімічні; загальні висновки, список використаних джерел.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов’язкових креслень) Робота містить 11 таблиць та 6 рисунків:
 - Рисунок 1.1. Таксономічний порядок коронавірусів.
 - Рисунок 1.2 Будова віріону корона вірусу
 - Рисунок 2.1 Автоматичний гематологічний аналізатор ABX Pentra XL 80.

- Рисунок 2.2. Лейкоцитарна формула
- Рисунок 2.3 Біохімічний аналізатор Cobas c 311.
- Рисунок 2.4 Автоматичний коагулометр CoaLAB 1000

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання я видав	завдання прийняв
РОЗДІЛ І.	Лариса КАРАБУТ, к. мед. н., доц., доцент закладу вищої освіти кафедри КЛД НФаУ	7 вересня 2022р.	7 вересня 2022р.
РОЗДІЛ ІІ.	Лариса КАРАБУТ, к. мед. н., доц., доцент закладу вищої освіти кафедри КЛД НФаУ	7 вересня 2022р.	7 вересня 2022р.
РОЗДІЛ ІІІ.	Лариса КАРАБУТ, к. мед. н., доц., доцент закладу вищої освіти кафедри КЛД НФаУ	7 вересня 2022р.	7 вересня 2022р.

7. Дата видачі завдання “7” вересня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Формування напряму наукового дослідження	вересень 2022 р.	виконано
2	Аналітичний огляд літератури	вересень 2022 р.	виконано
3	Вибір об'єктів і методів дослідження	Вересень-жовтень 2022 р.	виконано
4	Розробка календарної схеми проведення досліджень	вересень 2022 р.	виконано
5	Проведення оцінки показників загальногематологічного та біохімічного аналізу крові у пацієнтів з коронавірусною хворобою	жовтень-листопад 2022 р.	виконано
6	Оформлення кваліфікаційної роботи та списку використаних джерел	грудень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

_____Ірина ЦВІРІНА

Керівник кваліфікаційної роботи

_____Лариса КАРАБУТ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 239
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Цвіріна Ірина Анатоліївна	Лабораторна діагностика клініко-біохімічних показників крові пацієнтів з коронавірусною хворобою	Laboratory diagnostics of clinical and biochemical blood indicators in patients with coronavirus disease	доц. Карабут Л.В.	проф. Литвинова О.М.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: провідний фахівець К. С.Конон

ВИСНОВОК
Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти Ірини ЦВІРІНОЇ

№ 110499 від «22» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Цвіріної Ірини Анатоліївни, 2 курсу, _____ групи, спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування, на тему: «Лабораторна діагностика клініко-біохімічних показників крові у пацієнтів з коронавірусною хворобою / Laboratory diagnostics of clinical and biochemical blood indicators in patients with coronavirus disease», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

Голова комісії,
професор Інна ВЛАДИМИРОВА

8%
18%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) ступеня вищої освіти спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування

Ірини ЦВІРІНОЇ

на тему: «Лабораторна діагностика клініко-біохімічних показників крові у пацієнтів з коронавірусною хворобою»

Актуальність теми. Уперше коронавіруси описано в 60-х роках ХХ століття. У 2003 р. після виникнення тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS), який поширився з Азії в усьому світі, ВООЗ опублікувала інформацію про виділення в кількох лабораторіях збудника цього захворювання. Надалі він отримав назву SARS-коронавірус. Це був спалах атипової пневмонії. Коронавірусна хвороба (КВХ) було вперше виявлено у людини в грудні 2019 року в місті Ухань (Китай). Хвороба почалася як спалах, що розвинувся у пандемію. Причиною хвороби став коронавірус SARS-CoV-2, циркуляція якого в людській популяції до грудня 2019 року була невідомою. Актуальність обраної теми кваліфікаційної роботи не викликає сумніву, бо своєчасна та якісна діагностика КВХ є початком її правильного лікування та прогнозування, а стан та розповсюдженість даної патології у світі та в Україні є теоретичним обґрунтуванням тематики кваліфікаційної роботи, за мету якої було обрано визначення лабораторних показників у хворих на КВХ.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Опрацьовано наукові роботи вітчизняних і зарубіжних авторів щодо питань етіології, перебігу захворювання та діагностики КВХ. Проведено дослідження стану захворюваності, клінічних проявів перебігу захворювання, загально-клінічних та біохімічних показників крові у пацієнтів з КВХ. На підставі результатів аналізу проведеного дослідження дана характеристика отриманих показників та визначені особливості і відмінності результатів у пацієнтів з КВХ.

Оцінка роботи. Під час виконання кваліфікаційної роботи здобувач вищої освіти другого (магістерського) рівня Ірина Цвіріна закріпила комплекс теоретичних знань та практичних вмінь та навичок, необхідних для подальшої професійної діяльності (знання з лабораторної діагностики, навички роботи з літературою, вміння обробляти та інтерпретувати результати досліджень, узагальнювати отримані дані). Отримані результати можуть бути використані з метою діагностики перебігу коронавірусної хвороби та її ускладнень, а також бути основою для більш глибокого розуміння ролі клінічних та біохімічних показників та їх змін, що мають як загальний так і індивідуальний характер у хворих на коронавірусну хворобу.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Здобувач Ірина Цвіріна проявила вміння самостійно формулювати і вирішувати завдання, цілеспрямованість, працелюбність і старанність. За актуальністю, обсягом наукових досліджень, практичною значущістю

кваліфікаційна робота Ірини Цвіріної «Лабораторна діагностика клініко-біохімічних показників крові у пацієнтів з коронавірусною хворобою» відповідає вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт і може бути надана до захисту до Екзаменаційної комісії.

Науковий керівник _____Лариса КАРАБУТ

«9» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 224 «Технології медичної діагностики та лікування»

Ірини ЦВІРІНОЇ

на тему: «Лабораторна діагностика клініко-біохімічних показників крові у пацієнтів з коронавірусною хворобою»

Актуальність теми. Коронавірусна хвороба з листопада 2019 року блискавичною швидкістю поширювалась світом. 3 березня стало відомо про першого хворого в Україні. 11 березня 2020 року ВООЗ визнало коронавірусну хворобу пандемією.

Україну хвороба захоплювала поступово: було запроваджено тритижневий карантин у навчальних закладах; тимчасово заборонено в'їзд в Україну іноземців і закрито міжнародне пасажирське сполучення, скасовано всі регулярні міжнародні пасажирські перевезення – авіаційні, залізничні й автобусні. В областях рятувальники дезінфікували парки, станції та ринки. Було закрито метрополітен. Проводився температурний скринінг пасажирів, які поверталися з-за кордону. Особливе значення мала вакцінація!!! За останній час, діагностика коронавірусної хвороби, у тому числі лабораторна, досягла значного прогресу, що дозволило розробити нові ефективні методи лікування. Таким чином, своєчасна та якісна діагностика коронавірусної хвороби буде завжди актуальною темою як для її моніторингу та діагностики, так і для прогнозування та лікування даної нозології.

Теоретичний рівень роботи. Автором опрацьовано достатню кількість зарубіжних і вітчизняних літературних джерел за темою роботи, розкрито та обґрунтовано вибір методичних підходів до виконання роботи.

Пропозиції автора по темі дослідження. Дослідження проводились на базі «Медичного центру здоров'я». Проводився відбір зразків, крові та клініко-біохімічні дослідження. Досліджені пацієнти були обстежені та обов'язково мали підтверджений діагноз COVID-19. Матеріалом для досліджень у кваліфікаційна роботі була кров пацієнтів, які хворіли на пневмонію, з підтвердженим діагнозом COVID-19. Проведено оцінку результатів обстеження хворих на дану патологію за період 6 місяців 2021р. На підставі проведених досліджень визначено клінічні та біохімічні показники крові, які можуть бути використанні з метою діагностики перебігу та контролю лікування хворих на коронавірусну хворобу.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. За результатами проведеного дослідження зроблено відповідні висновки, що логічно завершують роботу. На підставі виконання досліджень із застосуванням сучасних методів лабораторної діагностики

автором визначені показники, які відображають перебіг та можуть бути використані під час діагностики та контролю лікування хворих на коронавірусну хворобу. Висновки повністю відповідають поставленим завданням, базуються на результатах проведених досліджень.

Недоліки роботи за текстом трапляються невдалі вирази, але це суттєво не впливає на практичну цінність роботи.

Загальний висновок і оцінка За актуальністю, рівнем виконання досліджень із застосуванням сучасних методів лабораторної діагностики, а також обґрунтованістю висновків кваліфікаційна робота Ірини Цвіріної на тему: «Лабораторна діагностика клініко-біохімічних показників крові у пацієнтів з коронавірусною хворобою» відповідає вимогам до кваліфікаційних робіт другого (магістерського) ступеня та може бути представлена у Екзаменаційну комісію для захисту.

Рецензент

проф. Ольга ЛИТВИНОВА

"15" грудня 2022 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Витяг з протоколу № 8
засідання кафедри клінічної лабораторної діагностики
від 19 грудня 2022 року, м. Харків**

Присутні: зав. кафедри Єрмоєнко Р.Ф., проф. Литвинова О. М., доц. Должикова О. В., доц. Карабут Л. В., доц. Литвиненко Г. Л., ас. Матвійчук О. П., здобувачі вищої освіти 2 курсу спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування другого (магістерського) рівня.

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему «Лабораторна діагностика клініко-біохімічних показників крові у пацієнтів з коронавірусною хворобою» магістранта випускного курсу НФаУ 2023 року випуску

Цвіріної Ірини Анатоліївни

Науковий керівник: кандидат медичних наук,
доцент Карабут Л.В.
Рецензент: доктор медичних наук,
професор Литвинова О.М.

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь:
проф. Єрмоєнко Р. Ф., проф. Литвинова О. М., доц. Должикова О. В., доц. Карабут Л. В., доц. Литвиненко Г. Л., ас. Матвійчук О. П.

ПОСТАНОВИЛИ: Рекомендувати до захисту в ЕК кваліфікаційну роботу магістранта 2 курсу

Цвіріної Ірини Анатоліївни

На тему: «Лабораторна діагностика клініко-біохімічних показників крові у пацієнтів з коронавірусною хворобою»

Голова

Р.Ф. Єрмоєнко

Секретар

О.П. Матвійчук

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ПОДАВАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО
ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Ірина ЦВІРІНА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 224 Технології медичної діагностики та лікування освітньою програмою Лабораторна діагностика на тему: «Лабораторна діагностика клініко-біохімічних показників крові у пацієнтів з коронавірусною хворобою»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА/

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Ірина ЦВІРІНА продемонструвала здатність самостійно формувати наукову мету та вирішувати серйозні наукові завдання, використовуючи відповідні методи. За обсягом, науковим рівнем, значимістю отриманих результатів та особистим внеском, виконана робота відповідає вимогам, що висуваються до робіт освітньо-кваліфікаційного рівня магістр. У роботі представлена достатня кількість таблиць та графічних ілюстрацій, що підвищує її цінність.

Керівник кваліфікаційної роботи

Лариса КАРАБУТ

«9» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Ірина ЦВІРІНА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
клінічної лабораторної діагностики

Римма ЄРЬОМЕНКО

«19» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

«_____»_____2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор медичних наук, професор

_____/Наталія БЕЗДІТКО/