

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Біологічний факультет

**Кафедра фізіології, імунології і біохімії з курсом
цивільної оборони та медицини**

Кваліфікаційна робота

магістра

**на тему: СТАН ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА
COVID-19 ІЗ РІЗНИМ РЕЗУЛЬТАТОМ ПЛИНУ ЗАХВОРЮВАННЯ**

Виконала: студентка 2 курсу, групи 8.0912-б-з
спеціальності 091 Біологія

освітньої програми Біологія

Л. А. Юрчук

Керівник к.б.н., доц. Н. В. Новосад

Рецензент к.б.н., доц. Р. О. Литвиненко

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Факультет біологічний _____
Кафедра фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та
медицини _____
Рівень вищої освіти магістр _____
Спеціальність 091 Біологія _____
Освітня програма біологія _____

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри О.Г. Куш _____

« _____ » _____ 2023 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ**

Юрчук Людмилі Анатоліївні _____

1. Тема роботи Стан гематологічних показників крові у хворих на COVID-19 із різним результатом плинущу захворювання
керівник роботи Новосад Наталія Василівна доцент, к.б.н.
затверджені наказом ЗНУ від « 01 » травня 2023 року № 645-с _____
2. Строк подання студентом роботи грудень 2023 року _____
3. Вихідні дані до роботи: курсова робота «Показники крові при COVID-19» _____
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): визначити гематологічні показники у хворих на COVID-19 із неускладненим плинущу захворювання; визначити гематологічні показники у хворих на COVID-19 із ускладненим плинущу захворювання; порівняти гематологічні показники у хворих із різним результатом плинущу захворювання.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
табл. 3.1-3.3. 1.Кількість еритроцитів у хворих на COVID-19 із різним результатом плинущу захворювання, 2. Вміст гемоглобіну у хворих на COVID-19 із різним результатом плинущу захворювання, 3. Рівень гемоглобіну у хворих на COVID-19 із різним результатом плинущу захворювання, 4. Кількість тромбоцитів у хворих на COVID-19 із різним результатом плинущу захворювання, 5. Кількість лейкоцитів у хворих на COVID-19 із різним результатом плинущу захворювання. _____

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
4	Гороховський Є.Ю. к.б.н., доцент		

7. Дата видачі завдання _____

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітка
1	Підбір групи обстежених	листопад 2020	Виконано
2	Написання глави «Охорона праці»	грудень 2022	Виконано
3	Формування бази даних	листопад 2022 лютий 2023	Виконано
4	Написання літературного огляду	квітень 2023	Виконано
5	Написання глави «Матеріали та методи дослідження»	травень 2023	Виконано
6	Складання списку літератури	червень 2023	Виконано
7	Проведення статистичної обробки результатів дослідження	вересень 2022	Виконано
8	Аналіз отриманих результатів Складання таблиць, рисунків	жовтень 2023	Виконано
9	Написання глави «Експериментальна частина», висновків, рекомендацій.	листопад 2023	Виконано
10	Підготовка доповіді і оформлення документів до захисту	листопад 2023	Виконано
11	Попередній захист кваліфікаційної роботи	листопад 2023	Виконано
12	Представлення роботи до захисту	грудень 2023	Виконано

Студент Л.А. Юрчук

Керівник роботи Н.В. Новосад

Нормоконтроль пройдено

Нормоконтролер _____ Є.Ю. Гороховський

РЕФЕРАТ

Робота викладена на 51 сторінках друкованого тексту, містить 5 таблиць, 2 малюнки. Перелік посилань включає 50 джерел.

Об'єкт дослідження – венозна кров хворих на COVID-19.

Мета роботи – дослідження гематологічних показників крові у хворих після лікування коронавірусної інфекції, викликаной COVID-19, що мали різний плин захворювання.

Методи дослідження – гематологічні, статистичні.

Встановлено, що після двох тижнів лікування COVID-19 найбільші ускладнення спостерігалися у хворих старшої вікової групи. Вони проявилися у виді пневмонії з підвищенням ШОЕ, зниженням еритроцитів та гемоглобіну та підвищенням тромбоцитів. В даній віковій групі достовірно вищі відносні кількості гранулоцитів та нижчі – лімфоцитів. Незважаючи на те, що гематологічні показники у цій групі були у межах норми, серед хворих були особи, показники яких виходили за межі референтних значень.

Новизна роботи – вперше проведена порівняльна оцінка гематологічних показників крові у хворих на COVID-19 двох вікових груп, що мали різний плин захворювання та проживали у місті Запоріжжі.

Значимість роботи – результати дослідження поширюють уявлення про стан гематологічних показників у хворих на COVID-19 після двох тижнів амбулаторного лікування з урахуванням вікової категорії.

Отримані результати можуть бути корисними лікарям при амбулаторному лікуванні хворих на COVID-19 для своєчасного попередження ускладнень у хворих різних вікових груп та підвищення результативності їх лікування.

COVID-19, ШОЕ, ГЕМОГЛОБІН, ЕРИТРОЦИТИ, ТРОМБОЦИТИ, ЛЕЙКОЦИТИ, ЛЕЙКОГРАМА

ABSTRACT

The work is presented on 51 pages of printed text, contains 5 tables, 2 drawings. The list of references includes 50 sources.

The object of the study is the venous blood of patients with COVID-19.

The purpose of the work is to study the hematological indicators of blood in patients after treatment of a coronavirus infection caused by COVID-19, who had a different course of the disease.

Research methods are hematological and statistical.

It was established that after two weeks of treatment for COVID-19, the greatest complications were observed in patients of the older age group. They manifested in the form of pneumonia with an increase in ESR, a decrease in erythrocytes and hemoglobin, and an increase in platelets. In this age group, the relative number of granulocytes is significantly higher and the number of lymphocytes is lower. Despite the fact that the hematological indicators in this group were within the normal range, among the patients there were individuals whose indicators exceeded the reference values.

The novelty of the work is for the first time a comparative assessment of hematological indicators of blood in patients with COVID-19 of two age groups who had different course of the disease and lived in the city of Zaporizhzhia.

The significance of the work - the results of the study spread the idea of the state of hematological indicators in patients with COVID-19 after two weeks of outpatient treatment, taking into account the age category.

The obtained results can be useful for doctors in outpatient treatment of patients with COVID-19 for timely prevention of complications in patients of different age groups and improvement of the effectiveness of their treatment.

COVID-19, ESR, HEMOGLOBIN, ERYTHROCYTES, PLAMETICS, LEUKOCYTES, LEUKOGRAM

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	7
ВСТУП.....	8
1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	10
1.1 Характеристика родини коронавірусів.....	10
1.2 Будова коронавіруса.....	10
1.3 Інфекції, спричинені вірусами родини коронавірусів.....	11
1.4 Новий коронавірус - SARS-CoV-2.....	13
1.5 Епідеміологія та патогенез COVID-19.....	15
1.6 Клінічні прояви та гематологічні показники при COVID -19.....	18
1.7 Діагностика коронавірусної інфекції.....	20
2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	23
2.1 Об'єкт досліджень.....	23
2.2 Методи досліджень.....	24
2.2.1 Визначення на автоматичному гематологічному аналізаторі ELite 3 гематологічних показників крові.....	25
2.2.2 Визначення ШОЕ на автоматичному аналізаторі ESR 3000 SFRI.....	28
2.2.3 Статистична обробка отриманих результатів.....	30
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	32
3.1 Формування групи хворих.....	32
3.2 Гематологічні показники у хворих на COVID-19 двох вікових груп.....	33
3.3 Лейкограма крові у хворих на COVID-19.....	36
4 ОХОРОНА ПРАЦІ.....	39
ВИСНОВКИ.....	45
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	46
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І
ТЕРМІНІВ

АСЕ2 — ангіотензинперетворюючий фермент

ГРВІ — Гостра респіраторна вірусна інфекція

ГРДС — гострий респіраторний дистрес-синдром

ІФА — імуноферментний аналіз

ІХЛА — імуноферментний і імунохемілюмінесцентний аналіз

ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція

РНК — рибонуклеїнова кислота

ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень)

ВСТУП

Спалахи тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS) та COVID19 прикували увагу всього світу. Ситуація з COVID-19 показала, наскільки руйнівною та небезпечною для життя може бути інфекція, зумовлена коронавірусами. Новий штам коронавірусу може викликати тяжку форму пневмонії. Перебіг хвороби залежить від імунітету людини. Більшість людей, які померли внаслідок зараження вірусом, мали проблеми зі здоров'ям. Серед померлих багато людей літнього віку з хронічними захворюваннями.

До 2003 р. у світі було відомо тільки про два людські коронавіруси (HCoV), які спричиняли ураження дихальної системи легкого супеня. Трохи пізніше спалахи тяжкого гострого респіраторного синдрому SARS (severe acute respiratory syndrome — тяжкий гострий респіраторний синдром, або «атипова пневмонія»), були зареєстровані в середині листопада 2002 р. у провінції Гуандун (Китай). За короткий строк епідемія SARS захопила понад 32 країни світу, переважно Південної Азії. За переглянутими даними ВООЗ від 26 вересня 2002р., за період з 1 листопада 2002 р. по 31 липня 2003 р. у світі зареєстровано 8098 можливих випадків SARS із 774 смертельними наслідками, що становить 9,6 % . В Україні випадків атипової пневмонії не виявлено. У середині березня 2003 р. в деяких лабораторіях було виділено інфекційний агент, асоційований з SARS, і встановлено, що він є новим для людської популяції представником родини коронавірусів. Цей вірус отримав назву SARS асоційованого коронавірусу людини (SARS-CoV, інше скорочення SCoV). Спалахи тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS) та COVID-19 привернули увагу всього світу до емерджентних коронавірусних інфекцій та еволюцію їх збудників.

Ситуація з COVID-19 показала, наскільки руйнівною та небезпечною для життя може бути інфекція, зумовлена коронавірусами.

Метою роботи було дослідження гематологічних показників крові у хворих після лікування коронавірусної інфекції, викликаної COVID-19, що мали різний плин захворювання.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- 1) визначити гематологічні показники у хворих на COVID-19 із неускладненим плином захворювання;
- 2) визначити гематологічні показники у хворих на COVID-19 із ускладненим плином захворювання;
- 3) порівняти гематологічні показники у хворих із різним результатом плину захворювання.

Об'єкт дослідження: венозна кров хворих на COVID-19 двох вікових груп, що мали неускладнений та ускладнений перебіг захворювання

Предмет дослідження: гематологічні показники крові.

Наукова новизна – вперше проведена порівняльна оцінка гематологічних показників крові у хворих на COVID-19 двох вікових груп, що мали різний плин захворювання та проживали у місті Запоріжжі.

Практичне значення роботи полягає в тому, що отримані результати можуть бути корисними лікарям при амбулаторному лікуванні хворих на COVID-19 для своєчасного попередження ускладнень у хворих різних вікових груп та підвищення результативності їх лікування..

Матеріали роботи були представлені на XV університетській науково-практичній конференції студентів, аспірантів, докторантів і молодих вчених «Молода наука-2022» (Запоріжжя, 2022) та IV Міжнародній науково-практичній конференції «MODERN RESEARCH IN SCIENCE AND EDUCATION» (Чикаго, США, 2023)

1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Характеристика родини коронавірусів

Родина *Coronaviridae* включає широкий спектр вірусів, що здатні уражати тварин і людей, та характеризується особливою морфологією віріону. Коронавіруси, які мають свою назву від латинського слова "corona" через особливості розташування пепломерів, є поширеними серед тварин, зокрема серед птахів і ссавців [1]. Серед чутливих хазяїнів для цих вірусів є свині, коні, собаки, кішки, кити, кажани, різні види мишей, щурів, бабаків, дикобразів та їжаків. У птахів відомий коронавірус, що викликає смертельний бронхіт у курей, а також віруси, що уражають журавлів, куріпок, індиків та інших видів птахів та ін. [2]. Генотипно коронавіруси можна розподілити на три групи. Віруси III групи виявляють тільки у птахів, а віруси I та II групи уражають в основному ссавців [3].

1.2 Будова коронавірусів

За будовою коронавіруси – це складні оболонкові віруси з позитивною (+) одноланцюговою нефрагментованою РНК. Приблизно дві третини геному містять дві великі відкриті рамки зчитування, що перекриваються (ORF1a та ORF1b). Вони транслюються у поліпротеїни pp1a та pp1ab, які в подальшому підлягають протеолітичному нарізанню з утворенням 16 неструктурних білків, що позначаються nsr 1 ~ 16. Інша частина геному містить ORF для структурних білків, включаючи шипи (пепломери) – S, білки оболонки (E), трансмембранний білок (M) та нуклеопротеїн (N). При електронній мікроскопії коронавіруси мають досить характерні особливості: віріони середніх розмірів (100-120нм), наявність поверхневої біліпідної мембрани – суперкапсидної

оболонки та характерної форми пепломери, що утворюють короноподібний поверхневий шар[4].

1.3 Інфекції, спричинені вірусами родини коронавірусів

Згідно з новітньою таксономією, коронавіруси належать до реалма *Riboviria*, царства *Orthornavirae*, підцарства *Pisuviricota*, класу *Pisoniviricetes*, порядку *Nidovirales*, підпорядку *Cornidovirineae*, родини *Coronaviridae*. Велике збентеження у світі останнім часом викликала низка респіраторних емерджентних інфекцій, спричинених вірусами роду *Betacoronavirus* із підродини *Orthocoronavirinae*. Ця підродина містить 4 роди вірусів:

- рід *Alphacoronavirus* (14 підродів, 19 видів);
- рід *Betacoronavirus* (5 підродів, 14 видів);
- рід *Gammacoronavirus* (3 підроди, 5 видів);
- рід *Deltacoronavirus* (3 підроди, 7 видів).

Бетакоронавіруси (бета-CoV) за особливостями генетичного апарату поділяються на чотири лінії (A, B, C, D). Віруси лінії A, на відміну від інших бета-CoV, кодують невеликий білок, який називається гемаглютинінестераза (HE), функціонально схожий на білок S [5]. Природними хазяїнами перших двох родів є кажани, двох останніх – птахи.

На клітинному рівні, коронавірусна інфекція розпочинається з проникнення вірусної частинки, яка розпізнає рецептор клітини-хазяїна, і наступного злиття ділянки суперкапсиду вірусу з цитоплазматичною мембраною клітини. Ці процеси опосередковуються білком коронавірусного шипа (S). Крім того, білок S забезпечує видовий тропізм і вірулентність конкретного коронавірусу, і є головною антигенною детермінантою, яка визначає мішені для протективних нейтралізуючих антитіл [6].

У 2003 році був ідентифікований третій коронавірус людини, який викликає тяжкий гострий респіраторний синдром, відомий як SARS-CoV. Цей штам став першим коронавірусом людини, що спричинив смертельну інфекцію у здорових людей і спричинив глобальний спалах захворювання з листопада 2002 року по липень 2003 року. SARS-CoV є одним з найяскравіших прикладів емерджентної інфекції людини. Спалах SARS виник в провінції Гуандун на півдні Китаю і поширився на 26 країн, призвівши до близько 8 400 підтверджених випадків інфікування та 900 смертей. Передача SARS-CoV відбувалася переважно від людини до людини. Клінічні прояви з'являлися на другому тижні після інфікування, коли вірус виділявся в дихальних секретах та калі. Симптоми схожі на грип і включають гарячку, нездужання, болі у м'язах і голові, діарею. Після глобальної епідемії у липні 2003 року відбулися ще декілька інцидентів інфікування SARS-CoV, включаючи три лабораторні аварії[7].

У 2012 році в Саудівській Аравії випадково був виявлений новий високопатогенний інфекційний агент, що уражає людей, який отримав назву MERS-CoV [8]. Цей патоген є представником коронавірусів, а хвороба, яку він викликає, називається близькосхідним респіраторним синдромом (MERS). З вересня 2012 року по 31 грудня 2013 року було зафіксовано 177 лабораторно підтверджених випадків інфікування MERS-CoV з 74 смертельними випадками. На початку 2020 року було зафіксовано 2 519 лабораторно підтверджених випадків MERS, включаючи 866 смертельних випадків. Відсоток летальності складає 34,3%. Більшість випадків було зареєстровано у Саудівській Аравії (2 121 випадок, 84 % від загальної кількості), у тому числі 788 зі смертельним вислідом. З вересня 2012 р. і до сьогодні епізоди MERS-CoV були зареєстровані у 27 країнах. Таким чином, ця інфекція є однією з найбільш небезпечних новітніх вірусних інфекцій [9].

1.4 Новий коронавірус- SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 – новий коронавірус, який раніше не був ідентифікований у людей. Перші випадки нової небезпечної інфекції виявлені в місті Ухань (КНР) наприкінці 2019 р., а згодом ця інфекція поширилася по всьому світу, перерісши спочатку в епідемію, а згодом – у пандемію. На початку спалаху, за ініціативи ВООЗ, новий збудник тимчасово був названий 2019-nCoV, а захворювання, зумовлене цим вірусом, отримало назву COVID-19. Пізніше Міжнародний комітет з питань таксономії вірусів (ICTV) на основі детального вивчення філогенезу та таксономії, офіційно призначив назву новому збуднику – SARSCoV-2. Оскільки вірус дуже контагіозний, він швидко поширюється і постійно розвивається та удосконалюється в людській популяції. На сьогодні випадки захворюваності виявлено в 212 країнах та територіях, а кількість інфікованих перевищує 4,9 млн осіб . Вірус SARS-CoV-2 має вкрай високу тропність до трансмембранного клітинного рецептора – білка ACE2. Саме так коронавірус спритно проникає всередину клітини, демонструючи в цьому плані унікальні та надзвичайні властивості. SARS-CoV-2, схоже, оптимізований для зв'язування з людським рецептором ACE2 [10].

Саме тропність до ACE2 забезпечує йому контакт із органами-мішенями. Як відомо, ACE2 займає до 25 % структури клітинної мембрани епітеліальних клітин, перш за все це альвеолярних. Причому є і вікові відмінності наявності та концентрації цього білка на поверхні клітин. Так, доведено, що його концентрація мінімальна у дітей молодшого віку і поступово трохи підвищується, досягаючи максимуму у старшому віці – 14-19 років. Це вірогідно і пояснює меншу захворюваність дітей, а у разі виникнення хвороба здебільшого має легкий неускладнений перебіг [11].

Таблиця 1.1 – Загальна характеристика відомих коронавірусів, патогенних для людини [11]

Вірус (HCoV)	Рік виділення	Клітинний рецептор	Клінічні прояви	Природний резервуар	Проміжний хазяїн
229E	1965	Амінопептидаза N(CD13)	Легкі інфекції дихальних шляхів	Кажани	Альпаки та верблюди
OC43	1966	9-O-Ac-Sia	Легкі інфекції дихальних шляхів	Гризуни	Велика рогата худоба
SARS-CoV	2002	ACE2	Тяжкий гострий респіраторний синдром	Кажани	Гімалайські цівети
NL63	2003	ACE2	Легкі інфекції дихальних шляхів	Гризуни	невідомо
HKU1	2005	9-O-Ac-Sia	Пневмонії	Гризуни	невідомо
MERS-CoV	2012	DPP4 або CD26	Близькосхідний респіраторний синдром	Кажани	Дромедари
SARS-CoV-2	2019	ACE2	COVID-19	Кажани	Малайські панголіни

На сьогодні поки що не знайдено коронавірусу тварин, який був би достатньо схожим з тим, що є прямим родоначальником SARS-CoV-2 [12]. Вважається, що проміжним хазяїном, який допоміг вірусу SARS-CoV-2 перекинутися на людську популяцію, є малайські панголіни. Було встановлено, що найбільш тісно пов'язаним коронавірусом із SARS-CoV-2 є віруси Pangolin-CoV та BatCoV RaTG13 (коронавіруси панголінів і кажанів). На рівні цілого генома Pangolin-CoV на 91,02 % і 90,55 % ідентичний SARS-CoV-2 та BatCoV RaTG13, відповідно. Білок S1 Pangolin-CoV набагато тісніше пов'язаний із SARS-CoV-2, ніж з RaTG13 [13]. Це дає змогу зробити припущення, що резервуаром у природі для вірусу є кажани, а проміжним хазяїном – панголіни. Але такі твердження потребують більш детального вивчення. Таким чином, з

великою ймовірністю можна вважати, що вірус SARS-CoV-2 має природне походження, про що свідчить постійна зміна коронавірусів та поява все більш нових варіантів, які здатні уражати людський організм [14].

1.5 Епідеміологія та патогенез Covid-19

Початкова оцінка динаміки зараження перших 425 підтверджених випадків показала, що 55 % з них до 1 січня 2020 року були пов'язані з Південно-Китайським ринком морепродуктів у провінції Хуанань; після цього дня з ринком було пов'язано тільки 8,6 % випадків. Це підтверджує, що передача від людини до людини виникла саме серед близьких контактів із середини грудня 2019 р., зокрема інфекції у працівників сфери охорони здоров'я [15-16]. Наявні докази свідчать, що передача вірусу між людьми відбувається у разі близького контакту з краплями з дихальних шляхів, які можуть виникати, коли людина видихає, чхає або кашляє (аерозольний механізм передачі); за прямого контакту з інфікованими людьми або через непрямий контакт через об'єкти і матеріали, які були контаміновані. Про повітряну передачу повідомлень не було; проте вона вірогідно може відбутися і під час процедур, пов'язаних з аерозолеутворенням, які проводять у клінічних умовах [17].

Встановлено, що вірус може триваліше зберігатися на пластику та нержавіючій сталі (до 72 годин) порівняно з міддю (до 4 годин) та картоном (до 24 годин). Таке дослідження також виявило, що вірус був життєздатним у краплинках аерозолі до 3 годин; але аерозоль створювали, застосовуючи потужні апарати, що не відображає звичайний кашель у людини або клінічні умови, за яких відбуваються маніпуляції з можливим утворенням аерозолі. Вірус в закладах охорони здоров'я більш часто поширюється через повітря та поверхні різних об'єктів, таких як підлога, сміттєві відра, поручні, комп'ютерна

миша та клавіатура, як у загальних палатах, так і у відділеннях інтенсивної терапії[18]. Вірус може бути виявлений в крові, спинномозковій рідині, сечі, слині, сльозах і виділеннях кон'юнктиви. Хоча фекально-оральна передача теж можлива, вона не була підтверджена [19]. За серією клінічних випадків, 41% нозокоміальної передачі пандемічного коронавірусу між медичними працівниками та пацієнтами сталися в закладах охорони здоров'я. Більшість медичних працівників з COVID-19 повідомили про контакт у межах закладів охорони здоров'я. За дослідженням понад 9000 випадків у медичних працівників США, 55% мали контакт тільки в межах закладів охорони здоров'я, 27% - тільки вдома, 13% - тільки в громадських місцях, а 5% - в більш ніж одному середовищі [20]. Є докази, що поширення вірусу безсимптомними носіями можливе, але все таки вважають, що рівень передачі найвищий, коли в людей є симптоми захворювання (особливо в час появи) [21].

Були повідомлення про множинні випадки супер-поширення COVID-19. Ці події пов'язані з вибуховим зростанням передачі збудника на початку спалаху та тривалою передачею на пізніших стадіях. Суперносії можуть передавати інфекцію у великій кількості контактним особам, зокрема медичним працівникам. Цей феномен зафіксовано для таких інфекцій, як тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS), респіраторний синдром Близького Сходу (MERS) і хвороба Ебола. Причини суперпоширення часто є більш комплексні, ніж лише надмірне виділення вірусу, та можуть охоплювати різні поведінкові чинники і фактори довкілля [22]. Досі невідомо, чи можлива перинатальна передача збудника (а саме через грудне вигодовування). Ретро-спективний огляд вагітних жінок з COVID-19 виявив, що доказів внутрішньоматкової інфекції у жінок із COVID-19 не існує. Разом з тим, виключити вертикальну передачу неможливо. Повідомлялося також про випадки інфікування новонароджених дітей від матерів з COVID-19, а також було виявлено специфічні до вірусу антитіла у зразках сироватки крові новонароджених [23].

В мазках з носа та горла на початку виявлено високе вірусне навантаження, що може свідчити про поширення вірусу таким же способом, як

у пацієнтів з грипом. Виявлено, що вірусне навантаження однакове у безсимптомних та симптомних пацієнтів і може бути пов'язане з тяжким захворюванням та його прогресуванням [24]. Викид вірусу може тривати від 8 до 20 днів після зникнення симптомів, але іноді може тривати понад 40 днів. Чоловіча стать, старість, артеріальна гіпертензія, запізнена госпіталізація, тяжка форма захворювання та використання інвазивної штучної вентиляції легень або кортикостероїдів можуть сприяти пролонгованому викиду вірусу. До цього часу не встановлено, чи може вірус передаватися ще довше [25]. Фактори, що пов'язані з пролонгованим поширенням вірусу, охоплюють частіше чоловічу стать, старший вік, супутню артеріальну гіпертензію, запізнілу госпіталізацію або тяжку форму захворювання під час госпіталізації, а також використання інвазивної штучної вентиляції легень або кортикостероїдів [26].

Віруси SARS, включаючи й SARS-CoV-2, для проникнення в клітину використовують трансмембранну екзопептидазу ангіотензин-перетворюючого фактора 2 (ACE2-angiotensine converting enzyme), локалізовану в невеликій популяції добре диференційованих альвео-лярних клітин (пневмоцитів) типу II і ентероцитах тонкої кишки (саме тому респіраторні симптоми не менше ніж в 1/3 випадків супроводжуються симптомами з боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання та інші симптоми. Органами, які вважаються більш чутливими до SARS-CoV-2, унаслідок їхніх рівнів експресії ACE2, є: легені, серце, стравохід, нирки, сечовий міхур і клубова кишка [27].

Штами SARS-CoV, виділені від різних хазяїв, відрізняються за можливістю до зв'язування з ACE2 людини і, відповідно, за їх інфекційністю для людини. Епідемічні штами зазвичай мають високу спорідненість із людським ACE2 і тому відзначаються високим потенціалом для ефективної передачі між людьми [28]. Так само як SARS-CoV, SARS-CoV-2 спричиняє гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) і гостру легеневу недостатність, які є основними причинами смерті пацієнтів. Газообмін в легенях відбувається через альвеоли, які складаються з пневмоцитів типу I та II і альвеолярних макрофагів. Пневмоцити типу I відповідають за більшість

газообміну між кров'ю та повітрям у капілярах легенів, а пневмоцити II виробляють легеневий сурфактант, який допомагає уникнути злипання стінок альвеол [29]. Вірус SARS може спричинити десквамацію пневмоцитів та альвеолярну дисфункцію, порушуючи газообмін і призводячи до дихальної недостатності. При інфекції SARS-подібними вірусами може відбуватись зменшення кількості сурфактанту, що знижує здатність легенів розширюватись і стискатися під час дихання. Це може призвести до колапсу легень та дихальної недостатності. Якщо в альвеолярному просторі накопичуються рідкі екsudати, то механічна вентиляція легень стає марною, що може призвести до смерті[30]. Інфекція може також спричинити тяжке запалення легень через індукцію інтенсивної цитокінової відповіді. Цитокіни та хемокіни, такі як IL-6, TNF- α , IL-1 β , можуть притягувати запальні клітини до місця інфекції, що спричиняє пошкодження тканин легень, включаючи підвищення проникності судин та стимулювання легеневого фіброзу, яке може призвести до серйозних ускладнень[31].

1.6 Клінічні прояви та лабораторні показники при Covid-19

Інкубаційний період триває 2-14діб. У більшості хворих симптоми з'являються приблизно через чотири п'ять днів після зараження [32]. У дослідженні 1099 пацієнтів з підтвердженою симптоматикою COVID-19 середній інкубаційний період в середньому становив чотири доби (міжквартильний розмах – від двох до семи днів). Спектр клінічних симптомів досить широкий – від мізерних ознак до вкрай тяжкого перебігу з розвитком ГРДС та поліорганної недостатності. Хвороба може перебігати безсимптомно проте відсоток таких випадків невідомий. До основних клінічних критеріїв COVID-19 належать кашель і задишка або утруднене дихання. Також, як правило, характерні гарячка, озноб, тремор, біль у м'язах (окремі хворі

скаржаться, що «ніби м'язи відстають від кісток»), відчуття розбитості в усьому тілі. У частини пацієнтів можлива втрата нюху та смаку (аносмія та дисгевзія) Крім цього, хворі можуть скаржитися на закладеність носа чи ринорею, кон'юнктивіт, шлунковокишкові розлади – відсутність апетиту, зрідка на нудоту, блювання, пронос. Серед інших симптомів – біль у горлі, грудях, дезорієнтація, запаморочення, біль голови, кровохаркання, шкірні прояви. Американські та італійські медики додали ще один характерний симптом, який вони назвали «коронавірусні пальці» – на пальцях ніг у хворого з'являються плями синього чи пурпурного кольору. «Ця ознака характерна для ранньої стадії захворювання, тобто передує характерним симптомам хвороби. Іноді таке може бути першою ознакою, що у хворого є COVID-19, в тому випадку, якщо інші симптоми відсутні», – повідомив головний лікар відділу інфекційних захворювань медичної школи Університету Пенсільванії Еббінг Лаутенбах. У деяких інфікованих посиніння пальців зберігалось 7-10днів, а в інших лише згодом почали з'являтися вже типові респіраторні симптоми хвороби [33]. Причиною такого незвичайного прояву хвороби може бути локальна запальна реакція на інфекцію або закупорка кровоносних судин, вважає Лаутенбах. Новий симптом частіше виявляється у молодих людей і дітей, що може бути залежати від міцнішої імунної системи [34]. На 3-5 добу вже може приєднатися пневмонія. Це найчастіший серйозний прояв інфекції, що характеризується, насамперед, лихоманкою (99 %), сухим кашлем (59 %), втомою (70) %, анорексією (40 %), міалгіями (35 %), задишкою (31 %), з виділенням мокротиння (27 %) та двосторонніми інфільтратами на рентгенограмах грудної клітки. Немає на сьогодні конкретних клінічних особливостей, які б могли достовірно відрізнити COVID-19 від інших вірусних респіраторних інфекції [35].

Найтяжче COVID-19 переносять хворі з цукровим діабетом, серцево-судинними проблемами, зокрема з гіпертонією, з хронічними захворюваннями органів дихання (ХОЗЛ, бронхіальна астма, легеневий туберкульоз), нирок, цереброваскулярними, онкологічними захворюваннями. Центри контролю та

профілактики захворювань США (CDC) також включають імунодефіцитні стани, важке ожиріння (індекс маси тіла ≥ 40) та захворювання печінки як потенційні фактори ризику розвитку ускладнень, водночас конкретних даних щодо ризиків, пов'язаних із цими станами, обмежені. У вибірці 355 пацієнтів, які померли від COVID-19 в Італії, лише у 3 пацієнтів не було ускладненого анамнезу [36]. Найлегше хворіють діти, найважче – пацієнти похилого віку та з супутніми захворюваннями. Похилий вік також пов'язаний із зростанням кількості летальних випадків: 8 % і 15 % серед осіб віком 70-79 років та 80 років або старше відповідно. Про подібні результати повідомлялося з Італії, де кількість летальних випадків зареєстровано 12 % і 20 % серед осіб віком 70-79 років та 80 років або старше відповідно [37].

Деякі лабораторні показники також були пов'язані з гіршими наслідками. До них належать [38]:

- лімфопенія;
- підвищена активність ферментів печінки;
- підвищена активність лактатдегідрогенази (ЛДГ);
- підвищена концентрація маркерів запалення (наприклад, CRP, феритину);
- підвищений рівень D-димеру (>1 мкг/мл);
- збільшений протромбіновий час;
- підвищений вміст тропоніну;
- підвищена активність креатинфосфокінази;
- підвищений вміст креатиніну та сечовини.

1.7 Методи діагностики коронавірусної інфекції

Позитивний результат нуклеїнової кислоти SARS-CoV-2 вважається золотим стандартом діагностики COVID-19. Застосовується полімеразна

ланцюгова реакція в реальному часі, ампліфіковані гени виявляють за інтенсивністю флуоресценції. Для аналізу можна брати глоткові мазки, мазки з носу, носоглоткові виділення, мокроту, бронхоальвеолярну промивну рідину, кров, кал, сечу й кон'юнктивальні виділення. ГРВІ-CoV-2 переважно проліферує в альвеолярних клітинах II типу, тому дослідження зразків із нижніх дихальних шляхів є найбільш інформативним. Виявлення нуклеїнових кислот у різних видах зразків може покращити точність діагностики. Пік вірусного навантаження спостерігається через 3–5 днів після початку захворювання. Тому, якщо тест на нуклеїнову кислоту виявився негативний на початку, зразки слід продовжувати збирати й перевіряти в наступні дні.

Імунохроматографічним експрес-аналіз на вірусні антигени (білки в РНК коронавіруса, на які реагує імунна система). Показує, чи заражена людина в момент взяття мазка (його беруть з носа). Переваги: дуже швидкий, можна «відстрілятися» прямо на прийомі у лікаря. Мінуси: неточний. Таким чином, зрозуміло, на який тест потрібно «погоджуватися». Наприклад, якщо людина підозрює, що вже перехворіла на COVID-19, то вона зацікавиться аналізом на антитіла методом ІФА / ІХЛА. А якщо у неї ГРВІ, але вона упевнена, що з COVID -19 поки не стикалася, то можна перевіритися на РНК або антигени [39].

Експрес-тест роблять за процедурою, схожою з ПЛР-тестами, коли за допомогою ватного тампона беруть мазок зі слизової оболонки носа або рота. Проте, на відміну від тесту ПЛР, який роблять від 7 годин до кількох тижнів в Україні, цей експрес-аналіз може бути готовим за 15-30 хвилин. Таким способом виявляють антигени вірусу. Ці тести дешевші за ПЛР і можна швидко отримати результат, хоча, як правило, менш точні, пояснюють суть експрес-тестів у Всесвітній організації охорони здоров'я. Позитивний результат експрес-тесту говорить про наявність вірусу в організмі людини прямо в цей момент. Найбільш точним тест буде від 1 до 7 дня хвороби, Виробники можуть писати, що чутливість експрес-тестів 80%. За умови, що пацієнти на ранній стадії, а якщо на 7 день і пізніше, то чутливість буде 15%. Протягом 4-5 годин

до моменту забору біоматеріалу радять не використовувати краплі для носа, не промивати і не полоскати носові ходи.

Імунохроматографічним експрес-аналіз на антитіла до COVID. Дозволяє швидко з'ясувати, чи хворів пацієнт (або, може, хворіє прямо зараз). Антитіла IgM і IgG - це імунні клітини, які виробляються в організмі людини в результаті його контакту з вірусом на самому початку захворювання. Для експрес-тесту потрібна кров - з пальця або з вени.

Аналіз на ці ж самі антитіла, але методом імуноферментного аналізу крові (ІФА), він же - імунохемилюмінесцентний аналіз (ІХЛА). Не тільки покаже, що є антитіла IgM і IgG, але і скільки їх (їх титр). Іншими словами, чи знаходиться пацієнт в стадії хвороби, або у нього вже є сформований імунітет (правда, ще невідомо, чи спроможен цей імунітет, як довго він діє і який, власне, титр є «хорошим»). Для аналізу візьмуть кров з вени. Позитивний специфічний IgM або специфічний IgG титр антитіл у фазі одужання, що є в ≥ 4 рази вищим, ніж у гострій фазі, може бути використаний як діагностичний критерій у підозрюваних пацієнтів із негативною полімеразною ланцюговою реакцією. [40]

2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Об'єкт досліджень

Дослідження проводилися в кабінеті лабораторних досліджень в Комунальне некомерційне підприємство «Запорізький центр первинної медико-санітарної допомоги №5» м. Запоріжжя. Об'єктом дослідження була венозна кров, яка забиралася в об'ємі 3,6 мл (2 мл використовується в пробірку EDTA 3К для загального аналізу крові та 1,6 мл в пробірку з цитратом для ШОЕ за методом Вестергена). Забір крові проводився у пацієнтів на 15-16 добу після позитивного результату на коронавірусну інфекцію методом ПЛР. Пацієнти знаходилися на амбулаторному лікуванні. Дані обстеження були взяті 15 жовтня 2020-03 грудня 2020 р., кількість пацієнтів 50 чоловік.

Пацієнтів були поділені на дві групи:

- 1) пацієнти без ускладнень, середній вік яких становив 36 років;
- 2) пацієнти з ускладненнями, середній вік яких становив 53,7 років

Венозну кров досліджували на наступні показники:

- WBC (лейкоцити);
- LYM % (відсоток лімфоцитів);
- MID % (позначає відсоток середніх клітин – моноцитів, частково базофілів і еозинофілів – від загального числа лейкоцитів в аналізі крові, виконаному на автоматичних гематологічних аналізаторах);
- GRA % (відсоток гранулоцитів);
- RBC (еритроцити);
- HGB (гемоглобін);
- Швидкість осідання еритроцитів

2.2 Методи досліджень

Дані дослідження проводилися на автоматичних аналізаторах:

Гематологічний аналізатор є основним устаткуванням лабораторного кабінет. В залежності від техніки, яка використовується для вимірювання диференційних ознак клітини крові, результат загального аналізу крові може видавати до кількох десятків показників, які описують популяції еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів.

Цей гематологічний аналізатор зазвичай використовує комбінацію кількох різних методів, які вимірюють параметри формених елементів крові, що протікають через капіляр. Вагомим елементом цієї системи є впорядкування клітин крові, що протікають через капіляр. Клітини крові одна по одній протікають через капіляр в рідинному «каналі» (гідродинамічне фокусування). Цю методику дослідження окремих клітин за допомогою різних методів вимірювання називають проточною цитометрією. В оптичних методах аналізують розсіювання лазерного світла, вимірюючи його інтенсивність у напрямку, що відповідає падінню світла, і під кутом 90° . Використовують також методику, що ґрунтується на флуоресцентних методах .

Імпедансні методи (базуються на принципі Култера) використовують зміну імпедансу, зумовлену проходженням клітин крові через капіляр між електродами у вимірювальній системі. Зміна імпедансу є пропорційної кількості та об'єму клітин, що проходять крізь капіляр. Цей метод зазвичай використовують для вимірювання кількості та об'єму клітин крові .

Інтерпретуючи результат автоматичного загального аналізу крові, слід пам'ятати, що при цьому дослідженні вимірюють інші ознаки клітин, ніж при мікроскопічному дослідженні. Ці ознаки, які називають первинними показниками, використовують для розрахунку багатьох вторинних показників, що мають свої аналоги в мікроскопічних дослідження.

2.2.1 Автоматичний гематологічний аналізатор ELite 3

Аналізатор гематологічний ЕЛІТІ 3 (ELite 3) з приладдям є повністю автоматичним гематологічним аналізатором для підрахунку клітин крові, розробленим для діагностики *in vitro*. Прилад призначений для використання в малих і середнього розміру лабораторіях госпіталів і лікарень для кількісного і якісного дослідження крові.

Зручність в роботі:

- Захист оператора від контакту з кров'ю: відбір проби відбувається всередині приладу;

- Використання трьох типів адаптерів пробірок для роботи з венозною, капілярною кров'ю і контролюями;

- Кольоровий сенсорний РК-дисплей з високою контрастністю;

- Русифіковане програмне забезпечення.

Принципи вимірювання:

- Імпедансометричний метод диференціювання клітин крові;

- Безціанідний фотометричний метод для визначення рівня гемоглобіну.

Досліджувані параметри:

- 22 параметри, повний підрахунок клітин, включаючи диференціацію лейкоцитів за трьома субпопуляціями: WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, PLT, LYM, MID, GRA, LYM%, MID%, GRA%, RDW-SD, RDW-CV, PDW-SD, PDW-CV, MPV, PCT, P-LCC, P-LCR;

- 3 гістограми: WBC, RBC і PLT.

Контроль якості і калібрування:

- 3 рівня контрольної крові для правильного і ретельного контролю якості із побудовою контрольних карт Леві-Дженнінгса;

- 2 віді калібрування; за фактором або з допомогою контрольної крові;

- Зберігання результатів калібрування і контролю якості в базі даних користувача.

Виведення результатів:

- Прямий друк результатів (вбудований термопринтер);
- Можливість друку на зовнішньому принтері;
- Підключення і передача даних в ЛПС;
- Запис даних на зовнішній носій (жорстку диск) через USB-порт.

Очищення і запобігання утворення згустків:

- Застосування 3 типів очищення в аналізаторі:
- хімічне очищення на кожному циклі,
- метод зворотнього потоку в апертурі.
- пропалювання апертури струмом високої напруги.

Технічна специфікація:

- Тип дозування зразка; відкрита пробірка з автоматичним ротором подачі;
- Продуктивність; 80 тестів за годину;
- Об'єм зразка; 25 мкл цільної крові, 50 мкл у режимі попереднього

розведення;

- Час очікування результату: 45 секунд;

-Індикатор статусу приладу: інформування користувача стосовно статусу приладу зміною кольорової індикації LED-смужки стану (червоний/жовтий/зелений);

-Обсяг пам'яті: 10 000 результатів з гістограмами з RBC, PLT і трьом популяціям WBC [32].

Використовують наступні реагенти:

1) розчин ділюента Erba Diluent-Diff Код продукта: 50003763, 20 Л. Ізотонічний сольовий розчин, використовується для розведення зразків цільної крові і промивання гідравлічної системи між процедурами аналізу. Термін придатності даного розчину становить 36 місяців з дати виробництва; Хлорид натрію <1.5%,Буфери <1.0%,Консерванти <0.5%,Стабілізатори <0.5% в деіонізованій воді;

2) лізуючий розчин Erba Lyse-Diff. Код продукту: 50003764, 1 Л. Розчин для приготування гемолізату для диференціювання лейкоцитів на 3 популяції і

визначення загальної кількості лейкоцитів (WBC) і гемоглобіну (HGB). Термін придатності даного розчину становить 48 місяців з дати виробництва.

ПАР <3.5%, Буфери <1.0 , Консерванти <0.5%, Стабілізатори <0.5% в деіонізованій воді

3) Розчин для очищення Erba Cleaner. Код продукту: 50003767, 1 L

Використовується для очищення вузлів аналізатора. Термін придатності даного розчину становить 48 місяців з дати виробництва.

Детергенти <1.0%, Буфери <1.0%, Консерванти <0.5%, Стабілізатори <0.5% в деіонізованій воді

4) Розчин Erba Nuroclean CC. Код продукту: 50003773, 100 мл для екстренного очищення. Термін придатності даного розчину становить 15 місяців з дати виробництва.

Детергенти <1.0%, Гіпохлорит натрію <12.0%, Гідрооксид натрію <3.5%, Стабілізатори <0.5% в деіонізованій воді

Розчин "Nuroclean CC" не використовується "онлайн" на аналізаторі (НЕ під'єднується безпосередньо до аналізатору 'ELite 3). Це реагент забирається з пробірки з аналізатора 'ELite 5' безпосередньо, коли потрібно.

Аналізатор призначений для підрахунку клітин крові методом Культера, або кондуктометричним методом, при якому клітини проходять через апертуру малого розміру, а також для вимірювання гемоглобіну фотометричним методом. Стадії дослідження крові надані у табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Стадії дослідження крові

Стадії дослідження крові	
а	25 мкл цільної крові разом з антикоагулянтом (К3-EDTA) забирається голкою для зразка, і змішується з 4 мл розчинника і залишається в камері змішування (Розбавлена суміш).
б	25 мкл розведеної суміші (заборонений голкою для зразка) і 4мл розчинника додається в камеру для підрахунку еритроцитів (RBC) і гемоглобіну HGB
в	Лізуючий реагент додається в камеру для підрахунку лейкоцитів (WBC), для подальшої диференціювання лейкоцитів. Використовувана кількість лізуючого реагенту залежить від типу пацієнта і може змінюватися оператором.
г	Це частина аналізується в камері для підрахунку RBC і PLT і їх параметрів
д	Камери осушуються і очищаються, інструмент готується для наступного аналізу зразка.

2.2.2 Визначення ШОЕ на автоматичному аналізаторі ESR 3000 SFRI

ESR 3000 здатний виконувати стандартизований аналіз ШОЕ згідно модифікованого методу Вестегрена. Тестування швидкості осідання еритроцитів дозволяє контролювати запалення і інфекції в організмі.

Проба ґрунтується на здатності еритроцитів в позбавленій можливості згортання крові осідати під дією гравітації. В нормі величина ШОЕ у чоловіків не перевищує 10 мм/годину, а у жінок — 15 мм/годину.

Питома маса еритроцитів перевищує питому масу плазми, тому вони поволі осідають на дно пробірки. Швидкість, з якою відбувається осідання еритроцитів в основному визначається ступенем їх агрегації, тобто їх здатністю злипатися разом. Через те, що при творенні агрегатів зменшується відношення поверхні частинок до їх об'єму, опір агрегатів еритроцитів тертю виявляється менше ніж сумарний опір окремих еритроцитів; у зв'язку з цим швидкість осідання збільшується.

Агрегація еритроцитів головним чином залежить від їх електричних властивостей і білкового складу плазми крові. В нормі еритроцити несуть негативний заряд і відштовхуються один від одного. Ступінь агрегації (а значить і ШОЕ) підвищується при збільшенні концентрації в плазмі т.з. білків гострої фази — маркерів запального процесу. В першу чергу — фібриногену, С-реактивного білка, церулоплазмину, імуноглобулінів та інших. Навпаки, ШОЕ знижується при збільшенні концентрації альбумінів.

Міжнародно-прийнятим методом визначення ШОЕ є метод дослідження по Вестергрєну (Westergren). Обидва методи відрізняються один від одного характеристиками пробірок і шкалою результатів. Область нормальних значень у цих методів збігається, але метод Вестергрєна є більш чутливим до підвищення ШОЕ, і в зоні підвищених значень результати, отримані по Вестергрєну, вище результатів, отриманих методом Панченкова.

Для виконання визначення ШОЕ за методом Вестергрєна необхідна венозна кров, взята з цитратом натрію 3,8% у співвідношенні 4:1. Також використовується венозна кров, взята з ЕДТА (1,5 мг / мл) і потім розведена цитратом натрію або фізіологічним розчином у співвідношенні 4:1. Метод виконується в спеціальних пробірках Вестергрєна з просвітом 2,4-2,5 мм і шкалою, градуйованою в 200 мм. ШОЕ зчитують в мм за 1 годину.

Понад сто років даний лабораторний тест застосовується для кількісного визначення інтенсивності різноманітних запальних процесів.

Так, найчастіше збільшення ШОЕ пов'язано:

1) з гострою і хронічною інфекцією,

- 2) імунопатологічними захворюваннями,
- 3) інфарктами внутрішніх органів.

Хоча запалення і є найчастішою причиною прискорення осідання еритроцитів, збільшення ШОЕ також може обумовлюватися і іншими, у тому числі і не завжди патологічними, станами [41].

2.2.3 Статистична обробка отриманих результатів

Статистичну обробку результатів проводили методом обчислення середньої арифметичної, помилки середньої арифметичної, середнього квадратичного відхилення за допомогою комп'ютерної програми SPSS .

Основним показником, що характеризує сукупність за величиною ознаки, яка вивчається, є середнє арифметичне значення, що визначали за формулою [2.1]:

$$\bar{X} = \sum \frac{Xi}{n} \quad (2.1)$$

Далі підраховували відхилення кожного з отриманих результатів від середньої арифметичної $x_i - \bar{x}$, $(x_i - \bar{x})^2$, після чого розраховували середнє квадратичне відхилення за формулою [2.2]:

$$\sigma = \pm \sqrt{\sum \frac{(x - \bar{x})^2}{(n - 1)}} \quad (2.2)$$

Потім знаходили величину похибки середнього значення ($S\bar{x}$), яка прямо пропорційна середньому квадратичному відхиленню та обернено пропорційна числу проведених досліджень, за формулою [2.3]:

$$m_x = \frac{\sigma}{\sqrt{(n-1)}} \quad (2.3)$$

Достовірність різниці визначали за формулами [2.4 та 2.5]:

$$d = \bar{X}_1 - \bar{X}_2 \quad (2.4)$$

$$td = \frac{(X_1 - X_2)}{\sqrt{(m_{x1}^2 - m_{x2}^2)}} \quad (2.5)$$

Для оцінки відмінностей між двома незалежними вибірками використовували статистичний Т-критерій Ст'юдента. Показник вірогідності (P) визначали за таблицею Ст'юдента на підставі даних (td) [43].

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Формування груп хворих

При визначенні загальної кількості еритроцитів, тромбоцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, лейкограми та ШОЕ були виділені дві групи хворих, які суттєво різнилися за показниками і особливо за ШОЕ, що свідчило про відсутність чи наявність запального процесу внаслідок захворювання.

З'ясувалося, що серед хворих були ті, в кого ШОЕ була в межах норми та ті, в кого перевищувала референтні значення. Аналіз віку пацієнтів показав, що в межах норми ШОЕ була у пацієнтів, середній вік яких складав 36 років і підвищеною ШОЕ була у пацієнтів із середнім віком 53 роки (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Вік хворих на COVID-19 із різним ступенем плинущо захворювання

Показник	N	Середнє	Стандартне відхилення	Стандартна похибка	95% довірчий інтервал для середнього		Мінімум	Максимум
					нижня межа	верхня межа		
Вік хворих	25	36,12	10,63	2,125	31,73	40,51	20	61
	25	53,72	8,379	1,676	50,26	57,18	36	65

Довірчий інтервал для 1 групи складав 31-40 років, а розмах коливань від 20 до 61 року. У другій групі довірчий інтервал був зрушений до 50-57 років, розмах коливань при цьому складав від 36 до 65 років.

Таким чином, ці групи хворих аналізувалися за гематологічними показниками.

3.2 Гематологічні показники крові у хворих на COVID-19 двох вікових груп

Результати визначення гематологічних показників крові у хворих на COVID-19 представлені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2 – Гематологічні показники крові у хворих на COVID-19 двох вікових груп

Показник	Дослідження	N	Середнє	Стандартне відхилення	Стандартна похибка	95% довірчий інтервал для середнього		Мінімум	Максимум
						нижня межа	верхня межа		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ШОЕ, мм/год (N – 0-20)	1	25	8,64	4,131	0,826	6,931	10,34	1,9	18
	2	25	56,84***	28,54	5,708	45,06	68,62	26,0	128
Еритроцити $\times 10^{12}/\text{л}$ (N – 3,79-5,78)	1	25	4,86	0,473	0,095	4,665	5,056	4,17	6,2 3
	2	25	4,31***	0,524	0,105	4,095	4,528	2,97	5,3 5
Гемоглобін, Г/л (N – 115-173)	1	25	155,96	14,94	2,987	149,8	162,1	134	194
	2	25	142,64**	18,57	3,715	134,9	150,3	105	165
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$ (N – 156-342)	1	25	243,6	51,30	10,26	222,4	264,8	167	369
	2	25	292,9*	87,72	17,54	256,7	329,1	152	494

Продовження табл. 3.2

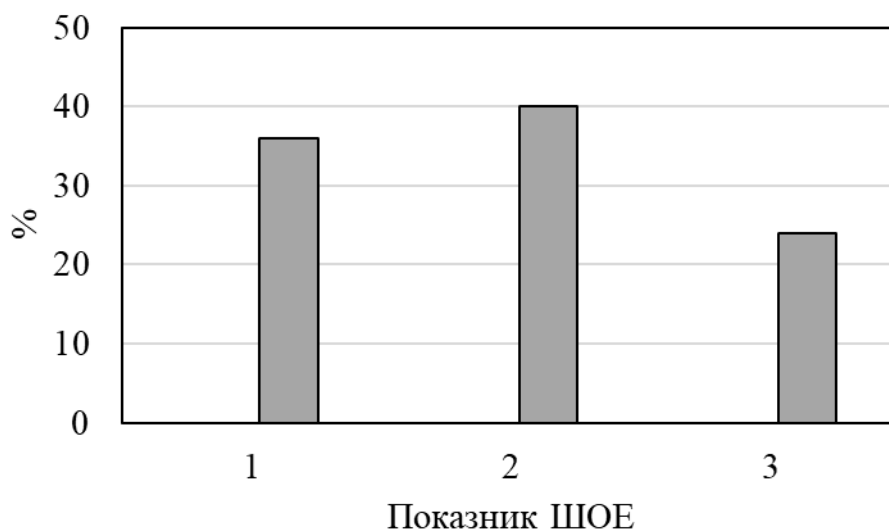
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л (N – 4-9)	1	25	6,25	1,502	0,3	5,656	6,856	3,50	10,1
	2	25	7,97**	2,197	0,439	7,062	8,876	4,74	13,4

Примітки:

- 1) 1 – хворі із середнім віком 36 років; 2 – хворі із середнім віком 53 роки.
- 2) ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

За отриманими результатами у першій групі ШОЕ складала $8,64 \pm 0,826$ мм/год, що свідчило про відсутність запального процесу після двох тижнів амбулаторного лікування, а значить легкий плин захворювання. У хворих другої групи ШОЕ перевищувала верхню межу фізіологічної норми майже у 3 рази і становила $56,84 \pm 5,7$ мм/год. Перевищення відносно першої групи становило майже у 7 разів.

Відомо, що якщо показник ШОЕ становить до 40 мм/год, то говорять про перебіг запального процесу середньої тяжкості. Якщо ШОЕ до 80 мм/год, це вказує на агресивний розвиток хвороби. Серед цих хворих 36 % мали перебіг запального процесу середньої тяжкості. У 40 % хворих ШОЕ була до 80 мм/год, що вказувало на агресивний перебіг. 24 % хворих мали занадто важких стан, у 3-х з них ШОЕ було від 100 мм/год (мал. 3.1). Ці результати відповідали стану хворих у яких розвивалася пневмонія і свідчили про ускладнений перебіг захворювання.

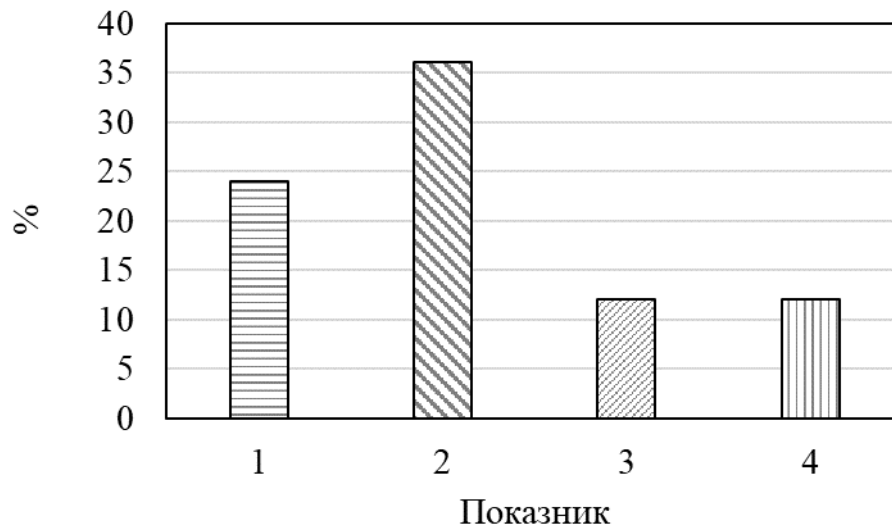


Примітки: 1 – ШОЕ до 40 мм/год; 2 – ШОЕ до 80 мм/год; 3 - ШОЕ більше 80 мм/год.

Рисунок 3.1 – ШОЕ у хворих на COVID-19 з ускладненим плинном захворювання

Кількість тромбоцитів, еритроцитів, гемоглобіну та лейкоцитів були у межах референтних значень. Проте у хворих старшої вікової групи, де спостерігався запальний процес, достовірно нижчими були показники еритроцитів та гемоглобіну та вищими – тромбоцитів та лейкоцитів. Так, різниця за кількістю еритроцитів складала 11 %, гемоглобіну – 8,5 %, тромбоцитів – 20 % та лейкоцитів – 21,5 %.

На мал. 3.2 наданий відсоток хворих із середнім віком 53 роки, в яких спостерігалось відхилення у згаданих вище показниках поза меж фізіологічної норми. Так, у 28 % хворих цієї групи кількість тромбоцитів була вищою за норму, у 36 % хворих поза верхню межу фізіологічної норми зростала кількість лейкоцитів. 12 % хворих кількість еритроцитів та гемоглобіну мали нижче за норму.



Примітки: 1 – тромбоцити; 2 – лейкоцити; 3 – еритроцити; 4-гемоглобін.

Рисунок 3.2 – Відсоток хворих на COVID-19 з ускладненим плином захворювання та зміненою кількістю клітин крові та гемоглобіну

У молодшій віковій групі у всіх хворих показники були у межах референтних значень.

Таким чином серед хворих із середнім віком 53 роки є більше осіб із відхиленням гематологічних показників поза меж норми.

3.3 Лейкограма крові у хворих на COVID-19

Результати визначення лейкограми крові у хворих на COVID-19 представлені в табл. 3.3.

Як показали дослідження, відносний вміст MID був у 2 рази меншим за норму і суттєвих відмінностей у групах не мав. Відносна кількість гранулоцитів

та лімфоцитів була у межах норми, але у старшій віковій групі достовірно вищою – на 10,5 % – була кількість гранулоцитів та на 22,5 % нижчою кількість лімфоцитів.

Таблиця 3.3 – Загальна кількість лейкоцитів та лейкограма крові у хворих на COVID-19 із різним ступенем плинучності захворювання

Показник	Дослідження	N	Середнє	Стандартне відхилення	Стандартна похибка	95% довірчий інтервал для середнього		Мінімум	Максимум
						нижня межа	верхня межа		
MID, % (N – 4,5-12,1)	1	25	1,95	1,163	0,233	1,472	2,432	0,4	5,0
	2	25	2,09	1,183	0,237	1,603	2,581	0,3	4,8
GRA, % (N – 43,6-73,4)	1	25	62,3	6,001	1,2	59,83	64,78	48,1	71,4
	2	25	69,4**	9,86	2,013	64,8	73,13	52,4	88,3
LYM, %, (N – 19,1-48,5)	1	25	35,9	5,764	1,153	33,6	38,36	26,6	49,6
	2	25	27,8***	9,608	1,922	23,79	31,72	10,5	46,1

Примітки:

- 1) 1 – хворі із середнім віком 36 років; 2 – хворі із середнім віком 53 роки.
- 2) ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Таким чином, після двох тижнів лікування COVID-19 у частини хворих розвинулося ускладнення у виді пневмонії, на що вказувало суттєве зростання ШОЕ. Таке ускладнення була характерне для хворих старшої вікової групи. Незважаючи на те, що гематологічні показники у цій групі були у межах норми, серед хворих були особи, показники яких виходили за межі референтних значень.

4 ОХОРОНА ПРАЦІ

Мета цього розділу полягає у тому, щоб продемонструвати практичні навички застосування теоретичних знань при виконанні дипломної роботи на тему "Стан гематологічних показників крові у хворих на COVID-19 із різним результатом плинущу захворювання ". Дослідження проводилося на базі Запорізького центру первинної медико-санітарної допомоги №5 і складалося з кількох етапів: перший етап- розподіл хворих на вікові категорії, другий етап - дослідження гематологічних показників крові на гематологічному аналізаторі. При виконанні цієї роботи можливі різні травми такі як опіки, електротравми, потрапляння рідин на одяг, шкіру і слизові оболонки, а також може виникнути задуха у лабораторії.

Перед початком роботи зі мною був проведений інструктаж з охорони праці науковим керівником за інструкціями з Охорони праці та з Пожежної безпеки. Підтвердженням, проведення вище перерахованих інструктажів, є підпис у журналі реєстрації інструктажів при роботі в лабораторії на кафедрі біохімії та імунології.

Дотримання санітарно-гігієнічного режиму в лабораторії є надзвичайно важливим для безпечної роботи дослідника. У робочій зоні лабораторії необхідно дотримуватися вимог щодо температури, вологості, освітлення та швидкості переміщення повітря, які встановлені в ДСН 3.6.042-99 .

Важливо уникати застою повітря в приміщенні. Концентрація небезпечних речовин в повітрі та якість повітря в цілому повинні відповідати нормам. Температура повітря повинна бути комфортною для працюючих (18-20°C). Відносна вологість повітря та атмосферний тиск в лабораторії повинні відповідати умовам навколишнього середовища .

Важливу роль при роботі в лабораторії має провітрювання. Воно необхідно для відновлення концентрації кисню в повітрі закритого приміщення та для зниження концентрації вуглекислого газу.

Оптимальна швидкість руху повітря у приміщенні – 0,2–50,3 м/с. Необхідно забезпечувати постійний рух повітря, шляхом відкриття вікон, у випадку використання отруйних та неприємно пахучих речовин – проточної витяжної вентиляції, що повинні відповідати СНіП 2.04.05-91 .

Рівень виробничого шуму та вібрацій повинен відповідати ДСН 3.3.6.037-99 та 3.3.6.039-99 відповідно .

Особливу увагу слід приділяти створенню нормальної освітленості робочого місця. Освітленість створюється сонцем і за допомогою ламп накаливання або люмінесцентних ламп. Природне і штучне освітлення лабораторії повинне відповідати вимогам ДБН В. 2.5–28–2006 .

Приміщення лабораторії повинні бути обладнані водопроводом гарячої і холодної води та каналізацією відповідно до ДБН 2.5–64–2012 [44].

Для всіх видів робіт, які можуть бути небезпечними, повинна бути підготовлена документація, яка має бути узгоджена з керівником робіт. Для уникнення небезпечних ситуацій, пожежів та вибухів необхідно дотримуватися правил техніки безпеки. Експерименти повинні проводитися обережно, уважно та з достатнім знанням приладів, інструментів, властивостей речовин та правил безпеки робіт [45].

При роботі з хімічними реактивами обов'язково використовувати спеціальний одяг (халат з бавовняної тканини) згідно Кодексу законів про працю України: за станом на 22 квітня 2008 року . Тканина не повинна містити синтетичних волокон, оскільки у разі загоряння оплавлені частини халату важко видаляти з одягу.

При проведенні дослідів у лабораторії використовуються різні види хімічного посуду, зокрема мірний і спеціальний призначення, такий як пробірки. Важливо заповнювати пробірки не до країв, щоб уникнути вихлюпування рідини і потрапляння її на шкіру експериментатора. Неприйнятно закривати пробірки пальцем і потрясати їх, оскільки це може призвести до травмування шкіри чи отримання опіку.

При митті посуду необхідно уважно стежити за тим, щоб йорж не вдарявся об дно і стінки посуду, оскільки це може призвести до розбиття дна або стінки і травмування. Заборонено виливати концентровані розчини кислот і лугів, що мають сильний запах і є отруйними, в раковину або викидати їх. Це може призвести до випаровування цих речовин і отруєння повітря в лабораторії. Згідно з наказом № 1192 [46], концентровані кислоти і луки необхідно перед виливанням ретельно розбавляти або нейтралізувати, щоб уникнути руйнування каналізаційної мережі.

Під час роботи з темою, я працювала з електроприладами і керувалася вимогами ДНАОП 0.00-1.21-98 "Правила безпечної експлуатації електроустановок споживачів" . Я дотримувалася інструкцій та паспортів заводу-виробника при праці з електроприладами та працювала під наглядом лаборанта. Перед початком роботи перевіряла прилади на справність, цілісність дротів та заземлення відповідно до інструкції. Після закінчення дослідів або у разі, коли прилад тимчасово був не потрібний, я відключала його від електромережі. Також використовувала лише діючі прилади, які пройшли обов'язковий профілактичний огляд та перевірку. Робота базувалась на роботі з кров'ю, що вимагала відповідних правил, які відповідають ДСП 9.9.5. -080-02 .

Після закінчення робіт необхідно від'єднати апаратуру від електромережі [47].

Пожежна безпека об'єкту регламентується Законом України «Про пожежну безпеку» від 17.12.93 року, Правилами пожежної безпеки України—2015, затвердженими 30.12.2014 року наказом №1417 МВС України. Пожежна безпека повинна забезпечуватися системою запобігання пожежі та системою пожежного захисту[48]. .

В лабораторії повинні бути справні первинні засоби пожежогасіння: вогнегасники вуглекислотні, пінні або порошкові, які розміщують безпосередньо в лабораторії; ящик або відро з піском (об'ємом близько 0,01 м³) і совком; покривало з вогнетривкого матеріалу. До них обов'язково необхідно забезпечити вільний доступ. Загоряння у приміщенні слід відразу ліквідувати.

У разі виникнення пожежі необхідно: повідомити пожежну охорону; вжити заходів щодо евакуації людей з приміщення; вимкнути електромережу.

Легкозаймисті та горючі рідини і електропроводку необхідно гасити піском, вогнетривким покривалом, порошковими вогнегасниками; знеструмлену електропроводку можна гасити водою або будь-якими наявними вогнегасниками. Загоряння у витяжній шафі ліквідується вогнегасниками після вимкнення вентилятора.

Перша допомога починається з того, що потерпілого необхідно винести на свіже повітря. Якщо є кисневий апарат або балон з киснем, то потрібно забезпечити потерпілому дихання чистим киснем.

Якщо він не дихає самостійно, починають штучне дихання, у разі зупинки кровообігу і непрямий масаж серця. Але головне – це швидше доставити потерпілого в реанімаційне відділення .

Під час проведення дослідження трапляються нещасні випадки. Це передусім пов'язано з недотриманням правил техніки безпеки при використанні реактивів для визначення показників крові, при використанні медичної апаратури.

До нещасних випадків, які можуть статися при виконанні даної роботи, відносяться термічні і хімічні опіки, електротравми, потрапляння біологічних рідин на одяг, шкіру і слизові оболонки, а також виникнення ядухи при роботі у лабораторії з неполадженими витяжками. Тому важливим є знання долікарняної допомоги при цих випадках, щоб зарадити їм і їхнім наслідкам.

Електротравми можуть виникати при доторканні за провід, який знаходиться під напругою.

Надання першої медичної допомоги потерпілому у разі електротравми повинно починатися з звільнення його від джерела струму. Для зупинення дії струму краще всього повернути вимикач, вимкнути рубильник, вивернути пробки на щітку. Якщо це з яких то причин не можливо, треба звільнити потерпілого від електропроводу. Для цього потрібно одягти гумові рукавички або обмотати руки шматком шовкової тканини и користуватися сухою

дерев'яною палкою. Ні в якому разі не можна доторкатися до потерпілого голими руками. При відсутності ознак життя після звільнення потерпілого від дії електричного струму потрібно почати проведення реанімаційних заходів. Якщо дії виявилися успішними і потерпілий прийшов до тями, потрібно, не втрачаючи часу, накласти асептичні пов'язки на «мітки струму», які є опіками, і відвезти потерпілого в лікарню .

Термічні опіки виникають при дії високої температури. Перша допомога при термічних опіках заключається в швидкому припиненні дії високої температури. Для цього потрібно відразу після евакуації потерпілого із зони ураження облисти місце опіку холодною водою.

Якщо на потерпілому горить одяг, його потрібно повалити на землю і накрити ковдрою, брезентом, пальтом, щоб припинити доступ повітря до полум'я, а потім облисти водою тлінний одяг.

Після зняття одягу шкіра навколо опіку обережно очищається теплою водою з милом, чистим бензином або спиртом, а уражені ділянки шкіри оброблюють аерозольним засобом проти опіків (пантенол), потім накладають асептичну пов'язку, змочену розчином марганцівки. Для знеболювання дають 1 – 2 таблетки кетанолу, а пов'язку змочують розчином місцевого анестетику. Самостійно розкривати чи зрізати пухирі не можна. Після цього потерпілого необхідно доставити в опікове відділення [48].

При роботі з сироваткою крові можливе її потрапляння на шкіру, одяг, слизові оболонки. Всі біологічні рідини треба сприймати як потенційно заражені ВІЛ-інфекцією, тому згідно наказу № 955 МОЗ України від 05.11.2013 розроблена перша допомога при цих випадках .

1. Перша допомога організовується та проводиться негайно після закінчення або переривання випадку контакту із джерелом потенційного інфікування ВІЛ, пов'язаного з виконанням професійних обов'язків.

2. Перша допомога передбачає обробку місця контакту:

а) при пораненні голкою або іншим гострим інструментом, забрудненим кров'ю чи біологічними матеріалами людини:

місце контакту промивається водою з милом;

поранена поверхня тримається під струменем проточної води кілька хвилин або поки кровотеча не припиниться.

За умови відсутності проточної води ушкоджене місце обробляється дезінфікувальним гелем або розчином для миття рук.

При цьому не допускається стискання або тертя пошкодженого місця, видавлювання або відсмоктування крові з рани, використання розчину етилового спирту, йоду, перекису водню;

б) при потраплянні крові або інших потенційно небезпечних біологічних рідин на непошкоджену шкіру місце контакту промивається водою з милом;

в) при укусі з порушенням цілісності шкіри:

рана промивається водою, видаляються некротизовані тканини та проводиться обробка рани дезінфікувальним засобом (20 % водний розчин хлоргексидину біглюконат, 3 % перекис водню);

призначається антибактеріальна терапія;

г) при потраплянні крові або інших потенційно небезпечних біологічних рідин в очі:

око промивається водою або фізіологічним розчином.

При цьому не допускається: промивання очей милом або дезінфікувальним розчином; знімання контактних лінз під час промивання очей. Після промивання очей контактні лінзи знімаються та обробляються, після чого вони вважаються безпечними для подальшого використання;

г) при потраплянні крові або інших потенційно небезпечних біологічних рідин на слизову оболонку ротової порожнини:

рідина, що потрапила до ротової порожнини, випльовується, ротова порожнина декілька разів промивається водою або фізіологічним розчином;

для промивання ротової порожнини не допускається використання мила чи дезінфікувальних розчинів [49].

Для профілактики та запобіганню поширенню внутрішньолікарняної інфекції всі працівники лабораторії дотримуються вимог закону МОЗ України №1614 , в регламентована техніка гігієни рук[50].

Після того, як я ознайомила з основними правилами безпеки в лабораторії та при роботі з аналізаторами гематологічними, я здійснила необхідні заходи для запобігання можливим травмам під час проведення гематологічних досліджень, необхідних для виконання моєї дипломної роботи. Таким чином, максимально зменшила ризик виникнення будь-яких травм до мінімуму.

ВИСНОВКИ

В результаті проведення дослідження стану гематологічних показників крові у хворих після лікування коронавірусної інфекції, викликані коронавірусом SARS-CoV-2, можна зробити висновок, що після двох тижнів лікування COVID-19 у частини хворих розвинулося ускладнення у виді пневмонії, на що вказувало суттєве зростання ШОЕ. Таке ускладнення була характерне для хворих із середнім віком 53 роки. Незважаючи на те, що гематологічні показники у цій групі були у межах норми, серед хворих були особи, показники яких виходили за межі референтних значень.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Отримані результати можуть бути корисними лікарям при амбулаторному лікуванні хворих на COVID-19 для своєчасного попередження ускладнень у хворих різних вікових груп та підвищення результативності їх лікування.

2. Отримані результати кваліфікаційної роботи можна використовувати в курсах навчальних дисциплін «Клінічна біохімія» та «Методи лабораторної (клінічної) імунології».

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Андрейчин М.А. Проблема емерджентних інфекцій в Україні. *Інфекційні хвороби*. 2019. № 4(98). С. 4-9.
2. Liu Y., Kuo R., Shih S. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical journal*. 2020. August. № 43(4). С.328-333.
3. Пандемія коронавірусу COVID-19. *Медичний журнал*. №26 21.05.2020.
4. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для англomовних студентів вищих медичних шкіл /Т.В.Андріанова та ін.; ред. В.П. Ширококов. Вінниця: Нова Книга, 2019. С 744.
5. Паркс Дж. Сміт Як швидко відкрити противірусні препарати. *New England Journal of Medicine*. 2020. №9(21) .С.24
6. Current ICTV Taxonomy Release ICTV. Virus Taxonomy: 2022 Release. July 2022 URL:<https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>.
7. Ren. L. L, Wang Y. M. Wang, Wu Z. Q. Ідентифікація нового коронавірусу, що спричиняє важку пневмонію у людини: описова шпилька. *Chinese Medical Journal*. 2020. Вип. 9, №133.
8. Глобальна епідеміологія коронавірусів кажанів / Вонг А. С. та ін. *Віруси*. 2019. - Т. 2, № 11. С. 174.
9. Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebuer TM. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory diseases in humans. *Праці Національної академії наук*. 2004. Т. 16, №101. С. 6212-6216.
10. Геномна характеристика та епідеміологія нового коронавірусу 2019 року: наслідки для походження вірусу та зв'язування з рецепторами. *Українська правда*. 3 березня 2020. URL : <https://life.pravda.com.ua/health/2020/03/19/240276/>
11. Zhou P., Tachejian M., Vinne J.W. Truncation of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- α in bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016. Vol.10, №113. P. 269-270.

12. Zhang T.Q. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Modern biology*. 2020. Issue 7, № 30. P. 1346-1351.

13. Парк С. Е. Епідеміологія, вірусологія та клінічні особливості важкого гострого респіраторного синдрому-коронавірусу-2 (ГРВІ-CoV-2; хвороба коронавірусу-19). *Клінічна та експериментальна педіатрія*. 2020. Вип. 4, № 63. С. 119.

14. Guan Li.X, Wu P. Dynamics of early transmission in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2020. № 382. S. 1199-1207.

15. Chan JF, Yuan S, Kok KH. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus suggesting human-to-human transmission: a familial cluster study. *The Lancet*. 2020. Issue 1022, № 395. P. 514-523.

16. Zhang W, Du R, Li H. Molecular and serological investigation of patients infected with 2019-nCoV: implications of multiple routes of transmission. *Medical Bulletin. New microbes and infections*. 2020. Vol. 1, № 9. P. 386-389.

17. Пилипів Д.Б., Шарга Б.М. Актуальні проблеми сучасної медицини. *Вісник Української медичної стоматологічної академії*. Т. 22, №1. 2022. С.569

18. Бондаренко А. М., Копча В.С. Роздуми стосовно лікувальної та профілактичної перспективності різних засобів при COVID-19. *Інфекційні хвороби*. 2020. № 2. С. 56–64.

19. Berrerr SL, Periot de MA, Hughes MM. Health Care Workforce Profile with COVID-19 - United States, February 12 - April 9, 2020. URL: <https://www.CDC.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6915e6-H.pdf>.

20. Moriarty LF. Public health response to global cruise ship outbreaks of COVID-19, February-March 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. P. 69.

21. Бондар М. В., Пилипенко М.П., Лоскутов О.А. COVID-19: цитокіновий шторм й антицитокінова терапія. *Медицина невідкладних станів*. 2021. № 2. С. 6–13.

22. Rothe, M. Schunk, P. Sothmann Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *New England Journal of Medicine*. 2020. Issue 10, № 382.S. 970-971.
23. Дуда О. К. Лікування респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів в умовах пандемії COVID-19. *Здоров'я України*. 2020. № 19. С. 40
24. Малий В. П., Андрусович І.В. Клініка та ускладнення коронавірусної хвороби COVID-19 з елементами патогенезу. *Міжнар. мед. журнал*. 2020. № 3. С. 72–79.
25. Малий В.П., Асоян І.В., Андрусович І.В. Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19. *Інфекційні хвороби*. 2020. № 3. С. 73–83.
26. Боброва О.В., Міхановська Н.Г., Кривонос К.А., Воробйов С.М. Основні предиктори прогнозування тяжкості перебігу коронавірусної хвороби. *Міжнародний медичний журнал*. 2020. №4. С.76–82.
27. Медична мікробіологія, вірусологія імунологія: підручник для мед. ВУЗів III-IV рівнів акредитації / За ред. В.П. Широбокова. Київ: Нова книга. 2010. 944 с.
28. Якобисяк М. Імунологія / Пер. з польської за ред. проф. В.В. Чоп'як. Вінниця: Нова книга, 2014. 672 с.
29. Тронько М.Д., Орленко В.Л., Курінна Ю.В., Іваськіва К.Ю. Клінічні прояви синдрому пост-COVID-19 / *Ендокринологія*. 2021. № 3. С. 248–262. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/enkrl_2021_26_3_4.
30. Кисельова Г.Л., Анастасій, О. Б. Тонковид О.Б. Особливості формування імунної відповіді на SARS-CoV-2 у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. *Актуальна інфектологія*. 2021. № 3. С. 12–19.
31. Драннік Г.М. COVID-19: що необхідно знати про пандемію коронавірусної інфекції. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2020. №2. С.18–20.
32. Петренко В.І., Норецько С.Б., Мостепан Т.В. Особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020. №2. С.29–36

33. Трихліб В. І. Ускладнення у хворих на COVID-19. *Інфекційні хвороби*. 2020. №1. С.37–46.
34. Гирін В.М., Порохницький В.Г., Вороненко С.Г. Посібник з медичної вірусології. Київ: Здоров'я, 1995. С. 275.
35. Наказ МОЗ від 28. 03. 2020 року №722 Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19) із змінами і доповненнями, внесеними наказами Міністерства охорони здоров'я України від 09.04.2020 року № 827 від 23.04.2020 року № 953 від 24.04.2020 року № 961 від 30.04.2020 року № 994 від 12.05.2020 року № 1109.
36. Комісаренко С. В. Світова коронавірусна криза. Київ: ЛАТ&К, 2020. С. 94-119.
37. Дуда.О.К., Коцюбайло Л.П. Імунокорекція хворих на коронавірусну інфекцію та її ефективність. *Здоров'я суспільства*. 2017. № 1-2. С. 75-79.
38. Трихліб В.І., Цюрак Н.Р., Беляєва К.П. Лабораторні показники у хворих із нетяжкою новою коронавірусною інфекцією COVID-19. *Актуальна інфектологія*. 2021. № 3. С.5–11
39. Грицко Р.Ю., Біла Г.І, Білий Р.О. Що насправді означає тестування на коронавірус для пацієнта. *Інфекційні хвороби*. 2020. № 2. С.65-72.
40. Дзюблик І.В., Горовенко Н.Г. Полімеразна ланцюгова реакція в лабораторній діагностиці інфекційних хвороб: навчально-методичний посібник, для лікарів. 2015. С 219
41. Шевченко Т.М., Полушкін П.М. Посібник до вивчення курсу «Основи загальної клінічної лабораторної діагностики». Дніпропетровськ.: ДНУ, 2016. 240 с.
42. Дзюблик І. В., Вороненко С. Г., Міроненко А. П., Виноград Н. О. Діагностика, лікування та профілактика грипу. Київ: Мед книга, 2011. 190 с.
43. Бідюк, П. І., Терентьєв О. М., Просянкіна-Жарова Т.І. Прикладна статистика: навч. посіб. Вінниця : ПП ТД Едельвейс К, 2013. 304 с .

44. Атаманчук П.С., Мендерецький В.В., Панчук О.П., Чорна О.Г. Безпека життєдіяльності та охорона праці (Практичний курс): навчальний посібник. Кам'янець-Подільський : Думка, 2010. 300 с.

45. Атаманчук П. С., Мендерецький В.В., Панчук О.П., Чорна О.Г. Інтегрований курс безпеки життєдіяльності (теоретичні основи): Навчальний посібник Кам'янець-Подільський, 2009. 200 с.

46. Наказ МОЗ України від 11.09.2012 № 1192 Про затвердження Правил охорони праці під час роботи в хімічних лабораторіях.

47. Тіхенко В. М., Тіхенко Н.М. Підвищення вимог до якості та компетентності медичних лабораторій в умовах пандемії коронавірусу. *Стандартизація. Сертифікація. Якість*. 2020. №4. С. 41–45.

48. Гандзюк М.П., Желібо Є.П., Халімовський М.О. Основи Охорони праці: Підруч. для студ. вищих навч. Закл /За ред. М.П. Гандзюка. К. Каравела. Львів: Новий Світ, 2000. 408 с.

49. Наказ МОЗ України №955 від 05.11.2013 року «Про затвердження нормативно-правових актів щодо захисту від зараження ВІЛ-інфекцією при виконанні професійних обов'язків»

50. Наказ МОЗ України №1614 від 03.08.2021 року «Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах/ закладах надання соціальних послуг/ соціального захисту населення»