МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

СТАСІВ МАРІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.98:578.884.1]-002-039.54-036-078.73-053.2

ДИСЕРТАЦІЯ
COVID-19 ТА МУЛЬТИСИСТЕМНИЙ ЗАПАЛЬНИЙ СИНДРОМ, АСОЦІЙОВАНИЙ З SARS-CoV-2 У ДІТЕЙ: КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЇХ ПЕРЕБІГУ

228 «Педіатрія»
22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ Стасів М.В.

Науковий керівник: ЛИТВИН Галина Орестівна, кандидат медичних наук, доцент

Львів – 2024

АНОТАЦІЯ

Стасів М.В. COVID-19 та мультисистемний запальний синдром, асоційований з SARS-CoV-2 у дітей: клініко-імунологічні особливості їх перебігу – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (22 «Охорона здоров'я»). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2024.

Дисертація присвячена удосконаленню діагностики та прогнозуванню різних варіантів тяжкості перебігу та розвитку ускладнень у дітей з COVID-19 та МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 на підставі аналізу клініко-біохімічних імунологічних та даних інструментальних методів обстеження, з урахуванням тяжкості перебігу хвороби та віку.

Дослідження охоплює 143 дитини віком від 1 до 18 років, з яких 110 (76,92 %) пацієнтів з COVID-19 та 33 (23,07 %) – з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2.

Середньо-тяжка форма COVID-19 розвинулася у 80 (72,72 %) пацієнтів, серединний вік яких становив 8,00 років [4,98; 13,08], тяжка у – 30 (27,27 %) пацієнтів, серединний вік яких становив 12,05 років [7,65; 16,00], ($p < 0,05$).

У 33 дітей (23,07 %) діагностовано МЗС, асоційований з SARS-CoV-2, серединний вік яких складав 10,40 років [7,00; 14,00].

Пацієнтів з COVID-19 та МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 було розподіллено на три вікові групи: від 1 до 5 років, від 5 до 10 років, від 10 до 18 років. Серед госпіталізованих дітей переважали пацієнти віком від 10 до 18 років - 49 (44,54 %) дітей з COVID-19 та 19 (57,57 %) – з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2.

У дослідженні встановлено кореляційний зв'язок між віком дитини та тяжкістю перебігу COVID-19 ($r = +0,224$; $p < 0,05$). Найчастішими коморбідними станами у дітей з COVID-19 були ожиріння – у 16,67 %

пацієнтів при тяжкому перебігу хвороби, у 1,25 % – при середньо-тяжкому та цукровий діабет – у 3,33 % і 5 % осіб відповідно.

Більшість госпіталізованих пацієнтів з МЗС не мали фонових захворювань. У 6,06 % дітей виявлено ожиріння, а в 3,03 % – білково-енергетична недостатністю.

Серединна тривалість COVID-19 на догоспітальному етапі становила 4,00 дні [3,00; 7,00]. Основними симптомами при госпіталізації були: підвищена температура тіла (95,5 %), загальна слабість (91,8 %) та зниження апетиту (80,0 %), сухий (50,0 %), біль голови (22,7 %), біль у горлі (19,1 %), нежить (6,4 %). Задишка турбувала усіх пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19: змішана – 21 (70,0 %), експіраторна – дев'ять (30,0 %). При перевірці насиченості крові киснем у пацієнтів з середньо-тяжким перебігом COVID-19 середнє значення SpO2 при диханні кімнатним повітрям становило 97,08 % ± 0,12, а в осіб з тяжким - 86,84 ± 1,05 % ($p < 0,05$).

Аналізуючи скарги з боку шлунково-кишкового тракту виявлено, що біль у животі спостерігався у 10,9 % осіб, діарея водянистого характеру від 1 до 3 разів – у 9,1 %, водянистий стілець від 3 до 10 разів – у 1,8 %, нудота – у 1,8 % пацієнтів. Водяниста діарея від 1 до 3 разів та біль у животі статистично достовірними були у пацієнтів віком від 10 до 18 років ($p < 0,05$).

Серединна кількість лейкоцитів статистично не відрізнялася у пацієнтів з середньо-тяжким та тяжким перебігом захворювання ($p > 0,05$). Середні / серединні відсоткові показники лімфоцитів у пацієнтів різного віку показали: 47,04 ± 19,52 % у дітей віком від 1 до 5 років; 41,00 % [30,00; 45,20] – від 5 до 10 років; 30,00 % [20,00; 40,00] – від 10 до 18 років ($p < 0,05$). Виявлено негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,30$; $p < 0,002$) між віком пацієнта кількістю тромбоцитів.

Під час дослідження маркерів запалення встановлено, що рівень СРП був вищим у групі пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 в порівняні зі

середньо-тяжким перебігом ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз показав слабкий зв'язок між рівнем СРП та тяжкістю хвороби ($r = +0,29$; $p < 0,05$). Встановлено прямий кореляційний зв’язок між тяжкістю перебігу COVID-19 та рівнем прокальцитоніну ($r = +0,51$; $p < 0,05$). Цей показник був найвищим при госпіталізації у дітей віком від 5 до 10 років (1,64 нг/мл [0,85; 4,32]) ($p > 0,05$). Також встановлено зворотні кореляційні зв'язки між рівнем прокальцитоніну та кількістю тромбоцитів ($r = -0,49$; $p < 0,05$), вмістом загального білка ($r = -0,47$; $p < 0,05$) під час госпіталізації. Дослідження також показало, що рівень альбуміну, визначений на третій день госпіталізації, знижувався зі зростанням прокальцитоніну ($r = -1,00$; $p < 0,0001$).

Результати дослідження вказують про вищий рівень IL-6 та IL-10 у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 порівняно з тими, у кого спостерігався середньо-тяжкий перебіг хвороби ($p < 0,05$). Найвищі значення IL-6 та IL-10 виявлено у пацієнтів віком від 5 до 10 років. Рівень IL-2 був негативним у всіх досліджуваних групах ($p > 0,05$).

У пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 виявлено статистично достовірні вищі рівні Д-димеру порівняно з дітьми, у яких спостерігався середньо-тяжкий перебіг хвороби: 791,00 мкг ФЕО/мл [540,00; 1844,50] проти 368,00 мкг ФЕО/мл [149,25; 921,25], відповідно ($p < 0,05$), що підтверджено прямим кореляційним зв’язком ($r = +0,35$; $p < 0,05$). Встановлено позитивні кореляційні зв'язки між рівнями Д-димеру при госпіталізації та показниками: феритину ($r = +0,47$; $p < 0,0004$), прокальцитоніну ($r = +0,49$; $p < 0,05$), ШОЕ ($r = +0,35$; $p < 0,05$) та СРП ($r = +0,33$; $p < 0,05$). Встановлено значущий прямий позитивний зв'язок між тяжкістю та тромбіновим часом при госпіталізації ($r = +0,86$; $p < 0,05$).

Встановлено прямий кореляційний зв’язок між тяжкістю перебігу COVID-19 та IgM до SARS-CoV-2 при госпіталізації ($r = +0,310$; $p < 0,05$).

Результати аналізу IgA до SARS-CoV-2 свідчать про його появу з

другого тижня хвороби у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 ($p < 0,05$), що вказує на можливу важливість цього показника у прогнозуванні захворювання. Також виявлено кореляцію між рівнем IgA1 (1-7 день) та IgA2 (8-14 день) та тяжкістю хвороби ($r = +0,310$; $p < 0,05$) та ($r = +0,79$; $p < 0,05$), відповідно, а також з показниками системи згортання крові, такими як Д-димер та фібриноген.

Виявлено, що рання поява та тривала наявність IgG-N та IgG-S до SARS-CoV-2 в крові спостерігаються у всіх пацієнтів. Середнє значення IgG-S було вищим з другого тижня дослідження, з найвищим його показником у період з 31 до 90 дня. У порівнянні з IgG-S, рівень IgG-N виявився значно нижчим. Тяжкість перебігу хвороби корелює з IgG-S (з 8 по 14 день) ($r = +0,303$; $p < 0,05$).

Серед усіх пацієнтів з COVID-19, пневмонію діагностовано у 41,82 % осіб.

Нами виокремлено прогностичні фактори ризику та побудовано моделі прогнозування розвитку тяжкого перебігу SARS-CoV-2 та ризику розвитку пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2.

У пацієнтів з МЗС превалювала гіпертермія виявлена у 81,8 % випадків. У пацієнтів у віковій групі з 10 до 18 років встановлено статистично значуще зростання частоти водянистої діареї та болю у животі у порівнянні з іншими віковими групами ($p < 0,05$). Висип плямисто-папульозного характеру виявлений у більшості дітей – 78,8%, тоді як геморагічний – у 57,6% випадків. Набряковий синдром склав 42,4 %. У більшості пацієнтів спостерігалося ураження слизових оболонок – 81,1%.

Слід відзначити, що у пацієнтів з МЗС виявлено підвищення кількості лейкоцитів на момент госпіталізації, з подальшим наростанням цього показника на третій день стаціонарного лікування. У всіх пацієнтів спостерігався виражений нейтрофільоз як на момент госпіталізації, так і на третій день лікування. У дітей віком від 5 до 10 років кількість тромбоцитів

при госпіталізації була найнижчим із серединним значенням 102,00 × 10^9/л [89,75; 111,50] ($p < 0,05$).

Дослідження показало, що на момент госпіталізації та на третій день лікування у дітей з МЗС спостерігалося значне підвищення рівнів СРП та прокальцитоніну. Крім того, було виявлено підвищення рівнів IL-6 та IL-10 на момент госпіталізації – 12,65 пг/мл [9,45; 18,88], та 25,88 пг/мл ± 63,50, відповідно. Аналіз рівня феритину за віковими групами показав, що у дітей віком від 10 до 18 років серединне значення цього показника було найвищим і становило 473,00 нг/мл ($p > 0,05$).

При вивченні протеїнограми у пацієнтів із МЗС з набряково-асцитичним синдромом на третю добу лікування виявлено зниження альбуміну майже вдвічі – 35,00 г/л [23,50; 39,70].

Результати дослідження показали значне підвищення рівнів Д-димеру у всіх пацієнтів з МЗС на момент госпіталізації, особливо у дітей віком від 10 до 18 років. Встановлено прямі кореляційні зв'язки між рівнями Д-димеру та прокальцитоніну як на момент госпіталізації, так і на третій день лікування: ($r = +0,56$; $p < 0,05$) та ($r = +0,77$; $p < 0,05$), відповідно. Також, встановлено прямі кореляційні зв’язки між рівнем прокальцитоніну при госпіталізації та кількістю тромбоцитів на третій день лікування ($r = -0,50$; $p = 0,05$), а також між рівнями прокальцитоніну та фібриногену ($r = +0,59$; $p = 0,05$) та між рівнем прокальцитоніну та відсотковим значенням нейтрофілів в день госпіталізації ($r = +0,80$; $p < 0,0001$).

Серединне значення відсоткового значення протромбінового індексу (ПІ) у пацієнтів віком від 1 до 5 років виявилося високим – 148,00 % [138,00; 149,00] ($p < 0,05$).

Проведений аналіз рівня тропоніну І в пацієнтів з COVID-19 та МЗС показав, що середні значення цього показника вищі у пацієнтів з МЗС порівняно з дітьми з COVID-19: 0,20 нг/мл [0,12; 0,35] та 0,10 нг/мл [0,10; 0,12] відповідно ($p < 0,001$).

При дослідженні специфічних антитіл до SARS-CoV-2, найвищим був показник IgG-S до SARS-CoV-2, серединне значення якого становило 8,87 [6,80; 9,68].

Більше ніж у половини (51,5%) пацієнтів з МЗС діагностовано пневмонію різної локалізації. Найчастіше випадки пневмонії реєстрували серед дітей у віковій групі від 5 до 10 років –57,14 %.

На основі результатів наших досліджень виокремлено 7 факторів: рівні Д-димеру, феритину, прокальцитоніну, кількість тромбоцитів, СРП, протромбіновий індекс у відсотковому значенні та вміст альбуміну, які з великою вірогідністю впливають на ураження коронарних судин у дітей з МЗС.

Наукова новизна одержаних результатів: у результаті проведеного дослідження вперше проаналізовано клініко-лабораторні особливості SARS-CoV-2 у великій когорті дітей віком від 1 до 18 років, мешканців Львівської області. Встановлено, що факторами, які при поєднаній дії визначають ризик тяжкого перебігу COVID-19 у дітей є: діарея, лихоманка, кашель, низькі показники сатурації крові, задишка, рівень специфічних IgM до SARS-CoV-2, кількість лейкоцитів у периферичній крові, рівень СРП, та вісім інших: вік, температура тіла, кашель, задишка, рівень IgA та IgM до SARS-CoV-2, кількість лейкоцитів та тромбоцитів, рівень СРП, визначають загрозу розвитку пневмонії.

Вперше встановлено, що у 41,82% дітей з COVID-19 уражалась паренхіма легеневої тканини, однак у більшості пацієнтів це не супроводжувалося ознаками респіраторного дистресу.

Вперше в Україні визначено особливості гуморальної відповіді у дітей за концентрацією у крові специфічних імуноглобулінів до антигенів SARS-CoV-2 – IgM, IgA, IgG, визначених у динаміці впродовж 6 місяців від початку захворювання. У пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 найвище серединне, значення IgM до SARS-CoV-2 – 4,42 визначалося до 30 дня від

початку захворювання. Найвище серединне значенням IgG-S – 9,40 виявлено в періоді до трьох місяців, поступово знижуючись до 7,92 до шести місяців від початку захворювання у пацієнтів з тяжким перебігом хвороби ($p < 0,05$).

Доповнено наукові дані щодо гіперпродукції прозапальних цитокінів IL-6 та IL-10, концентрація яких була підвищена на першому тижні захворювання як при COVID-19, так і при МЗС, асоційованому з SARS-CoV-2. Продукція протизапального IL-2, концентрація якого не перевищувала референтні значення у всіх досліджуваних пацієнтів.

Вперше в Україні визначено особливості COVID-19-асоційованої коагулопатії шляхом аналізу результатів коагулограми та рівня Д-димеру, який є її основним фактором.

Вперше у західному регіоні України встановлено високу частоту розвитку у дітей мультисистемного запального синдрому, пов’язаного з COVID-19.

Вивчено, що поєднання семи факторів: рівні Д-димеру, феритину, прокальцитоніну, кількості тромбоцитів, рівня СРП, відсоткового значення протромбінового індексу та вмісту альбуміну, які взаємодіючи визначають загрозу ураження коронарних судин у дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 ($p < 0,05$).

Для практичного використання розроблено моделі логістичної регресії з метою прогнозування ризику розвитку тяжкого перебігу COVID-19, ураження легень при COVID-19 та ураження коронарних судин при МЗС, асоційованому SARS-CoV-2.

Доведена важливість визначення рівня Д-димеру, показників коагулограми та кількості тромбоцитів у дітей з COVID-19 та МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 з метою запобігання розвитку та лікування тромбоемболічних ускладнень.

Ключові слова: COVID-19, мультисистемний запальний синдром, SARS-CoV-2, діти, інфекція, IgM, IgA, IgG, цитокіни, IL-6, IL-10, IL-2, гострий респіраторний дистрес-синдром, механічна вентиляція, коагуляція, логістична регресія, прогнозування.

SUMMARY

Stasiv M.V. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome associated with SARS-CoV-2 in children: Clinical and immunological features of their course. – Qualification thesis, manuscript copyright.

PhD thesis, specialty 228 "Pediatrics" (22 Health care). Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2024.

This research is devoted to enhancing the diagnosis and prognosis of various severity variants of the course and development of complications in children with COVID-19 and MIS-C associated with SARS-CoV-2 based on the analysis of clinical features, biochemical, immunological, and instrumental examination data, taking into account the disease severity and age.

The study involved 143 children aged 1 to 18 years, among whom 110 (76.92%) patients had COVID-19 and 33 (23.07%) had MIS-C associated with SARS-CoV-2.

A moderate form of COVID-19 developed in 80 (72.72%) patients, with a median age of 8.00 years [4.98; 13.08], while a severe form occurred in 30 (27.27%) patients, with a median age of 12.05 years [7.65; 16.00], ($p < 0.05$).

MIS-C associated with SARS-CoV-2 was diagnosed in 33 children (23.07%), with a median age of 10.40 years [7.00; 14.00].

Patients with COVID-19 and MIS-C associated with SARS-CoV-2 were divided into three age groups: 1 to 5 years, 5 to 10 years, and 10 to 18 years. Among hospitalized children, patients aged 10 to 18 years predominated – 49 (44.54%) children with COVID-19 and 19 (57.57%) with MIS-C associated with SARS-CoV-2.

In the study, a correlation was found between the age of the child and the severity of COVID-19 ($r = +0.224$; $p < 0.05$). The most common comorbid conditions in children with COVID-19 were obesit – in 16.67% of patients with severe disease, and in 1.25% with moderate disease, and diabetes mellitus – in

3.33% and 5% of individuals respectively.

The majority of hospitalized patients with MIS-C did not have underlying conditions. Obesity was detected in 6.06% of children, while 3.03% had protein-energy malnutrition.

The median duration of COVID-19 at the prehospital stage was 4.00 days [3.00; 7.00]. The main symptoms upon hospitalization were: elevated body temperature (95.5%), general weakness (91.8%), and decreased appetite (80.0%). Additionally, dry cough (50.0%), headache (22.7%), sore throat (19.1%), and malaise (6.4%) were reported. Dyspnea troubled all patients with severe COVID-19: mixed type in 21 (70.0%) cases and expiratory in nine (30.0%) cases. Upon checking blood oxygen saturation in patients with moderate COVID-19, the mean SpO2 value during room air breathing was 97.08% ± 0.12 in individuals with moderate disease and 86.84 ± 1.05% in those with severe disease ($p < 0.05$).

Analyzing gastrointestinal complaints, abdominal pain was observed in 10.9% of individuals, watery diarrhea occurring 1 to 3 times was present in 9.1%, watery stools occurring 3 to 10 times were observed in 1.8%, and nausea in 1.8% of patients. Watery diarrhea occurring 1 to 3 times and abdominal pain were statistically significant in patients aged 10 to 18 years ($p < 0.05$).

The median leukocyte count did not statistically differ between patients with moderate and severe disease course ($p > 0.05$). The mean/median percentage of lymphocytes in patients of different ages showed: 47.04 ± 19.52% in children aged 1 to 5 years; 41.00% [30.00; 45.20] in those aged 5 to 10 years; 30.00% [20.00; 40.00] in those aged 10 to 18 years ($p < 0.05$). A negative correlation ($r = -0.30$; $p < 0.002$) was found between the patient's age and platelet count.

During the investigation of inflammation markers, it was found that the level of CRP was higher in the group of patients with severe COVID-19 compared to moderate cases ($p < 0.05$). Correlation analysis revealed a weak association between CRP level and disease severity ($r = +0.29$; $p < 0.05$). A direct correlation was established between the severity of COVID-19 and the level of procalcitonin

($r = +0.51$; $p < 0.05$). This indicator was highest upon admission in children aged 5 to 10 years (1.64 ng/mL [0.85; 4.32]) ($p > 0.05$). Additionally, reverse correlation links were found between the level of procalcitonin and platelet count ($r = -0.49$; $p < 0.05$), as well as total protein content ($r = -0.47$; $p < 0.05$) during hospitalization. The study also showed that the albumin level determined on the third day of hospitalization decreased with increasing procalcitonin ($r = -1.00$; $p < 0.0001$).

The study results indicate a higher level of IL-6 and IL-10 in patients with severe COVID-19 compared to those with moderate disease ($p < 0.05$). The highest levels of IL-6 and IL-10 were found in patients aged 5 to 10 years. The IL-2 level was negative in all studied groups ($p > 0.05$).

Patients with severe COVID-19 had statistically significantly higher levels of D-dimer compared to children with moderate disease: 791.00 ng FEU/mL [540.00; 1844.50] versus 368.00 ng FEU/mL [149.25; 921.25], respectively ($p < 0.05$), which was confirmed by a direct correlation ($r = +0.35$; $p < 0.05$). Positive correlation links were established between D-dimer levels at admission and indicators such as ferritin ($r = +0.47$; $p < 0.0004$), procalcitonin ($r = +0.49$; $p < 0.05$), ESR ($r = +0.35$; $p < 0.05$), and CRP ($r = +0.33$; $p < 0.05$). A significant direct positive correlation was found between severity and thrombin time at admission ($r = +0.86$; $p < 0.05$).

A direct correlation was established between the severity of COVID-19 and IgM to SARS-CoV-2 upon hospitalization ($r = +0.310$; $p < 0.05$).

The results of IgA analysis to SARS-CoV-2 indicate its appearance from the second week of illness in patients with severe COVID-19 ($p < 0.05$), suggesting the potential importance of this marker in disease prognosis. Furthermore, a correlation was found between the levels of IgA1 (1-7 days) and IgA2 (8-14 days) and disease severity ($r = +0.310$; $p < 0.05$) and ($r = +0.79$; $p < 0.05$), respectively, as well as with indicators of the blood coagulation system, such as D-dimer and fibrinogen.

It was observed that early appearance and prolonged presence of IgG-N and IgG-S to SARS-CoV-2 in the blood were observed in all patients. The mean value of IgG-S was higher from the second week of the study, with its highest level observed during the period from 31 to 90 days. Compared to IgG-S, the level of IgG-N was significantly lower. The severity of the disease correlated with IgG-S (from 8 to 14 days) ($r = +0.303$; $p < 0.05$).

Among all patients with COVID-19, pneumonia was diagnosed in 41.82% of individuals.

We identified prognostic risk factors and constructed models for predicting the development of severe SARS-CoV-2 infection and the risk of SARS-CoV-2-induced pneumonia.

In patients with MIS-C, hyperthermia prevailed, detected in 81.8% of cases. In patients in the age group of 10 to 18 years, a statistically significant increase in the frequency of watery diarrhea and abdominal pain was observed compared to other age groups ($p < 0.05$). A maculo-papular rash was found in the majority of children - 78.8%, while hemorrhagic rash was present in 57.6% of cases. Edema syndrome was diagnosed in 42.4% patients Mucous membrane involvement was observed in the majority of patients - 81.1%.

It should be noted that patients with MIS-C exhibited an increase in leukocyte count upon hospitalization, with a subsequent rise in this parameter on the third day of hospitalization. Marked neutrophilia was observed in all patients both at the time of admission and on the third day of treatment. In children aged 5 to 10 years, the platelet count upon admission was the lowest with a median value of $102.00 \times 109/L$ [89.75; 111.50] ($p < 0.05$).

The study revealed that upon hospitalization and on the third day of treatment, children with MIS-C exhibited a significant increase in levels of CRP and procalcitonin. Additionally, elevated levels of IL-6 and IL-10 were observed upon admission – 12.65 pg/mL [9.45; 18.88], and 25.88 pg/mL ± 63.50, respectively. Analysis of ferritin levels by age groups showed that in children aged

10 to 18 years, the median value of this parameter was the highest, at 473.00 ng/mL ($p > 0.05$).

When studying the proteinogram in patients with MIS-C presenting with edema syndrome and ascites on the third day of treatment, a nearly twofold decrease in albumin was observed – 35.00 g/L [23.50; 39.70].

The study results demonstrated a significant increase in D-dimer levels in all MIS-C patients upon admission, particularly in children aged 10 to 18 years. Direct correlation links were established between D-dimer levels and procalcitonin both upon admission and on the third day of treatment: ($r = +0.56$; $p < 0.05$) and ($r = +0.77$; $p < 0.05$), respectively. Additionally, direct correlation links were found between procalcitonin levels upon admission and platelet count on the third day of treatment ($r = -0.50$; $p = 0.05$), as well as between procalcitonin levels and fibrinogen ($r = +0.59$; $p = 0.05$), and between procalcitonin levels and the percentage of neutrophils on the day of admission ($r = +0.80$; $p < 0.0001$).

The median value of the prothrombin index (PI) percentage in patients aged 1 to 5 years was found to be high – 148.00% [138.00; 149.00] ($p < 0.05$).

Analysis of troponin I levels in patients with COVID-19 and MIS-C showed that the mean values of this parameter were higher in MIS-C patients compared to children with COVID-19: 0.20 ng/mL [0.12; 0.35] and 0.10 ng/mL [0.10; 0.12], respectively ($p < 0.001$).

Investigating the specific antibodies to SARS-CoV-2, it was found that the level of IgG-S to SARS-CoV-2 was the highest, the median value of which was 8.87 [6.80; 9.68].

Pneumonia of various localization was diagnosed in more than half (51.5%) of MIS-C patients. The most frequent cases of pneumonia were registered among children in the age group of 5 to 10 years – 57.14%.

Based on the results of our research, 7 factors have been identified: levels of D-dimer, ferritin, procalcitonin, platelet count, CRP, prothrombin index in percentage, and albumin level, which are likely to significantly impact coronary

vessel involvement in children with MIS-C.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, the clinical and laboratory features of SARS-CoV-2 in a large cohort of children aged 1 to 18 years, residents of the Lviv region, have been analyzed. It has been established that factors determining the risk of severe COVID-19 in children, when acting together, include: diarrhea, fever, cough, low blood oxygen saturation levels, shortness of breath, specific IgM to SARS-CoV-2, elevated leukocyte count in peripheral blood, increased levels of CRP, and eight others: age, body temperature, cough, shortness of breath, levels of IgA and IgM to SARS-CoV-2, leukocyte and platelet counts, CRP level, determine the risk of pneumonia development.

For the first time, it has been found that in 41.82% of children with COVID-19, lung parenchyma was affected, although in most patients, this was not accompanied by signs of respiratory distress syndrome.

For the first time in Ukraine, the peculiarities of the humoral response in children have been determined based on the concentration of specific immunoglobulins to SARS-CoV-2 antigens – IgM, IgA, IgG, assessed dynamically over a period of 6 months from the onset of illness. In patients with severe COVID-19, the highest median value of IgM to SARS-CoV-2 – 4.42 was determined within 30 days from the onset of illness. The highest median value of IgG-S – 9.40 was detected within three months, gradually decreasing to 7.92 by six months from the onset of illness in patients with severe disease ($p < 0.05$).

Supplemented scientific data regarding hyperproduction of pro-inflammatory cytokines IL-6 and IL-10, whose concentration was elevated in the first week of illness both in COVID-19 and MIS-C associated with SARS-CoV-2. The production of anti-inflammatory IL-2, the concentration of which did not exceed the reference values in all examined patients, has been identified.

For the first time in Ukraine, the peculiarities of COVID-19-associated coagulopathy have been determined by analyzing coagulogram results and the

level of D-dimer, which is its main factor.

For the first time in the Western region of Ukraine, a high frequency of multisystem inflammatory syndrome development in children associated with COVID-19 has been established.

It has been studied that the combination of seven factors: levels of D-dimer, ferritin, procalcitonin, CRP, platelet count, percentage value of prothrombin index, and albumin content, interacting, determine the risk of coronary vessel involvement in children with MIS-C associated with SARS-CoV-2 ($p < 0.05$).

For practical application, logistic regression models have been developed to forecast the risk of severe COVID-19 progression, lung involvement in COVID-19, and coronary vessel impairment in MIS-C associated with SARS-CoV-2.

The importance of determining the levels of D-dimer, coagulogram parameters, and platelet count in children with COVID-19 and MIS-C associated with SARS-CoV-2 has been established to prevent the development and treat thromboembolic complications.

Keywords: COVID-19, Multisystem inflammatory syndrome, SARS-CoV-2, children, infection, IgM, IgA, IgG, cytokines, IL-6, IL-10, IL-2, acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, coagulation, logistic regression, prognosis.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Литвин ГО, Личковська ОЛ, Стасів МВ, Міщук ВР. Боротьба за життя дитини з COVID-19 тривалістю 68 днів. *Інфекційні хвороби* [Internet]. 2022 Apr 11;(4):58–63. Available from: https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/inf-patol/article/view/12840. (Особистий внесок: ідея публікації, збір матеріалу, аналіз результатів, написання висновків).

2. Stasiv M, Mishchuk V, Basa N, Lytvyn H. Successful use of ECMO in the treatment of acute respiratory distress syndrome associated with SARS-CoV-2 in two pediatric cases. *Germs* [Internet]. 2022 Jun 30;12(2):308–15. Available from: http://www.germs.ro/en/Articles/Successful-use-of-ECMO-in-the-treatment-of-acute-respiratory-distress-syndrome-associated-with-SARS-CoV-2-in-two-pediatric-cases-1929 ***WEB OF SCIENCE (Q4)*** (Особистий внесок: виконано огляд літератури, участь у зборі матеріалу та написані статті, написання висновків).

3. Г.О. Литвин, М.В. Стасів. Пандемія COVID-19 тривалістю у два роки: проблемні питання педіатрії та шляхи їх вирішення. *Інфекційні хвороби*. 2022;2:58–72. (Особистий внесок: ідея публікації, огляд літератури, узагальнення матеріалу, написання висновків).

4. Г.О. Литвин, Т.В. Покровська, І.В. Дибас М.В. Стасів. Особливості перебігу інфекційних хвороб у дітей, переміщених із зон бойових дій. І*нфекційні хвороби*. 2022;4:73–81. (Особистий внесок: ідея публікації, збір матеріалу, аналіз результатів, написання висновків).

5. I.Y. Avramenko, N.S. Kosmynina, M.V. Stasiv VRM. COVID-19 in Children: Multisystem Inflammatory Syndrome. *Ukr J Perinatol*

Pediatr. 2022;90(2):24–30. (Особистий внесок: виконано огляд літератури, участь у зборі матеріалу та написані статті, написання висновків).

6. Troyanovska O, Dorosh O, Lytvyn H, Tsymbalyuk I, Vorobel O, Stepanyuk O, Stasiv M, et al. Characteristics of COVID-19 in pediatric patients with hematological malignancies. Acta Haematol Pol [Internet]. 2022 Aug 31;53(4):273–6. Available from: https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/89514 ***SCOPUS (Q3)*** (Особистий внесок: виконано огляд літератури, участь у зборі матеріалу та написання статті та висновків).

7. Lytvyn H, Stasiv M, Basa N, Kulachkovska I, Cisarò F, Pellicano R. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection and severe abdominal syndrome: the Lviv "OHMATDYT" (Western Ukraine) experience. *Minerva Pediatr* [Internet]. 2022 Nov;74(5):600–8. Available from: https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R15Y9999N00A22050501 ***SCOPUS (Q2)*** (Особистий внесок: виконано огляд літератури, збір матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, написані статті та висновків).

8. Lytvyn HO, Stasiv MV., Mishchuk VR, Avramenko IY. COVID-19 challenge, in which a three-year-old girl won. *Wiadomości Lek* [Internet]. 2021 Oct;74(10):2530–4. Available from: https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202110130.pdf ***SCOPUS*** (Особистий внесок: аналіз літератури, збір матеріалу та написання статті, аналіз та узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до друку).

9. Литвин Г.О., Стасів М.В., Бурда О.Й. Клінічні «маски» дитячого мультисистемного запального синдрому, асоційованого з COVID-19. *Алергія у дитини*. 2020; (25-26): 30-31. (Особистий внесок: ідея публікації, збір матеріалу, огляд літератури).

10. Литвин, Г.О., Стасів М.В. (2021). Труднощі діагностики першого випадку мультисистемного запального синдрому асоційованого з SARS-CoV-2 у Львівській області (клінічний випадок). 2021 червень 29 - липень 2. *International biothreat reduction symposium abstract book* (с. 45). (Особистий внесок: аналіз літератури, збір матеріалу та написання тез, аналіз та узагальнення одержаних результатів, підготовка тез до друку та усна доповідь).

11. Литвин, Г.О., Стасів М.В., Покровська Т.В. (2021). Клініко-лабораторні особливості дитячого мультисистемного запального синдрому асоційованого з COVID-19. *I international science conference on multidisciplinary research Abstracts of I International Scientific and Practical Conference* Berlin, Germany January 19 – 21, 2021 (с. 504-507). (Особистий внесок: аналіз літератури, збір матеріалу та написання тез, аналіз та узагальнення одержаних результатів, підготовка тез до друку).

12. Стасів МВ. Кінетика IgM, IgA, IgG до SARS-CoV-2 у дітей з COVID-19 Львівської області в різні періоди інфекційного процесу залежно від тяжкості перебігу та віку. Acta Medica Leopoliensia. 2023;29((3-4)):41–57. (Особистий внесок: виконано огляд літератури, здійснено набір матеріалу, написані стаття дискусія та висновки, підготовлено статтю до друку).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	23
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1. COVID-19 У ДІТЕЙ: КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ІМУНОЛОГІЧНІ, БІОХІМІЧНІ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ COVID-19 У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	34
1.1. Еволюція коронавірусів: відкриття шляхів до розуміння генетичної динаміки	34
1.2. Епідеміологічні аспекти захворюваності на COVID-19 у дітей: висвітлення тенденцій та особливостей	37
1.3. Патогенетичні механізми розвитку захворювання	38
1.4. Клінічні особливості перебігу COVID-19 у дітей та критерії тяжкості	43
1.5. Мультисистемний запальний синдром, асоційований з SARS-CoV-2 у дітей, критерії діагностики	46
1.6. Діагностика COVID-19: сучасні методи та їхні переваги	48
1.6.1. Інструментальні методи діагностики	50
1.7. Лікування COVID-19 та асоційованих з ним ускладнень у дітей	51
1.8. Профілактика COVID-19 у дітей	54
Висновки	56
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	58
2.1. Загальна характеристика пацієнтів з COVID-19 та МЗС. Об’єм виконаних досліджень	58
2.2. Використані методи лабораторної діагностики COVID-19 та МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2	64
2.2.1. Молекулярно-біологічні методи дослідження	64

2.2.2. Імуноферментний аналіз для визначення концентрації IgM, IgA, IgG до SARS-CoV-2 у сироватці крові 65

2.2.3. Імуноферментний аналіз для визначення концентрації IL-2, IL-6, IL-10 у сироватці крові 67

2.2.4. Біохімічні методи дослідження крові 69

2.3. Інструментальні методи дослідження 70

2.4. Методи статистичного аналізу результатів 71

РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНО-БІОХІМІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ COVID-19 У ДІТЕЙ 73

3.1. Клінічні особливості COVID-19 у дітей з урахуванням тяжкості перебігу хвороби та віку 73

3.2. Динаміка показників загального аналізу крові у пацієнтів досліджуваної групи 79

3.3. Маркери запалення та їх динаміка у пацієнтів з COVID-19 залежно від тяжкості хвороби та віку 82

3.4. Визначення Д-димеру та феритину у пацієнтів з SARS-CoV-2 інфекцією 88

3.5. Кінетика IgM, IgA, IgG до SARS-CoV-2 у дітей з COVID-19 залежно від тяжкості перебігу хвороби та віку 89

3.6. Кореляційні взаємозв'язки показників крові відповідно віку та тяжкості перебігу хвороби 95

3.7. Прогноз тяжкого перебігу SARS-CoV-2 у дітей: логістична регресійна модель 101

3.8. Результати рентгенологічної діагностики 104

3.9. Модель логістичної регресії для прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей з COVID-19 106

Висновки до розділу 3 110

РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ЗАПАЛЬНОГО СИНДРОМУ, АСОЦІЙОВАНОГО З SARS-CoV-2 114

4.1. Синдроми МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 у дітей 114

4.2. Динаміка показників загального аналізу крові у пацієнтів з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 120

4.3. Характеристика маркерів запалення у пацієнтів з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 з урахуванням віку 123

4.4. Показники протеїнограми у пацієнтів з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 124

4.5. Результати досліджень показників Д-димеру та феритину у пацієнтів з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 126

4.6. Виявлення IgA, IgM, IgG до SARS-CoV-2 у сироватці крові дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 129

4.7. Результати рентгенологічної, сонографічної діагностики легень та серця 134

4.8. Персоніфікована ризик-орієнтована модель прогнозування ураження коронарних судин 136

Висновки до розділу 4 139

РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 142

ВИСНОВКИ 164

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 167

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 168

ДОДАТКИ 192

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

IQR – interquartile range (міжквартильний інтервал)

IVIG – Intravenous Immunoglobulin (Імуноглобуліни для внутрішньовенного введення)

COVID-19 – коронавірусна хвороба 2019

Ig A, M, IgG – імуноглобуліни класів A, M, G

IL-2 – інтерлейкін-2

IL-6 – інтерлейкін-6

IL-10 – інтерлейкін-10

HBoV – Human Bocavirus

HCoV – Human Coronavirus

HMpV – Human Coronavirus

HRV – Human Metapneumovirus

HECoV – Human Rinovirus Human Enteritidis Coronavirus

Me – median (медіана)

MERS-CoV – Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

NTD – N-кінцевий домен

SARS – Severe Acute Respiratory Syndrome

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

VOCs – variants of concern варіанти, що викликають занепокоєння

VOIs – variants of interest варіанти, які викликають інтерес

RBD – рецептор-зв'язувальний домен

АПФ 2 – ангіотензинперетворюючий фермент

ВДШ – верхні дихальні шляхи

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВТУ – венозні тромботичні ускладнення

ГРДС – Гострий респіраторний дистрес синдром

ГФС – Гемофагоцитарний синдром

ІП – індекс позитивності

КТ – комп’ютерна томографія

МЗС – Мультисистемний запальний синдром

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

НМГ – низькомолекулярний гепарин

НФГ – нефракціонований гепарин

ПІ – протромбіновий індекс

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

УЗД –ультразвукове дослідження

ЦНС – центраальна нервоова систеема

ЧД – частота дихання

ЧСС – частота серцевих скорочень

ВСТУП

Актуальність теми. Коронавірусна інфекція спричинена SARS-CoV-2 характеризується ураженням дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, гарячкою, аносмією, агевзією та кон'юнктивітом [1].

11 березня коронавірусна інфекція стала міжконтинентальною проблемою – розвинулася пандемія [2].

У дітей спектр клінічних проявів COVID-19 є різноманітним, від безсимптомного [3] до критично тяжкого захворювання [4]. Серед обстежених дітей з SARS-CoV-2 відзначають: безсимптомний, легкий, середньо-тяжкий, тяжкий та критично-тяжкий перебіг хвороби, що становить 29,5 %, 56,4 %, 12,9 %, 1,2 % і 0 %, відповідно [5].

Важливо відзначити, що в різні епідемічні періоди від 3,5 % до 7 % дітей потребували госпіталізації [6], у відділення інтенсивної терапії – 0,8 %, смертність серед них становила близько 0,1 % [7].

Серед дітей і підлітків найбільший відсоток госпіталізацій (4,6 %) був у пацієнтів віком до чотирьох років [8]. SARS-CoV-2 може призвести до тяжких ускладнень включаючи пневмонію, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) та розвиток мультисистемного запального синдрому (МЗС), незалежно від тяжкості перебігу хвороби [9]. Згідно з даними літератури, частота виявлення МЗС у дітей становить від 5 до 8 випадків на 1 000 000 населення, а рівень смертності не перевищує 1% [10] [11]. Більшість дітей, в яких розвивається МЗС, раніше були здоровими, проте ожиріння є найчастішою супутньою патологією [12].

Попри швидке вивчення геному вірусу, у 2020 році стало відомо про здатність вірусу до мутації та виникнення нових варіантів вірусу [13].

Від початку пандемії до березня 2024 року, світові статистичні дані вказують на 703 872 937 випадків зараження COVID-19 та 7 003 575

смертей. В Україні зафіксовано 5 557 995 випадків інфікування SARS-CoV-2, з них 112 418 закінчилися летально. У дітей діагностовано 1,5 мільйона випадків COVID-19 [14].

За період пандемії COVID-19 на Львівщині виявлено 334 136 хворих, з них 6 931 летальних випадків [15].

Згідно з даними МОЗ України за 2023 рік, діти становили близько 20 % всіх випадків COVID-19 [15].

Попри втрачений статус пандемії, SARS-CoV-2 продовжує широко впливати на здоров'я, соціальне благополуччя та має негативний економічний вплив, зазнаючи мутацій залишається актуальною проблемою, яка потребує подальшого вивчення [16].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі дитячих інфекційних хвороб ЛНМУ імені Данила Галицького і є фрагментом двох комплексних тем: «Клініко-патогенетичні та епідеміологічні особливості гострих інфекційних хвороб у дітей, оптимізація діагностики та лікування» (номер державної реєстрації 0119U002101; роки виконання 2019-2023) і «Особливості клінічного перебігу інфекційних хвороб у дітей, сучасні методи їх діагностики і лікування в різні періоди епідемічного процесу SARS-CoV-2» (0124U000805; дата реєстрації: 24.01.2024).

Мета дослідження. Удосконалити діагностику та прогнозування різних варіантів перебігу COVID-19 та МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 у дітей.

Завдання дослідження:

1. Встановити частоту клінічних ознак COVID-19 та МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 у госпіталізованих дітей з урахуванням їх віку та тяжкості перебігу хвороби.

2. Дослідити гематологічні, біохімічні показники та маркери запалення крові у дітей з COVID-19 та МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 з урахуванням віку та тяжкості перебігу хвороби.

3. Проаналізувати результати досліджень Д-димеру, як одного з основних факторів COVID-19-асоційованої коагулопатії у пацієнтів досліджуваних груп з урахуванням віку та тяжкості перебігу хвороби.

4. Вивчити динаміку показників гуморального імунітету у дітей з COVID-19 та МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 з урахуванням віку та тяжкості перебігу хвороби.

5. Проаналізувати результати насичення крові киснем, рентгенографії органів грудної клітки, ультразвукового дослідження серця, легень та органів черевної порожнини у дітей з COVID-19 та МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 з урахуванням віку та тяжкості перебігу хвороби.

6. Охарактеризувати прогностичні фактори ризику розвитку тяжкого перебігу SARS-CoV-2, пневмонії при COVID-19 та ураження коронарних судин у дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2.

Об'єкт дослідження: пацієнти з середньо-тяжким та тяжким перебігом COVID-19 та пацієнти з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2.

Предмет дослідження: клінічні особливості COVID-19 та МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 у дітей; показники IL-6, IL-2, IL-10, прокальцитоніну, СРП, тропоніну І, Д-димеру, феритину, коагулограми та протеїнограми; кінетику IgM, IgA та IgG до SARS-CoV-2 у сироватці крові; рентгенологічні та сонографічні критерії ураження легень та серця у пацієнтів досліджуваної групи.

Методи дослідження: загальноклінічні (опитування, огляд, об'єктивне обстеження, загальний аналіз крові), біохімічні (СРП, прокальцитонін, тропонін І, Д-димер, феритин, коагулограма, протеїнограма), серологічні (ІФА визначення специфічних IgM, IgA, IgG-N та IgG-S до SARS-CoV-2, IL-2, IL-6, IL-10), молекулярно-біологічні (РНК SARS-CoV-2), інструментальні

(пульсоксиметрія, рентгенографія огранів грудної клітки, ультразвукове дослідження легень, серця та органів черевної порожнини – УЗД), статистичні (методи параметричної та непараметричної статистики з обчисленням критеріїв Шапіро-Уілка, U-критерій Манна-Уітні, ксі-квадрат Пірсона, Спірмена, Фішера, статистичні обрахунки проводилися із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.4.1106. Метод логістичної регресії з покроковим включенням достовірних ознак за методом Вальда, розрахунки проводились із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4).

Наукова новизна отриманих результатів. У результаті проведеного дослідження вперше проаналізовано клініко-лабораторні особливості SARS-CoV-2 у великій когорті дітей віком від 1 до 18 років, мешканців Львівської області. Встановлено, що факторами, які при поєднаній дії визначають ризик тяжкого перебігу COVID-19 у дітей є: лихоманка, кашель, задишка, діарея, підвищена кількість лейкоцитів у периферичній крові, підвищення рівнів СРП, специфічних IgM до SARS-CoV-2, низькі показники сатурації крові та вісім інших: вік, температура тіла, кашель, задишка, рівень IgA та IgM до SARS-CoV-2, кількість лейкоцитів та тромбоцитів, рівень СРП, визначають загрозу розвитку пневмонії.

Вперше встановлено, що у 41,82% дітей з COVID-19 уражалась паренхіма легеневої тканини, однак у більшості пацієнтів це не супроводжувалося ознаками респіраторного дистресу.

Вперше в Україні визначено особливості гуморальної відповіді у дітей за концентрацією у крові специфічних імуноглобулінів до антигенів SARS-CoV-2 – IgM, IgA, IgG, визначених у динаміці впродовж 6 місяців від початку захворювання. У пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 найвище серединне, значення IgM до SARS-CoV-2 – 4,42 визначалося до 30 дня від початку захворювання. Найвище серединне значенням IgG-S – 9,40

виявлено в періоді до трьох місяців, поступово знижуючись до 7,92 до шести місяців від початку захворювання у пацієнтів з тяжким перебігом хвороби ($p < 0,05$).

Доповнено наукові дані щодо гіперпродукції прозапальних цитокінів IL-6 та IL-10, концентрація яких була підвищена на першому тижні захворювання як при COVID-19, так і при МЗС, асоційованому з SARS-CoV-2. Продукція протизапального IL-2, концентрація якого не перевищувала референтні значення у всіх досліджуваних пацієнтів.

Вперше в Україні визначено особливості COVID-19-асоційованої коагулопатії шляхом аналізу результатів коагулограми та рівня Д-димеру, який є її основним фактором.

Вперше у західному регіоні України встановлено високу частоту розвитку у дітей мультисистемного запального синдрому, пов'язаного з COVID-19.

Вивчено, що поєднання семи факторів: рівні Д-димеру, феритину, прокальцитоніну, СРП, кількості тромбоцитів, відсоткового значення протромбінового індексу та вмісту альбуміну, які взаємодіючи визначають загрозу ураження коронарних судин у дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 ($p < 0,05$).

Практичне значення отриманих результатів. У дітей з SARS-CoV-2 з метою прогнозування вірогідності тяжкого перебігу COVID-19 слід враховувати такі фактори, як діарея, лихоманка, кашель, показники сатурації крові, задишку, рівень IgM до SARS-CoV-2, кількість лейкоцитів у периферичній крові та рівень СРП використавши формулу, ($p < 0,05$).

$$C = 0,053*X1 + 0,087*X2 - 0,137*X3 - 0,201*X4 + 0,858*X5 + 0,003*X6 + + 0,044*X7 + 0,011*X8 + 17,282$$

У дітей від 10 до 18 років біль у животі та діарея є предикторами тяжкого перебігу COVID-19 у цій віковій групі.

З метою прогнозування ризику розвитку SARS-CoV-2 асоційованої пневмонії, необхідно врахувати дев'ять ознак: вік, температуру тіла, кашель, задишку, рівні IgA та IgM до SARS-CoV-2, кількість лейкоцитів та тромбоцитів, а також рівень СРП. Використання відповідної формули дозволить здійснити ефективний прогноз та вчасно прийняти необхідні заходи для запобігання ускладнень ($p < 0,05$).

$$C = 0,070*X1 + 0,021*X2 + 1,273*X3 + 2,286*X4 + 1,368*X5 +$$
$$+ 0,286*X6 - 0,130*X7 - 0,0027*X8 + 0,018*X9 -1,426$$

На основі запропонованої формули для розрахунку ризику розвитку ураження коронарних судин у пацієнтів з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2, слід акцентувати увагу на семи основних факторах: рівнях Д-димеру, феритину, прокальцитоніну, кількості тромбоцитів, рівні СРП, відсотковому значенні протромбінового індексу та вмісту альбуміну. Урахування цих показників дозволить вчасно виявити пацієнтів з підвищеним ризиком ураження коронарних судин та призначити відповідне лікування ($p < 0,05$).

$$C = 0,0008*X1 + 0,0001*X2 + 0,0011*X3 – 0,0145*X4 + 0,0061*X5 +$$
$$+ 0,3391*X6 – 0,2411*X7 – 22,4705$$

Доведена важливість визначення рівня Д-димеру, показників коагулограми та кількості тромбоцитів у дітей з COVID-19 та МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 з метою запобігання розвитку та лікування тромбоемболічних ускладнень.

Результати роботи впроваджені у клінічну практику КНП ЛОР Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», КНП ЛОР «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня», КНП «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня».

Теоретичні концепції і практичні рекомендації впроваджені у навчальний процес на кафедрі дитячих інфекційних хвороб ЛНМУ імені

Данила Галицького, кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними захворюваннями Тернопільського національного медичного університету І.Я.Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою визначено актуальність дослідження, виконано пошук та аналіз джерел літератури. Обстежено та проліковано 143 пацієнти віком від 1 до 18 років (110 дітей з COVID-19 та ЗЗ – з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2). Були сформовані групи відповідно до мети і завдань наукового дослідження. Проведено статистичне опрацювання отриманих даних, аналіз та узагальнення результатів, а також написано всі розділи дисертації, підготовлено до друку наукові публікації. Спільно із науковим керівником сформульовано мету, завдання роботи, висновки і практичні рекомендації.

У наукових працях, за темою дисертації у співавторстві, роль авторки визначається як провідна, включаючи збір матеріалу, формування баз даних, статистичну обробку, аналіз отриманих результатів та їх інтерпретацію, а також підготовку до друку.

Загальноклінічні та біохімічні дослідження проведені на базі КНП ЛОР Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ» та КНП ЛОР «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня» у лабораторіях: «Науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни» Львівського національного медичного університеті імені Данила Галицького (завідувач лабораторії – Кузьмінов Б.П.); Державна установа «Львівський обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України» (директор Іванченко Н.О.) та «ЕСКУЛАБ».

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні положення та практичні результати дисертаційної роботи були представлені та обговорені на: науково-практичній конференції Міжнародні різдвяні читання «Виклики сьогодення: COVID 19 та імунокомпрометовані пацієнти» (Львів, 2020 р.,

усна доповідь); міжнародному симпозіумі зі зменшення біологічної загрози (Київ, 2021) (усна доповідь та публікація); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання у дітей. Сучасні погляд на діагностику, лікування та профілактику» (Київ, 2021 р., усна доповідь); I Міжнародній науковій конференції з міждисциплінарних досліджень (Берлін, Німеччина, 2021); (доповідь та публікація); X з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (Суми, 2021 р., усна доповідь); 5-му Міжнародному українсько-литовсько-польсько-грузинському педіатричному Конгресі «Здоров'я дитини» (Львів, 2021 р., усна доповідь); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в жаркий період часу: клініка, діагностика, лікування» (Київ, 2022 р., усна доповідь); IV Congress of the Ukrainian Academy of Pediatric Specialties PRIME Pediatrics 2022 (2022, Ukraine, усна доповідь); симпозіумі всеукраїнської асоціації дитячої імунології «Хвороба Кавасакі в епоху пандемії COVID-19» (Львів, 2022 р., усна доповідь); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Гострі, хронічні та мікст-інфекції під час війни та надзвичайних ситуацій: сучасні клінічні прояви, діагностика, лікування» (Львів, 2022 р., усна доповідь); 6-му міжнародному педіатричному Конгресі «Здоров'я дитини» (Львів, 2022 р., усна доповідь); науково-практичні конференції «Сучасні інфекційні захворювання. Виклики сьогодення» (Київ, 2023 р., усна доповідь); медичному форумі «Постковідні серцево-судинні ускладнення у дітей» (Київ 2024 р., усна доповідь).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових праць, серед яких 9 статей: 4 – входять у наукометричні бази даних і цитуються у *Scopus* та *Web of science* (одна стаття індексується *Q2*, одна – *Q3* та одна – *Q4*); 5 статтей – у наукових фахових виданнях, рекомендованих

МОН України (1 – у моноавторстві); 1 стаття у профільному журналі; 2 тези доповідей були представлені у матеріалах симпозіумів і науково-практичних конференцій.

Структура й обсяг дисертації. Дисертація викладена на 200 сторінках і складається з анотації, вступу, 5 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що вмішує 206 найменування (латиницею – 198) та додатків. Робота містить 13 рисунків та 19 таблиць. Список використаних джерел і додатки викладено на 32 сторінках.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
ПАНДЕМІЯ COVID-19: ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ПЕДІАТРІЇ ТА ШЛЯХИ ЇХ ВИРІШЕННЯ.
(огляд літератури)

1.1 Еволюція коронавірусів: відкриття шляхів до розуміння генетичної динаміки

Наприкінці 30-х років 20 століття коронавіруси були встановлені як етіологічні чинники інфекцій респіраторного тракту у людей. Вперше вони виділені зі змивів з носової порожнини та описані англійськими вірусологами Д. Тайрелом та М. Біноєм у 1965 році [17]. У 1968 році визнано нову родину — Coronaviridae.

У 2003 році, після виникнення тяжкого гострого респіраторного синдрому (Severe acute respiratory syndrome coronavirus - SARS) [18], який поширився з Азії по всьому світу, ВООЗ повідомила про ідентифікацію збудника. Надалі він отримав назву SARS коронавірус (SARS-CoV). Спалах атипової пневмонії тривав від листопада 2002 до липня 2003 року [19]. Наукові дослідження підтвердили, що цей вірус зумів подолати міжвидовий бар'єр, переходячи від циветових котів на людину [20]. З початку 2004 року у світі не було зафіксовано жодного випадку захворювання на SARS-CoV [21].

Найпоширеніші коронавіруси у людини, такі як 229E, NL63, OC43 і HKU1, зазвичай викликають легкі або помірні захворювання верхніх дихальних шляхів [22]. Вчені активно досліджують структуру та властивості коронавірусів після кожного нового спалаху атипової пневмонії.

В кінці 2004 року був відкритий четвертий коронавірус у людини, відомий як коронавірус New Haven (NL63 або NL) [22]. Дослідники з

університету Гонконга виявили інший коронавірус у 2005 році, який отримав назву коронавірус людини – HKU1 [23].

У вересні 2012 року був ідентифікований шостий штам коронавірусу у людини в Саудівській Аравії, що отримав назву "коронавірус людини Близького Сходу" (MERS-CoV). Цей вірус може передаватися від людини до людини, спричиняючи тяжкі ураження нижніх дихальних шляхів, зі смертністю від 20 % [24] до 43 % [25], [26]. MERS-CoV поширився на 27 країн [27].

Наприкінці 2019 року на території міста Ухань в провінції Хубей, Китай, виник спалах нової коронавірусної хвороби, що отримала назву COVID-19. Цей патоген швидко розповсюджувався, а кількість випадків захворювання в інших країнах світу стрімко зростала [2020]. Китайські науковці визначили й виокремили новий коронавірус — 2019 nCoV, який на 70 % генетично співпадав з вірусом SARS-CoV, викликаючи тяжку форму ГРДС. Зазначений вірус став загрозою на світовому рівні.

30 січня ВООЗ оголосила про міжнародну надзвичайну ситуацію у зв'язку з коронавірусом, на початку березня 2020 року розвинулася пандемія [28].

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), також відома як гострий респіраторний синдром викликаний коронавірусом 2 типу (SARS-CoV-2), є вірусним антропонозним захворюванням з групи гострих респіраторних вірусних інфекцій, яке характеризується ураженням дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, гарячковим синдромом, аносмією, агевзією, кон’юнктивітом.

SARS-CoV-2 належить до родини Coronaviridae, роду Betacoronavirus, підроду Sarbecovirus (лінія B) [29]. SARS-CoV-2 має певну мінливість форми — від круглої до овальної. Діаметр віріону SARS-CoV-2 становить 50–200 нм. Геном SARS-CoV-2 - це одноланцюгові РНК (+) віруси, навколо нуклеокапсиду яких знаходиться білкова мембрана із зовнішньою

оболонкою, що містить ліпіди. На поверхні віріону містяться шипоподібні відростки довжиною 20 нм — пепломери, які мають форму булави, що розширюється на дистальному кінці [1], [30], [31].

РНК кодує 4 основних структурних білки вірусу: S-білок – глікопротеїн, який формує шипи на поверхні вірусних часток; M-білок – мембранний; N-білок – нуклеокапсидний; E-білок – оболонковий. Білки N та S є основними імуногенними білками CoV [32]–[34]. Білки N та S є основними імуногенними компонентами коронавірусу [32]–[35].

SARS-CoV-2 включає неструктурні білки – Nsp1-16, які відіграють важливу роль у життєдіяльності вірусу: Nsp1 сприяє обробці та реплікації вірусної РНК, Nsp2 регулює сигнальний шлях виживання клітини-господаря, Nsp3 розщеплює трансльований білок; Nsp5, Nsp6, Nsp12 та Nsp13 приймають участь у реплікації поліпротеїнів; Nsp7, Nsp8, Nsp9 поліпшують розташування Nsp12 та беруть участь у кеп-метилюванні мРНК вірусу, що є важливим механізмом для ухилення від імунного контролю та сприяє ефективній експресії генетичної інформації в клітині-господарі. Nsp11 і Nsp12, що містить РНК-залежну РНК-полімеразу (RdRp) є компонентами реплікації та транскрипції вірусу, а Nsp13 приймає участь у транскрипції РНК і реплікації вірусу [2].

Як вказують генетичні дані [36], збудник COVID-19 взаємодіє з рецептором ангіотензин-перетворюючого ферменту 2 в людини (АПФ2) [35]. SARS-CoV-2 використовує той самий рецептор клітинного входу – АПФ2, що і SARS-CoV. Відмінністю є здатність SARS-CoV-2 до більш щільної взаємодії з протеїном АПФ2, що забезпечує ефективніше проникнення в клітину-мішень [37].

Попри швидке вивчення геному вірусу, 28 квітня 2020 року стало відомо про здатність вірусу до мутації. Протягом пандемії SARS-CoV-2 еволюціонував, визначаючись синонімічною мутацією T8782C та несинонімічною мутацією C28144T [13]. Адаптивні мутації в геномі,

можуть впливати на патогенний потенціал SARS-CoV-2. Навіть невеликі зміни в амінокислотному складі можуть значно підвищити здатність вірусу уникати імунної системи. Під час еволюції SARS-CoV-2, адаптуючись до нових хазяїнів через мутації, виникають нові варіанти вірусу.

В кінці 2020 року виявлено Alpha -варіант (B.1.1.7) з 23 мутаціями у геномі, зокрема в спайковому білку (S) [38], [39] [2]. Beta (B.1.351), з'явився у жовтні 2020 року [40]. Цей варіант має 9 мутацій у білку S, включаючи K417N, E484K і N501Y у рецептор-зв’язувальному домені (RBD), що сприяє проникненню вірусу у клітини господаря. Gamma (P.1), виявлений в Бразилії, має 17 мутацій, включаючи E484K, K417N і L184 у RBD білка S, і відомий своєю високою контагіозністю. Delta (B.1.617.2), характеризується 10 мутаціями, включаючи L452R та T19R у білку S, і привів до другої смертельної хвилі COVID-19 в багатьох країнах [41]. Omicron (B.1.1.529), з понад 18 621 мутаціями і в 2022 році став основною причиною COVID-19 у світі, з підваріантами BA.1, BA.2, BA.3, BA.4. і BA.5, серед яких підваріант XBB.1.5, відомий як "Kraken", має мутацію S486P, підвищуючи інфекційність вірусу. XE, рекомбінант BA.1 і BA.2 Omicron, з трьома мутаціями, спільно з підваріантами XD та XF, які мають генетичний матеріал Delta AY.4 і Omicron BA.1 [2].

Варіанти SARS-CoV-2, Epsilon (B.1.427 і B.1.429), Zeta (P.2), Eta (B.1.525), Iota (B.1.526), Theta (P.3), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37) та Mu (B.1.621), кожен з них має різні характеристики та мутації, що можуть впливати на ступінь загрози [2].

1.2 Епідеміологічні аспекти захворюваності на COVID-19 у дітей: висвітлення тенденцій та особливостей

Хвороба передається від людини до людини, включаючи безсимптомних та тих, хто має легкі клінічні ознаки, через краплі слини або

безпосередній контакт [42]. Основний механізм передачі – повітряно-краплинний через аерозолі, а також можливий і фекально-оральний. Передача вірусу здійснюється на відстані 1-2 м та при тривалому тісному контакті. Описаний і контактно-побутовий шлях передачі SARS-CoV-2 через контаміновані предмети побуту. Водночас дискутується аліментарний механізм передачі [43].

Вірус чутливий до ультрафіолетового випромінювання та нагрівання, інактивується при температурі 56 °С впродовж 30 хвилин, а на поверхні з неіржавної сталі, при температурі повітря 54,5°С, відбувається інактивація 90 % збудника приблизно за 36 хвилин. Важливо відзначити, що вірус може зберігати свою життєздатність при низьких температурах, включаючи значення нижче 0°С, і для його руйнування використовуються ліпідні розчинники, такі як 75 % етанол, хлорвмісний дезінфікуючий засіб, пероксиоцтова кислота та хлороформ, за винятком хлоргексидину [44].

1.3 Патогенетичні механізми розвитку захворювання

Воротами входження інфекції при COVID-19 є дихальні шляхи, кон’юктива, рідше шлунково-кишковий тракт. Для інфікування клітин вірус використовує рецептор ACE2 [45] та TMPRSS2 — мембрано-зв’язуючу серинову протеазу [43]. Остання, разом із фурином, активує протеїн S SARS-CoV-2 шляхом розриву кількох пептидних зв’язків між S1 та S2 доменами. S білок — це тримерний злитий білок класу I, що складається з двох функціональних субодиниць, відповідальних за зв’язування з рецептором (субодиниця S1) і злиття мембрани (субодиниця S2). Наступає приєднання вірусу до плазматичної мембрани клітини-мішені, в подальшому протеїн N та вірусна РНК потрапляють у цитоплазму клітини-мішені, де вірус реплікується [43].

Wrapp D et al після детально вивчення 3-D моделі SARS-CoV-2,

встановив що протеїн S є головним чинником у процесі інфікування вірусом клітин людини. Він відповідає за взаємодію з рецептором на поверхні клітини-хазяїна та за входження вірусу в клітину-мішень. Білок S є гомотримером, тобто утворюється трьома однаковими субодиницями, а кожна субодиниця має два домени — S1 і S2. Зовнішній ектодомен, який утворюється зовнішньою частиною субодиниці з N-кінця, включає в себе RBD в кожному S1-домені. Ці RBD здійснюють взаємодію з мембранним протеїном клітини — ангіотензин-перетворюючим ферментом 2 (АПФ2) [46]. Кожен S тример має три рецептор-зв'язувальні домени SARS-CoV-2, що відрізняє його від SARS-CoV і підтримує більш щільну взаємодію з протеїном АПФ2. Цей процес відображає першу фазу патогенезу, яка в більшості випадків призводить до зупинки розвитку інфекції та характеризується легким перебігом захворювання [36], [47].

Cantuti-Castelvetri et al повідомляє про те, що окрім відомого рецептора АПФ2 [48], є інший клітинний рецептор – нейтропілін-1 (NRP1) [49]. Цей рецептор значно підвищує інфекційність SARS-CoV-2 та може пояснити його тропізм до різних органів та систем, роблячи нетиповий перебіг COVID-19. NRP1 взаємодіє з ендотеліальним фактором росту та відіграє важливу роль у процесах ангіогенезу та васкуляризації. Його значна присутність у респіраторному і ольфакторному епітелії та ендотеліальних клітинах підтверджується патоморфологічним аналізом, де виявлено велику кількість вірусу в NRP1 ендотеліальних клітинах капілярів та середнього розміру кровоносних судинах нюхових цибулин. Експериментально підтверджено роль NRP1 рецептора в потраплянні вірусу SARS-CoV-2 в ЦНС [49].

Одною з основних ланок патогенезу є рецептор ангіотензин-перетворюючого ферменту II, який SARS-CoV-2 використовує для потрапляння в клітини-мішені. ACE2 рецептори вірусу сконцентровані в невеликій популяції альвеолярних клітинах типу II (AT2), основною

функцією яких є синтез сурфактанту. Швидка реплікація вірусу в легенях може спричинити апоптоз клітин (5), одночасне зниження експресії ACE2 може змінити ренін-ангіотензинову систему з підвищенням ангіотензину-2, що збільшує запалення та проникність судин, викликаючи набряк легень. В легенях SARS –CoV-2 уражає переважно пневмоцити та макрофаги, активуючи їх. Синдром активації макрофагів залежить від стану імунної відповіді пацієнта і полягає в цитолітичній активності лімфоцитів. Клінічні ознаки гемофагоцитарного синдрому (ГФС) характерні для гіперзапальних синдромів, який виникає в результаті ініціювання тригерів неконтрольованого запалення або синдрому бурі цитокінів **(**IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, GCSF, IP 10, MCP-1, MIP-1, і TNF-α) [50]; недостатність легеневого сурфактанту є найбільш важливими ланками у розвитку ГРДС, пневмонії, легеневої недостатності, що в подальшому може призвести до фіброзу легень [51], [52].

Уражається система мононуклеарних фагоцитів, розвивається лімфопенія та пригнічується синтез інтерферону. Водночас зменшується частка Т-клітин (Т- клітин-хелперів і Т-клітин пам’яті), а рівень наївних Т-клітин-хелперів підвищується, що спостерігається при тяжкому захворюванні [53]–[58].

Як правило, вірусне навантаження SARS-CoV-2 підвищується протягом першого тижня клінічної картини, а потім поступово знижується [59]. Однак у деяких пацієнтів спостерігається погіршення стану, яке супроводжується зниженням вірусного навантаження та погіршенням параметрів запалення [53]. Дослідження підтверджують, що на 7–10 день виникнення клінічних ознак спостерігається підвищення рівня IgG та IgM до SARS-CoV-2, а також прогресуюче зниження вірусного навантаження [60]. Збереження високого вірусного навантаження та гіперзапальної відповіді при тяжкому ураженні легень та поліорганної дисфункції пояснюють поєднанням вірус-опосередкованих цитопатичних ефектів та

імунологічно опосередкованого ушкодження [61].

Механізми менш тяжкого ураження дихальних шляхів у дітей, порівняно з дорослими, можуть бути пояснені функцією вродженого імунітету з переважанням природних клітин-кілерів та наявністю більшої кількості В- і Т-лімфоцитів, що враховується у дітей, запобігаючи надмірній запальній відповіді та забезпечуючи менш тяжкий перебіг захворювання [62]–[64], особливо при пневмонії [65], [66]. Додатково, слід враховувати, що конкурентний ефект здорової мікробіоти дихальних шляхів може обмежувати колонізацію та ріст вірусу, впливаючи на виникнення або тяжкість інфекційного процесу [67]. Дисфункція ендотелію та хронічне запалення, що супроводжуються гіперкоагуляцією, підвищенням рівня фібриногену, зниженням процесів фібринолізу й антикоагуляції, більш виражені у дорослих [68]. На судинному рівні ендотеліальна функція та коагуляція краще збережені у дітей, що зменшує можливість судинних змін або легеневих тромботичних явищ [69].

Частий розвиток тромбоемболічних ускладнень призводить до викиду брадикініну, який спричинює вихід рідини у навколосудинний простір, викликаючи набряк [70]. Брадикінін також збільшує проникність гематоенцефалічного бар’єру, що може призводити до енцефалопатій та психотичних розладів [71].

Тромботичний розлад згортання частіше зустрічається у важких випадках. Д-димер є одним з важливих маркерів згортання крові і має більшу діагностичну цінність для встановлення її ступеня тяжкості, а тромбоцитопенія більш виражена при септичному шоці. Кровотеча не є частим ускладненням COVID-19 у порівнянні зі значною частотою тромботичних явищ, тому широко рекомендується стандартна антикоагулянтна терапія [72].

Рецептори АПФ2 експресуються не лише в дихальному епітелії, а також у верхніх відділах стравоходу, ентероцитах клубової кишки, клітинах

міокарда, проксимальних трубчастих клітинах нирки та уротеліальних клітинах сечового міхура [45]. Ушкодження ентероцитів кишки призводить до надмірної секреції рідини та розвитку діарейного синдрому [73]. Розподіл експресії рецептора АПФ2 в цих клітинних популяціях відповідає ураженим органам-мішеням та клінічній картині інфекції COVID-19 [74].

У дітей з SARS-CoV-2 можуть спостерігається розлад коагуляції, підвищення рівня Д-димеру та зростання рівня венозної тромбоемболії [75]. Цей процес частково зумовлений системним розладом, пов'язаним із відкладанням IgA та компонентів системи комплементу у дрібних кровоносних судинах. Рецептори вірусу SARS-CoV-2, такі як ACE2, NRP1 та ендотеліальний фактор росту, які відіграють важливу роль у васкуляризації, також сприяють цьому процесу [76].

Розуміння гуморальної імунної відповіді на інфекцію SARS-CoV-2 відіграватиме вирішальну роль у розробці вакцин і терапевтичних стратегій основі антитіл. Дослідження антитіл у реконвалесцентів розкрило системні реакції антитіл та секреторного IgA. У той час, як оцінка нейтралізації та ефекторних функцій, опосередкованих антитілами, виявила поліфункціональні реакції антитіл у сироватці, носоглоткові секреторні імуноглобуліни відіграють роль у знешкодженні вірусу. Нейтралізація сироватки та ефекторні функції корелювали з величиною системної відповіді IgG, специфічної для SARS-CoV-2, тоді як нейтралізація слизової оболонки була пов’язана з назальним SARS-CoV-2-специфічним IgA. Асоціації між реакцією назального IgA, нейтралізацією вірусу на слизовій оболонці та менш важким захворюванням свідчать про важливість оцінки імунітету слизової оболонки у більших природних когортах інфекцій. Подальша характеристика відповідей антитіл може визначити їх здатність сприяти захисту від інфекції або зниженню ризику госпіталізації, інформуючи про стратегії оцінки охорони здоров’я та зусилля з розробки вакцини [77]. У ранній гуморальній відповіді на SARS-CoV-2, антитіла IgA

відіграють ключову роль, сприяючи нейтралізації вірусу. Відсутність анти-SARS-CoV-2 IgA та секреторного IgA (sIgA) може бути причиною тяжкого перебігу COVID-19, неефективної вакцинації та тривалого виділення вірусу у пацієнтів із первинним дефіцитом антитіл, включаючи селективний дефіцит IgA [78].

1.4 Клінічні особливості перебігу COVID-19 у дітей та критерії тяжкості

Відомо, що вірус уражає всі вікові групи [79], [80]. Важкість перебігу COVID-19 та летальність безпосередньо корелюють із зростанням віку хворих та кількістю супутніх захворювань [81]. Прояви COVID-19 у дітей за клінічними характеристиками схожий на ГРВІ [82].

Інкубаційний період згідно з Lauer et al., може коливатися від 3 до 14 днів [83], з середньою тривалістю – 5,7 днів [84].

Клінічний спектр дитячого COVID-19 дуже широкий, від безсимптомного [3] до критично важкого захворювання [4]. Серед обстежених дітей з SARS-CoV-2, відзначаються безсимптомний, легкий, середньо-тяжкий, тяжкий та критично-тяжкий перебігу COVID-19, що складають 29,5 %, 56,4 %, 12,9 %, 1,2 % і 0 %, відповідно [5]. За результатами досліджень, більшість випадків виявляються легкими або середньо-тяжкими формами, а критичні випадки вкрай рідко спостерігаються [82].

Найпоширенішими ознаками та симптомами у дітей та підлітків є лихоманка, кашель, біль голови, біль у горлі, міалгія, задишка, нудота, біль у животі, блювота та діарея [85]–[87]. Інші клінічні ознаки пов’язані з ураженням очей, шкіри, нирок, нервової системи у вигляді аносмії, агевзії, менінгітів, зустрічаються рідше у дітей з COVID-19 або у деяких випадках гірше діагностуються через особливості дитячого віку [85]–[88].

Причинами госпіталізації у дітей були інтоксикаційний, диспепсичний

та респіраторний синдроми. У 65 % дітей спостерігали загальні симптоми, які є характерними для гострої респіраторної вірусної інфекції; у понад 50% пацієнтів була фебрильна гарячка, у 38 % – кашель, у 21 % – діарея [89]. Це свідчить про необхідність уважного моніторингу та ефективного контролю за проявами захворювання у дітей, які інфіковані вірусом SARS-CoV-2.

Зазначено, що діти відіграють важливу роль в епідеміологічному процесі, особливо враховуючи невиразність клінічної картини, що може ускладнити вчасну діагностику COVID-19 та збільшити захворюваність в суспільстві [89].

У 2020 році Carlotti APCP та його колеги вперше представили критерії тяжкості перебігу COVID-19 у дітей. Критерії тяжкості базувались на наявності конкретних симптомів. Асимптоматична форма характеризувалася відсутністю клінічних проявів та ознак ураження легень на рентгенограмі при позитивному ПЛР на SARS-CoV-2. При легкій формі спостерігаються лихоманка / її відсутність, втома, міалгія, кашель, біль у горлі, нежить і чхання, ураження з боку легень відсутні; іноді нудота, блювання, біль у животі та діарею. Середньо-тяжка форма включає такі симптоми як гарячка, кашель та ознаки пневмонії але без дистресу, діарея без ознак зневоднення або за відсутності клінічних ознак хвороби з пневмонією. Тяжка форма характеризувалася респіраторним синдромом (SpO2 < 94 %) та розладами ШКТ, а критично-тяжка форма супроводжувалася стрімким погіршення стану з ураженням дихальної системи з розвитком ГРДС, шоком, енцефалопатією, ураженням міокарда, серцевою недостатністю, коагулопатією, гострим ураження нирок та поліорганною дисфункцією [90].

За даними статистики у США станом на 24 лютого 2022 року діти віком до 18 років складали 17,6 % від загальної кількості випадків COVID-19 [7]. Важливо відзначити, що в різні епідемічні періоди від 3,5 % до 7 % дітей потребували госпіталізації [6], у відділення інтенсивної терапії – 0,8 % і

смертність серед них становила близько 0,1 % [7].

Відзначається, що найбільш поширеним та значущим ускладненням, що призводить до госпіталізації у дітей з SARS-CoV-2, є пневмонія, яка розвивається протягом 5-7 днів від початку захворювання. Грізним ускладненням SARS-CoV-2 є розвиток ГРДС, причиною якого є ГФС характерний для гіперзапальних синдромів або синдрому бурі цитокінів [9].

Превалюючими клінічними ознаками пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2 у дітей, є тахіпное та лихоманка, водночас кашель не є одним із провідних симптомів пневмонії при COVID-19. Аускультативна картина не відображає інтенсивності ураження легень. Проте при проведенні комп'ютерної томографії (КТ) легень виявляють безліч тіней та ознаки матового скла [91].

Серед проявів COVID-19 у дітей виявлено аритмії, міокардит і перикардит. Аритмії можуть включати шлуночкову та передсердну тахікардії, а також атріовентрикулярну блокаду першого ступеня. Зазвичай аритмії самостійно зникають, не потребуючи лікування, але у деяких випадках можуть застосовуватися профілактичні антиаритмічні засоби. Вкрай рідко у дітей зустрічалась рецидивуюча шлуночкова тахікардія з гіпертрофічною кардіоміопатією. Зокрема, медична спільнота Індії документувала випадки ураження серцево-судинної системи при COVID-19 у дітей із вадами серця. Ця категорія дітей із серцево-судинними захворюваннями визначається групою підвищеного ризику смерті при інфікуванні SARS-CoV-2 [92]. Важливо відзначити, що серцево-судинні ускладнення у дітей є рідкісними і частіше спостерігаються при МЗС-синдромі [7]. Для попередження можливого розвитку цього патологічного процесу ключовими є своєчасне виявлення дітей із вадами серця та їх вакцинація [7]. Дані щодо тромбозу у дітей з SARS-CoV-2 є мізерними. Згідно з глобальним когортним дослідженням, відсоток випадків тромботичних ускладнень у госпіталізованих дітей, інфікованих SARS-

CoV-2, коливається від 0,7 % до 1,1 %. Важливо відзначити, що значення Д-димеру в цій педіатричній групі не виявилося достатньо специфічним для прогнозування ризику тромбозу [93].

Найчастіше місце тромбозу – легені (21 %). У дітей, заражених SARS-CoV-2, ризик ішемічного інсульту (0,82 %) та тромбозу глибоких вен у випадку МЗС (4,3 %) був нижчим порівняно з дорослими. Незважаючи на те, що тромботичні або тромбоемболічні явища рідкісні у дітей, необхідна настороженість щодо групи ризику дітей з COVID-19 та МЗС із супутніми захворюваннями та схильністю до тромбозів [94], [95]. Підлітковий вік та наявні фактори ризику тромбозу можуть вказувати на необхідність антикоагулянтної профілактики для дітей із COVID-19 [93].

1.5 Мультисистемний запальний синдром, асоційований з SARS-CoV-2 у дітей, критерії діагностики

У країнах з високим рівнем захворюваності на коронавірусну хворобу COVID-19, з’явилася інформація про незвичний синдромом лихоманки та запального синдрому у дітей. У всіх пацієнтів діагностовано гарячку та неспецифічні симптоми, включаючи блювання, біль у животі та діарею, висипання, ін’єкції кон’юнктиви [96]. Все більше зростала кількість повідомлень про такі тяжкі й грізні ускладнення, такі як хвороба Кавасакі, Кавасакі-подібний синдром та МЗС, також відомий як Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) [97]. У червні 2020 року в Каліфорнії вперше описаний випадок хвороби Кавасакі, пов'язаної з COVID-19 [98]. За даними науковців з США, пік МЗС спостерігали при зниженні активності COVID-19. Середній інтервал між початком симптомів COVID-19 та початком МЗС становив 25 днів (від 6 до 51 дня) [99].

Усе частіше науковці описували синдром, схожий на ХК, проте за результатами проведених досліджень виявлено деяку відмінність: по-

перше, середній вік пацієнтів вищий (> 5 років) ніж при класичній ХК; по-друге, частота та тяжкість ураження міокарда значно відрізняються від характеристик класичної ХК; по-третє, біль у животі та/або пронос спостерігаються частіше (81 %). При цьому цитокіновий шторм, який супроводжує цей синдром, характеризується збільшеними рівнями СРП, феритину та цитокінів, зокрема IL-1, TNFα та IL-6, і клінічно проявляється серцевою недостатністю, пневмонією, порушеннями шлунково-кишкового тракту, неврологічними та нирковими розладами [100]. Вік дітей та підвищений рівень феритину є прогностично несприятливими факторами для перебігу захворювання та необхідності лікування у відділенні інтенсивної терапії [101].

Роль вродженої імунної системи виявляється ключовою у появі САМ. Генетична схильність та можливі провокуючі фактори на фоні активного запалення призводять до збільшення активності макрофагів та Т-лімфоцитів, що призводить до цитокінової бурі з ушкодженням тканин, що призводить до дисфункції багатьох органів та смерті [55]

У пацієнтів із МЗС серцево-судинні ураження виявлялись переважно у здорових дітей шкільного віку та підлітків, які проявляли ознаки, схожі на ХК. У цієї категорії пацієнтів часто фіксували кардіогенний шок (53 %), зміни на електрокардіограмі (27 %), дисфункцію міокарда (52 %) та розширення коронарних артерій (15 %) [102].

Реалізація передбачення тяжкого інфекційного процесу у дітей можлива при вивченні рівнів прозапальних і протизапальних цитокінів, прокальцитоніну та СРП, тропоніну [103]. У наукових дослідженнях зазначено, що показники феритину, Д-димеру, фібриногену та коагулограми є маркерами тяжкого перебігу МЗС, тоді як клінічними предикторами тяжкості є гарячка, блювання, біль у животі та діарея, а також висипання на тілу [103]. У 80% пацієнтів з МЗС були шлунково-кишкові розлади [104]. Ще одним з факторів розвитку МЗС є гіпогамаглобулінемія, нейтрофільний

лейкоцитоз, зростання показників сечовини, креатиніну, підвищення печінкових ферментів [105], [106], а також гіпонатріємія [98].

Згідно з Британським протоколом МЗС, асоційований з SARS-CoV-2 – це захворювання, яке діагностують у осіб віком до 21 року, з лихоманкою більше >38 °C тривалістю ≥ 24 години, ознаками токсичного шоку, виявленням маркерів запалення (підвищення рівнів: СРП, ЛДГ, Д-димеру, IL-6, ШОЕ, прокальцитоніну, нейтрофільних гранулоцитів, мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) або натрійуретичного пептиду (ProBNP), тропоніну, феритину; зниження: рівня лімфоцитів, тромбоцитів, вмісту альбуміну та гіпонатріємія); нещодавно перенесений COVID-19 (останні 4-6 тижні); ураження більше двох органів; виключення інших причин розвитку МЗС та важкого респіраторного захворювання [107].

Поява симптомів, таких як гарячка, диспепсичний синдром, набряковий синдром та синдром екзантеми у дітей із МЗС є поступовими. Абдомінальний синдром проявлявся блюванням, діареєю та інтенсивним болем у животі, що було підставою до госпіталізації, а в окремих випадках – до оперативного втручання [108].

1.6 Діагностика COVID-19: сучасні методи та їхні переваги

Виявлення РНК або її фрагментів SARS-CoV-2 методом ПЛР є одним з важливих критеріїв діагностики, не зважаючи на можливість хибно негативних результатів у 15% - 30% [109]. У дослідження проведених в Китаї вказано про наявність РНК SARS-CoV-2 в калі за її відсутності в назофарингеальному матеріалі [110]–[112].

Надалі вивчався геном SARS-CoV-2 [113]. Дослідження встановило початкові точки генетичного аналізу та ідентифікації SARS-CoV-2. Геномне секвенування виявилося ключовим для розуміння мутацій та поширення вірусу [114].

Водночас імунохроматографічний аналіз IgG/IgM Rapid Test (PRIMA Lab SA) може доповнювати молекулярні-біологічні тести при скринінгу SARS-CoV-2 [115].

Для покращення діагностики COVID-19 дослідниками розроблено комбінований аналіз IgM-IgG до SARS-CoV-2 методом ІФА. Поєднання виявлення нуклеїнової кислоти SARS-CoV-2 методом ПЛР та тестування IgM, IgG є більш чутливим та точним підходом для діагностики хибнонегативних результатів на нуклеїнову кислоту [116].

Збільшення як IgM, так і IgG спостерігається через 6-7 днів від появи симптомів хвороби [117]. Важливо відзначити, що, на відміну від дорослих, діти з COVID-19 переважно генерують IgG-антитіла, специфічні до спайкового білка SARS-CoV-2 [118], [119].

Проведено оцінку кінетики антитіл IgM, IgA та IgG до SARS-CoV-2 у пацієнтів з підтвердженою (rRT-PCR) COVID-19 інфекцією. Виявлено, що поява IgA є швидкою, тривалою і наростання його значення досягає максимуму на 3-му тижні. Відповідь IgA є більш стійкою ніж відповідь IgM [120].

У хворих з тяжким перебігом COVID-19 виявлено, що титри IgA та IgG, специфічні для сироваткового S-білка SARS-CoV-2, стають позитивними в середньому протягом 3–5 днів після виникнення симптомів. Ці класи антитіл продемонстрували сильну кореляцію з тривалістю хвороби, незалежно від віку, статі та інших супутніх захворювань [83], [118].

Загальні клінічні та біохімічні аналізи крові свідчать про зниження середньої кількості лейкоцитів та нейтрофілів, нижчий рівень Д-димеру та нормальний рівень прокальцитоніну у дітей із середньо-тяжким перебігом COVID-19 [5] на противагу тяжкому [121].

Рівні та класи антитіл при МЗС та коронавірусній інфекції різняться залежно від тяжкості хвороби [118] Також встановлено, що у дітей із МЗС спостерігається вищий рівень антитіл порівняно з випадками без МЗС [122].

1.6.1 Інструментальні методи діагностики

На початку пандемії у дітей пневмонію, викликану SARS-CoV-2 діагностували за допомогою КТ грудної клітки. Це дослідження вперше використовувалося як скринінговий метод при COVID-19 [123]. Згодом науковці рекомендували віддавати перевагу рентгенографії грудної клітки у діагностиці пневмонії, а КТ слід проводити, якщо на рентгенографії є патологічні знахідки, які заслуговують на подальшу оцінку або якщо є клінічні покази [124], [125]. Проте в подальшому використання УЗД легень виявило не менш діагностично-цінні критерії інтерстиційного набряку, пневмонії та консолідацій [126]. Все більше наукових досліджень підтверджують УЗД легень, як надійний та безпечний метод діагностики консолідацій, ателектазів та/або бронхоектазів як для дорослих, так і для новонароджених [127]–[130].

УЗД визнане як безпечний та інформативний метод для діагностики уражень легень при COVID-19. Цей метод є особливо доступним на догоспітальному етапі, навіть до появи клінічних проявів, і дозволяє проводити діагностику у пацієнтів із тяжкими формами захворювання, яких важко транспортувати, вагітних жінок та осіб, які перебувають у районах з високим рівнем інфекційного ризику [131]. Деякі діти, навіть після місяців гострої інфекції, демонстрували зміни при УЗД легень та вказували на покращення з плином часу після гострого COVID-19 [132]. В дослідженні легень у немовлят та дітей до двох років з інфекцією SARS-CoV-2 використовувалася УЗД. У всіх обстежених дітей (100 %) виявлені розсіяні В-лінії, проте альвеолярний синдром (конфлюентні В-лінії) був присутній лише у 36,84 % випадків. Зміни в легенях корелювали із біомаркерами запалення, зокрема з ЛДГ, Д-димером, IL-6 та насиченням тканин киснем [133].

Отже, за даними систематичного огляду, основні зміни, які можна виявити за допомогою УЗД легень під час обстеження дітей із SARS-CoV-2, включають: поперечні фізіологічні А-лінії, що відповідають здоровій паренхімі; ізольовані/розсіяні вертикальні В-лінії, еквівалентні інтерстиціальному набряку; вертикальні В-лінії, що зливаються, відповідають альвеолярному набряку; субплевральні/периферичні ущільнення; нерівності та потовщення плеври [134].

1.7 Лікування COVID-19 та асоційованих з ним ускладнень у дітей

Поява нової коронавірусної інфекції стала викликом для лікарів різних спеціальностей. Це вимагало глобальних наукових та економічних зусиль для розробки нових препаратів, підходів до діагностики та затвердження відповідних протоколів лікування. Протягом усієї пандемії підходи до лікування COVID-19 неодноразово змінювалися.

Тактика лікування залежить від тяжкості перебігу хвороби. Оптимальна стратегія лікування має бути спрямована на зниження вірусного навантаження [135], [136]. Засобом, який дав бажаний терапевтичний ефект у лікуванні SARS-CoV-2, став ремдесивір (GS-5734), відомий з 2014 року. Ремдесивір – синтетичний противірусний препарат, який належить до групи нуклеозидних аналогів. Є інгібітором РНК-полімерази з потужною противірусною активністю [137].

Незважаючи на те, що SARS-CoV-2 менше уражає дітей, тяжкі пневмонії, ГРДС, ураження нервової системи, нирок розвиваються і у пацієнтів дитячого віку. Відтак постало нагальне питання щодо можливості застосування цього препарату у дітей [138]. У листопаді 2020 року було опубліковано дослідження щодо застосування ремдесивіру у дітей, яке виявило позитивний результат [139].

Рекомендована доза ремдесивіру для дітей з масою тіла від 3,5 до 40 кг

становила: першого дня навантажувальна доза ремдесивіру - 5 мг/кг внутрішньовенно, з наступним введенням 2,5 мг/кг внутрішньовенно раз на добу протягом 4 днів [140][62].

Використання антибіотиків не завжди було обґрунтованим через невизначені діагностичні критерії для позалікарняної пневмонії та пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2 [141]. Важливо враховувати пошкодження легень, спричинене імунною дисфункцією, обумовленою проникненням вірусу в тканини та гіперцитокінемією, яка є чинником ризику суперінфекції [142]. Згідно з дослідженнями, вторинна бактеріальна пневмонія при COVID-19 спостерігалась у значній кількості випадків, досягаючи 30 % [143], [144].

У зв'язку з різними протоколами вакцинації в різних країнах, підходи до призначення антибіотиків різняться. Дітям з повною імунізацією проти *H. influenzae* типу *b* та *St. pneumoniae* рекомендується ампіцилін; альтернативою може бути цефтріаксон або цефотаксим. У дітей без повної імунізації проти цих бактерій рекомендується застосовувати цефтріаксон або цефотаксим як стартову емпіричну терапію. Таким чином, дані про вакцинальний статус можуть визначати вибір антибіотикотерапії [145].

З урахуванням дифузного ураження легень і розвитку ГРДС важливим є застосування стероїдних гормонів. Глюкокортикоїди можуть ефективно зменшувати опосередковані запаленням ушкодження легень, сповільнюючи прогресування дихальної недостатності та знижуючи ризик летальних випадків. Призначення стероїдних гормонів є обов'язковим при тяжких пневмоніях, ГРДС та токсичному шоці [146]. Виживаність пацієнтів, які перебували на ШВЛ і отримували дексаметазон, була вдвічі вищою, ніж у тих, хто не отримував дексаметазон [147]–[149].

Оскільки головним органом-мішенню при COVID-19 є легені, то саме ГРДС є основною причиною погіршення стану пацієнтів та їх госпіталізації у відділення інтенсивної терапії. Швидкий розвиток тяжкої дихальної

недостатності і гіпоксемії зумовлює застосування різних методик респіраторної терапії, а у випадку їх неефекивності вимагає екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО) як варіант останньої можливої рятівної технології. ЕКМО слід розглядати як варіант терапії у пацієнтів, в яких традиційні методи респіраторної підтримки, включаючи механічну вентиляцію легень на животі, не забезпечують адекватної оксигенації крові [150]–[152].

Згідно з даними EuroELSO частота використання ECMO під час пандемії COVID-19 становила 0,5 % - 1 % від всіх госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії пацієнтів [153]. Станом на 20 квітня 2022 року кількість дітей, які отримували ЕКМО, зросла до 47 дітей, 17 з яких хворіли на ГРДС [154]. За даними Zabrocki LA, Brogan TV, Statler KD та інших щодо виживання дітей, результати лікування ЕКМО в педіатричній популяції є кращими, ніж у дорослих, і становлять в середньому 57 % [155]–[157].

Призначення антикоагулянтів при COVID-19 у дітей проводиться з урахуванням факторів ризику розвитку тромбозу, серед яких: тромбофілія, венозна тромбоемболія в анамнезі, пубертатний вік, онкогематологічні захворювання, серцева недостатність, ожиріння, значне зневоднення, оперативні втручання, автоімунні захворювання, тривала іммобілізація пацієнта, наявність внутрішньовенних катетерів та МЗС [94], [158]–[161].

На думку вчених, нестабільні стани, які пов’язані з розвитком шоку, гіпотонії, значної гіпоксемії, виявлення у лабораторних показниках не тільки підвищення, а й зниження фібриногену у зв’язку з розвитком легеневої внутрішньосудинної коагулопатії потребують як НФГ, так і НМГ [162], [163]. Водночас науковці наголошують на необхідності ретельного врахування ризику кровотечі у кожної дитини, зокрема при використанні як профілактичної, так і терапевчної антикоагулянтної терапії [164].

Призначення імуномодулюючої терапії для лікування дітей з тяжкими

форми SARS-CoV-2 та МЗС відіграє життєво важливе значення [165]. Подальші наукові дослідження доказали ефективність імуноглобуліну (IVIG) у новонароджених (1 г/кг/добу протягом 2 днів або 400 мг/кг/добу протягом 5 днів) [166].

Використання IVIG у дітей з МЗС, асоційованим із SARS-CoV-2, має виражений терапевтичний ефект як при дворазовому, так і при одноразовому введенні даного препарату [167]. Більшої дози та повторного введення IVIG потребували діти, яким МЗС діагностовано на другому тижні від початку клінічних симптомів [168]. Введення IVIG у дозі 2 г/кг має виражений терапевтичний ефект при ураженні коронарних судин та запобігає їх ураженню [169]. Водночас, на думку інших науковців, поєднання IVIG зі стероїдними гомонами має кращий терапевтичний ефект у пацієнтів з гіповолемічним шоком [170].

Для лікування, зменшення тривалості клінічних ознак та запобігання розвитку тяжких форм SARS-CoV-2 у дорослих та підлітків, пацієнтів з імуносупресією, окрім IVIG, рекомендовано використання моноклональних антитіл (МА). МА впливають на білки шиповидних відростків оболонки вірусу SARS-CoV-2 [171]. В Україні дозволено застосування МА, які представлені бамланівімабом та етесівімабом, у підлітків старших 12 років з вагою не менше 40 кілограмів, які мають високий ризик розвитку тяжкої форми хвороби та позитивний ПЛР тест на SARS-CoV-2 [172].

1.8. Профілактика COVID-19 у дітей

У боротьбі з пандемією COVID-19 важливою стратегією є вакцинація, яка запобігає тяжким форм хвороби, госпіталізації та смерті, зменшує ймовірність передачі SARS-CoV-2, що стримує поширення інфекції [173], [174].

Вакцина Pfizer-BioNTech розроблена німецькою біотехнологічною

компанією BioNTech спільно з американським фармакологічним концерном Pfizer. Розробка мРНК-вакцини забезпечують ефективну та швидку вакцинальну відповідь [175].

Після клінічних досліджень у багатьох країнах світу, використання м-РНК вакцини проти SARS-CoV-2 не виявила серйозних побічних ефектів. Втома, біль у м'язах, переважно тимчасові та спостерігаються частіше після другої дози вакцини [173]. Медики визначили можливість розвитку міокардиту. За даними CDC, міокардит у підлітків чоловічої статі віком 12 – 17 років (розвинувся у 6 осіб на 100 000) і в більшості випадків спостерігалося швидке одужання [176], [177].

Вакцину Pfizer-BioNTech внесли до списку для екстреного використання ВООЗ дозволило використання вакцини у дітей з 12 річного віку [178], [179].

Після тривалих досліджень, було підтверджено безпечність застосування у дітей від 5 до 11 років [180]–[182].

Національна технічна група експертів з питань імунопрофілактики розробила рекомендації щодо щеплення підлітків в Україні. Внаслідок цього МОЗ ухвалило відповідний наказ № 2234 від 13 жовтня 2021. Вакцинації від COVID-19 підлягають діти віком від 12 років, в яких проведена обов'язкова вакцинація згідно з Національним календарем щеплень (форма 063/о) [178], [179]. Для дітей 5–11 років доступна вакцина Comirnaty від Pfizer-BioNTech, одна доза якої містить втричі менше активних речовин. Інтервал між першою та другою дозою становить не менше 3 тижнів. Міністерство охорони здоров'я наказом № 1586 від 02.09.2022 року дозволило здійснювати другу бустерну дозу вакцини проти коронавірусу всім охочим, а також рекомендує вакцинувати дітей віком від 5 до 11 років [183].

Вакцина **Coronavac** — це інактивована вакцина, розроблена китайським фармацевтичним підприємством Sinovac Biotech. Ця вакцина

містить у своєму складі інактивований вірус. З 2021 року Han B. та співавторами, встановлено безпечність використання CoronaVac у дітей та підлітків віком 3-17 років. Результати підтверджують використання дози 3,0 мкг із дворазовою схемою імунізації у дітей та підлітків [184].

Аналізуючи інформацію з наукових джерел встановлено, що вакцинація є ефективним методом запобігання розвитку SARS-CoV-2 інфекції спричиненої різними штамами вірусу, проте ефективність її щодо штаму Омікрон є менше вираженою [185]–[187].

Як відомо, продукція IgA до SARS-CoV-2 (загальних/секреторних) корелює з тяжкістю захворювання. Зазначено, що інтраназальна вакцинація може стати ефективною стратегією, спрямованою на індукцію місцевого захисного імунітету у слизовій оболонці та резидентних Т-клітин у легенях [122], [187].

Висновки

SARS-CoV2 стала глобальною медичною та економічною проблемою.

Незважаючи на велику кількість публікацій, дані про клінічну характеристику коронавірусної інфекції (COVID-19) у дітей потребують чіткості у визначенні критерій тяжкості перебігу хвороби. Визначено лабораторні критерії діагностики, проте клінічні – потребують удосконалення.

Важливим на нашу думку є прогнозування тяжкого перебігу COVID-19, що забезпечить вчасну госпіталізацію та відповідну терапію.

У літературних джерелах є достатня кількість інформації про визначення запальних маркерів захворювання (СРП, IL-6, ШОЕ та прокальцитонін), проте вивчення цитокінового спектру потребує розширення та подальшого вивчення.

Як відомо найтиповішими ускладненнями SARS-CoV2 є пневмонія та ГРДС. Важливим є передбачення розвитку ураження легень, що потребує

проведення додаткових досліджень.

МЗС асоційований з SARS-CoV2 найчастіше розвивається після перенесеної хвороби. Виділено клінічні та лабораторні критерії цього синдрому. МЗС характеризується полісистемністю ураження, одним з провідних є ушкодження серцево-судинної системи. Для передбачення ураження коронарних судин, виникає потреба у проведенні подальших клініко-лабораторних дослідженнях.

Попри доступну інформаціє з вивчання специфічної імунної відповіді за результатами імуноглобулінів різних класів до SARS-CoV2, недостатньо даних про тривалість постінфекційного процесу у дітей різного віку з урахуванням тяжкості перебігу хвороби. Ці дослідження важливі для проведення вакцинації, запобігання тяжких форм, летальності та обмеження поширення інфекції.

Результати досліджень, що представлені у цьому розділі, висвітлено в науковій публікації авторки [188].

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика пацієнтів з COVID-19 та МЗС. Об’єм виконаних досліджень

Проведено обстеження 143 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні з діагнозом COVID-19 та МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 у КНП ЛОР Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ» та КНП ЛОР «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня» у педіатричному, відділенні анестезіології та інтенсивної терапії протягом 2020-2021 років. Клінічні та лабораторно-інструментальні дослідження були проведені на базах цих лікувальних закладів та у лабораторіях: «Науково-дослідний інституту епідеміології та гігієни» Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Державної установи «Львівський обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України» та лабораторії «ЕСКУЛАБ».

Під спостереженням знаходилося 143 хворих, 110 (76,92 %) пацієнтів з COVID-19 та 33 (23,07 %) – склали особи з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2.

Критерії включення в дослідження:

• діти віком від 1 року до 18 років;

• SARS-CoV-2 підтверджена методом ПЛР;

• МЗС, асоційований з SARS-CoV-2;

• індивідуальна згода дитини та її батьків на участь у дослідженні.

Критерії виключення досліджуваних із дослідження:

• відмова від підписання інформаційної згоди;

• діти з МЗС іншого ґенезу (рис. 2.1).

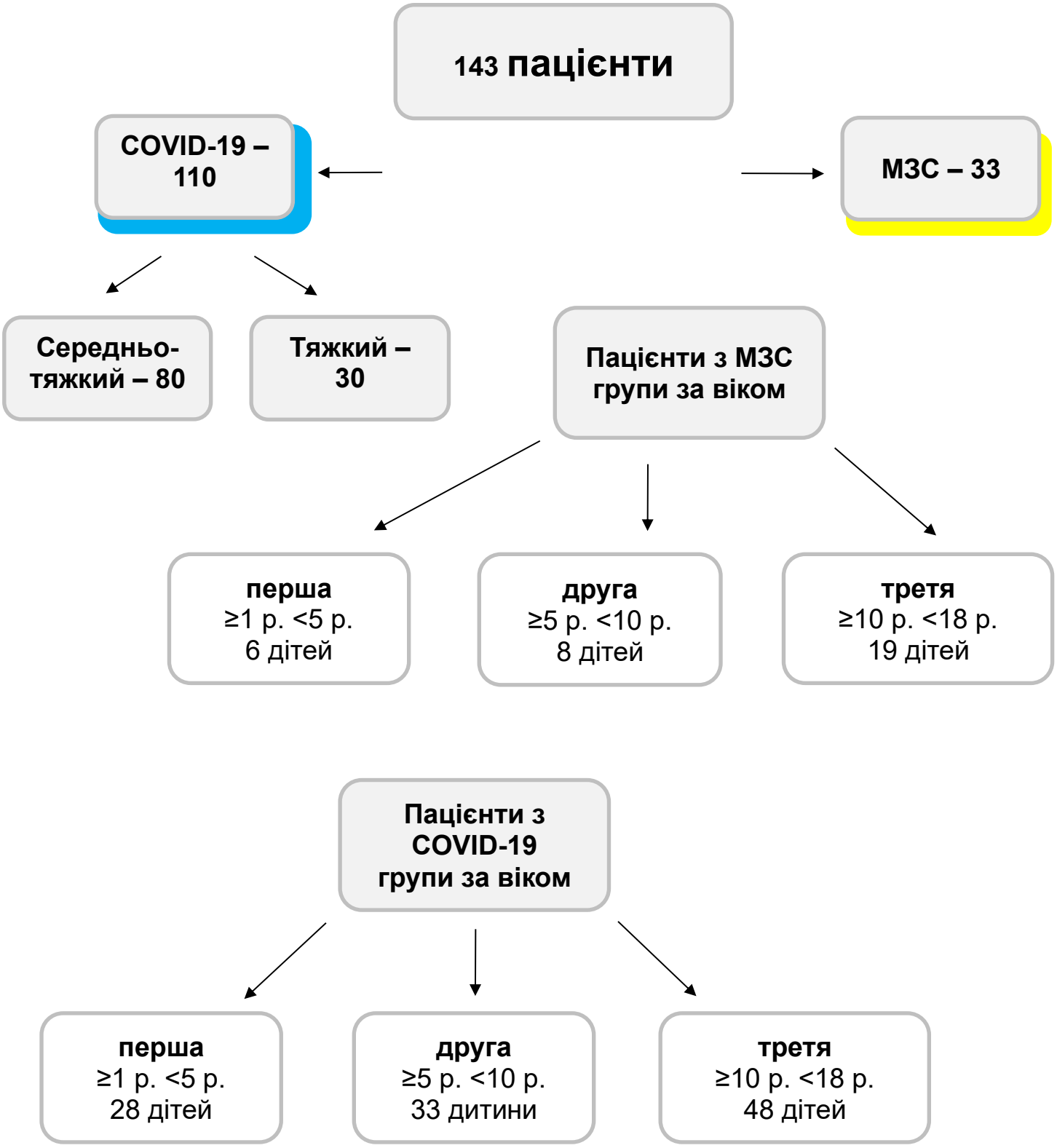


Рисунок 2.1 – Групи дослідження

Комісією з питань етики наукових досліджень у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького щодо проведення наукових досліджень, експериментальних розробок за участю людини (протокол № 8 від 23 листопада 2020 р.), порушень морально-етичних норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено. Усі пацієнти та їх батьки дали інформовану згоду проведення дослідження.

Групи досліджуваних пацієнтів:

Діти з COVID-19 віком від 1 року до 18 років. Діагноз підтвердженою наявністю РНК SARS-CoV-2 з мазків носоглотки, методом ПЛР;

Діти з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 віком від 1 року до 18 років.

Пацієнтів з COVID-19 та МЗС було розподіллено на три вікові групи: від одного до п’яти років (≥1 р. <5 р.), від п’яти до десяти (≥5 р. <10 р.), від десяти до вісімнадцяти років (≥10 р. <18 р.).

У дослідженні прийняло участь 110 (76,92 %) пацієнтів з SARS-CoV-2, серединний вік яких становив – 9,20 років [5,13; 14, 00]. Серед обстежених пацієнтів було 46 хлопців (41,8 %) та 64 дівчини (58,2 %). Серединний вік хлопців – 10,25 років (3,58; 14,78), дівчат – 9,00 років (5,58; 13,93). Середньо-тяжка форма коронавірусної інфекції розвинулася у 80 (72,72 %) пацієнтів, серединний вік яких становив 8,00 років [4,98; 13,08], тяжка у – 30 (27,27 %) пацієнтів, серединний вік яких становив 12,05 років [7,65; 16,00], ($p < 0,05$).

У 33 дітей (23,07 %) діагностовано МЗС, асоційований з SARS-CoV-2, серединний вік яких складав 10,40 років [7,00; 14,00]. МЗС розвинувся у 18 хлопців (54,5 %) та 15 дівчат (45,5 %), серединний вік яких становив 10,25 років [7,00; 13,50] та 11,00 років [7,55; 13,70], відповідно.

Першу групу дітей з COVID-19 склали хлопці – 13 осіб (46,4 %), дівчата – 15 (53,6 %); другу – хлопці – 10 (30,3 %), дівчата – 23 (69,7 %); третю – хлопці – 23 (46,9 %), дівчата – 26 (53,1 %). Середньо-тяжку форму захворювання діагностовано у 33 хлопців (41,3 %) та у 47 дівчат (58,8 %),

тоді як тяжкий перебіг хвороби спостерігався у 13 хлопців (43,3 %) та у 17 дівчат (56,7 %).

Водночас у дітей з МЗС виявлено троє хлопці (50,0 %) та троє дівчат (50,0 %) першої вікової групи; другу склали п’ять хлопців (62,5 %) та троє дівчат (37,5 %); третю – 10 хлопців (52,6 %) та дев’ять дівчат (47,4 %) (Табл. 2.1).

Серед обстежених пацієнтів було більше число міських жителів порівняно з сільськими. COVID-19 містяни склали 68,18 %, МЗС – 57,57 %.

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів з COVID-19 та МЗС за віком та статтю (з урахуванням M±SD / Me [25%;75%]).

Нозологія	Вікова група (роки)	M±SD / Me [25%;75%]*	Стать	абс. число (%)
COVID-19	≥1 <5	2,70 [1,65; 3,25]	чол	13 (46,4)
			жін	15 (53,6)
	≥5 <10	7,87 ± 1,43	чол	10 (30,3)
			жін	23 (69,7)
	≥10 <18	14,34 ± 2,11	чол	23 (46,9)
			жін	26 (53,1)
МЗС	≥1 <5	3,57 ± 1,06	чол	3 (50,0)
			жін	3 (50,0)
	≥5 <10	7,99 ± 1,42	чол	5 (62,5)
			жін	3 (37,5)
	≥10 <18	12,94 ± 2,21	чол	10 (52,6)
			жін	9 (47,4)

Примітка. * - у випадку негаусівського розподілу результати наведені

у вигляді Me [25%; 75%]

Основними клінічними симптоми у пацієнтів з COVID-19 були: підвищена температура тіла (95,5 %), загальна слабість (91,8 %), зниження апетиту (80,0 %), кашель (54,5 %), який частіше діагностувався при тяжкій формі COVID-19 (66,7 %) та превалював у пацієнтів віком від 10 до 18 років (63,2 %). У пацієнтів з COVID-19 вікової групи від 10 до 18 років, статистично достовірними є наявність діареї та болю у животі ($p < 0,05$).

Причинами госпіталізації пацієнтів з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 були: підвищення температури тіла (100 %), негнійне ураження кон'юнктив (94 %), поліморфна екзантема (87,8 %), діарейний синдром (63,64 %), абдомінальний (больовий) синдром (63,63 %), набряковий синдром (42,4 %). Сухий кашель турбував третину (39,4 %) пацієнтів.

Тяжкість перебігу COVID-19 у дітей оцінювалася відповідно до критеріїв, запропонованих у науковій праці «Протокол діагностики та лікування COVID-19 для педіатричних пацієнтів». Згідно з цими критеріями, було визначено кілька форм захворювання: асимптомна форма: характеризується відсутністю клінічних проявів та ознак ураження легень на рентгенограмі, при позитивному ПЛР на SARS-CoV-2; легка форма: супроводжується лише легкими симптомами, такими як лихоманка або її відсутність, втома, міалгія, кашель, біль у горлі, нежить, чхання, а також іноді такі симптоми, як нудота, блювання, біль у животі та діарея; середньо-тяжка форма: характеризується клінічними ознаками пневмонії, стійкою гарячкою, кашлем та змінами при аускультації легень. Можлива наявність ознак пневмонії без дистресу або ураження легень без інших клінічних симптомів; тяжка форма: включає: початкові респіраторні симптоми можуть, які можуть супроводжуватися розладами з боку ШКТ, такими як діарея. Клінічне погіршення зазвичай відбувається за тиждень з розвитком дихальної недостатності та гіпоксемії (насичення крові киснем [SpO2] <94%); критично-тяжка форма: характеризується стрімким погіршенням

стану з ураженням дихальної системи, розвитком ГРДС, шоком, енцефалопатією, ураженням міокарда, серцевою недостатністю, коагулопатією, гострим ураженням нирок та поліорганною дисфункцією. Критерії середньо-тяжкого, тяжкого та критично-тяжкого стану пацієнта були визнані як покази до госпіталізації [90].

Для визначення випадку та встановлення діагнозу МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 у дітей т підлітків в Україні застосовуються критерії ВООЗ, які впроваджені в наказі МОЗ України № 638 «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» згідно з Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10), в якій це захворювання представлене у розділі "Мультисистемний запальний синдром при COVID-19".

Критерії діагностики МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 включають: наявність лихоманки ≥ 38,0° С тривалістю більше 72 годин; лабораторні ознаки запалення (підвищеня рівнів СРП, фібриногену, прокальцитоніну, Д-димеру, феритину, лактат дегідрогеназа (ЛДГ) або ІЛ-6, збільшена ШОЕ, підвищений рівень нейтрофілів, знижений – лімфоцитів та низький вміст альбуміну); доказами тяжкості клінічного перебігу захворювання, яке потребує госпіталізації, з ураженням більше двох органів (серцевої, дихальної, ниркової, шлунково-кишкової, покривної, нервової та системи крові); наявністю двох з наступних ознак: 1) висип або двосторонній негнійний кон'юнктивіт або ознаки запалення слизово-шкірної оболонки (ротової порожнини, рук або ніг); 2) гіпотензія або шок; 3) ознаки міокардіальної дисфункції, перикардиту, вальвуліту або коронарних порушень (включаючи результати ЕКГ або підвищення тропоніну/N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу (NT-proBNP)); 4) докази коагулопатії (за протромбіновим часом (РТ), частковим (парціальний) тромбопластиновим часом (РТТ), підвищеним рівнем Д-димеру); 5) гострі шлунково-кишкові розлади (діарея, блювота або біль у животі); лабораторне підтвердження COVID-19 (ПЛР з використанням

зворотної транскрипції (RT-PCR), тест на антиген або позитивний серологічний тест) або ймовірний контакт з хворими на COVID-19 впродовж останніх 4 тижнів від початку симптомів. Критеріями виключення є запалення бактеріальної етіології, включаючи бактеріальний сепсис, стафілококовий або стрептококовий синдром токсичного шоку [189].

2.2 Використані методи лабораторної діагностики COVID-19 та МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2

Показники загального аналізу крові визначалися в клініко-діагностичному відділенні клініко-бактеріологічних лабораторіях КНП ЛОР «ЛОІКЛ» та КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ». Біохімічні та бактеріологічні дослідження проводилися на базі клініко-біохімічних та клініко-бактеріологічних лабораторій тих самих установ.

2.2.1 Молекулярно-біологічні методи дослідження

Для лабораторної діагностики SARS-CoV-2 використовували ПЛР у режимі реального часу (rRT-PCR), за допомогою якої в мазку з носоглотки обстежених пацієнтів визначали РНК *SARS-CoV-2*, використавши реагенти BAG Diagnostics (Німеччина) на аналізаторі CFX-96 BioRad (США).

Ампліфікатор CFX96 Touch від Bio-Rad, США, призначений для реалізації полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу. Він обладнаний шестиканальною системою детекції, що забезпечує високу швидкість і гнучкість ПЛР-діагностики.

Тест RIDA® GENE SARS-CoV-2 представляє собою мультиплексну RT-ПЛР в реальному часі для прямого якісного виявлення РНК коронавіруса (SARS-CoV-2) із зразків з носа/горла людей із симптомами

респіраторної інфекції. Виявлення відбувається в одностадійному форматі ПЛР у реальному часі, де зворотна транскрипція (RT) і ПЛР проводяться в одному реакційному флаконі. Фрагменти гена SARS-CoV-2 (ген E) ампліфікуються в процесі ПЛР у реальному часі. Детекція відбувається за допомогою зондів гідролізу, які взаємодіють з ампліконом, визначаючи кількість ампліконів за флуоресцентним сигналом.

Дослідження проводилися у Державна установа «Львівський обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України» під керівництвом генерального директора Іванченко Н.О. Виконавці: завідувач вірусологічної лабораторії Романюк У.А. та к.мед.н. Семенишин О.Б.

2.2.2 Імуноферментний аналіз для визначення концентрації IgM, IgA, IgG до SARS-CoV-2 у сироватці крові

Імуноферментний аналіз для визначення рівня IgM, IgA, IgG до SARS-CoV-2 у сироватках крові хворих визначали методом ІФА з використанням наборів: «Vitrotest SARS-CoV-2 IgA», «Vitrotest SARS-CoV-2 IgM», «Vitrotest SARS-CoV-2 IgG-N, IgG-S», виробник Україна.

Обстеження проводилась у лабораторії Науково-дослідного інституту епідеміології та гігієни Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (завідувач лабораторії – Кузьмінов Б.П.).

Визначення антитіл класу IgA до коронавірусу SARS-CoV-2 здійснюється за допомогою тест-системи «Vitrotest SARS-CoV-2 IgA». Ця система призначена для якісного виявлення IgA антитіл до нуклеокапсидного антигена та spike-білка коронавірусу SARS-CoV-2 у зразках сироватки та плазми крові людини (ЕДТА, літій-гепарин) методом імуноферментного аналізу. Також тест-система використовується для напівкількісного обліку результатів за допомогою індексу позитивності.

Метод визначення антитіл класу IgA, специфічних до SARS-CoV-2, в тест-системі «Vitrotest SARSCoV-2 IgA» базується на принципі «непрямого» твердофазного ІФА у двоетапній інкубації. Чутливість тест-системи склала 97,3%, а специфічність – 99,3%. Індекс позитивності 1,1.

Імуноферментна тест-система «Vitrotest SARS-CoV-2 IgM» призначена для якісного визначення IgM антитіл до нуклеокапсидного та Spike-білка коронавірусу SARS-CoV-2 у зразках сироватки та плазми крові людини (EDTA, літій-гепарин, цитрат натрію) за допомогою імуноферментного аналізу. Визначення антитіл класу IgM в тест-системі "Vitrotest SARS-CoV-2 IgM" базується на принципі "IgM-захвату" твердофазного ІФА у двоетапній інкубації. Тест-система використовує стрипований ІФА-планшет з моноклональними антитілами, специфічними до IgM. Під час інкубації досліджуваних зразків відбувається зв’язування IgM з антитілами на твердій фазі. Після відмивання незв’язаних компонентів додається кон’югат рекомбінантних антигенів SARS-CoV-2, що зв’язуються з утвореними імунними комплексами. Імунні комплекси виявляються за допомогою хромогену. Чутливість тест-системи склала 96,5%. Специфічність – 99,4%. Індекс позитивності 1,1.

Визначення антитіл класу IgG, специфічних до SARS-CoV-2, у тест-системі «Vitrotest SARS-CoV-2 IgG» ґрунтується на принципі "непрямого" твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) у двоетапній інкубації. У лунках планшету засорбовані рекомбінантні антигени SARS-CoV-2 (S- та N-білки). Комплекси антиген-антитіло виявляються шляхом додавання розчину хромогену 3,3’,5,5’-тетраметилбензидину (ТМБ) з перекисом водню. Після 30-ти хвилинної інкубації реакція зупиняється додаванням стоп-реагенту. Оптична густина (ОГ) в лунках визначається на спектрофотометрі при довжині хвилі 450/620-695нм. Значення ОГ, отримане для зразку, дозволяє виявити наявність або відсутність антитіл до

SARS-CoV-2. Специфічність методу складає 100%. Чутливість та специфічність становлять 100%. Індекс позитивності 1,1.

2.2.3 Імуноферментний аналіз для визначення концентрації IL-2, IL-6, IL-10 у сироватці крові

Рівень цитокінів (IL-2, IL-6, та IL-10) у сироватці крові пацієнтів визначали методом ІФА з використанням тест-систем від ЗАТ "Вектор-Бест". Метод ґрунтується на твердофазному ІФА і використовує моноклональні антитіла до IL-6 та «сендвіч» варіант з моно- та поліклональними антитілами до IL-2 та IL-10. Реакція відбувається в лунках, де іммобілізовані антитіла реагують з цитокінами в сироватках пацієнтів, утворюючи антиген-антитіло комплекс, який зв'язується з кон'югантом і фарбується розчином тетраметилбензидину. Ступінь забарвлення пропорційна концентрації цитокінів у досліджуваних зразках. Чутливість методу при визначенні інтерлейкіну-6 не перевищує 0,5 пг/мл. При визначенні інтерлейкіну -10 чутливість методу не перевищувала 1пг/мл. Чутливість методу при визначенні інтерлейкіну-2 – 2 пг/мл. Референтними значеннями були такі концентрації: для IL-6 – до 2 пг/мл; для IL-10 – до 5 пг/мл; для IL-2 – від 0 до 10 пг/л.

Дизайн дослідження подано в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Дизайн дослідження

Термін	Вид клінічних, імунологічних та інструментальних досліджень
При госпіталізації	1. Загальний аналіз крові. 2. Біологічно-молекулярні дослідження (метод ПЛР на виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2 в режимі реального часу (rRT-PCR)). Мазок з носоглотки. 3. Забір венозної крові для визначення біохімічних показників (прокальцитонін, СРП, коагулограма, Д-димер, феритин, тропонін І, протеїнограма). 4. Забір венозної крові для визначення імуноферментного аналізу (IgA IgM, IgG до SARS-CoV-2; IL-2, IL-6, IL-10). 5. Інструментальні методи обстеження: пульсоксиметрія, рентгенографія ОГК, КТ та УЗД легень, ЕКГ, ЕхоКГ).
3 день стаціонарного лікування	За потреби: загальний аналіз та біохімічний аналіз крові.

Продовження таблиці 2.2

Термін	Вид клінічних, імунологічних та інструментальних досліджень
6 день стаціонарного лікування	За потреби: 1. Повторний загальний аналіз та біохімічний аналіз крові; 1. 2. Контрольне рентгенологічне обстеження ОГК при потребі.
7 день стаціонарного лікування	Імуноферментний аналіз (IL-2, IL-6, IL-10), забір венозної крові.
Термін	Вид клінічних, імунологічних та інструментальних досліджень
7-14 день хвороби	Імуноферментний аналіз - IgA, IgM, IgG до SARS-CoV-2, забір венозної крові.
15-30 день від початку хвороби	Імуноферментний аналіз - IgA, IgM, IgG до SARS-CoV-2, забір венозної крові.
31-90 день після перенесеного захворювання	Імуноферментний аналіз - IgM, IgG до SARS-CoV-2, забір венозної крові.
91-180 день після перенесеного захворювання	Імуноферментний аналіз - IgM, IgG до SARS-CoV-2, забір венозної крові.

2.2.4 Біохімічні методи дослідження крові

Біохімічні дослідження включали визначення біомаркерів, таких як Д-димер, Прокальцитонін, СРП, Феритин та Тропонін І. Для аналізу Д-димеру та Феритину використовували реагенти Siemens на аналізаторі Immulite від Siemens Healthcare (Німеччина). Прокальцитонін та Тропонін І визначалися на аналізаторі Roche Cobas від Roche (Німеччина), а СРП аналізувався за

допомогою реагентів Roche на аналізаторі Roche Cobas від Roche (Німеччина) в лабораторії «Ескулаб». Для виконання цих аналізів використовувалися стандартизовані та акредитовані методи та обладнання. Дані обстеження проводилися в лабораторії «Ескулаб».

Феритин. Обладнання: IMMULITE 2000XPi. СОП: СОП_А_КДЛ_ІФА_25. Метод: Твердофазний двохстадійний хемілюмінесцентний імунометричний. Акредитація: Здійснено відповідно до вимог 15189:2015. ІНС: ІНС_ПРЕА_КДЛ_11.

СРП. Обладнання: Cobas Integra 400 plus, Cobas 6000 c501. СОП: СОП_А_КДЛ_БІО_42_І та СОП_А_КДЛ_БІО_42_ІІ. Метод: Турбідіметричний з латексним підсиленням. Акредитація: Інформація відсутня. ІНС: ІНС_ПРЕА_КДЛ_02.

Д-димер. Обладнання: IMMULITE 2000XPi. СОП: СОП_А_КДЛ_ІФА_20. Метод: Твердофазний імуноферментний. Акредитація: ІНС_ПРЕА_КДЛ_39.

Прокальцитонін. Обладнання: Cobas 6000 модуль e601, DxI 800. СОП: СОП_А_КДЛ_ІФА_18_І та СОП_А_КДЛ_ІФА_18_ІІ. Метод: Хемілюмінесцентний імунохімічний аналіз. Акредитація: Не акредитовано відповідно до вимог 15189:2015, але є сертифікація системи управління якістю на відповідність вимог 9001:2015 на медичні послуги. ІНС: ІНС_ПРЕА_КДЛ_16.

Тропонін І. Обладнання: Cobas 6000 модуль e601. СОП: СОП_А_КДЛ_ІФА_32. Метод: Електрохімілюмінесцентний імунноаналіз. ІНС: ІНС_ПРЕА_КДЛ_17.

2.3. Інструментальні методи дослідження

Розвиток бронхо-легеневих ускладнень було верифіковано результатами рентгенологічного обстеження органів грудної клітки. В КНП

ЛОР Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ» рентгенологічне обстеження органів грудної клітки дітям проводилося на апараті Iconos R100 N4583, рентгенограми оцінювалися візуальним методом лікарями рентгенологами: Жолинська Н. С, Жидяк З. В. Морська І. Я. та в КНП ЛОР «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня», лікарем Олійник О.М., за використання рентгенівської установки HF-51, відповідно до наказу МОЗ України № 294 від 04.06.07 р. «Гігієнічні вимоги до влаштування та експлуатації рентген-кабінетів та проведення рентгенпроцедур».

Сонографічне дослідження серця та легень проводилось в КНП ЛОР Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ» з використанням ультразвукової системи Phillips Affiniti 30.

2.4. Методи статистичного аналізу результатів

Статистична обробка даних проводилася на персональному комп'ютері. Першочергово чисельні показники, перевірено на нормальність розподілу за допомогою критерію Шапіро-Уілка. Дані, що відповідали нормальному розподілу, представляли у вигляді вигляді M±SD, де M — значення середнього, SD – стандартне відхилення. Дані, що за характером розподілу не відповідали нормальному, були представлені у вигляді медіани (серединне значення) та квартилей - Me [25%; 75%]. Для виявленні достовірності різниці для даних із нормальним розподілом використовували t критерій для непов'язаних груп, а для даних із негаусівським розподілом – U-критерій Манна-Уітні. Різниця між групами якісних показників досліджували за допомогою таблиць частот та встановлювали наявність достовірності за допомогою критерію ксі-квадрат Пірсона.

При розрахунку коефіцієнтів парної кореляції було використано метод Пірсона (якщо дані були представлені кількісно), або метод Спірмена (якщо дані були представлені якісно або мали напівкількісний вигляд).

Різниця вибірок вважалась достовірною при p < 0,05. Якісні ознаки наведено у форматі відсотка осіб, які мали аналізований показник, та 95%-ого довірчого інтервалу, який розраховувався методом кутового перетворення Фішера.

Всі статистичні обрахунки проводилися із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.4.1106.

При побудові моделі прогнозування вірогідності тяжкого перебігу COVID-19, ризику розвитку легеневих ускладнень та коронарних судин у госпіталізованих дітей, застосовано метод мультифакторної та логістичної регресії (метод Forward LR Wald). Даний метод дозволяє спрогнозувати тяжкий перебіг COVID-19 залежно від поєднаної дії декількох факторних ознак, а також здійснювати персоніфіковане прогнозування для конкретної дитини.

Імовірність виникнення тяжкого перебігу COVID-19 (R) залежно від вибраних чинників обчислювалась за формулою 2.1:

$$R = \frac{1}{1+e^{-C}} *100\% \qquad (2.1)$$

де e = 2,72... – основа натуральних логарифмів,

C – величина, обчислена за формулою 2.2:

$$C = K + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots \beta_n x_n, \qquad (2.2)$$

де K - константа,

β_i - коефіцієнти при кожному факторі,

x_i - значення факторів.

Межею згідно якої здійснювали поділ на високий чи низький ризики, було прийнято 50,0%. Отримані коефіцієнти моделі аналізувалися за допомогою критерію ксі-квадрат (Chi-square). Розрахунки проводились із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4.

РОЗДІЛ 3
КЛІНІЧНО-БІОХІМІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ COVID-19 У ДІТЕЙ

3.1 Клінічні особливості COVID-19 у дітей з урахуванням тяжкості перебігу хвороби та віку

У дослідженні прийняло участь 110 (76,92 %) пацієнтів з SARS-CoV-2, серединний вік яких становив – 9,20 років [5,13; 14, 00]. Серед обстежених пацієнтів було 46 хлопців (41,8 %) та 64 дівчини (58,2 %). Серединний вік хлопців – 10,25 років (3,58; 14,78), дівчат – 9,00 років (5,58; 13,93). Середньо-тяжка форма коронавірусної інфекції розвинулася у 80 (72,72 %) пацієнтів, серединний вік яких становив 8,00 років [4,98; 13,08], тяжка у – 30 (27,27 %) пацієнтів, серединний вік яких становив 12,05 років [7,65; 16,00], ($p < 0,05$).

Серед досліджуваних пацієнтів виявлено такі коморбідні стани: ожиріння – у шести пацієнтів (5,45 %), цукровий діабет першого типу – у п’яти осіб (4,55 %), бронхіальна астма – у трьох дітей (2,73 %), залізодефіцитна анемія – у трьох пацієнтів (2,73 %), атопічний дерматит – у трьох осіб (2,73 %). Ожиріння виявлено у п’яти пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, що становило 16,67 % та в одного – з середньо-тяжким перебігом хвороби. Водночас цукровий діабет, на тлі якого розвинулась тяжка форма COVID-19 спостерігалась лише в одного, тоді як, середньо-тяжкий перебіг діагностовано у чотирьох дітей з SARS-CoV-2. Бронхіальна астма, залізодефіцитна анемія та атопічний дерматит були фоновими патологіями в однієї дитини з тяжким COVID-19 та у двох зі середньо-тяжким.

Серединна тривалість COVID-19 на догоспітальному етапі становила 4,00 дні [3,00; 7,00]. Серединна тривалість лікування у стаціонарі становила 6,00 днів [5,00; 8,00] при середньо-тяжкому перебігу захворювання та 10,00

днів [7,00; 16,75] при тяжкому COVID-19, p < 0.001. Причиною госпіталізації дітей були: підвищена температура тіла, яка коливалася від 37,1 °С до 40,2 °С у 105 пацієнтів (95,5 %), загальна слабість – у 101 (91,8 %), зниження апетиту – у 88 (80,0 %), біль голови – у 25 (22,7 %), біль у горлі – у 21 (19,1 %), нежить – у семи (6,4 %), біль у м'язах – у чотирьох (3,6 %), сухий кашель – у 55 (50,0 %), вологий кашель – у п’яти (4,5 %), відчуття серцебиття, пітливість, аносмія – у шести (5,5 %), агевзія – у п’яти (4,5 %), сонливість – у чотирьох (3,6 %), втрата свідомості, страх, неспокій, гіперестезія – в одного (0,9 %), висип спостерігався тільки – у двох дітей (1,8 %) третьої вікової групи (рис 3.1).

Загальна слабість турбувала найчастіше пацієнтів другої вікової групи (5-10 років) і виявлена у 31 особи (93,9 %). У третій віковій групі загальна слабість спостерігалась у 44 дітей (89,8 %). Ця клінічна ознака була вираженою у всіх дітей з тяжким перебігом COVID-19.

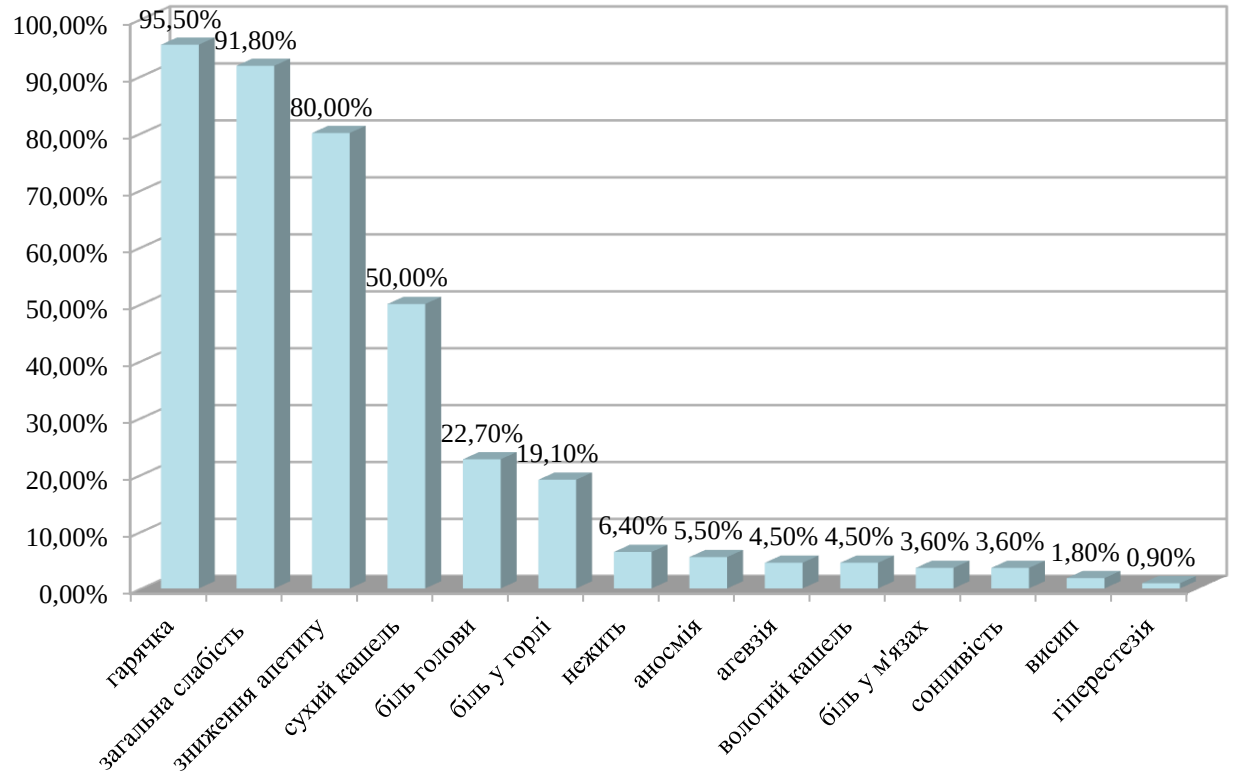


Рисунок 3.1 – Узагальнена клінічна картина у пацієнтів з COVID-19

На момент госпіталізації у 41 (37,3 %) пацієнта з COVID-19 виявлено фебрильну температуру тіла (38,1 до 39 °С); гіпертермія (39,1 - 40,1°С) спостерігалась у 31 пацієнта (28,2 %); таку ж частку становили діти з субфебрильною температурою тіла (37,1 - 38,0 °С); гіперпірексія (> 40,1°С) діагностована у двох пацієнтів. Проте у п’яти осіб (4,5 %) температура тіла була нормальною.

На другий день стаціонарного лікування у більшості дітей – 67 (63,8 %) спостерігалась субфебрильна температура тіла; фебрильна гарячка утримувалась у 22 пацієнтів (21,0 %); гіпертермія – у п’яти пацієнтів (4,8 %); не гарячкувало 11 пацієнтів (10,5 %). Гарячка поступово знижувалася, сягнувши норми на п’ятий день у 13 пацієнтів (81,3%); субфебрильна – у двох (12,5 %), фебрильна – у одного (6,3 %). Серединна тривалість підвищеної температури становила 5,00 днів (3,00; 7,00). Температура тіла нормалізувалась на шостий день з моменту госпіталізації у 66,7 % пацієнтів досліджуваної групи з COVID-19 (рис. 3.2).

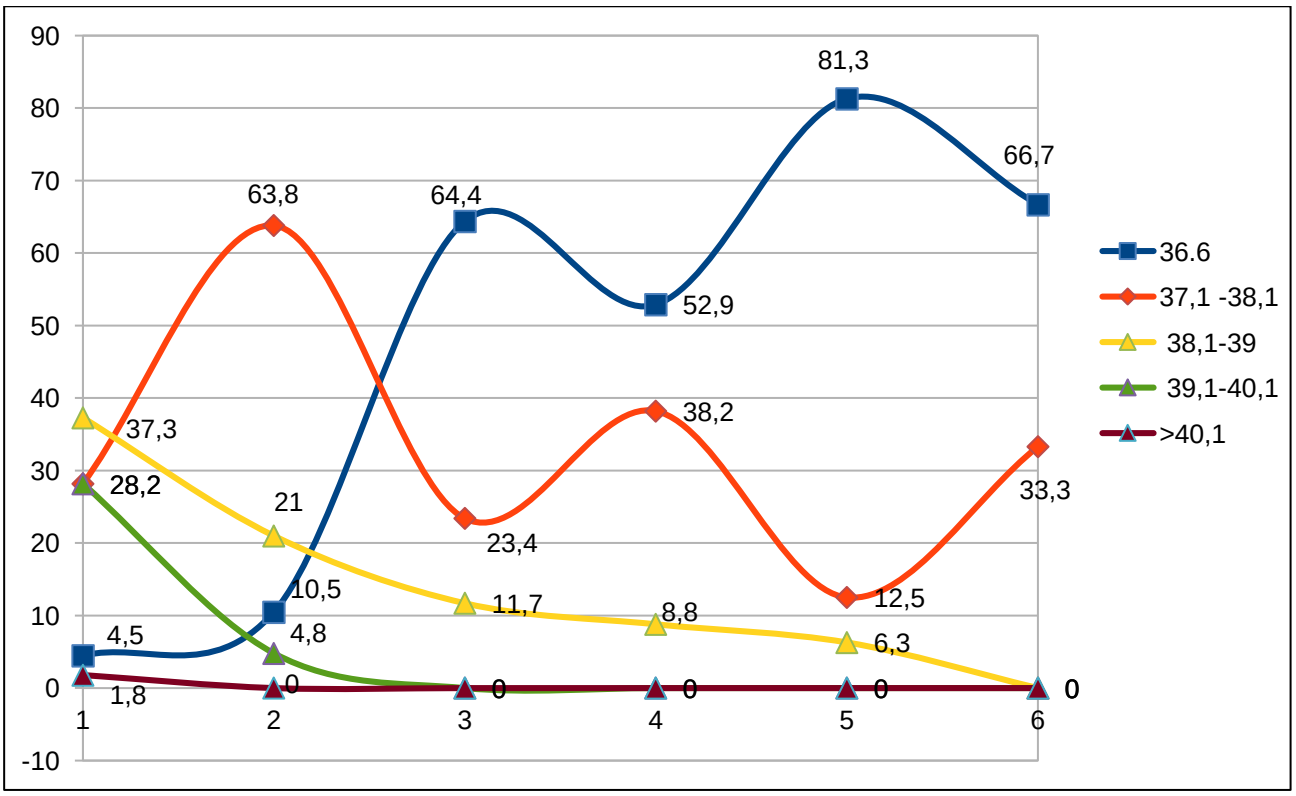


Рисунок 3.2 – Динаміка гарячки у дітей з COVID-19

На біль голови скаржилась 21 дитина (42,9 %) третьої групи, на відміну від пацієнтів другої групи, де ця скарга виявлена у трьох дітей (9,1 %), ($p < 0,05$). При тяжкому перебігу COVID-19 біль голови турбував третину – 11 пацієнтів (36,7 %), на відміну від дітей з середньо-тяжким – 14 (17,5 %).

Біль у м'язах та суглобах не так часто турбував дітей різних вікових груп: двох (4,1 %) та одного (2,0 %) пацієнтів третьої вікової групи відповідно.

У третини пацієнтів (14 (28,6 %)) третьої вікової групи виявлено біль у горлі. Вдвічі менше ця клінічна ознака спостерігалась у дітей другої вікової групи. При тяжкій формі SARS-CoV-2 інфекції, біль у горлі діагностовано у семи пацієнтів (23,3 %).

При об'єктивному обстеженні у 64 пацієнтів (58,2 %) з SARS-CoV-2 спостерігалася гіперемія слизової оболонки ротоглотки. Цей симптом найчастіше виявлявся у пацієнтів першої вікової групи – у 19 дітей (67,9 %), дещо менше – у 20 осіб (60,6 %) другої вікової групи та у половини – 25 дітей (51,0 %) третьої вікової групи. Яскраво-червоні губи були у двох пацієнтів (1,8 %). Обкладеним білим нальотом язик виявлено у 18 дітей (16,4 %). Також обкладений білим нальотом язик спостерігався у п'яти пацієнтів (15,2 %) другої вікової групи та у дев'яти (18,4 %) – третьої.

Зміни кон'юнктив очей у вигляді кон'юнктивіту, склериту, крововиливів в склеру не спостерігались в жодної дитини.

Висип не був характерною ознакою у пацієнтів з COVID-19. Тільки у двох дітей (1,8 %) спостерігався плямисто-папульозний та у двох (1,8 %) – геморагічний висип у пацієнтів третьої вікової групи з тяжким перебігом SARS-CoV-2.

Сухий та вологий кашель турбував більше ніж половину пацієнтів з COVID-19: при тяжкому його перебігу – 20 осіб (66,7 %); при середньо-тяжкому – 40 (50,1 %). Кашель спостерігався залежно від віку пацієнта: у третій віковій групі кашель спостерігався найчастіше – 31 випадок (63,2 %);

у першій групі – у 16 дітей (57,1 %); у другій групі – у 13 пацієнтів (34,4 %).

У 21 дитини (19,1 %) виявлено задишку змішаного характеру та експіраторну – у 10 (9,1 %). Під час аускультації легень у більшості дітей (102 (92,7 %) виявлено жорстке дихання; ослаблене у різних ділянках легень – у 16 дітей (14 %). Сухі хрипи вислуховувались у 10 (9,1 %), вологі – у трьох (27 %), а крепітація – у чотирьох пацієнтів (3,6 %).

Задишку змішаного характеру діагностовано у чверті (12 (24,5 %)) пацієнтів третьої вікової групи; у чотирьох дітей (12,1 %) – другої групи; у п'яти (17,9 %) – першої вікової групи. Аускультативна картина легень мало чим відрізнялась у пацієнтів другої та третьої вікових груп: у 30 пацієнтів (90,9 %) другої групи виявлено жорстке дихання та у 45 дітей (91,8 %) третьої групи; проте найчастіше – у 27 пацієнтів (96,4 %) першої вікової групи. Ослаблене дихання діагностовано у дев'яти пацієнтів третьої вікової групи, що становило 18,3 %. У семи пацієнтів (14,3 %) цієї ж групи при аускультації виявлено сухі хрипи та експіраторну задишку.

Задишка турбувала усіх пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19: змішана – 21 (70,0 %), експіраторна – дев'ять (30,0 %), на відміну від пацієнтів з середньо-тяжким перебігом, серед яких експіраторну задишку виявлено тільки в одного пацієнта (1,3 %), ($p < 0,05$).

При аускультації легень пацієнтів з різним перебігом COVID-19 жорстке дихання виявлено: при тяжкому – у 29 (96,7 %), при середньо-тяжкому – 73 (91,3 %). Ослаблене дихання у нижньо-середніх відділах з обох сторін діагностовано у шести (20,0 %) пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 та в одного (1,3 %) зі середньо-тяжким, ($p < 0,05$). Характерні зміни при проведенні аускультації легень у дітей різних вікових груп подано в таблиці 3.1.

При перевірці насиченості тканин киснем усім пацієнтам з COVID-19 виявлено, що середнє значення SpO2 при диханні кімнатним повітрям становило 94,90 ± 4,93 % (min-69, max-99). У 29 (96,67 %) пацієнтів, які

потребували оксигенотерапії, середнє значення SpO2 становило 86,84 ± 1,05 % (min-69 та max-93). При оксигенотерапії середнє значення SpO2 зросло до 96,83 ± 2,44 %.

Оксигенотерапія через лицеву маску була застосована у 29 пацієнтів. Додатково, шестеро дітей були підключені до штучної вентиляції легень (ШВЛ). Проте, у двох дітей, у яких спостерігалася критична гіпоксемія, яку не вдалося подолати за допомогою традиційної респіраторної підтримки, було з успіхом використано ЕКМО.

Таблиця 3.1

Аускультативна картина легень у пацієнтів з COVID-19 залежно від віку

Аускультативна картина в легенях	Вікові групи (роки)		
	≥1 <5 абс. число (%)	≥5 <10 абс. число (%)	≥10 <18 абс. число (%)
Жорстке дихання	27 (96,4)	30 (90,9)	45 (91,8)
Ослаблене дихання у нижньо-середніх відділах зліва	0 (0,0)	1 (3,0)	3 (6,1)
Ослаблене дихання у нижньо-середніх відділах справа	1 (3,6)	1 (3,0)	3 (6,1)
Ослаблене дихання у нижньо-середніх відділах обох легень	2 (7,1)	2 (6,1)	3 (6,1)
Розсіяні сухі хрипи над обома легенями	1 (3,6)	2 (6,1)	7 (14,3)
Вологі хрипи у нижньо-середніх відділах обох легень	2 (7,1)	0 (0,0)	1 (2,0)
Крепітація	1 (3,6)	2 (6,1)	1 (2,0)

Одним із проявів COVID-19 у госпіталізованих дітей був диспепсичний синдром, який проявлявся: нудотою – у 2 пацієнтів (1,8 %), діареєю водянистого характеру від 1 до 3 разів – у 10 (9,1 %), частим водянистим стільцем (> 3 до 10 разів) – у двох (1,8 %); гемоколіт розвинувся в однієї

дитини (0,9 %), біль в животі розлитого характеру турбував 12 осіб (10,9 %). Аналізуючи скарги з боку ШКТ у пацієнтів з COVID-19 третьої вікової групи, статистично достовірними є наявність водянистої діареї 1-3 рази, болю у животі розлитого характеру та болю навколо пупка ($p < 0,05$).

Особливості клінічних ознак ураження ШКТ залежно від вікових груп подано на рисунку 3.3.

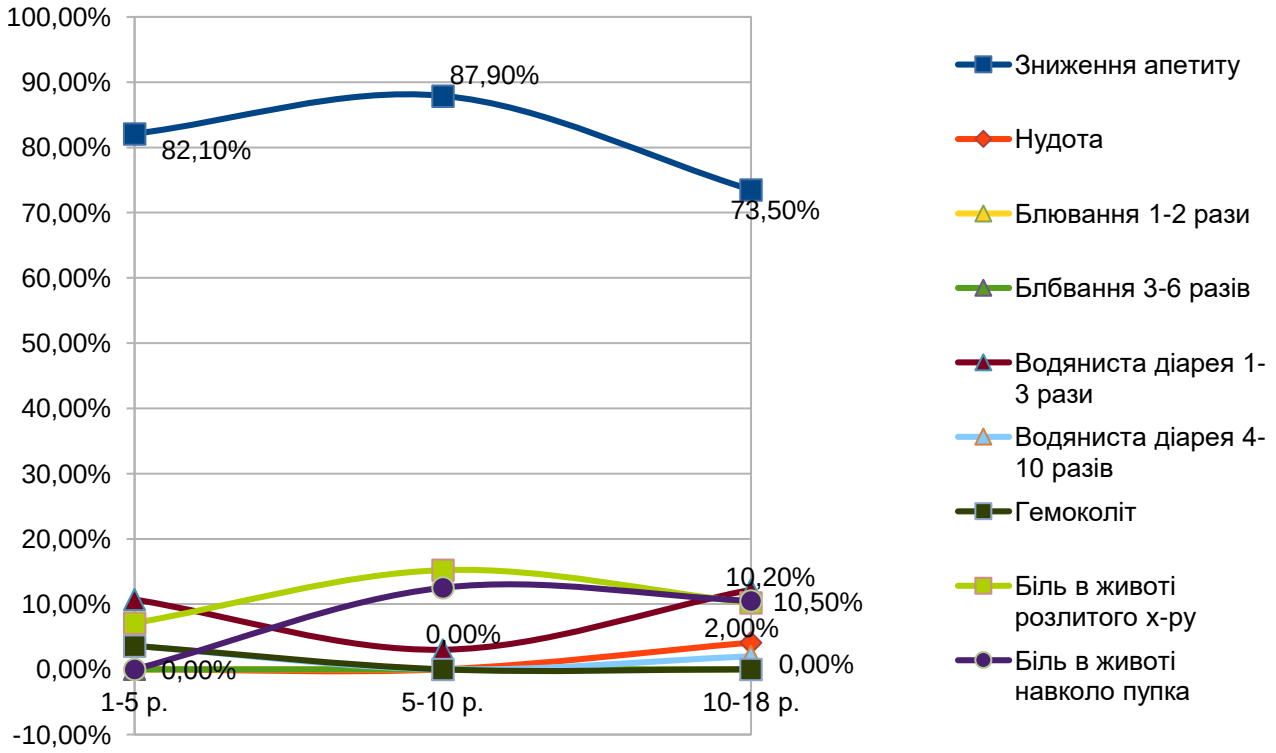


Рисунок 3.3 – Симптоми диспепсичного синдрому у пацієнтів з COVID-19 у різних вікових групах

3.2 Динаміка показників загального аналізу крові у пацієнтів досліджуваної групи

У пацієнтів з SARS-CoV-2 при дослідженні загального аналізу крові виявлено, що серединне значення кількості лейкоцитів на момент госпіталізації становило 6,00 × 10^9/л [4,12; 7,87]; у 25 осіб (22,72 %) спостерігалася лейкопенія, лейкоцитоз – у 4 (3,63%).

Значення кількості лейкоцитів коливались від 2,07 × 10^9/л до 16,96 ×

10^9/л та від 1,84 × 10^9/л до 18,95 × 10^9/л при середньо-тяжких та тяжких формах хвороби відповідно. Серединне значення кількості лейкоцитів становило 6,16 × 10^9/л [4,63; 7,66] та 5,35 × 10^9/л [3,40; 7,90] при середньо-тяжкій та тяжкій формах відповідно (p > 0,05). У 14 пацієнтів (17,5 %) з середньо-тяжким перебігом COVID-19 спостерігалася лейкопенія, в той час, як лейкоцитоз виявлено у двох осіб (2,5 %). Водночас в 11 (36,67 %) дітей з тяжким перебігом COVID-19 спостерігалася лейкопенія, у трьох (10,0 %) – лейкоцитоз.

Контроль кількості лейкоцитів проводився на третій день стаціонарного лікування. Серединне значення кількості лейкоцитів у пацієнтів COVID-19 становило 7,04 × 10^9/л [3,72; 12,30]. При середньо-тяжкій формі серединне значення цього показника становило 3,74 × 10^9/л [2,51; 7,93]; при тяжкій формі SARS-CoV-2 було майже вдвічі вищим, проте в межах норми, і становило 8,30 × 10^9/л [5,33; 14,75] (p < 0,05). У 5 (16,67 %) дітей з тяжким перебігом COVID-19 спостерігався лейкоцитоз, у трьох (3,0 %) – лейкопенія; при середньо-тяжкому перебігу лейкопенія виявлена у 5 (6,25 %), лейкоцитоз - в однієї (1,25 %) дитини.

При аналізі серединних значень кількості лейкоцитів 6,12 × 10^9/л [5,44; 8,39], 6,85 × 10^9/л [3,92; 7,90] та 5,29 × 10^9/л [3,90; 7,00], у пацієнтів першої, другої та третьої вікових груп виявлено їх нормальні показники (p > 0,05). При контролі показників загального аналізу крові серединне значення кількості лейкоцитів у першій вікові групі зросло вдвічі, водночас у пацієнтів другої групи цей показник знизився майже у двічі, а у третій цей показник становив 6,21 × 10^9/л [3,62; 8,30].

Серединне значення відсоткового показника нейтрофільних гранулоцитів в усіх пацієнтів з COVID-19 становило 59,05 % [47,13; 72,00]; у пацієнтів з середньо-тяжким перебігом – 56,50 % [46,20; 66,75] (при середньому значенні 56,72 %) та 68,00 % [59,03; 74,45] (при середньому значенні 63,61 %) – при тяжкому перебігу COVID-19. Серединне значення

відсоткового показника нейтрофільних гранулоцитів у пацієнтів першої вікової групи було дещо вищим від вікової норми.

На момент госпіталізації у пацієнтів з COVID-19 серединне значення кількості тромбоцитів становило 215, 00 × 10^9/л [162,00; 273,00]; при середньо-тяжкому перебігу – 223,00 × 10^9/л [174,00; 279,25]; при тяжкому – 185,00 × 10^9/л [153,00; 260,00]. У 36 пацієнтів (32,73 %) спостерігалася тромбоцитопенія (min-16; max-179). Тромбоцитопенію виявлено у 14 пацієнтів (46,67 %) (min-16; max-179) з тяжким перебігом COVID-19; з середньо-тяжким – у 22 пацієнтів (27,5 %), з мінімальною кількістю тромбоцитів 48,0 × 10^9/л.

Середні/серединні значенні показників загального аналізу крові у різних вікових групах подано в Таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Динаміка показників периферичної крові у пацієнтів з COVID-19 у трьох вікових групах (з урахуванням M±SD/Me [25%; 75%])

Показник	Вік (роки)	M±SD/Me [25%; 75%]	Min	Max	p
Гемоглобін при госпіталізації (г/л)	≥1 <5	118,93 ± 16,79	66	150	p<0,000*
	≥5 <10	122,44 ± 12,34	93	145	
	≥10 <18	131,06 ± 18,17	41	155	
Гемоглобін через три дні (г/л)	≥1 <5	116,60 ± 22,47	90	150	p>0,05
	≥5 <10	123,20 ± 5,81	113	127	
	≥10 <18	122,36 ± 23,69	52	149	
Лейкоцити при госпіталізації (×109/л)	≥1 <5	6,12 [5,44; 8,39]	3,32	18,95	p>0,05
	≥5 <10	6,85 [3,92; 7,90]	2,07	14	
	≥10 <18	5,29 [3,90; 7,00]	1,84	16,96	

Продовження таблиці 3.2

Показник	Вік (роки)	M±SD/Me [25%; 75%]	Min	Max	p
Лейкоцити через три дні (×109/л)	≥1 <5	13,40 [9,82; 18,60]	6,9	26,2	p>0,05
	≥5 <10	3,92[3,56; 11,20]	3,2	24,7	
	≥10 <18	6,21 [3,62; 8,30]	2,09	16	
Нейтрофільні гранулоцити при госпіталізації (%)	≥1 <5	47,00 [39,50; 63,20]	12,3	88	p<0,000*
	≥5 <10	57,32 ± 14,09	34	88	
	≥10 <18	65,20 ± 15,52	23	95	
Нейтрофільні гранулоцити через три дні (%)	≥1 <5	70,00 [58,75; 74,00]	31	80	p>0,05
	≥5 <10	65,40 ± 17,77	44	88	
	≥10 <18	68,17 ± 14,83	42	91	
Лімфоцити при госпіталізації (%)	≥1 <5	47,04 ± 19,52	9	82,1	p<0,002*
	≥5 <10	41,00 [30,00; 45,20]	5,29	67,6	
	≥10 <18	30,00 [20,00; 40,00]	4	66,4	
Лімфоцити через три дні (%)	≥1 <5	36,00 [14,50; 59,00]	10	68	p>0,05
	≥5 <10	37,00 [20,00; 46,00]	11	56	
	≥10 <18	28,50 [14,50; 36,48]	5	55	
Тромбоцити при госпіталізації (×109/л)	≥1 <5	248,00 [186,00; 325,00]	16	544	p<0,005*
	≥5 <10	231,34 ± 76,53	48	377	
	≥10 <18	179,00 [153,00; 252,00]	52	385	
Тромбоцити через три дні (×109/л)	≥1 <5	207,50 [120,00; 276,75]	36	306	p>0,05
	≥5 <10	280,00 [197,00; 365,00]	117	415	
	≥10 <18	214,00 [177,50; 318,00]	123	549	

Примітка. * – різниця достовірна, ** - у випадку негаусівського розподілу результати наведені у вигляді Me [25%; 75%]

3.3 Маркери запалення та їх динаміка у пацієнтів з COVID-19 залежно від тяжкості хвороби та віку

У дітей з COVID-19 проводилася діагностика запальних маркерів

захворювання.

Серединне значення рівня СРП в усіх пацієнтів з COVID-19 при госпіталізації було в межах норми і становило 6,00 мг/л [4,00; 12,00].

На момент госпіталізації пацієнтів серединне значення рівня СРП становило 6,00 мг/л [4,00; 6,00] при середньо-тяжкій формі та при тяжкій – 12,00 мг/л [6,00; 96,00] ($p < 0,05$). У п'яти (6,25 %) пацієнтів з середньо-тяжким перебігом COVID-19 виявлено підвищений рівень СРП та у 16 (53,3 %) – з тяжким.

У динаміці, на третій день лікування, цей показник у всіх дітей з SARS-CjV-2 становив 12,00 мг/л [5,00; 24,00], при середньо-тяжкій формі хвороби – 6,00 мг/л [4,00; 24,00] та при тяжкій – 18,00 мг/л [6,00; 48,00] ($p > 0,05$).

Серединне значення рівня СРП у дітей різних вікових груп на момент госпіталізації становило: у пацієнтів віком від 1 до 5 років – 6,00 мг/л [4,00; 6,00]; віком від 5 до 10 років – 4,00 мг/л [3,00; 12,00]; від 10 до 18 років – 6,00 мг/л [4,00; 12,00]. Максимальний показник СРП у всіх вікових групах був однаковим – 192 мг/л серед 25, 32 та 45 дітей першої, другої та третьої вікових груп, відповідно, ($p>0,05$). Через три дні цей показник наростав і становив: у першій групі – 15,00 мг/л [4,00;30.00]; у другій – 24,00 мг/л [18,00; 72,00] та 6, 00 мг/л [4,00; 24,00] – у третій віковій групі ($p > 0,05$).

Одним з важливих лабораторних критеріїв запалення є прокальцитонін. Серединне значення рівня прокальцитоніну в усіх пацієнтів з COVID-19 при поступленні на стаціонарне лікування становило 0,06 нг/мл [0,05; 0,55]. Статистично достовірними виявились результати серединного значення рівня прокальцитоніну на момент госпіталізації залежно від тяжкості перебігу SARS-CoV-2: 0,42 нг/мл [0,05; 1,34] – у пацієнтів з тяжким перебігом хвороби та 0,05 нг/мл [0,03; 0,06] – у дітей зі середньо-тяжким перебігом ($p < 0,05$). У восьми (26,67 %) пацієнтів з тяжким перебігом виявлено високі рівні прокальцитоніну, з максимальним значенням 18,01 нг/мл; при середньо-тяжкому – у чотирьох (5 %).

У динаміці цей показник наростав і серединне його значення також різнилося – 0,12 нг/мл [0,06; 2,95], а у пацієнтів з різним ступенем тяжкості захворювання становило: 0,05 нг/мл [0,04; 0,05] (при середньому значенні 0,05 нг/мл) при середньо-тяжкому перебігу хвороби та при тяжкому – 0,44 нг/мл [0,11; 7,18]. Серед досліджуваних пацієнтів у трьох вікових групах також спостерігалися відмінності: серединне значення цього показника на момент госпіталізації було найвищим у другій віковій групі і становило – 1,64 нг/мл [0,85; 4,32], незначно вищий норми – 0,09 нг/мл [0,05; 0,21] виявлено у пацієнтів першої вікової групи. Водночас у пацієнтів третьої вікової групи серединне значення рівня прокальцитоніну було нижче референтних значень і становило 0,05 нг/мл [0,04; 0,32] ($p > 0,05$). У динаміці, на третій день лікування, рівень серединного значення цього показника також наростало і становило: у першій вікові групі – 8,86 нг/мл [0,04; 26,97]; 0,76 нг/мл [0,40; 2,22] – у другій групі та 0,12 нг/мл [0,10; 0,12] – у третій вікові групі (рис. 3.4).

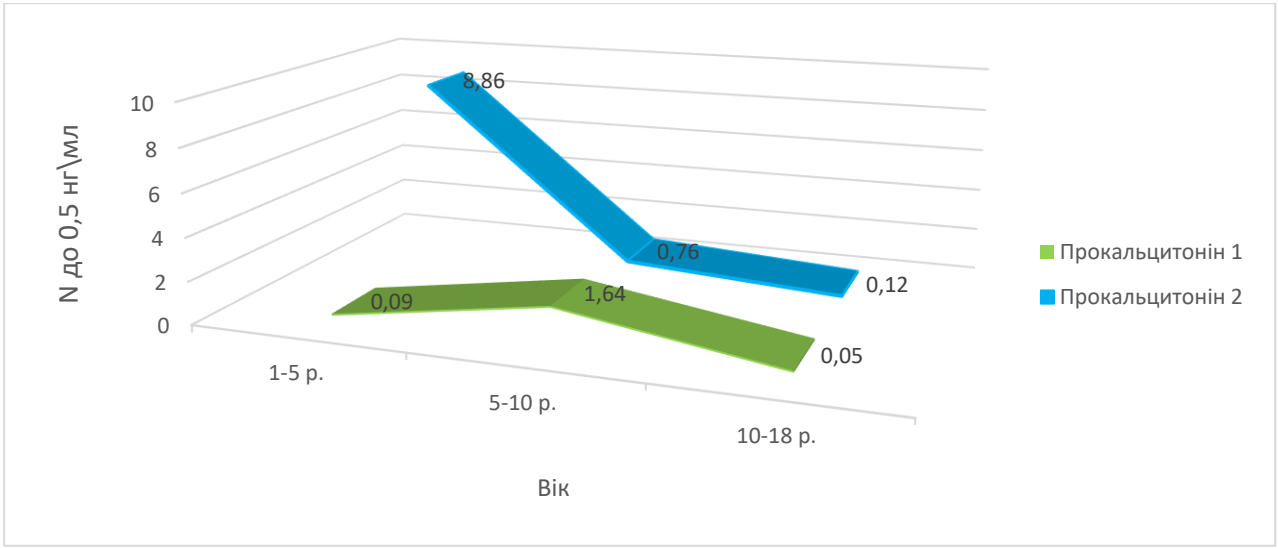


Рисунок 3.4 – Динаміка серединного значення рівня прокальцитоніну на момент госпіталізації (1) та на третю добу (2) у дітей з COVID-19 у трьох вікових групах

У дітей з різним перебігом COVID-19 серединне значення ШОЕ на час

госпіталізації було в межах норми і становило 5,00 мм/год [4,00; 9,00]; у пацієнтів з середньо-тяжким перебігом – 5,00 мм/год [4,00; 7,75]; з тяжкою – 6,00 мм/год [4,00; 20,00] з мінімальним його значенням 1 мм/год та максимальним – 30 мм/год; при середньо-тяжкому – 2 мм/год і 43 мм/год – при тяжкому перебігу COVID-19 ($p > 0,05$). У динаміці (на третій день лікування) – 9,00 [4,50;15,00]; значення цього показника були наступними: 5,00 мм/год [4,00; 8,50] при середньо-тяжкому перебігу хвороби та – 11,50 мм/год [7,75; 19,50] у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 ($p > 0,05$).

У різних вікових групах досліджуваних пацієнтів рівень ШОЕ при госпіталізації у деяких пацієнтів наростав, проте серединне його значення не перевищувало вікову норму (табл. 3.3). Максимальним його значенням – 43 мм/год спостерігалося у пацієнтів другої вікової групи (серед 32 обстежуваних), мінімальне – 2 мм/год. У третій вікові групі дещо нижчим було максимальне значення – 40 мм/год з мінімальним його показником – 1 мм/год (у 49 обстежених). У першій вікові групі найвища ШОЕ була 25 мм/год, з мінімальним значенням цього показника – 1 мм/год (серед 26 обстежуваних пацієнтів). Тоді як у динаміці, на третій день лікування у дітей першої, другої та третьої вікових груп, максимальні та мінімальні значення ШОЕ були такими: 14 мм/год, 2 мм/год; 34 мм/год, 3 мм/год та 45 мм/год, 2 мм/год, у першій, другій та третій вікових групах, відповідно.

Таблиця 3.3

Динаміка значення ШОЕ у пацієнтів з COVID-19 у різних вікових групах. Дані представлені у вигляді Me [25%; 75%]

Показник	Вік (роки)	Me [25%; 75%]	Min	Max	p
ШОЕ (мм/год) при госпіталізації	≥1 <5	5,00 [4,00; 7,50]	1	25	>0,05
	≥5 <10	6,00 [4,00; 8,50]	2	43	
	≥10 <18	6,00 [4,00; 10,00]	1	40	

Продовження таблиці 3.3

Показник	Вік (роки)	Me [25%; 75%]	Min	Max	p
ШОЕ (мм/год) на третій день лікування	≥1 <5	9,00 [6,50; 11,50]	4	14	>0,05
	≥5 <10	5,50 [3,75; 13,75]	3	34	
	≥10 <18	10,50 [5,00; 19,50]	2	45	

Дослідження IL-6 проводилося у 53 пацієнтів з COVID-19. Серединне значення становило 1,20 пг/мл [0,50; 7,00] (при середньому значенні 12,17 пг/мл). У пацієнтів з середньо-тяжким перебігом хвороби серединне значення IL-6 становило 1,20 пг/мл [0,55; 2,15] (при середньому – 10,84 пг/мл); з тяжким перебігу – 7,50 пг/мл [0,65; 18,50] у 39 та 14 досліджуваних, відповідно ($p < 0,05$). Проте максимальний рівень – 300 пг/мл виявлено у одного пацієнта зі середньо-тяжким перебігом COVID-19. При повторному дослідженні (на сьомий день лікування) серединне значення рівня цього показника становило 0,00 пг/мл [0,00; 1,97]. Нами встановлено, що серединні рівні IL-6 залежали від тяжкості хвороби: при середньо-тяжкому перебігу хвороби IL-6 був нижче референтних значень, тоді як при тяжкому COVID-19 становив 3,95 пг/мл [1,97; 5,92].

У вікових групах серединні значення рівня IL-6 значно відрізнялися. Найвищим цей показник виявився у другій віковій групі і становив 1,85 пг/мл [1,35; 15,60], з максимальним його значенням – 300 пг/мл з 17 обстежених пацієнтів. У першій та третій вікових групах цей показник становив: 1,80 пг/мл [0,00; 7,00] та 1,15 пг/мл [0,70; 2,90]; max – 29 пг/мл та max – 113 пг/мл, відповідно.

У 56 обстежуваних пацієнтів IL-2, як при первинному, так і при повторному заборі з різним перебігом хвороби, був негативним. Зокрема у дітей як з тяжким, так і з середньо-тяжким перебігом COVID-19 IL-2 був негативним.

Дослідження показника IL-10 крові, проведеного у 61 пацієнта з різним перебігом COVID-19. Середнє значення IL-10 становило 6,64 ± 30,24 пг/мл. У 47 пацієнтів зі середньо-тяжким перебігом COVID-19 середнє значення IL-10 1,87 ± 6,37 пг/мл, та у 14 дітей з тяжким перебігом хвороби середнє значення цього показника становило 22,64 ± 60,97 пг/мл, ($p < 0,05$).

У 15 пацієнтів першої вікової групи середнє значення IL-10 з початком лікування становило 5,67 ± 12,08 пг/мл (min-0; max-35) з мінімальним значенням – 0 пг/мл та максимальним – 35 пг/мл. Середнє значення IL-10 у 17 пацієнтів другої вікової групи було нищим і становило 3,53 ± 7,91 пг/мл (min-0; max-22). Найвищим виявилося середнє значення IL-10 у 29 пацієнтів третьої вікової групи – 8,97 ± 42,87 пг/мл. У динаміці вдалося (на сьомий день лікування) визначити серединне значення IL-10 у дев'яти пацієнтів третьої вікової групи, яке становило 45,00 пг/мл [22,50; 67,50] (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Середнє значення рівня IL-6, IL-10, IL-2 у пацієнтів при госпіталізації у трьох вікових групах. Дані представлені M±SD

Нозологія	Вікова група (роки)	IL-6 до 2 пг/мл	IL-10 до 5 пг/мл	IL-2 (0-10) пг/мл
COVID-19	≥1 <5	1,80 [0,00; 7,00] *	5,67 ± 12,08	0,00 [0,00; 0,00] *
	≥5 <10	1,85 [1,35; 15,60] *	3,53 ± 7,91	0,00 [0,00; 0,00] *
	≥10 <18	1,15 [0,70; 2,90] *	8,97 ± 42,87	0,00 [0,00; 0,00] *
МЗС, асоційований з SARS-CoV-2	≥1 <5	12,50 [9,75; 13,55] *	3,75 ± 7,50	0,00 [0,00; 0,00] *
	≥5 <10	1,20 [0,60; 150,60] *	76,25 ± 124,32	0,00 [0,00; 0,00] *
	≥10 <18	14,80 [12,30; 25,40] *	13,33 ± 23,58	0,00 [0,00; 0,00] *

Примітка. * – у випадку негаусівського розподілу результати наведені у вигляді Me [25%; 75%]

3.4 Визначення Д-димеру та феритину у пацієнтів з SARS-CoV-2 інфекцією

Д-димер є одним із важливих маркерів згортання крові і має важливу діагностичну цінність для встановлення ступеня його тяжкості. Тромботичний розлад згортання частіше зустрічається у тяжких випадках SARS-CoV-2.

Серединне значення рівня Д-димеру в усіх пацієнтів з COVID-19 при поступленні становило 733,00 нгФЕОд/мл [231,00; 1246,00] (при середньому його значенні 1462,11 нг ФЕО/мл). Статистично достовірними виявились результати серединного значення рівня Д-димеру на момент госпіталізації залежно від тяжкості перебігу: 791,00 нгФЕОд/мл [540,00; 1844,50] у пацієнтів з тяжким перебігом хвороби та 368,00 нгФЕОд/мл [149,25; 921,25] – у дітей з COVID-19 зі середньо-тяжким перебігом ($p < 0,05$). Значення Д-димеру у пацієнтів з тяжким COVID-19 наростало у динаміці захворювання і серединне його значення на 3-й день стаціонарного лікування становило 1206,00 нгФЕОд/мл [980,00; 2855,00]. Водночас значення Д-димеру у пацієнтів з середньо-тяжким COVID-19 знижувалось зі серединним його значенням – 425,00 нгФЕОд/мл [397,00; 812.50], ($p > 0,05$).

Нами проводилась оцінка рівня Д-димеру залежно від віку пацієнта. Встановлено, що на момент поступлення найвище серединне значення Д-димеру у пацієнтів з COVID-19 другої вікової групи становило 808,50 нгФЕОд/мл [173,00; 1437,75], тоді як у дітей першої – 642,50 нгФЕОд/мл [217,75; 1240,75] та третьої – 575,00 нгФЕОд/мл [336,00; 1230,50], ($p > 0,05$).

Серединне значення рівня феритину у пацієнтів з COVID-19 при поступленні становило 63,30 нг/мл [37,15; 207,50]. У динаміці серединне значення цього показника становило – 203,00 нг/мл [74,20; 390,00].

У пацієнтів з тяжким перебшгом COVID-19 серединне значення рівня

феритину становило 195,00 нг/мл [49,75; 344,00], а у дітей зі середньо тяжким перебігом хвороби – 54,55 нг/мл [35,18; 94,10], (p > 0,05). Повторне визначення феритину проводилося на третій день лікування пацієнтів, серединне його значення у дітей з тяжким перебігом SARS-CoV-2 було вищим ніж в день госпіталізації і становило 232,10 нг/мл [73,20; 667,50].

Серединне значення рівня феритину у третій віковій групі становило 63,30 нг/мл [37,15; 128,75], а у першій та другій вікових групах – 84,20 нг/мл [49,75; 412,25] та 51,05 нг/мл [23,93; 267,25] відповідно (p > 0,05). (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Серединне значення рівня Д-димеру у пацієнтів з COVID-19 та МЗС з урахуванням віку

Д-димер при госпіталізації	COVID-19	≥1 <5	642,50 [217,75; 1240,75]
		≥5 <10	808,50 [173,00; 1437,75]
		≥10 <18	575,00 [336,00; 1230,50]
	МЗС, асоційований з SARS-CoV-2	≥1 <5	2938,50 [2897,00; 3197,50]
		≥5 <10	4280,00 [2016,00; 5723,50]
		≥10 <18	4661,00 [3026,50; 5610,50]
Д-димер в динаміці через три дні	COVID-19	≥1 <5	1845,00 [1312,50; 4874,00]
		≥5 <10	5072,00 [5072,00; 5072,00]
		≥10 <18	1000,00 [617,75; 1201,50]
	МЗС, асоційований з SARS-CoV-2	≥1 <5	----
		≥5 <10	----
		≥10 <18	1060,00 [724,50; 3462,50]

3.5 Кінетика IgM, IgA, IgG до SARS-CoV-2 у дітей з COVID-19 залежно від тяжкості перебігу хвороби та віку

При дослідженні IgM до SARS-CoV-2 на першому тижні захворювання

у 31 пацієнта (28,19 %) виявлено позитивний результат, зі середнім показником 4,22 ± 1,21 (min-1,32 max-14,63). У всіх пацієнтів з COVID-19 серединне значення IgM було негативним і становило 0,24 [0,14; 1,39] (min-0,03, max-14,63). При дослідженні IgM до SARS-CoV-2 на першому тижні захворювання у 31 пацієнта (28,19%) виявлено позитивний результат, зі середнім показником 4,41 ± 0,66 ІП (min-1,32 max-14,63).

На другому тижні (8-14 дні) серединні значення IgM до SARS-CoV-2 теж були негативними і становили 0,49 [0,30; 2,87] (min-0,07, max-14,63). У 28 (25,45 %) пацієнтів виявлено позитивний результат IgM до SARS-CoV-2 4,91 ± 1,05 (min-1,93, max-14,63). Позитивне серединне значення рівня IgM до SARS-CoV-2 спостерігалося у терміні з 15 до 30 день після перших проявів хвороби і становило 2,50 [0,56; 6,21] (min-0,07, max-12,66). У чотирьох (3,64 %) пацієнтів рівень IgM виявився негативним. Наступні визначення IgM до SARS-CoV-2, проведене у термін з 31 по 90 день та після третього місяця вказали негативні результати зі серединними значеннями 0,52 [0,19; 0,76] та 0,05 [0,02; 0,09], відповідно.

Серединні значення рівнів IgA до SARS-CoV-2 впродовж першого, другого тижнів та з 15 по 30 день були негативними і становили 0,13 [0,10; 0,33] (min-0,05, max-3,93); 0,22 [0,14; 0,40] (min-0,08, max-2,22); та 0,33 [0,24; 1,00] (min-0,13, max-6,35), відповідно. Після 30 дня захворювання серединне значення рівня IgA до SARS-CoV-2 становило 0,24 [0,20; 0,28] (min-0,11, max-0,35).

Серединний рівень IgG-N SARS-CoV-2 на першому тижні хвороби становив 0,24 [0,13; 3,58] (min-0,03, max-13,17). Наростання рівня цього показника спостерігалось з другого тижня хвороби і становило 1,13 [0,52; 3,17] (min-0,18, max-7,31) з піком його значення 5,68 [2,39; 8,86] (min-0,88, max-10,11) у період до трьох місяців. Впродовж шести місяців цей показник зменшився більше ніж у два рази до рівня 1,46 [0,57; 4,51] (min-0,12, max-12,21) у 35 пацієнтів.

В усі періоди дослідження серединні значення рівня антитіл до Spike-білку наростали і в період до трьох місяців після перенесеної хвороби були найвищими і становили 8,85 [8,03; 9,34] (min-0,18, max-11,80). Після третього місяця спостерігається незначна тенденція до зниження – 7,9 [6,54; 8,62] (min-0,88, max-9,88). Результати досліджень IgM, IgA, IgG-N та IgG-S до SARS-CoV-2 у сироватці крові пацієнтів представлені на рисунку 3.5.

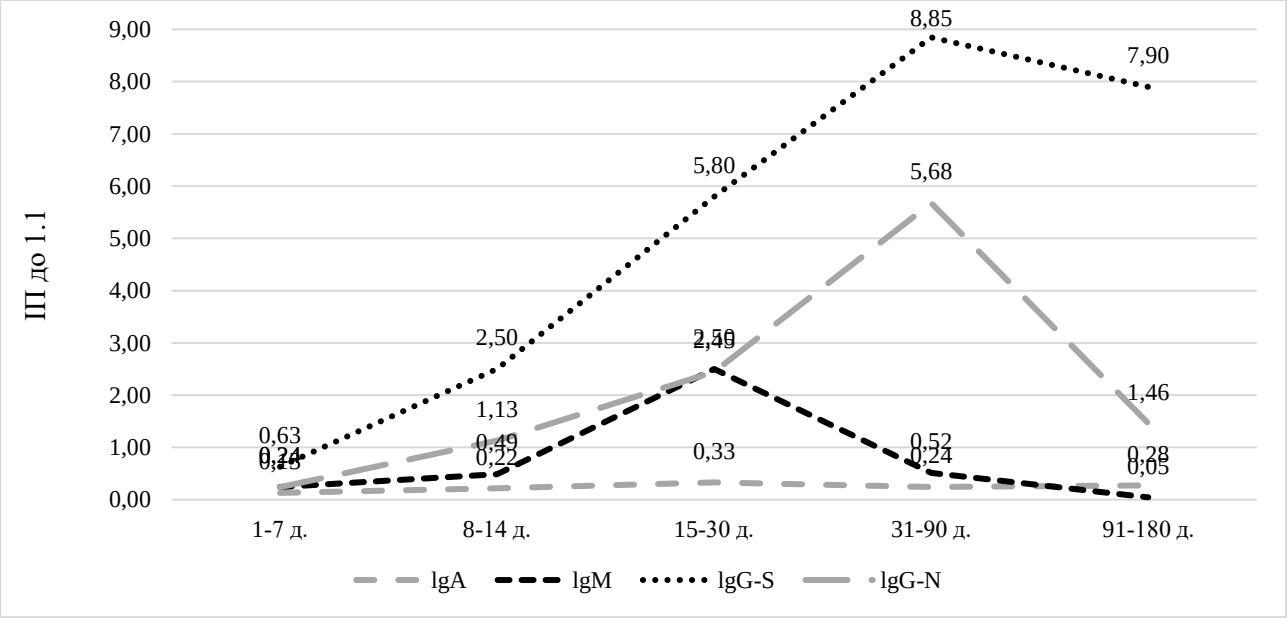


Рисунок 3.5 – Серединні значення IgM, IgA, IgG-N та IgG-S у різні періоди інфекційного процесу.

Результати дослідження значень IgM до SARS-CoV-2 залежно від тяжкості перебігу показали, що у більшості госпіталізованих дітей значення IgM при різних ступенях тяжкості хвороби виявлялись позитивними з першого до сьомого дня хвороби. У дітей з тяжким перебігом SARS-CoV-2 серединне значення IgM у сироватці крові у цей період становило 1,39 [1,36; 4,07] (min-0,11, max-14,63). Водночас цей показник у дітей з середньо-тяжким перебігом був нижчим референтних значень і суттєво нижчим за показник при тяжкій формі хвороби ($p < 0,05$) та становив 0,22 [0,14; 0,58] (min-0,03, max-8,49).

Аналізуючи результати досліджень IgM до SARS-CoV-2 з 8 по 14 день хвороби виявлено відмінності: негативні серединні значення при середньо-тяжкому перебігу COVID-19 – 0,41 [0,27; 2,73] (min-0,073, max-12,66) та позитивні – 2,77 [0,36; 3,23] (min-0,073, max-6,79) – при тяжкому ($p > 0,05$).

Така ж тенденція спостерігається в період з третього по четвертий тиждень від початку стаціонарного лікування в учасників нашого дослідження з тяжким перебігом захворювання: серединне значення IgM до SARS-CoV-2 становить 4,42 [2,08; 6,38].

Через 3 місяці після перенесеного COVID-19 серединні значення показників IgM до SARS-CoV-2 виявились негативними і становили 0,09 [0,05; 0,09] (min-0,01, max-0,16) при середньо-тяжкому перебігу та 0,02 [0,02; 0,04] (min-0,02, max-0,37) – при тяжкому ($p > 0,05$).

Дослідження рівнів IgA до SARS-CoV-2 у група різної тяжкості перебігу захворювання у дітей показало, що серединні значення цього імуноглобуліну на першому тижні хвороби у пацієнтів як із середньо-тяжким, так і з тяжким перебігом хвороби були нижчі референтних значень і становили 0,11 [0,09; 0,17] (min-0,05, max-3,93); 0,33 [0,28; 0,36] (min-0,09, max-0,52) відповідно. Серединне значення імуноглобулінів цього класу з 15 по 30 день після появи перших клінічних ознак у пацієнтів з тяжким перебігом хвороби становило 1,48 [0,52; 1,82] (min-0,38, max-6,35), а серединне його значення його значення в цей період у пацієнтів зі середньо-тяжкою формою захворювання було нижче референтних значень ($p < 0,05$) та нижче референтних значень і становило 0,24 [0,16; 0,30] (min-0,13, max-0,33). З другого місяця та до 90 дня від початку клінічних проявів у пацієнтів обох груп рівень IgA до SARS-CoV-2 теж був негативним.

У наших дослідженнях ми виявили, що у дітей віком від 10 до 18 років серединне значення IgA до SARS-CoV-2 в терміні з 15 по 30 дні становило 0,93 [0,33; 1,74] (min-0,26, max-6,35). Водночас у дітей віком 5 до 10 років серединне значення IgA до SARS-CoV-2 склало 0,22 [0,14; 0,33] (min-0,13,

max-0,52) (p > 0,05).

При дослідженні IgG-N до SARS-CoV-2 відповідно до тяжкості перебігу COVID-19 виявлено, що серединні значення IgG-N до SARS-CoV-2 у пацієнтів з тяжкою формою COVID-19 наростали з 2,34 [0,33; 3,41] (min-0,11, max-4,92) з другого тижня до 5,50 [3,51; 7,40] (min-1,52, max-9,30) до трьох місяців.

У пацієнтів з середньо-тяжким перебігом хвороби серединне значення IgG-N до SARS-CoV-2 з 31 до 90 дня було найвищим і становило 5,85 [3,19; 8,59] (min-0,88, max-10,11). Значущою різниця між показниками IgG-N до SARS-CoV-2 при середньо-тяжкому та тяжкому перебігу COVID-19 була лише в періоді з 15 по 30 день захворювання: 0,54 [0,21; 1,89] проти 5,55 [4,99; 5,80], відповідно (p < 0,05).

У пацієнтів як із середньо-тяжкими так і з тяжким перебігом хвороби, серединні значення IgG-N до SARS-CoV-2 в усі періоди дослідження були позитивними та через три місяці від початку хвороби становили: 1,51 [0,59; 3,44] (min-0,12, max-6,06) та 1,46 [0,47; 5,04] (min-0,19, max-12,21) відповідно (p > 0,05) (рис. 3.6).

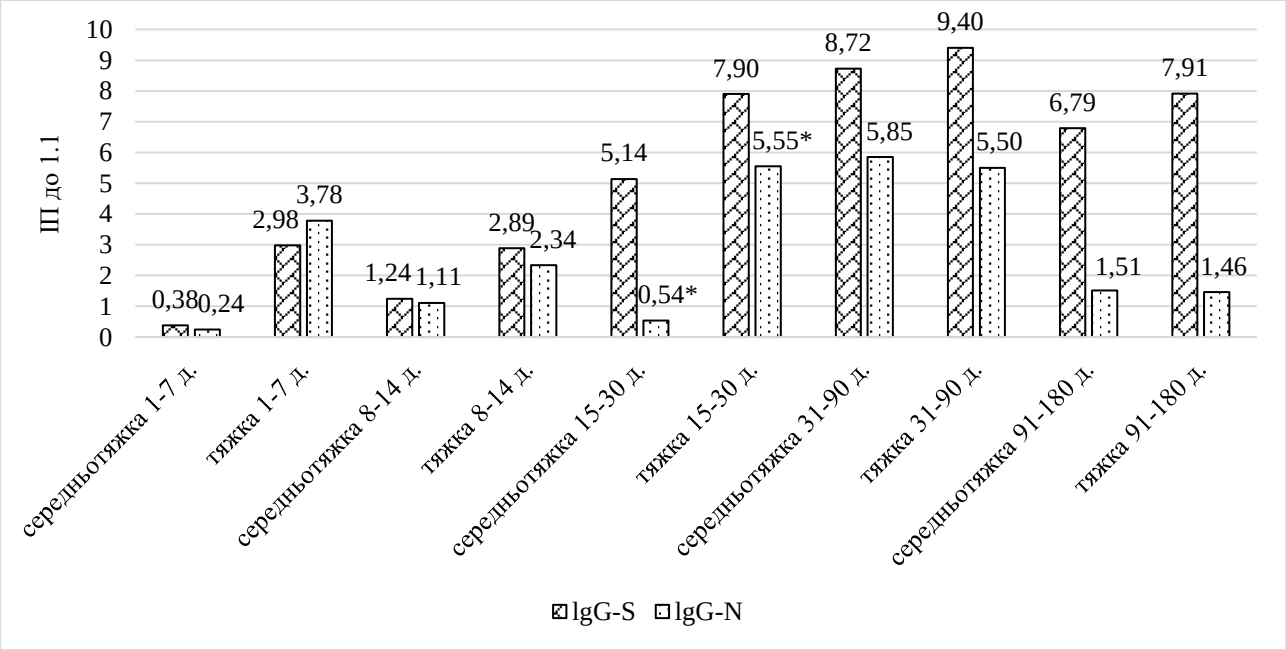


Рисунок 3.6 – Серединні значення IgG-S та IgG-N до SARS-CoV-2 у різні періоди інфекційного процесу з урахуванням тяжкості перебігу

хвороби

Примітка. * – різниця достовірна між середньо-тяжким та тяжким перебігом хвороби щодо IgG-N ($p < 0,05$).

При тяжких формах хвороби IgG-N до SARS-CoV-2 з'являються швидко та на першому тижні хвороби є вищими, ніж IgG-S SARS-CoV-2. Обидва імуноглобуліни виявляються позитивними в терміні дослідження до шести місяців, при виключенні можливості вторинного інфікування.

За результатами наших досліджень IgG-S SARS-CoV-2 відповідно до тяжкості перебігу COVID-19 виявлено, що у дітей з цією недугою, як при тяжких, так і при середньо-тяжких її формах, спостерігалось постійне зростання його серединного значення до трьох місяців дослідного періоду. Однак, найвище серединне значення 9,40 [7,80; 10,60] (min-6,20, max-11,80) IgG-S до SARS-CoV-2 виявлено у пацієнтів з тяжкою формою хвороби в період з 31 до 90 дня дослідження, тоді як у дітей із середньо-тяжкою формою цей показник був на рівні 8,72 [8,64; 8,97] (min-0,18, max-9,32). При тяжких формах хвороби у період дослідження від трьох місяців до шести місяців серединне значення IgG-S до SARS-CoV-2 становило 7,91 [7,90; 8,97] (min-6,98, max-9,88) і було незначно вищим ($p > 0,05$), ніж у пацієнтів зі середньо-тяжким перебігом хвороби – 6,79 [6,11; 8,49] (min-0,88, max-9,15) у цей же період (рис. 3.6).

Аналіз розподілу за віком рівнів IgG-N та IgG-S до S SARS-CoV-2 показав, що найвищі показники серединного значення обох імуноглобулінів були виявлені у дітей віком від 10 до 18 років з 31 по 90 день: 9,32 [7,76; 10,56] (min-6,20, max-11,80) IgG-S та 5,85 [4,98; 9,30] (min-1,52, max-10,11) IgG-N до SARS-CoV-2. Дослідження рівнів IgG-N та IgG-S показали тривалу наявність їх у пацієнтів різних вікових груп з різним перебігом хвороби. Так, у терміні з 91 по 180 днів у дітей віком від одного до п'яти років серединне значення IgG-S становило 8,53 [7,81; 9,01] (min-6,98, max-9,14), IgG-N – 1,56

[1,01; 4,32] (min-0,20, max-6,06); у дітей 5-9 років відповідно 7,08 [6,20; 8,31] (min-5,91, max-9,14) та 2,97 [1,24; 4,29] (min-0,59, max-6,06); у дітей 10-17 років 7,73 [6,57; 8,51] (min-0,88, max-9,88) та 1,21 [0,47; 4,51] (min-0,12, max-12,21) відповідно (рис. 3.7).

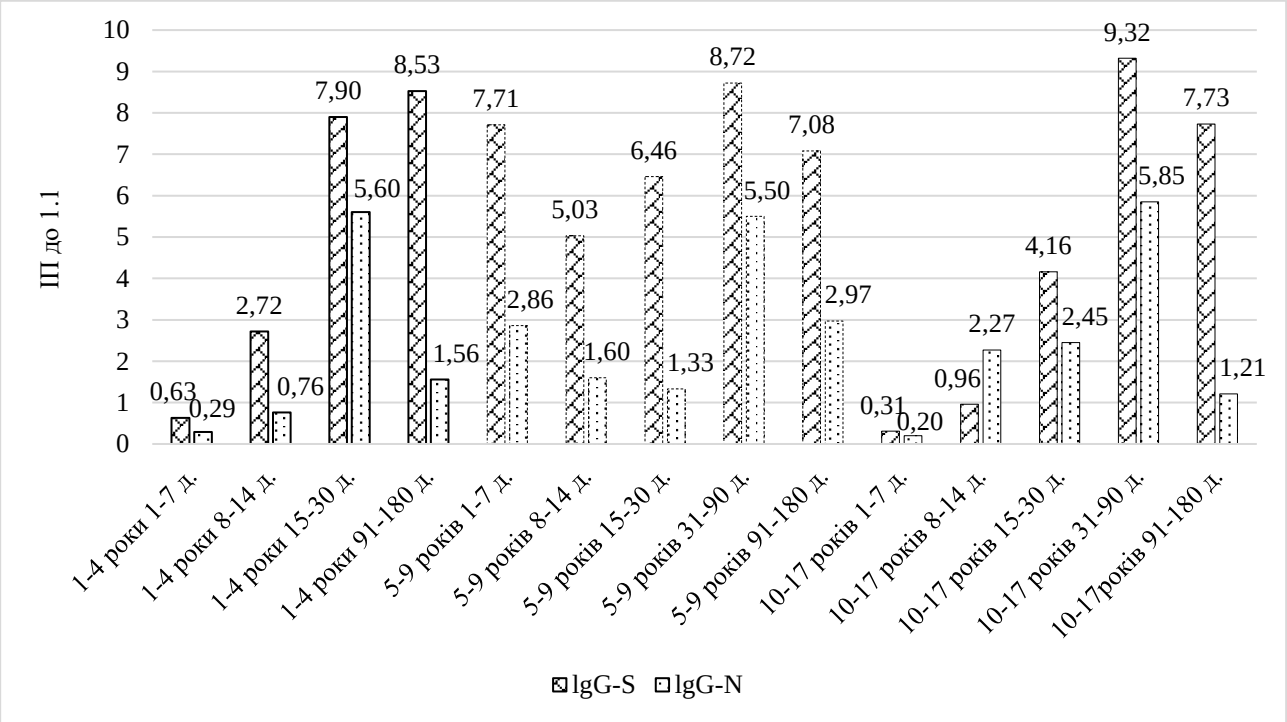


Рисунок 3.7 – Серединні значення IgG-S та IgG-N до SARS-CoV-2 у різні періоди інфекційного процесу у дітей трьох вікових груп

3.6 Кореляційні взаємозв'язки показників крові відповідно віку та тяжкості перебігу хвороби

При дослідженні кількості лейкоцитів загального аналізу крові проведеного пацієнтам з COVID-19 на момент поступлення до лікарні та на третю добу лікування виявлено середньої сили прямий кореляційний зв'язок між даними показниками ($r = +0,68$; $p < 0,05$). Також виявлено середньої сили прямий кореляційний зв'язок між кількістю лейкоцитів у крові пацієнтів при госпіталізації та кількістю нейтрофільних гранулоцитів на третій день перебування пацієнтів у стаціонарі ($r = +0,50$; $p < 0,05$). У дослідженні виявлений середньої сили прямий кореляційний зв'язок між

кількістю лейкоцитів та кількістю тромбоцитів у день поступлення ($r = +0,36$; $p < 0,05$), але слабкий зв'язок між кількістю лейкоцитів на початку лікування та кількістю тромбоцитів при його завершенні ($r = +0,22$; $p < 0,05$).

Нами вивчались кореляційні зв’язки між рівнями різних класів імуноглобулінів, дослідження яких проводилися у терміни: Ig1 – з першого по сьомий день; Ig2 – з восьмого по 14 день та Ig3 – з 15 по 30 день. Аналіз кореляційних зв’язків між рівнями сироваткових IgA1 та IgM1; IgA1 та IgA2 показали середньої сили прямий кореляційний зв’язок ($r = +0,48$; $p < 0,0001$) та функціональний прямий кореляційний зв'язок ($r = +1,00$; $p < 0,0001$), відповідно.

Також виявлено середньої сили прямий кореляційний зв'язок між рівнями IgA1 та IgG1 ($r = +0,61$; $p < 0,0001$), який вказує, що при збільшенні рівня IgA1 наростають і рівні IgG1 (рис. 3.8). Виявлено статистично значущий прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем IgA1 та IgG2 ($r = +0,34$; $p < 0,05$). Проте, між рівнем IgG1 та IgA2 наступає функціональний обернений кореляційний зв’язок ($r = -1,000$; $p <.0001$).

Нами досліджено, що специфічні IgM та IgG з’являються у пацієнтів вже на першому тижні хвороби. Встановлено середньої сили позитивний кореляційний зв'язок між рівнем IgM та IgG до SARS-CoV-2 на момент госпіталізації ($r = +0,32$; $p < 0,01$).

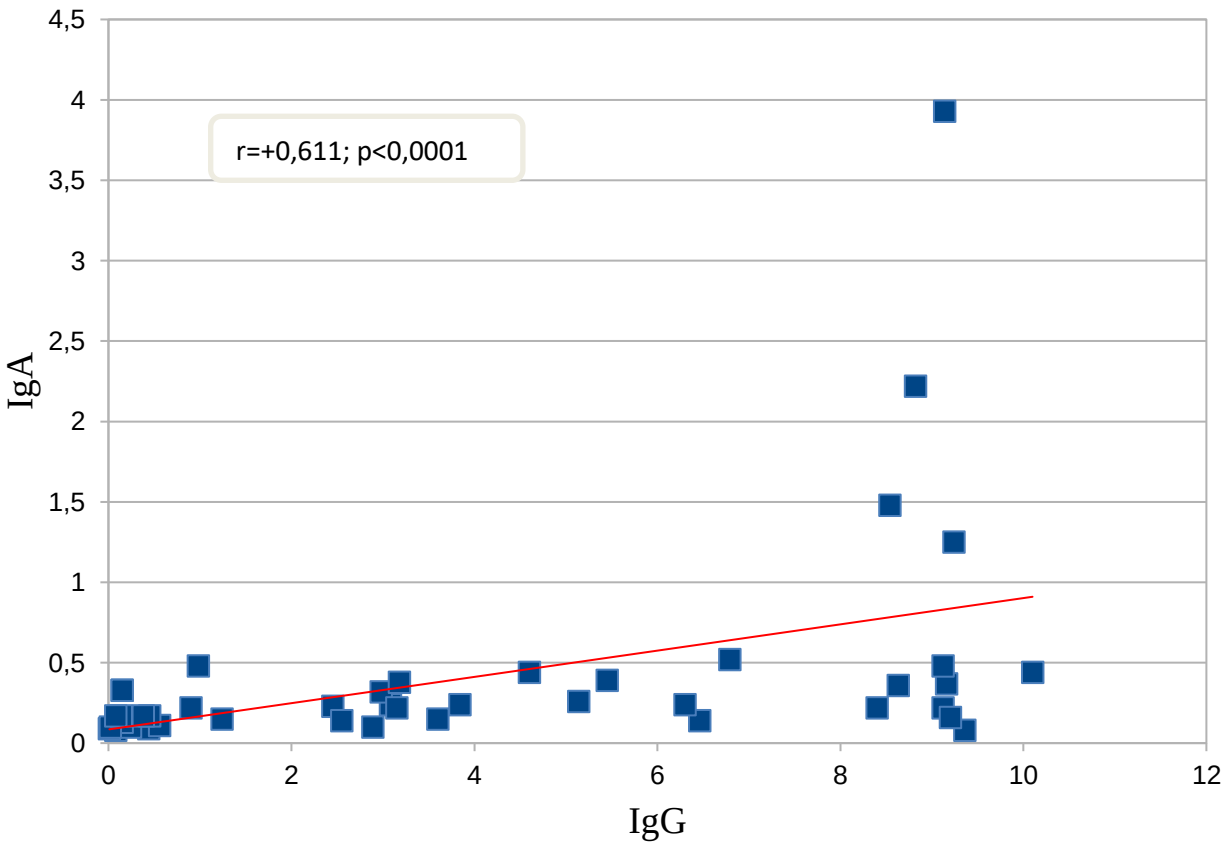


Рисунок 3.8 – Кореляційний зв’язок між показниками IgA та IgG до SARS-CoV-2 при госпіталізації у пацієнтів з COVID-19

У результаті нашого дослідження було виявлено декілька важливих взаємозв'язків між імунологічними та біохімічними показниками у дітей, хворих на COVID-19. Зокрема, було зафіксовано прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнями IgA1 та Д-димером при госпіталізації ($r = +0,38$; $p < 0,010$). Також були виявлені прямі кореляційні зв'язки в межах середньої сили між рівнями IgA1 та феритину ($r = +0,38$; $p < 0,05$), а також між рівнями IgA1 та фібриногеном на початку лікування ($r = +0,39$; $p < 0,05$). Варто відзначити, що кореляційний зв'язок між показниками IgA1 та фібриногеном посилювався у динаміці і досягав високого ступеня ($r = +0,81$; $p < 0,05$).

У дослідженні було виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнями СРП 1 (при поступленні) та СРП 2 (на третю добу

лікування), а також сильний прямий зв'язок між СРП 1 та СРП 3 (на шостий день лікування): ($r = +0,36$; $p < 0,05$) та ($r = +0,75$; $p < 0,05$) відповідно. Між рівнями СРП 1 та фібриногеном на момент госпіталізації також було виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = +0,34$; $p < 0,05$). Також встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнями феритину та СРП 1 ($r = +0,38$; $p < 0,05$).

Вивчаючи динаміку рівня прокальцитоніну 1 (на початку лікування) та прокальцитоніну 2 (на третій день), встановлено середньої сили прямий позитивний кореляційний зв'язок ($r = +0,63$; $p < 0,05$). При збільшенні рівня прокальцитоніну 1 спостерігається зниження кількості тромбоцитів та рівня загального білка, що підтверджено середньої сили зворотніми кореляційними зв'язками ($r = -0,49$; $p < 0,05$) та ($r = -0,47$; $p<0,05$), відповідно.

Виявлено середньої сили позитивний кореляційний зв'язок між рівнем Д-димеру та феритину ($r = +0,47$; $p < 0,0004$). Схожий позитивний зв'язок середньої сили ($r = +0,49$; $p < 0,05$) спостерігався між рівнями Д-димеру та прокальцитоніну при госпіталізації. Виявлено також прямий середньої сили зв'язок між рівнем Д-димеру та запальними маркерами ШОЕ та СРП: ($r = +0,35$; $p < 0,05$) та ($r = +0,33$; $p < 0,05$), відповідно.

Аналізуючи кореляційні зв'язки між тяжкістю захворювання та лабораторними показниками, ми виявили наступні залежності. Статистично достовірним є прямий середньої сили зв'язок між тяжкістю хвороби та рівнем IgA1 ($r = +0,32$; $p < 0,05$). Також рівень IgA2 демонструє сильний прямий зв'язок із тяжкістю захворювання ($r = +0,79$; $p < 0,05$), що є свідченням зростання досліджуваних показників при тяжкому перебігу хвороби. Прямими середньої сили кореляційними зв’язками: IgM1 ($r = +0,310$; $p < 0,0054$), IgM2 ($r = +0,143$; $p > 0,05$) та IgG2 до S-білка ($r = +0,303$; $p < 0,05$).

Виявлено сильний обернений взаємозв'язок між значенням ПІ на третій день лікування із тяжкістю захворювання ($r = -0,71$; $p < 0,05$), що демонструє зниження рівня ПІ у динаміці при тяжкому перебігу захворювання.

Тяжкість захворювання виявилася обернено пов'язаною з низькою кількістю еритроцитів при госпіталізації ($r = -0,20$; $p < 0,05$).

Прямий кореляційний зв'язок середньої сили виявлено між тяжкістю захворювання та лабораторними показниками: прокальцитоніном ($r = +0,51$; $p < 0,05$), IgM1 ($r = +0,31$; $p < 0,05$), Д-димером при госпіталізації ($r = +0,35$; $p < 0,05$) та кількістю лейкоцитів на третій день госпіталізації ($r = +0,44$; $p < 0,05$).

На третю добу лікування, виявлено значну зворотню залежність між тяжкістю хвороби та рівнем загального білка ($r = -0,71$; $p < 0,05$). Одночасно встановлено пряму залежність між тяжкістю перебігу захворювання та вмістом альбуміну ($r = +0,37$; $p > 0,05$). Крім того, виявлено, що вміст альбуміну, визначений на третій день госпіталізації, зменшується зі зростанням рівня прокальцитоніну ($r = -1,00$; $p < 0,0001$).

Важливо відзначити, що між рівнем СРП при госпіталізації та тяжкістю хвороби нами виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок ($r = +0,29$; $p < 0,05$).

Не було виявлено статистично значущих взаємозв'язків між тяжкістю перебігу хвороби та рівнем IgG-S1 ($r = +0,10$; $p > 0,05$), IgG-S2 ($r = +0,30$; $p > 0,05$), а також кількістю тромбоцитів, рівнями тропоніну I, феритину та IL-6 при госпіталізації – ($r = -0,30$; $p < 0,05$), ($r = +0,36$; $p > 0,05$), ($r = +0,25$; $p > 0,05$) та ($r = +0,25$; $p > 0,05$), відповідно.

Додатково, встановлено значущий позитивний зв'язок між тяжкістю перебігу хвороби та тромбіновим часом при госпіталізації ($r = +0,86$; $p > 0,05$). З іншого боку, не виявлено статистично значущих кореляцій між тяжкістю та рівнем фібриногену на момент поступлення у стаціонар ($r = +0,24$; $p > 0,05$), (табл. 3.6).

Виявлено позитивний кореляційний зв'язок слабкої сили між віком дитини та тяжкістю перебігу захворювання (r = +0,22; p < 0,05).

У дітей з COVID-19 встановлено, що у дітей старшого віку спостерігається зниження кількості тромбоцитів на момент госпіталізації, що підтверджено негативним кореляційним зв'язком середньої сили (r = -0,30; p < 0,002).

Кореляційні взаємозв'язки лабораторних показників залежали від віку пацієнтів. Рівень сироваткових IgM1 демонструє прямий середньої сили зв'язок з віком пацієнтів (r = +0,31; p < 0,05). Це свідчить, що чим старша дитина, тим вищий рівень IgM1. Також встановлений позитивний зв'язок між віком дитини та рівнем IgA 2 (r = +0,57; p > 0,05).

Таблиця 3.6

Кореляційні зв'язки (R) лабораторних показників з тяжкістю захворювання

	Показники	R
Тяжкість COVID-19	IgA1	0,32*
	IgA2	0,79*
	IgM1	0,31*
	Д-димер 1	0,35*
	прокальцитонін 1	0,51*
	ПІ 2	-0,71*
	загальний білок 2	-0,71*
	лейкоцити 2	0,44*
	вік (роки)	0,224*

Примітка. * – кореляційний зв’язок достовірний (p < 0,05)

3.7 Прогноз тяжкого перебігу SARS-CoV-2 у дітей: логістична регресійна модель

З-поміж аналізованих даних, за допомогою методу логістичної регресії, нами було виокремлено 8 факторів, які при поєднаній дії мають вірогідний вплив на розвиток тяжкого перебігу COVID-19 у госпіталізованих дітей. Фактори та їх коефіцієнти регресії наведено у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Коефіцієнти регресії факторів, які при поєднаній дії впливають на розвиток тяжкого перебігу COVID-19 у госпіталізованих дітей

№ з/п	Фактори	Умовне позначення	Коефіцієнти регресії (βі)
1.	Гарячка на момент госпіталізації	X2	0,087
2.	Кашель	X3	-0,137
3.	Задишка	X5	0,858
4.	SpO2 % при госпіталізації (кімнатне повітря)	X4	-0,201
5.	Діарея	X1	0,053
6.	Кількість лейкоцитів на момент госпіталізації ($\times 10^9$/л)	X7	0,044
7.	Рівень СРП на момент госпіталізації (нг/мл)	X8	0,011
8.	Рівень IgM при госпіталізації (індекс позитивності 1,1)	X6	0,003
	Константа		17,282

З поміж них три фактори (діарея, кашель та задишка) мають бінарний варіант відповіді: 0 – немає, 1 – наявний/а. Показник сатурації, рівень IgM до SARS-CoV-2, кількість лейкоцитів крові та рівень СРП наводяться у кількісному їхньому значенні на момент поступлення. Щодо температури на момент госпіталізації використано наступне кодування: 6 – відповідає

температурі від 36,2 до 37,0 °С; 7 – від 37,1 до 38,0 °С; 8 – від 38,1 до 39,0 °С; 9 – від 39,1 до 40,1 °С; 10 – >40,1 °С;

Два фактори з восьми зазначених мають зворотний зв'язок з розвитком тяжкого перебігу COVID-19 у госпіталізованих дітей: кашель та рівень сатурації. Тобто при меншому відсотковому значенні сатурації та при відсутності кашлю зростає ризик даного перебігу. Натомість інші шість факторів мають провокуючий вплив: при їх наявності чи зростанні абсолютного значення зростає ризик тяжкого перебігу хвороби у госпіталізованих дітей.

Достовірність обчислених коефіцієнтів перевірено за допомогою методу Вальда, а цілої моделі – за допомогою ксі-квадрату, значення якого становить 128,9 та вказує на те, що модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 0,1 % ($p < 0,001$).

Підставивши у формулу (2.1) результати, отримані за методом логістичної регресії, нами було отримано рівняння для визначення С, що є першим статистичним етапом при прогнозуванні вірогідності тяжкого перебігу COVID-19 у госпіталізованих дітей:

$$C = 0,053*X1 + 0,087*X2 - 0,137*X3 - 0,201*X4 + 0,858*X5 + 0,003*X6 + \\ +0,044*X7 + 0,011*X8 + 17,282$$

Розраховане значення С для кожної дитини на другому етапі підставляється у рівняння 2.2. Отримане значення R вказує на вірогідність тяжкого перебігу COVID-19 у конкретної дитини: результат до 50 % вказує на низький ризик тяжкого перебігу, натомість 50 % та вище вказує на високий ризик тяжкого перебігу.

Для кращого розуміння функціонування запропонованої моделі наводимо клінічний *приклад №1.* Дитина N.

Відомо, що у неї не було діареї (код 0), температура до госпіталізації становила 38,6°С (код 8), був кашель (код 1), сатурація становила 97 %,

задишки не було (код 0), рівень IgM до SARS-CoV-2 на момент госпіталізації становили 0,11; кількість лейкоцитів крові – 5,8 $\times 10^9$/л; рівень СРП – 12 мг/л. Підставивши ці дані у формули 2.1 та 2.2 отримаємо:

$$C = 0{,}053*0 + 0{,}087*8 - 0{,}137*1 - 0{,}201*97 + 0{,}858*0 + 0{,}003*0{,}11 + \\ + 0{,}044*5{,}8 + 0{,}011*12 + 17{,}282 = -1{,}27$$

$$R = \frac{1}{1+e^{1{,}27}} *100\% = 21{,}93\%$$

Тобто, виходячи з проведених розрахунків, у даної дитини є низька вірогідність тяжкого перебігу COVID-19, оскільки отримане значення R є менше 50 %. Подальше спостереження показало, що у даної дитини спостерігався середньо-тяжкий перебіг хвороби, тобто наш прогноз справдився.

Клінічний *приклад №2.* Дитина N2.

Відомо, що у неї була діарея (код 1), температура до госпіталізації становила 39,3°С (код 9), турбував кашель (код 1), сатурація становила 93 %, спостерігалась задишка (код 1), рівень IgM до SARS-CoV-2 на момент госпіталізації становили 0,11 (індекс позитивності 1,1); кількість лейкоцитів крові 4,41 $\times 10^9$/л; рівень СРП – 12 мг/л. Підставивши ці дані в формули 2.1 та 2.2 отримаємо:

$$C = 0{,}053*1 + 0{,}087*9 - 0{,}137*1 - 0{,}201*93 + 0{,}858*1 + 0{,}003*0{,}11 + \\ +0{,}044*4{,}41 + 0{,}011*12 + 17{,}282 = 0{,}47$$

$$R = \frac{1}{1+e^{-0{,}47}} *100\% = 61{,}54\%$$

Тобто, виходячи з проведених розрахунків, у даної дитини є високий ризик тяжкого перебігу COVID-19, оскільки отримане значення R є більшим 50 %. Подальше спостереження показало, що у даної дитини був тяжкий перебіг, тобто наш прогноз справдився.

На основі ретроспективної бази даних пацієнтів, нами було проаналізовано основні діагностичні параметри опрацьованої прогностичної моделі. Загальна точність становила 98,18 %, при високій чутливості (96,67 %) та специфічності (98,75 %).

3.8 Результати рентгенологічної діагностики

У досліджуваній групі пацієнтів з COVID-19 91 (82,73 %) особі проведено рентгенологічне дослідження легень. У третини пацієнтів – 33,0 % (95%ДІ: 23,9-43,1 %) виявлено посилений легеневий малюнок. Серед усіх пацієнтів пневмонію діагностовано у 46 осіб (41,82 %). Правобічну вогнищеву пневмонію діагностовано у 17 пацієнтів – 18,7 % (95%ДІ: 11,6-27,6 %). Ураження правої легені складало найбільшу частку з усіх обстежених пацієнтів. Лівобічну вогнищеву пневмонію діагностовано у шести осіб – 6,6 % (95%ДІ: 2,7-13,0 %). Нижньочасточкову лівобічну пневмонію виявлено у чотирьох пацієнтів – 4,4 % (95%ДІ: 1,4-10,1 %). Двобічні пневмонії: вогнищеві та полісегментарні діагностовано у трьох – 3,3 % (95%ДІ: 0,8-8,5 %) та у п’яти – 5,5 % (95%ДІ: 2,0-11,6 %) пацієнтів, відповідно. Тимомегалія діагностована лише у шести пацієнтів – 6,6 % (95%ДІ: 92,7-13,0 %) зі середньо-тяжким перебігом COVID-19. У пацієнтів з середньо-тяжким перебігом COVID-19 при рентгенологічному дослідженні превалювали: посилений легеневий малюнок у 24 – 38,1 % (95%ДІ: 26,7-50,5 %); правобічна вогнищева пневмонія у 12 – 19,0 % (95%ДІ: 10,7-30,0 %).

Усім пацієнтам з тяжким перебігом SARS-CoV-2 інфекції проведена діагностика ураження легень: рентгенографія – 28 пацієнтам, комп'ютерна томографія – двом. Дев'ятнадцяти пацієнтам з тяжким SARS-CoV-2 діагностовано пневмонію. Як виявилось, правобічна вогнищева і двобічна полісегментарна пневмонії діагностовані у рівній кількості пацієнтів – у п'яти осіб – 17,9 % (95%ДІ: 6,7-34,9 %). Двобічна вогнищева, лівобічна вогнищева та лівобічна нижньочасточкова пневмонії діагностовані у трьох – 10,7 % (95%ДІ: 2,7-26,0 %), у трьох – 10,7 % (95%ДІ: 2,7-26,0 %) та однієї особи – 3,6 % (95%ДІ: 0,1-15,6 %), відповідно. Плеврит виявлено у двох – 2,2 % (95%ДІ: 0,3-6,8 %) пацієнтів. Рентгенологічні зміни виявлені у пацієнтів різних вікових груп з SARS-CoV-2 наведені в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Рентгенологічні ознаки ураження легень у пацієнтів з COVID-19 залежно від віку наведено у відсотках та 95% ДІ

Рентгенологічні Ознаки	Вік (роки)		
	≥1 <5	≥5 <10	≥10 <18
Інтерстиціальна пневмонія	0,0 (0,0-11,5)	7,4 (1,2-21,8)	14,0 (5,8-26,5)
Правобічна вогнищева пневмонія	19,0 (6,2-39,4)	22,2 (9,4-40,4)	16,3 (7,3-29,4)
Правобічна нижньочасточкова пневмонія	0,0 (0,0-11,5)	0,0 (0,0-9,0)	0,0 (0,0-5,8)
Лівобічна вогнищева пневмонія	0,0 (0,0-11,5)	7,4 (1,2-21,8)	9,3 (2,9-20,6)

Продовження таблиці 3.8

Рентгенологічні Ознаки	Вік (роки)		
	≥1 <5	≥5 <10	≥1 <5
Лівобічна нижньодолева пневмонія	0,0 (0,0-11,5)	3,7 (0,1-16,1)	7,0 (1,7-17,4)
Двобічна вогнищева пневмонія	9,5 (1,5-27,4)	3,7 (0,1-16,1)	0,0 (0,0-5,8)
Двобічна полісегментарна пневмонія	9,5 (1,5-27,4)	3,7 (0,1-16,1)	4,7 (0,7-14,1)
Двобічна нижньочасточкова пневмонія	0,0 (0,0-11,5)	0,0 (0,0-9,0)	0,0 (0,0-5,8)
Ателектаз зліва у верхній долі	0,0 (0,0-11,5)	0,0 (0,0-9,0)	0,0 (0,0-5,8)
Правобічний плеврит	0,0 (0,0-11,5)	0,0 (0,0-9,0)	4,7 (0,7-14,1)
Правобічна пневмонія верхньої та середньої долі	0,0 (0,0-11,5)	3,7 (0,1-16,1)	0,0 (0,0-5,8)
Правобічний пневмоторакс	4,8 (0,2-20,4)	0,0 (0,0-9,0)	0,0 (0,0-5,8)

3.9 Модель логістичної регресії для прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей з COVID-19

З-поміж аналізованих даних, за допомогою методу логістичної регресії, нами було виокремлено 9 факторів, які при поєднаній дії мають вірогідний вплив на розвиток пневмонії спричиненої SARS-CoV-2 у госпіталізованих дітей. Фактори та їх коефіцієнти регресії наведено у таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Коефіцієнти регресії факторів, які при поєднаній дії впливають на розвиток коронавірусної пневмонії у госпіталізованих дітей

№ з/п	Фактори	Умовне позначення	Коефіцієнти регресії (βі)
1.	Вік (роки)	X1	0,070
2.	Гарячка на момент госпіталізації	X2	0,021
3.	Кашель	X3	1,273
4.	Задишка	X4	2,286
5.	Кількість лейкоцитів на момент госпіталізації ($\times 10^9$/л)	X7	-0,130
6.	Кількість тромбоцитів на момент госпіталізації ($\times 10^9$/л)	X8	-0,0027
7.	Рівень СРП на момент госпіталізації (N6 мг/л)	X9	0,018
8.	Рівень IgA при госпіталізації (індекс позитивності 1,1)	X5	1,368
9.	Рівень IgM при госпіталізації(індекс позитивності 1,1)	X6	0,286
	Константа		-1,426

З поміж них два фактори (кашель та задишка) мають бінарний варіант відповіді: 0 – немає, 1 – наявний/а. Рівні IgA, IgM до SARS-CoV-2, кількість лейкоцитів та тромбоцитів крові, рівень СРП наводяться у кількісному їхньому значенні на момент поступлення. Вік теж наводиться у кількісному значенні, з округленням до десятих. Щодо температури на момент госпіталізації використано наступне кодування: 6 – відповідає температурі від 36,2 до 37,0 °С; 7 – від 37,1 до 38,0 °С; 8 – від 38,1 до 39,0 °С; 9 – від 39,1 до 40,1 °С; 10 – >40,1°С;

Два фактори з дев’яти зазначених мають зворотний зв'язок з розвитком

пневмонії спричиненої SARS-CoV-2 у госпіталізованих дітей: рівні лейкоцитів та тромбоцитів. Тобто при лейкопенії та тромбоцитопенії зростає ризик даної нозології. Натомість інші сім факторів мають провокуючий вплив: при їхній наявності чи збільшені абсолютного значення зростає ризик пневмонії у госпіталізованих дітей.

Достовірність обчислених коефіцієнтів перевірено за допомогою методу Вальда, а цілої моделі – за допомогою ксі-квадрату, значення якого становить 45,1 та вказує на те, що модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 0,1 % ($p < 0,001$).

Підставивши у формулу (2.1) результати, отримані за методом логістичної регресії, нами було отримано рівняння для визначення C, що є першим статистичним етапом при прогнозуванні вірогідності SARS-CoV-2 асоційованої пневмонії у госпіталізованих дітей:

$$C = 0,070*X1 + 0,021*X2 + 1,273*X3 + 2,286*X4 + 1,368*X5 + 0,286*X6 - -0,130*X7 - 0,0027*X8 + 0,018*X9 - 1,426$$

Розраховане значення C для кожної дитини на другому етапі підставляється у рівняння 2.2. Отримане значення R вказує на вірогідність SARS-CoV-2 асоційованої пневмонії у конкретної дитини: результат до 50 % вказує на низький ризик пневмонії, натомість 50 % та вище вказує на її високий ризик розвитку.

Для кращого розуміння функціонування запропонованої прогностичної моделі наводимо клінічний ***приклад №1***, дитина N 3.

Вік дитини один рік. Відомо, що у неї температура на момент госпіталізації становила 39,7 °C (код 9), не було кашлю (код 0) та задишки (код 0), на перший день рівень IgA становив 0,22 (індекс позитивності 1,1); IgM – 0,39 (індекс позитивності 1,1); кількість лейкоцитів крові – $4,1 \times 10^9$/л; тромбоцитів – 197×10^9/л, а рівень СРП – 6 мг/л. Підставивши ці дані у формули 2.1 та 2.2 отримаємо:

C = 0,070*1 + 0,021*9 + 1,273*0 + 2,286*0 + 1,368*0,22 + 0,286*0,39 -
-0,130*4,1 - 0,0027*197 + 0,018*6 -1,426 = -1,71

$$R = \frac{1}{1+e^{1,71}} *100\% = 15,32\%$$

Тобто, виходячи з проведених розрахунків, у даної дитини є низька вірогідність коронавірусної пневмонії, оскільки отримане значення R є менше 50%. Подальше спостереження показало, що у даної дитини пневмонія не розвинулась, тобто наш прогноз справдився.

Клінічний ***приклад №2,*** дитина N 4.

Вік дитини 16 років. Відомо, що у неї температура на момент госпіталізації становила 40,2 °С (код 10), був кашель (код 1) та задишка (код 1), на перший день рівень IgA становив 0,23 (індекс позитивності 1,1); IgM – 0,40 (індекс позитивності 1,1); кількість лейкоцитів крові – 3,9 × 10^9/л; тромбоцитів – 344 × 10^9/л, а рівень СРП – 12 мг/л. Підставивши ці дані в формули 2.1 та 2.2 отримаємо:

C = 0,070*16 + 0,021*10 + 1,273*1 + 2,286*1 + 1,368*0,23 + 0,286*0,40 -
-0,130*3,9 - 0,0027*344 + 0,018*12 -1,426 = 2,67

$$R = \frac{1}{1+e^{-2,67}} *100\% = 93,52\%$$

Тобто, виходячи з проведених розрахунків, у даної дитини є високий ризик коронавірусної пневмонії, оскільки отримане значення R є більшим 50%. Подальше спостереження показало, що у даної дитини розвинулась SARS-CoV-2 асоційована пневмонія, тобто наш прогноз справдився.

На основі ретроспективної бази даних пацієнтів, нами було проаналізовано основні діагностичні параметри опрацьованої прогностичної моделі. Загальна точність становила 77,27%, при добрій чутливості (80,43 %) та специфічності (75,00 %).

Висновки:

1. У пацієнтів з COVID-19 серединна тривалість хвороби на догоспітальному етапі становила 4,00 дні [3,00; 7,00]. Провідними симптоми були: підвищена температура тіла (95,5 %), загальна слабість (91,8 %), зниження апетиту (80,0 %), кашель (54,5 %), який частіше діагностувався при тяжкій формі COVID-19 (66,7 %) та превалював у пацієнтів віком від 10 до 18 років (63,2 %). Задишка турбувала усіх пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19: змішана – 70,0 % та експіраторна – 30,0 %, на відміну від пацієнтів з середньо-тяжкою формою – експіраторну задишку виявлено у 1,3 % ($p < 0,05$).

Проаналізувавши скарги з боку ШКТ у пацієнтів з COVID-19 третьої вікової групи, статистично достовірними є наявність діареї та болю у животі ($p < 0,05$).

Серединний вік дітей з тяжким COVID-19 становив 12,05 років [7.65; 16.00], з середньо-тяжким – 8,00 років [4.98; 13.08] ($p < 0,05$). Тяжкий перебіг COVID-19 розвинувся у 20 дітей (66,67 %) у віковій групі від 10 до 18 років.

2. При дослідженні показників загального аналізу крові у хворих на COVID-19 не виявлено статистичної достовірності між серединними значеннями кількості лейкоцитів у пацієнтів з різним за тяжкістю перебігу захворювання. Проте в динаміці виявлено, що серединне значення цього показника було статистично вищим при тяжкому перебігу $8,30 \times 10^9$/л [5,33; 14,75] у порівнянні із середньо-тяжким – $3,74 \times 10^9$/л [2,51; 7,93] ($p < 0,05$). Найнижчим виявилося серединне значення кількості тромбоцитів 179,00 ×

10^9/л [153,00; 252,00] (min-52; max-385) у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 у віковій групі від 10 до 18 років ($p < 0,005$).

3. Статистично достовірними виявились результати серединних значень запальних маркерів у пацієнтів з середньо-тяжким та тяжким перебігом SARS-CoV-2: прокальцитоніну 0,05 нг/мл [0,03; 0,06] та 0,42 нг/мл [0,05; 1,34]; СРП 6,00 мг/л [4,00; 6,00] та 12,00 мг/л [6,00; 96,00]; IL-6 1,20 пг/мл [0,55; 2,15] та 7,50 пг/мл [0,65; 18,50]; IL-10 1,87 ± 6,37 пг/мл та 22,64 ± 60,97 пг/мл, відповідно ($p < 0,05$). Найвищими виявилися середні значення рівня IL-10 у пацієнті віком від 10 до 18 років.

4. Підвищені рівні Д-димеру корелювали з тяжкістю SARS-CoV-2 інфекції та наростали у динаміці. Серединні значення рівня Д-димеру на момент госпіталізації та в динаміці у дітей з тяжким перебігом COVID-19 становили: 791,00 нгФЕОд/мл [540,00; 1844,50], 1206,00 нгФЕОд/мл [980,00; 2855,00]; середньо-тяжким – 368,00 нгФЕОд/мл [149,25; 921,25], 425,00 нгФЕОд/мл [397,00; 812.50] ($p < 0,05$) та феритину: 195,00 нг/мл [49,75; 344,00], 232,10 нг/мл [73,20; 667,50], відповідно. Виявлено кореляційні зв'язки між рівнем Д-димеру з рівнями феритину ($r = +0,47$; $p < 0,0004$) та прокальцитоніну ($r = +0,49$; $p < 0,05$).

5. Рівні сироваткових IgM на першому тижні хвороби демонструють кореляційний зв'язок з віком пацієнтів ($r = +0,31$; $p < 0,05$). Найвище серединне значення рівня IgM до SARS-CoV-2 (4,42 [2,08; 6,38]) діагностовано у пацієнтів з тяжким перебігом до 30 дня від початку захворювання, знижуючись у динаміці та стає негативним після третього місяця. IgA до SARS-CoV-2 визначались позитивними з другого тижня у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19. IgG-N та IgG-S до SARS-CoV-2 виявлено в усіх пацієнтів, з вищим серединним значенням IgG-S у пацієнтів з тяжкими формами хвороби у порівнянні з середньо-тяжкими. Серединне значення рівня IgG-S – 9,40 [7,80; 10,60] (min-6,20, max-11,80), було найвищим до трьох місяців постінфекційного періоду ($p < 0,05$).

Знижуючись до 7,91 [7,90; 8,97] (min-6,98, max-9,88) до шести місяців після перенесеного захворювання. Підтверджено кореляційні зв'язки між рівнями IgA та IgG ($r = +0,61$; $p < 0,0001$) та між IgM з IgG на першому тижні хвороби ($r = +0,32$; $p < 0,01$).

6. Виявлено кореляційний зв'язок між віком дитини та тяжкістю перебігу COVID-19 ($r = +0,22$; $p < 0,05$). Значення рівнів прокальцитоніну ($r = +0,51$; $p < 0,05$), IgM ($r = +0,31$; $p < 0,05$) та Д-димеру ($r = +0,35$; $p < 0,05$), отриманих при госпіталізації, корелюють з тяжкістю хвороби. Тоді як рівні загального білка та альбуміну обернено пов’язані з тяжкістю SARS-CoV-2 лише з третього дня госпіталізації ($r = -0,71$; $p < 0,05$) та ($r = -1,00$; $p < 0,0001$).

7. Серед усіх пацієнтів з COVID-19 пневмонію діагностовано у 46 осіб (41,82 %). Правобічна вогнищева пневмонія виявлена у 18,7 % (95%ДІ: 11,6-27,6 %) і склала найбільшу частку. Пневмонія, асоційована з SARS-CoV-2 виявлена у 19 пацієнтів (63,33 %) з тяжким перебігом COVID-19. Плеврит виявлено у двох – 2,2 % (95%ДІ: 0,3-6,8 %) пацієнтів.

Оксигенотерапія через лицеву маску була застосована у 29 пацієнтів, з них у шести застосовано штучну вентиляцію легень. У двох дітей з критичною гіпоксемією, з неефективною ШВЛ з успіхом використано ЕКМО ($p < 0,05$).

8. Отримані результати логістичної регресії підтверджують важливість восьми факторів, які взаємодіючи мають значущий вплив на розвиток тяжкого перебігу COVID-19 у госпіталізованих дітей. Зокрема, діарея, кашель, задишка, рівень сатурації, температура на момент госпіталізації, кількість лейкоцитів, СРП та рівень IgM є важливими прогностичними показниками.

9. Також розроблено логістичну регресійну модель для передбачення розвитку пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2, у госпіталізованих дітей. Дев'ять визначених факторів, включаючи вік, гарячку, кашель, задишку, рівні IgA та IgM до SARS-CoV-2, кількість лейкоцитів, тромбоцитів та

рівень СРП, були ідентифіковані як ключові елементи для даного прогнозу. Досліджено два фактори, які демонструють зворотний зв'язок з розвитком пневмонії: рівні лейкоцитів та тромбоцитів. Інші сім мають провокуючий вплив, підвищуючи ризик розвитку пневмонії.

Результати досліджень, що представлені у цьому розділі, висвітлено в наукових публікаціях авторки [190]–[194].

РОЗДІЛ 4
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ЗАПАЛЬНОГО СИНДРОМУ, АСОЦІЙОВАНОГО З SARS-CoV-2

4.1 Синдроми МЗС асоційованим з SARS-CoV-2 у дітей

Високий рівень захворювання на SARS-CoV-2 у Львівській області призвів до появи запального синдрому з ураженням різних органів та систем – мультисистемний запальний синдром у дітей. МЗС характеризується поліморфізмом клінічних проявів.

У досліджуваній групі пацієнтів з МЗС асоційованим з SARS-CoV-2 було 33 особи. Серединний вік пацієнтів становив 10,40 роки [7,00; 14,00].

МЗС розвинувся у 18 хлопців (54,5 %) та 15 дівчат (45,5 %), серединний вік яких становив 10,25 років [7,00; 13,50]; 11,00 років [7,55; 13,70], відповідно. У двох дітей з ожирінням (6,06 %) та в однієї з білково-енергетичною недостатністю (3,03 %) діагностовано МЗС асоційований з SARS-CoV-2.

Серед пацієнтів з МЗС у 28 дітей РНК чи її фрагментів з мазків з носоглотки до SARS-CoV-2 не виявлено. Проте в п’яти ПЛР тест виявився позитивним.

Причиною госпіталізації дітей з МЗС зі серединним значенням на 7,00 день [6,00; 8,00] (при середньому значенні 6,79 день) були: фебрильна гарячка, зі серединною тривалістю до госпіталізації 6,00 днів [5,00; 7,00] (при середньому значені 5,88 днів).

У пацієнтів з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 превалювала гіпертермія (39,1 - 40,1°C), яку діагностовано у 27 (81,8 %) пацієнтів; гіперпірексія (> 40,1°C) – у трьох (9,1 %) пацієнтів; фебрильна температура (38,1-39,0°C) – у двох (6,1 %) дітей. Тільки в одного пацієнта (3,0 %) була

субфебрильна температура тіла (37,1 - 38,1°С), проте по найвищому його рівню (38,1°С).

У дітей з МЗС на другий день перебування у стаціонарі у більшості дітей – 21 (63,6 %) спостерігалась фебрильна гарячка; гіпертермія – у 10 пацієнтів (30,3 %); тільки у двох пацієнтів (6,1 %) визначалась субфебрильна гарячка (по вищій її границі). Нормальної температури тіла та гіперпіреексії не спостерігалось у жодного пацієнта.

При МЗС гарячка була тривалою, на п’ятий день лікування майже у половини пацієнтів 14 (48,3 %) спостерігалась субфебрильна гарячка. Фебрильна гарячка турбувала 10 (34,5 %) пацієнтів. Гіпертермії та гіперпіреексії не було в жодного пацієнта. У п’яти пацієнтів (17,2 %) температура тіла нормалізувалася (рис. 4.1). Серединна тривалість підвищеної температури тіла при МЗС становила 10,00 днів [9,00; 11,00] (при середньому значенні 9,73 днів).

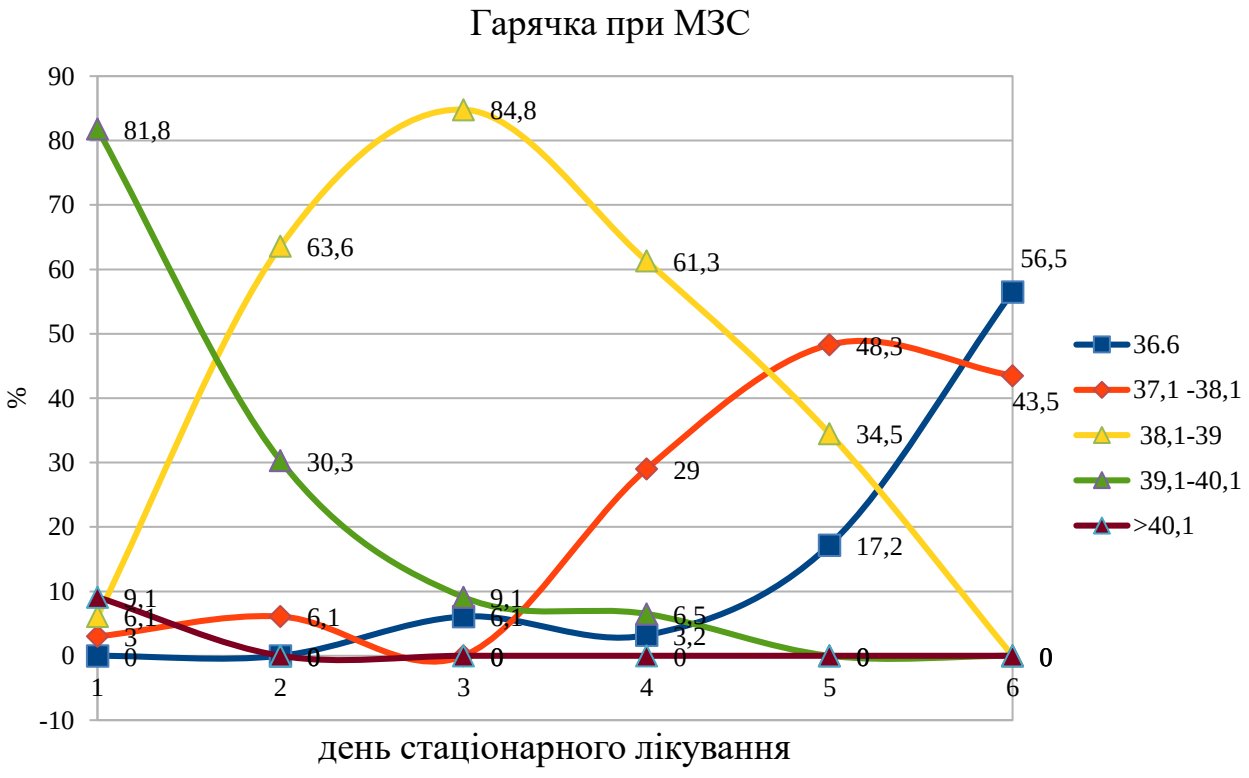


Рисунок 4.1 – Динаміка гарячки у дітей з МЗС

Загальна слабість спостерігалась у всіх пацієнтів з МЗС, їх часто турбував біль голови. Ця клінічна ознака виявлена у 24 (72,7 %) пацієнтів. Семеро дітей (21,2 %) були сонливими. Біль у суглобах діагностовано у трьох (9,1 %) пацієнтів. Диспепсичний синдром був однією з причин госпіталізації у дітей і проявлявся: відчуттям нудоти, одноразовим блюванням, водянистою діареєю від 1 до 3 разів на день, частим водянистим стільцем, наявністю крові у калі, болями у животі розлитого характеру та дискомфортом у навколопупковій ділянці (рис. 4.2).

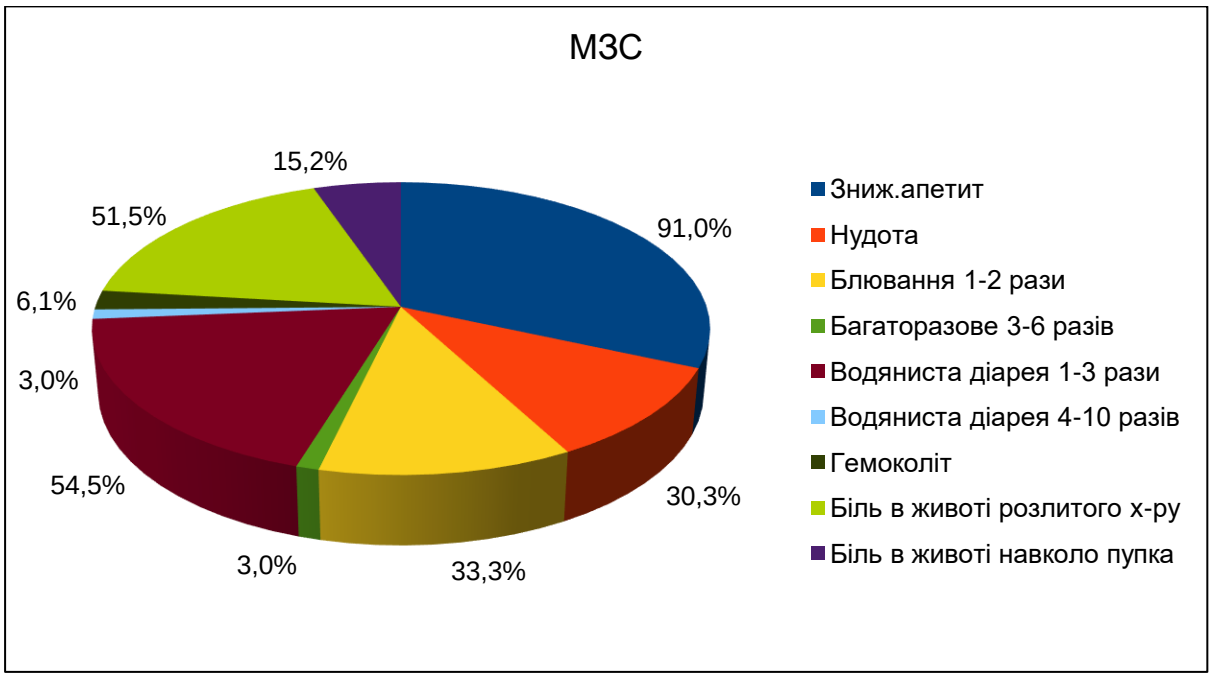


Рисунок 4.2 – Структура клінічних ознак з боку ШКТ у дітей з МЗС

Структура симптомів ураження ШКТ залежала від віку пацієнта. Для кожної підгрупи за віком (≥1 рік <5 років; ≥5 років <10 років; ≥10 років <18 років) наведені показники відсоткової частки дітей, які виявили певні симптоми ураження шлунково-кишкового тракту.

У групі дітей віком від 1 до 5 років спостерігалося зниження апетиту у 83,3 % випадків, тоді як у групі віком від 5 до 10 років цей симптом був присутнім у всіх дітей (100,0 %). У дітей віком від 10 до 18 років зниження апетиту виявлено у 89,5 % випадків.

Нудота турбувала 33,3 % дітей віком від 1 до 5 років, 12,5 % пацієнтів другої вікової групи та 36,8 % осіб третьої вікової групи.

У третій віковій групі пацієнтів, біль у животі розлитого характеру та навколо пупка спостерігався у 63,2 % та 21,1 % дітей, відповідно, результати статистично достовірні ($p < 0,05$). Водяниста діарея була поширеною клінічною ознакою у всіх вікових групах: виявлена у половини дітей віком першої вікової групи, у чверті пацієнтів – другої групи та найчастіше виявлялась –у 68,4 % дітей третьої вікової групи (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Структура симптомів ураження ШКТ у трьох вікових групах

Скарга/Симптом	Вік (роки)		
	≥1 <5 абс. число (%)	≥5 <10 абс. число (%)	≥10 <18 абс. число (%)
Зниження апетиту	5 (83,3)	8 (100,0)	17 (89,5)
Нудота	2 (33,3)	1 (12,5)	7 (36,8)
Блювання 1-2 рази	3 (50,0)	3 (37,5)	5 (26,3)
Блювання 3-6 разів	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Водяниста діарея 1-3 рази	3 (50,0)	2 (25,0)	13 (68,4)*
Водяниста діарея 4-10 разів	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Гемоколіт	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10,5)
Біль в животі розлитого характеру	2 (33,3)	3 (37,5)	12 (63,2)*
Біль в животі навколо пупка	1 (16,7)	0 (0,0)	4 (21,1)*

Примітка. * - результат статистично достовірний

Катаральні ознаки при МЗС у дітей не були типовими і не виявлялись

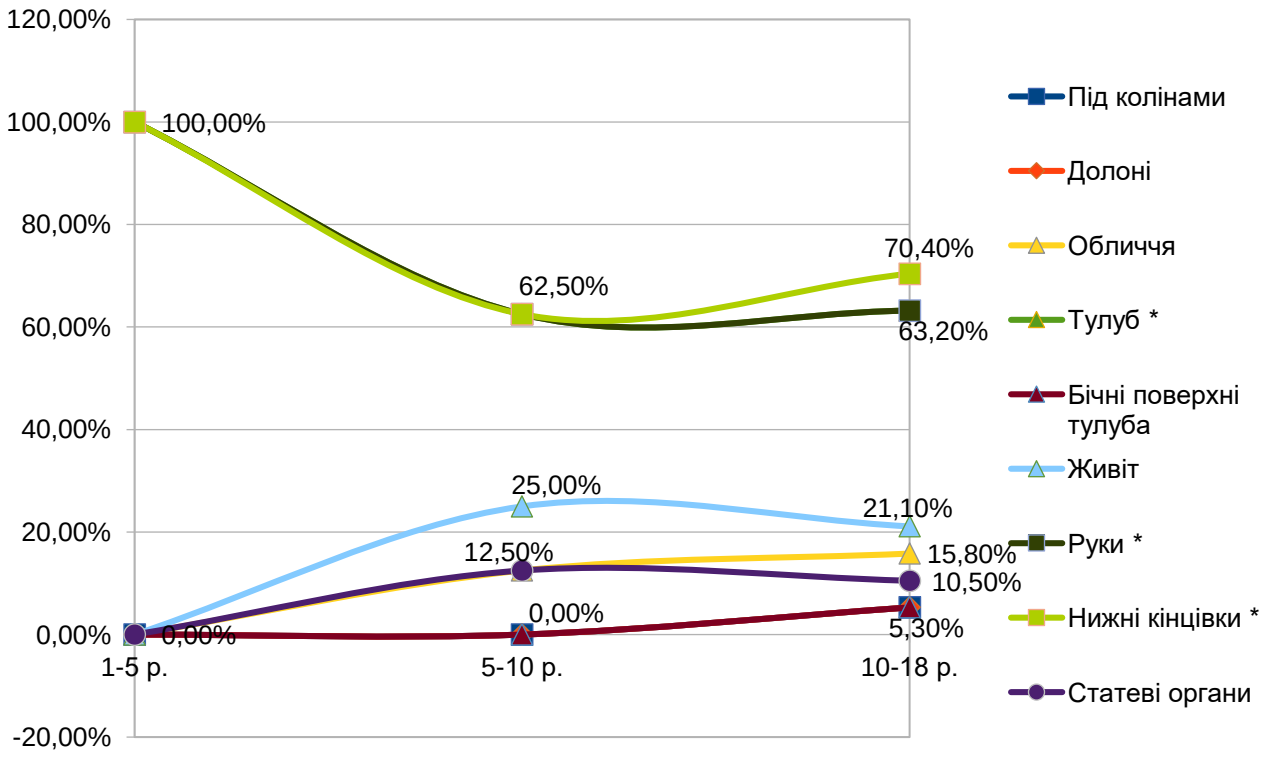
в жодної дитини. Сухий кашель турбував третину (39,4 %) пацієнтів з МЗС. Задишка діагностовано в 11 пацієнтів: експіраторна – у двох (6,1 %), змішаного характеру – у дев'яти (27,3 %). Серединне значення частоти дихання становило 26,00 у хвилину [24,00; 28,00] (при середньому значенні 28,97 у хв.). При аускультації легень виявлено ослаблене дихання у восьми дітей (24,2 %), сухі хрипи – у 7 (21,2 %), жорстке дихання – у більшості пацієнтів 31 (93,9 %). Насичення тканин киснем у пацієнтів з МЗС за рівнем SpO2 на кімнатному повітрі було зниженим у восьми пацієнтів. Серединне його значення у всіх пацієнтів з МЗС становило 97,00 % [94,75; 98,00] (при середньому значенні 95,13 %). Слід відмітити, що вологі та крепітуючі хрипи не виявлялися в жодного пацієнта з МЗС. Задишка змішаного характеру превалювала над експіратоною і складала 35,5 %, водночас найчастіше ця клінічна ознака спостерігалася у пацієнтів третьої вікової групи і складала 36,8 %.

Однією з провідних ознак у дітей з МЗС асоційованого з SARS-CoV-2 дослідженої групи виявився кон'юнктивіт, який діагностовано у 29 (87,9 %), крововилив у склери – у двох (6,1 %).

Наступною за частотою клінічною ознакою був висип: плямисто-папульозний – у переважній більшості дітей 26 (78,8 %), геморагічний – у 19 (57,6 %). Зливний висип спостерігався у третини пацієнтів.

У дітей різних вікових груп плямисто-папульозний та геморагічний висип спостерігався з такою частотою: у першій віковій групі – у шести (100 %) дітей, у шести (100 %) пацієнтів; у другій – у шести (75,0 %), у чотирьох (50,0 %); у третій – 14 (73,3 %) та дев'яти (47,4 %), відповідно ($p < 0,05$).

Тенденцію до злиття висипу виявлено у чотирьох пацієнтів (66,7 %) – першої групи, у трьох (37,5 %) – другої групи та чотирьох (21,1 %) – третьої ($p < 0,05$). У всіх пацієнтів висип локалізувався на тулубі та кінцівках ($p < 0,05$) (рис.4.3).



Пояснення. * результати статистично достовірні.

Рисунок 4.3 – Локалізація висипу при МЗС залежно від віку

Ураження слизових оболонок виявлено у 27 пацієнтів (81,1 %). Малиновий язик спостерігався у 15 (45,5 %) дітей, яскраво червоні та розтріскані/пошкоджені губи спостерігалися у більше ніж половини дітей (17 осіб або 51,5 %).

У пацієнтів з МЗС одним з поширених клінічних проявів є набряк кистей рук – 16 осіб (48,5 %), набряк стоп – у шести (18,2 %). Поширений по тілу набряк спостерігався у трьох (9,1 %) пацієнтів.

Базуючись на УЗД у 15,15 % пацієнтів виявлено ознаки полісерозиту: рідина в черевній (45,45 %) та плевральній (15,15 %) порожнинах і в перикарді (12,12 %).

Аналіз за віком показав, що всі діти від 1 року до 5 років мали набряк кистей, але у них не спостерігався набряк стоп або поширення набряку. У 37,5 % дітей віком від 5 років до10 років спостерігався набряк кистей. Як і в попередній вікові групі набряк не поширювався і був відсутній на стопах.

У третій вікові групі спостерігався набряк на стопах і кистях, який мав тенденцію до поширення.

4.2 Динаміка показників загального аналізу крові у пацієнтів з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2

При дослідженні загального аналізу крові на момент госпіталізації у пацієнтів з МЗС спостерігався лейкоцитоз. Серединне його значення становило 12,40 × 10^9/л [9,13; 27,10]. Лейкоцитоз поступово наростав і серединне його значення на третій день стаціонарного лікування становило 22,44 × 10^9/л [14,63; 32,17]. Нейтрофільоз був вираженим в усіх пацієнтів досліджуваної групи на момент госпіталізації і серединне його значення становило 82,00 × 10^9/л [80,00; 87,00] (при середньому значенні 82,13 × 10^9/л). Проте спостерігається тенденція до зростання нейтрофільних гранулоцитів на третій день лікування, серединне значення якого становило 85,50 % [74,50; 92,00] (при середньому значенні 79,80).

При визначенні рівня тромбоцитів на момент поступлення у пацієнтів досліджувано групи серединне значення виявилось дещо зниженим та становило 148,00 × 10^9/л [109,00; 214,00] ($p < 0,05$).

Простежили динаміку показників периферичної крові у пацієнтів з МЗС у хворих кожної вікової групи зокрема, виявлені найвищі значення показника лейкоцитів при госпіталізації у першій віковій групі з серединним значенням показника 18,78 × 10^9/л [11,37; 25,19] ($p < 0,05$). Однак цей же показник у динаміці на третій день був найвищим у пацієнтів третьої вікової групи з серединним його значенням 23,64 × 10^9/л [11,79; 39,00] ($p < 0,05$). Нейтрофільні гранулоцити при госпіталізації були найвищими у другій віковій групі з серединним значенням 87,50 % [81,75; 92,25] (при середньому значенні 87,20 %), ($p < 0,05$). У динаміці цей показник був незначно вищим у третій віковій групі досліджуваних,

серединне значення якого становило 88,90 % [82,00; 92,00] (при середньому значенні 86,26 %), ($p < 0,05$). Серединне значення показника тромбоцитів, як при госпіталізації так і на третій день лікування було найнижчим у віковій групі від 5 до 10 років і становило 102,00 × 10^9/л [89,75; 111,50] та 123,00 × 10^9/л [68,25; 146,25] ($p < 0,05$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Динаміка показників периферичної крові у пацієнтів з МЗС у трьох вікових групах (з урахуванням M±SD/Me [25%; 75%])

Показник (рівень)	Вік (роки)	M±SD/Me [25%; 75%]**	Min	Max	
Гемоглобін при госпіталізації (г/л)	≥1 <5	108,17 ± 10,01	94	120	p<0,011*
	≥5 <10	106,88 ± 8,46	91	118	
	≥10 <18	125,05 ± 23,16	80	189	
Гемоглобін через три дні (г/л)	≥1 <5	105,17 ± 11,29	88	116	p>0,05
	≥5 <10	101,50 ± 8,40	88	111	
	≥10 <18	114,22 ± 20,47	78	163	
Лейкоцити при госпіталізації (10^9/л)	≥1 <5	18,78 [11,37; 25,19]	9,13	29,67	p>0,05
	≥5 <10	11,99 [11,60; 16,55]	7,2	35	
	≥10 <18	12,40 [8,45; 27,09]	5,35	45	
Лейкоцити через три дні (10^9/л)	≥1 <5	18,22 [11,65; 21,60]	9,79	31,96	p>0,05
	≥5 <10	22,70 ± 5,91	14,71	32,8	
	≥10 <18	23,64 [11,79; 39,00]	8,43	67,2	
Нейтрофільні гранулоцити при госпіталізації (%)	≥1 <5	71,17 ± 13,39	45	82	p<0,006*
	≥5 <10	87,20 ± 5,87	79,6	95	
	≥10 <18	83,46 ± 5,40	72	98	

Продовження таблиці 4.2

Показник (рівень)	Вік (роки)	M±SD/Me [25%; 75%]**	Min	Max	
Нейтрофільні гранулоцити через три дні (%)	≥1 <5	52,33 ± 12,77	37	73	p<0,001*
	≥5 <10	85,88 ± 7,88	75	98	
	≥10 <18	86,26 ± 9,16	63	97	
Лімфоцити при госпіталізації (%)	≥1 <5	17,50 [16,25; 18,00]	15	50	p<0,004*
	≥5 <10	9,00 [5,28; 12,50]	4	15,2	
	≥10 <18	12,00 [8,00; 14,00]	1,1	32,7	
Лімфоцити через три дні (%)	≥1 <5	43,50 ± 12,37	25	56	p<0,001*
	≥5 <10	9,50 [6,88; 14,00]	2	25	
	≥10 <18	8,00 [4,93; 12,00]	2	27	
Тромбоцити при госпіталізації (10^9/л)	≥1 <5	162,00 [122,50; 263,75]	109	354	p<0,005*
	≥5 <10	102,00 [89,75; 111,50]	43	148	
	≥10 <18	172,00 [120,00; 239,50]	94	499	
Тромбоцити через три дні (10^9/л)	≥1 <5	306,50 [230,50; 335,25]	211	537	p<0,009*
	≥5 <10	123,00 [68,25; 146,25]	21	194	
	≥10 <18	138,00 [115,75; 192,50]	52	888	

Примітка. * – різниця достовірна, ** - у випадку негаусівського розподілу результати наведені у вигляді Me [25%; 75%]

4.3 Характеристика маркерів запалення у пацієнтів з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 з урахуванням віку

Звертають на себе увагу біохімічні маркери запалення: СПР, ШОЕ, прокальцитонін та IL-6, серединні значення яких виявляються високими, як на момент госпіталізації, так і на третій день стаціонарного лікування. Деякі з них в подальшому мали тенденцію до зростання. Серединне значення ШОЕ при госпіталізації становило 24,00 мм/год [18,00; 35,00], у динаміці (на третій день) цей показник був 20,00 мм/год [11,75; 31,25] та через шість днів від моменту госпіталізації наріс до 28,00 мм/год [9,50; 39,25]. Динаміка наростання серединного значення показника СРП з моменту госпіталізації та кожні 3 дні мала наступний вигляд 80,00 мг/л [24,00; 98,00]; 96,00 мг/л [48,00; 192,00] та 24,00 мг/л [7,50; 48,00]. Показник серединного значення прокальцитоніну при госпіталізації та кожні три дні надалі мав таку динаміку: 2,39 нг\мл [0,53; 7,90]; 0,70 нг\мл [0,15; 3,46]; 0,10 нг\мл [0,05; 1,99], відповідно. Серединне значення IL-6 становило 12,65 пг/мл при госпіталізації [9,45; 18,88], в подальшому цей показник був від’ємний (рис.4.4).

У 34 обстежуваних пацієнтів із МЗС IL-2, як при первинному, так і при повторному заборі, був виявлений негативним (табл. 3.4).

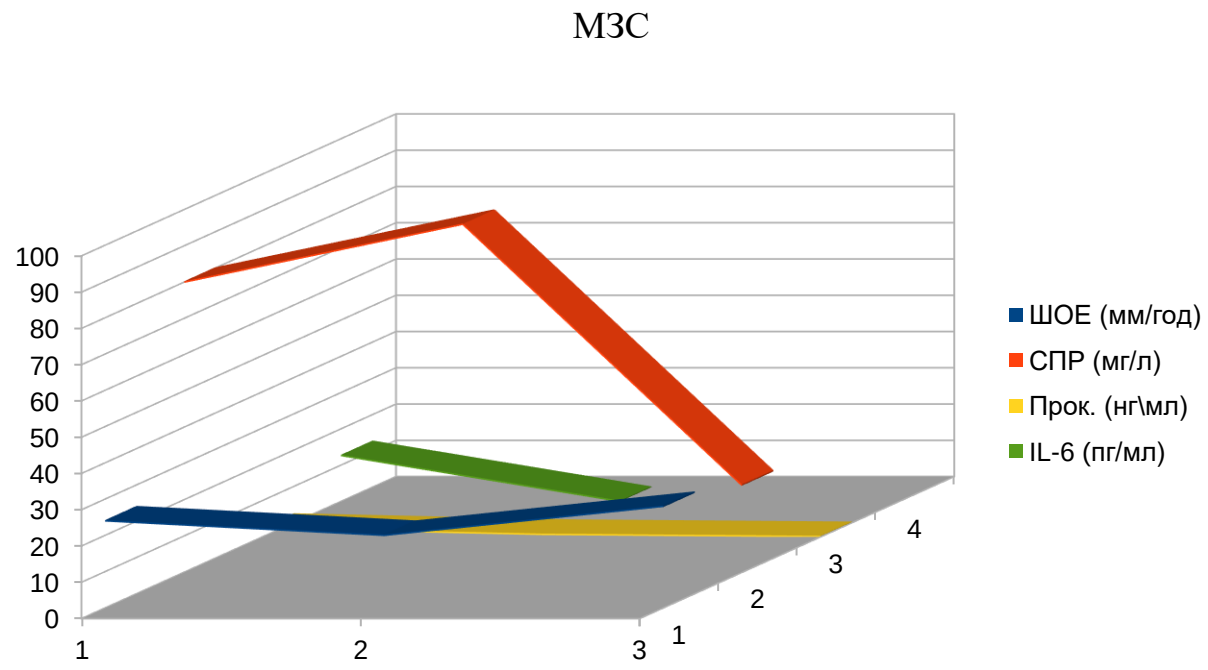


Рисунок 4.4 – Динаміка серединного значення показників запальних маркерів у хворих з МЗС

4.4 Показники протеїнограми у пацієнтів з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2

Патогенетичні процеси при МЗС призвели до порушення білкового обміну, в результаті чого у частини пацієнтів розвинулися набряки та полісерозит.

При дослідженні рівня загального білка у крові пацієнтів з МЗС на момент поступлення у стаціонар виявлено, що серединне його значення було в межах норми і становило 55,60 г/л [48,45; 59,25] (при середньому значенні 55,26 г/л). Проте у динаміці загальний білок знижувався з серединним його значенням на третій день лікування – 52,00 г/л [48,25; 56,95] (при середньому значенні 52,02 г/л). При вивченні значення альбуміну у перший день лікування пацієнтів з МЗС виявлено, що серединне його значення було зниженим і становило 42,00 г/л [36,18; 48,00] (при середньому значенні 42,41 г/л). При контрольній діагностиці (на третю

добу лікування) серединне значення показника альбуміну знизилося майже вдвічі від верхньої границі норми і становило 35,00 г/л [23,50; 39,70] (при середньому значенні 33, 23 г/л). У пацієнтів з МЗС після лікування покращилася білково-синтетична функція, яка відображена у біохімічних аналізах: серединне значення 65,90 г/л [59,20; 71,80] (при середньому значенні 65,48 г/л) і було в межах норми; та альбуміну – 54,00 г/л [52,95; 54,00] (при середньому значенні 53,63 г/л) з вираженою тенденцією до зростання.

При вивченні загального білка на момент поступлення у пацієнтів з МЗС у різних вікових групах нами отримано наступні результати: серединне значення цього показника у першій вікові групі було найвищим і становило 55,80 г/л [54,93; 56,38] (при середньому значенні 57,23 г/л); у другій –60,00 г/л [51,90; 62,00] (при середньому значенні 56,69 г/л); у третій – найнижчим – 52,00 г/л [48,30; 57,03] (при середньому значенні 54,11 г/л), ($p > 0,05$). Альбумінова фракція протеїнограми у пацієнтів третьої вікової групи виявилась найнижчою із серединним значенням 39,00 г/л [33,70; 43,00] (при середньому значенні 39,32 г/л). Водночас серединне значення альбуміну у пацієнтів другої вікової групи виявилось найвищим у когорті дослідження і становило 54,50 г/л [50,25; 59,00] (при середньому значенні 54,75г/л). Тоді як серединне значення альбуміну у наймолодшій віковій групі було нижчим ніж у попередній і становило 44,00 г/л [41,50; 46,50] (при середньому значенні 44,00 г/л), ($p < 0,05$). Після проведеного лікування у пацієнтів другої та третьої вікових груп серединне значення загального білка було достатнім і становило 68,70 г/л [70,00; 73,03] (при середньому значенні 68,95 г/л) та 65,00 г/л [60,00; 69,00] (при середньому значенні 65,09 г/л) відповідно. Водночас цей показник у пацієнтів першої вікової групи був найнижчим, проте в межах норми і становив 58,00 г/л [55,85; 62,15] (при середньому значенні 59,33 г/л), ($p > 0,05$).

4.5 Результати досліджень показників Д-димеру та феритину у пацієнтів з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2

Важливим показником гемостазу є Д-димер, серединне значення якого на момент поступлення становило 4083,50 нгФЕОд/мл [2772,75; 5493,00], яке втричі перевищувало верхню границю норми. При повторному визначенні на третій день лікування серединне його значення становило – 1060,00 нгФЕОд/мл [724,50; 3462,50].

Найвище серединне значення Д-димеру на момент поступлення виявлено у пацієнтів третьої вікової групи (вік від 10 до 18 років) і становило 4661,00 нгФЕОд/мл [3026,50; 5610,50]. Дещо нижчі значення цього показника діагностовано у пацієнтів другої вікової групи (вік від 5 до 10 років) - 4280,00 нгФЕОд/мл [2016,00; 5723,50], а найнижчі - у пацієнтів першої вікової групи (вік від 1 до 5 років) - 2938,50 нгФЕОд/мл [2897,00; 3197,50]. Значення Д-димеру у динаміці (на третій день лікування) вдалося визначити у пацієнтів третьої вікової групи, яке становило 1060,00 нгФЕОд/мл [724,50; 3462,50]. Результати статистично недостовірні ($p > 0,05$).

Одним з важливих показників, який вивчався у пацієнтів з МЗС був феритин. Серединне значення феритину на момент поступлення становило 412,00 нг/мл [238,50; 702,50].

Нами вивчався рівень феритину у різних вікових групах, серединне значення якого діагностовано у пацієнтів третьої вікової групи і становило 473,00 нг/мл [345,00; 725,00]. Серединне значення показника феритину при поступленні зменшувалось залежно від віку: у другій віковій групі цей показник становив 298,50 нг/мл [187,65; 708,75], у першій вікові групі – 233,00 нг/мл [207,75; 371,50]. При повторному визначенні феритину виявлено наростання його серединного значення у третій вікові групі – 504,50 нг/мл [492,00; 862,75], ($p > 0,05$).

При дослідженні ПІ нами виявлено, що у пацієнтів з МЗС цей показник при госпіталізації був в межах норми і серединне його значення 92,00 % [76,20; 101,00] (при середньому значенні 95,28 %). ПЧ теж не відрізнявся від норми як при поступленні у стаціонар, такі у динаміці. Міжнародне нормалізоване відношення (англ. International normalized ratio, INR) у пацієнтів з МЗС теж виявилося в нормі. Функція коагуляції у пацієнтів з МЗС не була порушеною. ПЧ не залежав від віку пацієнтів і був в межах вікової норми. Проте серединне значення ПІ виявилося високим у пацієнтів першої вікової групи і становило 148,00 % [138,00; 149,00] (при середньому значенні 142,00 %), у пацієнтів другої та третьої вікових груп серединне значення цього показника було в межах норм і становило 92,50 % [84,08; 108,30] (при середньому значенні 99,66 %); 89,00 % [75,83; 93,78] (при середньому значенні 85,84 %), відповідно ($p < 0,05$). У пацієнтів з МЗС серединне значення показника АЧТЧ при госпіталізації становило 30,20 сек. [25,45; 31,75] (при середньому значенні 29,71 сек.).

Дані досліджень гемостазу у дітей з МЗС з урахуванням віку представлені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Динаміка показників коагулограми у пацієнтів з МЗС залежно від віку

Показник	МЗС	M±SD/Me [25%; 75%]**	Min	Max	p
ПЧ (сек.) при госпіталізації	≥1 р. <5 р.	12,30 ± 1,04	11,1	13	p>0,05
	≥5 р. <10 р.	13,38 ± 1,81	10,3	15,3	
	≥10 р. <18 р.	14,45 ± 2,31	11,8	19,4	
ПЧ (сек.) через три дні	≥5 р. <10 р.	13,53 ± 1,49	11,3	14,4	p>0,05
	≥10 р. <18 р.	16,06 ± 3,44	13,2	21,7	

Продовження таблиці 4.3

Показник	МЗС	M±SD/Me [25%; 75%]**	Min	Max	p
ПІ (%) при госпіталізації	≥1 р. <5 р.	142,00 ± 12,17	128	150	p<0,026*
	≥5 р. <10 р.	99,66 ± 27,51	71,4	150	
	≥10 р. <18 р.	85,54 ± 14,80	60,2	112,8	
ПІ (%) через три дні	≥5 р. <10 р.	80,00 [79,78; 96,80]	79,1	147,2	p>0,05
	≥10 р. <18 р.	98,82 ± 28,11	52,7	118,2	
INR при госпіталізації (%)	≥1 р. <5 р.	0,97 ± 0,20	0,85	1,2	p>0,05
	≥5 р. <10 р.	1,02 ± 0,14	0,79	1,2	
	≥10 р. <18 р.	1,13 ± 0,26	0,95	2,02	
INR у динаміці (%)	≥5 р. <10 р.	0,99 ± 0,17	0,87	1,11	p>0,05
	≥10 р. <18 р.	0,97 ± 0,05	0,93	1,04	
Фібриноген при госпіталізації (г/л)	≥1 р. <5 р.	2,83 ± 0,67	2,1	3,4	p>0,05
	≥5 р. <10 р.	4,17 ± 0,88	3,2	5,2	
	≥10 р. <18 р.	3,85 ± 0,96	2,28	5,8	
Фібриноген у динаміці (г/л)	≥5 р. <10 р.	3,95 ± 0,99	2,8	4,52	p>0,05
	≥10 р. <18 р.	3,42 ± 1,25	1,3	4,6	

Примітка. * – різниця достовірна, ** - у випадку негаусівського розподілу результати наведені у вигляді Me [25%; 75%]

При визначенні тропоніну І у сироватці пацієнтів з МЗС серединне його значення було незначно підвищене і становило 0,20 нг/мл [0,12; 0,35]. У вікових групах пацієнтів цей показник відрізнявся: у дітей першої вікової групи був у межах норми – 0,11 нг/мл [0,10; 0,11], проте підвищене серединне значення тропоніну І виявлено у другій та третій вікових групах: 0,20 нг/мл [0,16; 0,32] та 0,24 нг/мл [0,14; 0,66], відповідно ($p < 0,05$).

4.6. Виявлення IgA, IgM, IgG до SARS-CoV-2 у сироватці крові дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2

Пацієнтам з МЗС при поступленні у стаціонар проводилось дослідження значень IgA, IgM, IgG до SARS-CoV-2. Більшості дітей з МЗС були позитивні лише IgG, частина з них мали позитивні IgA та IgG і частина пацієнтів мали позитивні всі класи Ig до SARS-CoV-2.

Найвищими виявилися показники IgG-S до SARS-CoV-2, серединне значення якого становило 8,87 [6,80; 9,68], серединне значення IgG-N до SARS-CoV-2, було нижчим і становило 6,96 [3,33; 7,61] ($p < 0,05$). При повторному визначенні (через 3 міс) IgG-S та IgG-N до SARS-CoV-2 виявлено наступні зміни: наростання рівня IgG-S та зниження IgG-N до SARS-CoV-2 з відповідними показниками серединного значення – 9,19 [7,37; 9,28] та 1,53 [1,06; 2,59], відповідно.

Показник IgG-S до SARS-CoV-2 відрізнявся залежно від віку пацієнта. Серединне значення його було найвищим у другій вікові групі і становило 9,15 [8,91; 10,42]. Дещо нижчим виявився цей показник у пацієнтів першої вікової групи 8,93 [8,90; 8,93] (при середньому значенні 8,67), а найнижчим – 8,42 [6,58; 9,61] був у третій групі за віком. IgG-S тривало утримувався підвищеним і через три місяці серединне його значення не надто відрізнявся від попереднього – 9,19 [7,37; 9,28].

При дослідженні IgM та IgA до SARS-CoV-2 виявлено, що серединне значення IgM було найнижчим і становило 0,28 [0,15; 1,33]. Незначно відрізнялось серединне значення IgA – 0,43 [0,20; 1,22].

4.7 Кореляційні зв’язки загально-клінічних, біохімічних, імунологічних результатів досліджень у пацієнтів з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2

Дослідження кореляційних взаємозв’язків серед пацієнтів із МЗС, асоційованим із SARS-CoV-2, продемонструвало прямий зв'язок між рівнем лейкоцитів та показником ШОЕ при госпіталізації ($r = +0,42$; $p < 0,05$). Також виявлено середньої сили позитивний кореляційний зв'язок між показниками лейкоцитів та ПІ на момент госпіталізації ($r = +0,46$; $p < 0,05$).

Слід зазначити, що існує функціональний прямий кореляційний зв'язок між рівнями IgA1 та феритином на третій день лікування, а також між IgA1 та прокальцитоніном на третій день госпіталізації: ($r = +1$; $p < 0,0001$) та ($r = +1$, $p < 0,0001$) відповідно. Аналогічний кореляційний зв'язок був виявлений між рівнем IgA1 та фібриногеном на третій день терапії ($r = +1$; $p < 0,0001$).

Виявлено середньої сили позитивний кореляційний зв'язок між рівнем IgA1 та ПІ на момент госпіталізації ($r = +0,58$; $p < 0,05$). Зауважено, що в той же час існує функціональний зворотний кореляційний зв'язок між показником IgA1 та ПІ на третій день госпіталізації ($r = -1$; $p < 0,0001$).

Важливим виявився також показник IgM1 до SARS-CoV-2, який мав функціональний кореляційний зв'язок з показником INR при госпіталізації ($r = +1$; $p < 0,0001$). Крім того, були встановлені середньої сили позитивні кореляційні зв'язки між показниками IgM1 та показниками ШОЕ та СРП при госпіталізації ($r = +0,42$; $p < 0,05$) та ($r = +0,40$; $p < 0,05$) відповідно.

Отримано середньої сили позитивний кореляційний зв'язок між рівнем IgG1 до SARS-CoV-2 та показниками лейкоцитів та ШОЕ на момент госпіталізації ($r = +0,37$; $p < 0,05$) та ($r = +0,61$; $p < 0,05$), відповідно. Також виявлено сильний негативний кореляційний зв’язок між рівнем IgG та ПІ на третю добу госпіталізації ($r = -0,77$; $p < 0,05$), а також середньої сили негативний кореляційний зв'язок між рівнем IgG1 та загальним білком при госпіталізації ($r = -0,40$; $p < 0,05$). Спостерігається прямий кореляційний зв'язок помірної сили між IL-6 1 і IgG-S ($r = +0,414$; $p > 0,05$). При аналізі Д-

димеру у пацієнтів із МЗС, виявлено статистично значущі прямі та зворотні кореляційні зв’язки, які представлені у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Результати кореляційного аналізу (коефіцієнт R) між рівнем Д-димеру та іншими показниками крові у дітей із МЗС

	Показники	Кореляційний зв'язок
Д-димер	Феритин	0,41*
	Прокальцитонін 1	0,56*
	Прокальцитонін 2	0,77*
	Гемоглобін 3	-0,38*
	Еритроцити 3	-0,37*
	ШОЕ 3	0,50*
	Нейтрофіли 1	0,25
	ПЧ 1	0,42*
	ПІ 1	-0,38*
	ПІ 2	-0,91*
	ПІ 3	-0,84*
	INR_1	0,97*
	Фібриноген 1	0,32
	Фібриноген 3	0,92*

Примітка. * – кореляційний зв’язок достовірний ($p < 0,05$)

Зокрема, встановлено помірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем прокальцитоніну 1 та показниками тромбоцитів ($r = +0,42$; $p = 0,0426$) та фібриногеном 1 ($r = +0,59$; $p = 0,0075$). Зауважено значущий вплив на рівень прокальцитоніну 1 таких параметрів, як гемоглобін на третій день лікування ($r = -0,54$; $p = 0,0046$), нейтрофіли при госпіталізації ($r = +0,80$; $p < 0,0001$), нейтрофіли (третій день лікування) ($r = +0,54$; $p = 0,0052$), тромбоцити (третій день лікування) ($r = -0,50$; $p = 0,0097$), еритроцити при поступленні ($r = -0,51$; $p = 0,0088$), та еритроцити (третій день лікування) (r

= -0,65; p = 0,0004). Наведені результати свідчать про важливі аспекти взаємозв'язку між рівнем прокальцитоніну при госпіталізації та різними показниками крові у дітей з МЗС. У таблиці 4.5 наведено результати кореляційного аналізу між рівнем прокальцитоніну 1 та іншими показниками крові у дітей із МЗС асоційованим з SARS-CoV-2, а також вказано ступінь взаємозв'язку, представлений коефіцієнтом R, та рівень статистичної достовірності, виражений значенням p.

Таблиця 4.5

Результати кореляційного аналізу (коефіцієнт R) між рівнем прокальцитоніну при госпіталізації та іншими показниками крові у дітей із МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2

	Показник	R	p
Прокальцитонін при госпіталізації	Тропонін (при госпіталізації)	0,42	0,0426*
	Гемоглобін (6 день лікування)	-0,54	0,0046*
	Нейтрофіли (при госпіталізації)	0,80	<.0001*
	Нейтрофіли (6 день лікування)	0,54	0,0052*
	Тромбоцити (6 день лікування)	-0,50	0,0097*
	Еритроцити (при госпіталізації)	-0,51	0,0088*
	Еритроцити (6 день лікування)	-0,65	0,0004*
	Фібриноген (при госпіталізації)	0,59	0,0075*

Примітка. * – кореляційний зв’язок достовірний (p < 0,05)

Аналізуючи кореляційні взаємозв’язки на момент госпіталізації між різними показниками у пацієнтів з МЗС, отримані наступні результати: прямий кореляційний зв'язок середньої сили виявлено між рівнем IL-6 1 та АЛТ 1 (r = +0,54; p = 0,0276), а також між IL-6 1 та феритином 1 (r = +0,62; p = 0,0092).

Для показника СРП 1 (при госпіталізації) виявлено негативний кореляційний зв'язок високої сили з ПЧ 3 (шостий день лікування) (r = -0,85; p = 0,0136), та позитивні кореляційні зв'язки високої сили з фібриноген 2

(третій день лікування) (r = +0,87; p = 0,004) та фібриноген 3 (шостий день лікування) (r = +0,93; p = 0,0054). Додатково, виявлені зворотні кореляційні зв'язки слабкої сили з альбуміном 1 (r = -0,20; p > 0,05).

У випадку СРП 2 (третій день лікування) виявлено негативні кореляційні зв'язки помірної сили з ПІ 1 (при госпіталізації) (r = -0,17; p = 0,3589), ПІ 2 (третій день лікування) (r = -0,79; p = 0,01) та ПІ 3 (шостий день лікування) (r = -0,80; p = 0,0289).

З показником СРП 1 не виявлено статистично значущих кореляційних взаємозв’язків з прокальцитоніном 1 (r = +0,28; p = 0,3204) та іншими вказаними показниками. У таблиці 4.6 наведено взаємозв'язки між запальними маркерами крові (IL-6 та СРП) у пацієнтів із МЗС на час госпіталізації та СРП на третій день лікування, а також їх кореляцію з іншими біохімічними показниками. Рівень статистичної значущості зазначений для виявлених зв'язків.

Встановлена прямий кореляційний зв’язок між рівнями: IL-6 1 та АЛТ 1 (r = +0,54; p = 0,0276), IL-6 1 та феритину 1 (r = +0,62; p = 0,0092), СРП 1 та фібриногену 2 (r = +0,87; p = 0,004) та СРП 1 і фібриногену 3 (r = +0,93; p = 0,0054) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Результати кореляційного аналізу (коефіцієнт R) між різними показниками при госпіталізації та у динаміці у дітей із МЗС

Показник	Показник	R	p
IL-6 1	Феритин 1	0,62	0,0092*
IL-6 1	Прокальцитонін 1	0,28	0,3204
СРП 1	ПЧ 3	-0,85	0,0136*
СРП 1	Фібриноген 2	0,87	0,004*
СРП 1	Фібриноген 3	0,93	0,0054*
СРП 1	Загальний білок 1	-0,18	0,3056
СРП 1	Загальний білок 2	-0,12	0,6213

Продовження таблиці 4.6

Показник	Показник	R	p
СРП 1	Альбумін 1	-0,20	0,3038
СРП 1	Альбумін 2	0,45	0,1381
СРП 2	ПІ 2	-0,79	0,01*
СРП 2	ПІ 3	-0,80	0,0289*

Примітка. * – кореляційний зв'язок достовірний (p < 0,05)

4.7 Результати рентгенологічної, сонографічної діагностики легень та серця

Однією з провідних уражених систем виявилося ушкодження дихальної системи, діагностованих рентгенологічно. Серед 33 обстежених пацієнтів з МЗС у шести дітей (18,8 %) (95%ДІ: 7,8-34,7 %) діагностовано двобічну нижньочасточкову пневмонію, у трьох (9,4 %) (95%ДІ: 2,3-23,0 %) – правобічну вогнищеву пневмонію, у двох (6,3 %) (95%ДІ: 1,0-18,6 %) – двобічну вогнищеву пневмонію; правобічний пневмоторакс – в однієї дитини (3,1 %) (95%ДІ: 0,1-13,7 %) та у чотирьох (12,5 %) (95%ДІ: 4,0-27,1 %) – тимомегалію.

Розвиток пневмонії різної локалізації виявився залежним від віку дитини. Найчастіше випадки пневмонії реєструвалися серед дітей другої вікової групи – 57,14 %, незначно поступались за кількістю діти з діагностованими пневмоніями (52,63 %) третьої вікової групи. МЗС у дітей віком від одного до п'яти років розвивався не часто (у шести дітей), проте у половини з них діагностовано пневмонію. Розподіл за локалізацією пневмонії у різних вікових групах представлено у таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Рентгенологічні ознаки ураження легень у пацієнтів з МЗС залежно від віку наведено у відсотках та 95% ДІ

Рентгенологічні ознаки	Вік (роки) / (% ДІ)		
	≥1 <5 % (95% ДІ)	≥5 <10 % (95% ДІ)	≥10 <18 % (95% ДІ)
Інтерстиціальна пневмонія	0,0 (0,0-35,5)	28,6 (4,6-66,8)	5,3 (0,2-22,3)
Правобічна вогнищева пневмонія	16,7 (0,5-58,3)	0,0 (0,0-31,2)	10,5 (1,7-29,9)
Правобічна нижньочасточкова пневмонія	0,0 (0,0-35,5)	0,0 (0,0-31,2)	15,8 (4,0-36,7)
Лівобічна вогнищева пневмонія	0,0 (0,0-35,5)	0,0 (0,0-31,2)	0,0 (0,0-12,6)
Лівобічна нижньодолева пневмонія	0,0 (0,0-35,5)	0,0 (0,0-31,2)	0,0 (0,0-12,6)
Двобічна вогнищева пневмонія	33,3 (5,4-73,9)	0,0 (0,0-31,2)	0,0 (0,0-12,6)
Двобічна полісегментарна пневмонія	0,0 (0,0-35,5)	0,0 (0,0-31,2)	0,0 (0,0-12,6)
Двобічна нижньочасточкова пневмонія	0,0 (0,0-35,5)	28,6 (4,6-66,8)	21,1 (6,9-43,0)
Ателектаз зліва у верхній долі	0,0 (0,0-35,5)	0,0 (0,0-31,2)	0,0 (0,0-12,6)
Правобічний плеврит	0,0 (0,0-35,5)	0,0 (0,0-31,2)	0,0 (0,0-12,6)
Правобічна пневмонія верхньої та середньої долі	0,0 (0,0-35,5)	0,0 (0,0-31,2)	0,0 (0,0-12,6)
Правобічний пневмоторакс	0,0 (0,0-35,5)	0,0 (0,0-31,2)	5,3 (0,2-22,3)

Аналізуючи результати дослідження ЕХО-КГ, діагностовано, що фракція викиду в середньому становила 63,9 % ± 1,2 (min-37; max-72), низьку -54-56 % виявлено у трьох пацієнтів; гідроперикард – у чотирьох осіб (12,12 %); у 20 дітей (60,61 %) – лінійне розширення коронарних судин більше 0,3 см до 1,4 см.

4.8 Персоніфікована ризик-орієнтована модель прогнозування ураження коронарних судин

З-поміж аналізованих даних, за допомогою методу логістичної регресії, нами було виокремлено 7 факторів, які при поєднаній дії мають вірогідний вплив на ураження коронарних судин у госпіталізованих дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2., які при поєднаній дії мають вірогідний вплив на ураження коронарних судин у госпіталізованих дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2. Фактори та їх коефіцієнти регресії наведено у таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Коефіцієнти регресії факторів, які при поєднаній дії впливають на ураження коронарних судин у госпіталізованих дітей з МЗС

№ з/п	Фактори	Умовне позначення	Коефіцієнти регресії (βі)
1.	Рівень Д-димеру (нгФЕОд/мл)	X1	0,0008
2.	Рівень феритину (нг/мл)	X2	0,0001
3.	Рівень прокальцитоніну (нг/мл)	X3	0,0011
4.	Кількість тромбоцити ($\times 10^9$/л)	X4	-0,0145
5.	Рівень СРП (мг/л)	X5	0,0061
6.	Протромбіновий індекс (%)	X6	0,3391
7.	Вміст альбуміну (г/л)	X7	-0,2411
	Константа		-22,4705

Усі аналізовані фактори наводяться у кількісному їхньому значенні при госпіталізації.

Два фактори з зазначених семи мають зворотний зв'язок з ураженням серця: рівні тромбоцитів та альбуміну. Тобто при тромбоцитопенії та при гіпоальбумінемії зростає ризик даної нозології. Натомість інші п’ять факторів мають провокуючий вплив: при зростанні їх абсолютного значення зростає ризик ураження коронарних судин у госпіталізованих дітей з МЗС.

Достовірність обчислених коефіцієнтів перевірено за допомогою методу Вальда, а цілої моделі – за допомогою ксі-квадрату, значення якого становить 19,1 та вказує на те, що модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 5% ($p < 0,05$).

Підставивши у формулу (2.1) результати, отримані за методом логістичної регресії, нами було виведено рівняння для визначення С, що є першим статистичним етапом при прогнозуванні вірогідності ураження коронарних судин у дітей з групи дослідження з МЗС:

$$C = 0,0008*X1 + 0,0001*X2 + 0,0011*X3 – 0,0145*X4 + 0,0061*X5 + \\ + 0,3391*X6 – 0,2411*X7 – 22,4705$$

Розраховане значення С для кожної дитини на другому етапі підставляється у рівняння 2.2. Отримане значення R вказує на вірогідність ураження коронарних судин у конкретної дитини з МЗС: результат до 50% вказує на низький ризик ураження коронарних судин, натомість 50% та вище вказує на високий ризик ураження коронарних судин.

Клінічний приклад №1, дитина N 5.

Вік дитини 16 років. Відомо, що на момент поступлення у неї Д-димер становив 6820 нгФЕОд/мл; феритин – 180,2 нг/мл; прокальцитонін – 55,4 нг/мл; тромбоцити – 95×10^9/л; СРП – 80 мг/мл; протромбіновий індекс – 71,4 %; альбумін – 48 г/л. Підставивши ці дані у формули 2.1 та 2.2 отримаємо:

C = 0,0008*6820 + 0,0001*180,2 + 0,0011*55,4 – 0,0145*95 + 0,0061*80 +
+ 0,3391*71,4 – 0,2411*48 – 22,4705 = -5,19

$$R = \frac{1}{1+e^{5,19}} *100\% = 0,55\%$$

Тобто, виходячи з проведених розрахунків, у даної дитини є низька вірогідність ураження коронарних судин, оскільки отримане значення R є менше 50%. Подальше спостереження показало, що у цього пацієнта ураження коронарних судин не розвинулось, тобто наш прогноз справдився.

Клінічний приклад №2, дитина N 6.

Відомо, що на момент поступлення у дитини Д-димер становив 3967 нгФЕОд/мл; феритин – 715 нг/мл; прокальцитонін – 7,65 нг/мл; тромбоцити – 114 × 10^9/л; СРП – 24 мг/мл; протромбіновий індекс – 93,1 %; альбумін – 38 г/л. Підставивши ці дані в формули 2.1 та 2.2 отримаємо:

C = 0,0008*3967 + 0,0001*715 + 0,0011*7,65 – 0,0145*114 + 0,0061*24 +
+ 0,3391*93,1 – 0,2411*38 – 22,4705 = 1,68

$$R = \frac{1}{1+e^{-1,68}} *100\% = 84,29\%$$

Тобто, виходячи з проведених розрахунків, у цього пацієнта є високий ризик ураження коронарних судин, оскільки отримане значення R є більшим 50 %. Подальше спостереження показало, що у даної дитини в подальшому підтверджено ураження коронарних судин, тобто наш прогноз справдився.

Згідно з проведеними розрахунками, встановлено, що у даної дитини існує значний ризик ураження коронарних судин, оскільки отримане значення R перевищує 50%. Спостереження, яке проводилося в подальшому, підтвердило наші прогнози, підтверджуючи розвиток ураження коронарних судин в даному випадку.

На основі ретроспективної бази даних пацієнтів, нами було проаналізовано основні діагностичні параметри опрацьованої прогностичної моделі. Загальна точність становила 78,79%, при добрій чутливості (73,91%) та специфічності (90,00%).

Висновки:

1. Узагальнюючи результати досліджень, визначено, що серединний вік пацієнтів з МЗС становив 10,40 років [7.00; 14.00]. У двох дітей виявлено ожиріння (6,06 %), в однієї – білково-енергетичною недостатністю (3,03 %). Середня тривалість хвороби на догоспітальному етапі – 6,79 ± 2,15 (min-2; max-12дні). Причинами госпіталізації були: підвищення температури тіла (100 %), негнійне ураження кон'юнктив (94 %), поліморфна екзантема (87,8 %), діарейний синдром (63,64 %), абдомінальний (больовий) синдром (63,63 %), набряковий синдром (42,4 %). Сухий кашель турбував третину (39,4 %) пацієнтів з МЗС. Задишка діагностовано в 11 пацієнтів: експіраторна – у двох (6,1 %), змішаного характеру – у дев'яти (27,3 %).

2. Запальні маркери були підвищеними при поступленні і мали тенденцію до зростання в динаміці. Серединне значення СРП на момент госпіталізації та на третій день лікування становило 80,00 мг/л [24,00; 98,00]; 96,00 мг/л [48,00; 192,00], відповідно. Серединне значення прокальцитоніну в ці періоди дослідження мало таку динаміку: 2,39 нг/мл [0,53; 7,90] та 0,70 нг/мл [0,15; 3,46], відповідно. IL-6 також виявлявся підвищеним на момент госпіталізації з його серединним значенням 12,65 пг/мл [9,45; 18,88], в подальшому цей показник був від'ємний.

Проаналізувавши загальний аналіз крові пацієнтів з МЗС, встановлено, що найвищий серединний рівень лейкоцитів 23,64 × 109/л [11,79; 39,00] виявлено у пацієнтів третьої вікової групи, ($p < 0,05$). Нейтрофільні гранулоцити були найвищими у пацієнтів другої вікової групи при госпіталізації з серединним значенням 87,50 % [81,75; 92,25], ($p < 0,05$).

3. При вивченні гемостазу, серединне значення Д-димеру в усіх пацієнтів на момент госпіталізації становило 4083,50 нгФЕОд/мл [2772,75; 5493,00], з найвищим його значенням 4661,00 нгФЕОд/мл [3026,55; 5610,50] у дітей третьої вікової групи на момент госпіталізації. У контексті дослідження Д-димеру виявлено статистично значущі прямі кореляційні зв'язки з прокольцитоніном на момент госпіталізації та на третій день: ($r = +0,56$; $p < 0,05$) та ($r = +0,77$; $p < 0,05$), відповідно; та сильний прямий ($r = +0,97$; $p < 0,05$) з INR при поступленні.

Серединне значення тромбоцитів як при госпіталізації, так і на третій день лікування було найнижчим у пацієнтів віком від 5 до 10 років і становило 102,00 × 10^9/л [89,75; 111,50] та 123 × 10^9/л [68,25; 146,25], ($p < 0,05$).

4. Дослідження вказує, що серединне значення альбуміну на третю добу лікування в усіх дітей з МЗС знизилося майже вдвічі і становило 35,00 г/л [23,50; 39,70] (при середньому значенні 33,23 г/л), одним з клінічних проявів є набряки: кистей рук – 16 осіб (48,5 %), стоп – у шести (18,2 %) та поширений по тілу – у трьох (9,1 %) пацієнтів. Водночас, базуючись на даних УЗД у 15,15 % пацієнтів виявлено ознаки полісерозиту: рідина в черевній (45,45 %) та плевральній (15,15 %) порожнинах і в перикарді (12,12 %).

5. Серед усіх пацієнтів з МЗС серединне значення IgG-S до SARS-CoV-2 становило 8,87 [6,80; 9,68]. Проте, найвищим цей показник виявився у другій віковій групі і становив 9,15 [8,91; 10,42], а найнижчим – 8,42 [6,58; 9,61] був у третій групі. В динаміці через три місяці серединне значення IgG-

S до SARS-CoV-2 зросло до 9,19 [7,37; 9,28] у пацієнтів усієї досліджуваної групи.

6. Результати рентгенологічного обстеження показали, що у 51,5% пацієнтів діагностовано пневмонію різної локалізації. Двобічна нижньочасткова пневмонія виявлена у 18,8%, правобічна вогнищева пневмонія у 9,4%, а двобічна вогнищева пневмонія у 6,3% випадків. Також були зафіксовані випадки правобічного пневмотораксу у 3,1% дітей та тимомегалії у 12,5%. Найчастіше випадки пневмонії реєстрували серед дітей другої вікової групи – 57,14 %. Аналізуючи результати дослідження ЕХО-КГ, діагностовано, що фракція викиду в середньому становила 63,9 % ± 1,2 (min-37; max-72), низьку -54-56 % виявлено у трьох пацієнтів; гідроперикард – у чотирьох осіб (12,12 %); у 20 дітей (60,61 %) – лінійне розширення коронарних судин більше 0,3 см до 1,4 см.

7. У ході дослідження, застосувавши метод логістичної регресії, виокремлено 7 факторів: Д-димер, феритин, прокальцитонін, тромбоцити, СРП, протромбіновий індекс, альбумін, які з великою вірогідністю впливають на ураження коронарних судин у госпіталізованих дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2. Рівні тромбоцитів та альбуміну мають зворотний зв'язок, п’ять інших факторів мають провокуючий вплив.

$$C = 0{,}0008*X1 + 0{,}0001*X2 + 0{,}0011*X3 – 0{,}0145*X4 + 0{,}0061*X5 + \\ + 0{,}3391*X6 – 0{,}2411*X7 – 22{,}4705$$

Результати досліджень, що представлені в цьому розділі, висвітлено в наукових публікаціях авторки [195]–[197].

РОЗДІЛ 5
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) стала глобальною проблемою наприкінці 2019 року. Ідентифіковано новий вірус SARS-CoV-2, який став причиною розвитку пандемії 11 березня 2020 року (15).

Основний механізм передачі – повітряно-краплинний через аерозолі [43].

Для інфікування клітин вірус використовує рецептори ACE2 [45], нейтропілін-1 (NRP1) [49] та TMPRSS2 — мембрано-зв'язуючу серинову протеазу [43]. Wrapp D et al встановили, що протеїн S є головним чинником у процесі інфікування вірусом клітин людини [46].

В легенях SARS-CoV-2 уражає переважно пневмоцити та макрофаги, активуючи їх. Швидка реплікація вірусу в легенях може спричинити апоптоз клітин (5), одночасне зниження експресії ACE2 змінює ренін-ангіотензинову систему з підвищенням ангіотензину-2, що збільшує запалення та проникність судин, викликаючи набряк легень. Гіперзапальний синдром, який виникає в результаті ініціювання тригерів неконтрольованого запалення або синдром бурі цитокінів [50] та недостатність легеневого сурфактанту є найбільш важливими ланками у розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), пневмонії [51], [52]. Превалюючими клінічними ознаками пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2 у дітей, є тахіпное та лихоманка, водночас кашель не є одним із провідних симптомів пневмонії при COVID-19 [91].

Тромботичний розлад згортання частіше зустрічається у важких випадках. Д-димер є одним з важливих маркерів згортання крові і має більшу діагностичну цінність для встановлення її ступеня тяжкості [72].

Відомо, що вірус уражає всі вікові групи [79], [80]. Клінічний спектр дитячого COVID-19 дуже широкий, від безсимптомного [3] до критично

важкого захворювання [4]. Серед обстежених дітей з SARS-CoV-2, відзначаються безсимптомні, легкі, середньо-тяжкі, тяжкі та критично-тяжкі форми перебігу COVID-19, що складають 29,5 %, 56,4 %, 12,9 %, 1,2 % і 0 %, відповідно [5]. У різні епідемічні періоди від 3,5 % до 7 % дітей потребували госпіталізації (84), у відділення інтенсивної терапії – 0,8 % і смертність серед них становила близько 0,1 % (83). Діагностика хвороби базується на виявленні РНК або її фрагментів SARS-CoV-2 методом ПЛР [109] та IgA, IgM та IgG до SARS-CoV-2 методом ІФА [117]–[119].

Одним з найтяжчих віддалених наслідків SARS-CoV2 є МЗС. Середній інтервал між початком симптомів COVID-19 та початком МЗС становив 25 днів (від 6 до 51 дня) [99]. МЗС характеризується полісистемністю ураження, одним з провідних є ушкодження серцево-судинної системи.

Реалізація передбачення тяжкого інфекційного процесу у дітей можлива при вивченні рівнів прозапальних і протизапальних цитокінів, прокальцитоніну, СРП та тропоніну [103]. В наукових дослідженнях зазначено, що показники феритину, Д-димеру, фібриногену та коагулограми є маркерами тяжкості [103], [104].

Проведений аналіз специфічних антитіл різних класів дає розуміння тяжкості, тривалості інфекційності та постінфекційного процесів [78].

Проведення комплексних клінічних та лабораторних досліджень здійснювались у педіатричних відділеннях двох лікувальних закладів у Львові впродовж 2020-2021 рр.

У дослідження прийняли участь 143 дитини віком від 1 до 18 років, серед яких 110 дітей (76,92 %) становили пацієнти з COVID-19, серединний вік пацієнтів – 9,20 роки [5,13; 14, 00] та 33 (23,07 %) – особи з МЗС, серединний вік яких складав 10,40 років [7,00; 14,00].

Діагноз COVID-19 базувався на клінічних ознаках респіраторної інфекції та виявленні РНК SARS-CoV-2 методом ПЛР з матеріалу мазків зібраних з носоглотки, яке проводилося у Львівському обласному центрі

контролю та профілактики хвороб МОЗ України.

У ході дослідження, базуючись на клінічних ознаках, відповідно до критеріїв тяжкості SARS-CoV-2, розроблених Carlotti APCP et al., середньо-тяжкий перебіг COVID-19 діагностовано у 80 пацієнтів (72,73 %), серединний вік яких становив 8,00 років [4,98; 13,08]; тяжка форма – у 30 пацієнтів (27,27 %), серединний вік яких становив 12,05 років [7,65; 16,00], ($p < 0,05$). Слабкий позитивний зв'язок між віком дитини та ступенем тяжкості захворювання ($r = +0,224$; $p < 0,05$) може вказувати на тенденцію до більш тяжкого перебігу у старших вікових групах. За даними науковців з США, тяжкий перебіг захворювання частіше виявлено у підлітків, хоча тяжкість перебігу COVID-19 у різних вікових групах залежить від штаму SARS-CoV-2 [198].

У групі спостереження виявлено наступні коморбідні стани: ожиріння у 5,45 % дітей, цукровий діабет першого типу виявлено у 4,55 %, бронхіальна астма, залізодефіцитна анемія та атопічний дерматит – у 2,73 %. 16,67 % пацієнтів віком старше 13 років, які хворіли на тяжку форму COVID-19 мали ожиріння. Водночас цукровий діабет був фоновою патологією у 5 % осіб з середньо-тяжким COVID-19. Ожиріння, найчастіше з усіх коморбідних станів, є причиною збільшення ризику тяжкого перебігу хвороби, переважно у дітей старших п'яти років [198].

Серединна тривалість COVID-19 на догоспітальному етапі становила 4,00 дні [3,00; 7,00]. Госпіталізація була обумовлена рядом симптомів, що свідчать про різноманітні клінічні прояви захворювання у пацієнтів. Зокрема, основними причинами госпіталізації дітей були підвищена температура тіла (95,5 %), загальна слабість (91,8 %) та зниження апетиту (80,0 %). Інші симптоми включали біль голови (22,7 %), біль у горлі (19,1 %), нежить (6,4 %), біль у м'язах (3,6 %), сухий (50,0 %) і вологий (4,5 %) кашель, відчуття серцебиття, пітливість та аносмію (5,5 %), агевзію (4,5 %), сонливість (3,6 %), втрату свідомості, страх, неспокій, гіперестезію (0,9 %),

та висип (1,8 %). Як зазначено в наукових дослідженнях, у всіх вікових групах найчастішою клінічною ознакою була лихоманка. Аносмія та агевзія, хоча і були типовими симптомами COVID-19, рідко спостерігались у дітей. Варіативний характер симптомів вказує на широкий спектр проявів COVID-19 у досліджуваних пацієнтів, які потребують моніторингу та ретельного вивчення різноманітних проявів коронавірусної інфекції у дітей для ефективної діагностики та лікування. Без проведення специфічних лабораторних досліджень підтвердження діагнозу є неможливим [198].

У пацієнтів на момент госпіталізації виокремлено такі основні синдроми: інтоксикаційний; синдром ураження респіраторного тракту; диспепсичний та рідше – синдром екзантеми.

На момент госпіталізації у 41 (37,3 %) пацієнта з COVID-19 виявлено фебрильну температуру тіла (38,1 до 39 °C); гіпертермія (39,1 - 40,1°C) спостерігалась у 31 пацієнта (28,2 %); таку ж частку становили діти з субфебрильною температурою тіла (37,1 - 38,0 °C); гіперпірексія (> 40,1°C) діагностована у двох пацієнтів. Проте у п’яти осіб (4,5 %) температура тіла була нормальною.

Катаральні ознаки не були вираженими, біль у горлі був одною з поширених скарг, яка частіше спостерігалася у пацієнтів з тяжкою формою хвороби (23,3 %). Сухий та вологий кашель турбував більше ніж половину пацієнтів з COVID-19: при тяжкому його перебігу – 20 осіб (66,7 %); при середньо-тяжкому – 40 (50,1 %).

У 21 дитини (19,1 %) виявлено задишку змішаного характеру та експіраторну – у 10 (9,1 %). Задишку змішаного характеру діагностовано у чверті (12 (24,5 %)) пацієнтів третьої вікової групи; у чотирьох дітей (12,1 %) – другої групи; у п’яти (17,9 %) – першої вікової групи. Задишка турбувала усіх пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19: змішана – 21 (70,0 %), експіраторна – дев’ять (30,0 %), на відміну від пацієнтів з середньо-тяжкою формою – експіраторну задишку виявлено тільки в одного пацієнта

(1,3 %), ($p < 0,05$) [90].

При перевірці насиченості тканин киснем усім пацієнтам з COVID-19 виявлено, що середнє значення SpO2 при диханні кімнатним повітрям становило 94,90 ± 4,93 % (min-69, max-99). У 29 пацієнтів, які потребували оксигенотерапії, середнє значення SpO2 становило 86,84 ± 1,05 % (min-69 та max-93). При оксигенотерапії середнє значення SpO2 зросло до 96,83 ± 2,44 % (23 кисень подавався через лицеву маску; шість перебували на ШВЛ). У двох дітей, у яких спостерігалася критична гіпоксемія, яку не вдалося подолати за допомогою традиційної респіраторної підтримки, було з успіхом використано ЕКМО. Загрозливі для життя стани, пов'язані з COVID-19, у дітей зустрічаються набагато рідше, ніж у дорослих [155], [198].

Одним із проявів COVID-19 у госпіталізованих дітей був диспепсичний синдром, який проявлявся: нудотою – у 2 пацієнтів (1,8 %), діареєю водянистого характеру від 1 до 3 разів – у 10 (9,1 %), частим водянистим стільцем (> 3 до 10 разів) – у двох (1,8 %); гемоколіт розвинувся в однієї дитини (0,9 %), біль в животі розлитого характеру турбував 12 осіб (10,9 %). Аналізуючи скарги з боку ШКТ у пацієнтів з COVID-19 третьої вікової групи, статистично достовірними є наявність водянистої діареї 1-3 рази, болю у животі розлитого характеру та болю навколо пупка ($p < 0,05$). Діарейний синдром у відсотковому співвідношенні переважав у старших дітей, хоча зустрічався у всіх вікових групах [198].

Провівши аналіз показників загального аналізу крові, виявлено що значення лейкоцитів коливались від $2,07 \times 10^9$/л до $16,96 \times 10^9$/л та від $1,84 \times 10^9$/л до $18,95 \times 10^9$/л при середньо-тяжких та тяжких формах хвороби відповідно. Статистично недостовірними виявились серединні значення показників лейкоцитів, які становили $6,16 \times 10^9$/л [4,63; 7,66] та $5,35 \times 10^9$/л [3,40; 7,90] при середньо-тяжкій та тяжкій формах відповідно ($p > 0,05$) [5].

Під час аналізу виявлено статистично значущі відмінності у значеннях

нейтрофільних гранулоцитів у різних вікових групах пацієнтів. Зокрема, у пацієнтів віком до 5 років серединне значення нейтрофільних гранулоцитів становило 47,00% [39,50; 63,20]; у дітей віком ≥5 <10 років середнє значення нейтрофільних гранулоцитів було 57,32 ± 14,09 %; у пацієнтів віком ≥10 < 18 років – 65,20 ± 15,52 %, ($p < 0,05$). Середні/серединні показники лімфоцитів у пацієнтів різних вікових групах теж були статистично достовірними: першої вікової групи – 47,04 ± 19,52%; другої – 41,00% [30,00; 45,20] та третьої – 30,00% [20,00; 40,00], ($p < 0,05$).

При вивченні кількості тромбоцитів у загальному аналізі крові виявлено, що при зростанні віку пацієнта цей показник знижується, що підтверджено негативним кореляційним зв'язком, ($r = -0,30$; $p < 0,002$).

Вивчаючи показники маркерів запалення, встановлено, що серединне значення СРП в усіх пацієнтів з COVID-19 при госпіталізації становило 6,00 мг/л [4,00; 12,00]. Значення цього показника при середньо-тяжкій формі становило 6,00 мг/л [4,00; 6,00] та при тяжкій – 12,00 мг/л [6,00; 96,00] ($p < 0,05$). Серединне значення СРП у дітей різних вікових груп на момент госпіталізації було в межах норми, проте максимальний показнику у всіх вікових групах був однаково високий – 192 мг/л ($p > 0,05$). Показник СРП має прямі кореляційні зв'язки середньої сили з рівнем фібриногену ($r = +0,34$; $p < 0,05$) та феритину ($r = +0,38$; $p < 0,05$). Слабкої сили прямий кореляційний зв'язок між СРП на момент госпіталізації та тяжкістю захворювання, ($r = +0,29$; $p < 0,05$), підкреслює його роль у характеристиці ступеня тяжкості хвороби у пацієнтів з COVID-19 [199].

Прокальцитонін є одним із ключових лабораторних маркерів запалення. Серединне значення якого в усіх пацієнтів з COVID-19 у день госпіталізації становило 0,06 нг/мл [0,05; 0,55]. Показник прокальцитоніну корелював з тяжкістю захворювання ($r = +0,51$; $p < 0,05$).

У пацієнтів з тяжким перебігом SARS-CoV-2 серединне його значення становило 0,42 нг/мл [0,05; 1,34] та 0,05 нг/мл [0,03; 0,06] – у дітей зі

середньо-тяжким перебігом, ($p < 0,05$). У динаміці цей показник наростав і становив: 0,05 нг/мл [0,04; 0,05] (при середньому значенні 0,05 нг/мл) при середньо-тяжкому перебігу хвороби та при тяжкому – 0,44 нг/мл [0,11; 7,18]. Серед досліджуваних пацієнтів у трьох вікових групах також спостерігалися відмінності: серединне значення цього показника на момент госпіталізації було найвищим у другій віковій групі і становило – 1,64 нг/мл [0,85; 4,32], незначно нижче – 0,09 нг/мл [0,05; 0,21] виявлено у пацієнтів першої вікової групи.

При госпіталізації виявлено кореляційні зв'язки між значеннями прокальцитоніну з показниками тромбоцитів і загального білка ($r = -0,49$; $p < 0,05$) та ($r = -0,47$; $p<0,05$), відповідно. Рівень загального білка при поступленні дітей не корелював з тяжкістю перебігу COVID-19. Проте, вже на третю добу лікування виявлено значну обернену залежність між тяжкістю хвороби та загальним білком ($r = -0,71$; $p < 0,05$). Крім того, виявлено, що рівень альбуміну, визначений на третій день госпіталізації, зменшується зі зростанням показника прокальцитоніну ($r = -1,00$; $p < 0,0001$). Аналіз результатів лабораторних досліджень вказав на значний зв'язок між важкістю та віком, СРП, рівнями IL-6, IL-10, Д-димером [200] та виявлені значні підвищеня рівнів показників СПР, феритину і прокальцитонін у важких і критичних випадках [201].

Дослідження IL-6 проводилося у 53 пацієнтів з COVID-19. Серединне значення становило 1,20 пг/мл [0,50; 7,00] (при середньому значенні 12,17 пг/мл). У пацієнтів з середньо-тяжким перебігом хвороби серединне значення IL-6 становило 1,20 пг/мл [0,55; 2,15]; з тяжким перебігом – 7,50 пг/мл [0,65; 18,50], відповідно ($p < 0,05$). Нами встановлено, що серединні значення IL-6 при різному за тяжкістю перебігу хвороби в динаміці теж різнилися: при середньо-тяжкому – IL-6 був нижче референтних значень, тоді як при тяжкому COVID-19 становив 3,95 пг/мл [1,97; 5,92].

У вікових групах серединні значення рівня IL-6 значно відрізнялися.

Найвищим цей показник виявився у другій віковій групі і становив 1,85 пг/мл [1,35; 15,60]. У першій та третій вікових групах цей показник становив: 1,80 пг/мл [0,00; 7,00] та 1,15 пг/мл [0,70; 2,90], відповідно.

У 56 обстежуваних пацієнтів з різним перебігом COVID-19, IL-2 як при первинному, так і при повторному дослідженні, був негативним. Отримані нами результати співпадають з науковими дослідженнями проведеними у Китаї [200].

У ході наукового дослідження у 61 пацієнта з різним перебігом COVID-19 вивчався рівень IL-10 у крові, середнє значення якого становило 6,64 ± 30,24 пг/мл. У 47 пацієнтів зі середньо-тяжким перебігом COVID-19 середнє значення IL-10 було 1,87 ± 6,37 пг/мл, та у 14 дітей з тяжким перебігом хвороби становило 22,64 ± 60,97 пг/мл, ($p < 0,05$).

У 15 пацієнтів першої вікової групи середнє значення IL-10 з початком лікування становило 5,67 ± 12,08 пг/мл з мінімальним значенням – 0 пг/мл та максимальним – 35 пг/мл. Середнє значення IL-10 у 17 пацієнтів другої вікової групи було нищим і становило 3,53 ± 7,91 пг/мл (min-0; max-22). Найвищим виявилося середнє значення IL-10 у 29 пацієнтів третьої вікової групи – 8,97 ± 42,87 пг/мл. Науковці відмітили значний зв'язок між важкістю хвороби і IL-6 та IL-10. Проте, порівнявши ці показники у пацієнтів з середньо-тяжкими та тяжкими/критичними формами, значних різниць не було помічено [200].

Одним із ключових маркерів гемостазу при COVID-19 є Д-димер. Виявлення та моніторинг рівня Д-димеру відіграє важливу роль в оцінці тяжкості захворювання та передбачення його перебігу. У всіх пацієнтів з COVID-19 при поступленні серединне значення Д-димеру становило 733,00 нгФЕОд/мл [231,00; 1246,00] (при середньому його значенні 1462,11 мкг ФЕО/мл). Статистично достовірними виявились результати серединного значення показника Д-димеру на момент госпіталізації залежно від тяжкості перебігу: 791,00 нгФЕОд/мл [540,00; 1844,50] у пацієнтів з тяжким

перебігом хвороби та 368,00 нгФЕОд/мл [149,25; 921,25] – у дітей з COVID-19 зі середньо-тяжким перебігом ($p < 0,05$). Рівень Д-димеру у пацієнтів з тяжким COVID-19 наростав у динаміці захворювання і серединне його значення на третій день стаціонарного лікування становило 1206,00 нгФЕОд/мл [980,00; 2855,00]. Водночас значення Д-димеру у пацієнтів з середньо-тяжким COVID-19 знизився до 425,00 нгФЕОд/мл [397,00; 812.50], ($p > 0,05$). Отримані нами показники є близькими до результатів інших дослідників, які підтверджують вищі значення Д-димеру у обстежених пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 [200].

Аналізуючи рівень Д-димеру залежно від віку пацієнта, нами встановлено, що на момент поступлення до лікарні, найвище його серединне значення у пацієнтів з COVID-19 другої вікової групи становило 808,50 нгФЕОд/мл [173,00; 1437,75].

Вивчаючи рівень феритину у 54 пацієнтів COVID-19 при поступленні, серединне його значення становило 63,30 нг/мл [37,15; 207,50]. У динаміці цей показник наріс до 203,00 нг/мл [74,20; 390,00]. У пацієнтів з тяжкою формою COVID-19 серединне значення феритину було 195,00 нг/мл [49,75; 344,00] ($p > 0,05$).

З’ясовуючи кореляційні зв’язки виявлено середньої сили позитивний кореляційний зв'язок між Д-димером та феритином ($r = +0,47$; $p < 0,0004$). Схожий зв’язок спостерігався між показниками Д-димеру та прокальцитоніну при госпіталізації ($r = +0,49$; $p < 0,05$). Виявлено також прямий середньої сили зв'язок між показником Д-димеру та запальними маркерами ШОЕ та СРП: ($r = +0,35$; $p < 0,05$) та ($r = +0,33$; $p < 0,05$), відповідно. Тяжкість перебігу захворювання корелювала з показником Д-димеру при госпіталізації ($r = +0,35$; $p< 0,05$). Підвищення Д-димеру в сироватці крові є одним з маркерів тяжкого COVID-19, ризику ураження легень та розвитку ускладнень [201].

Встановлено значущий прямий позитивний зв'язок між тяжкістю та

тромбіновим часом при госпіталізації ($r = +0,86$; $p < 0,05$).

Кореляційні взаємозв'язки між цими показниками свідчать про дискоагуляційні порушення, запалення та метаболізму у дітей із COVID-19 і є важливими аспектами тяжкості перебігу захворювання. У проведених дослідженнях була виявлена значна асоціація між тяжкістю захворювання COVID-19 та такими факторами, як вік, СРП, рівні IL-6, IL-10 та Д-димеру [200], [201].

Серологічні дослідження дозволяють вивчати імунну відповідь на SARS-CoV-2, визначити сероконверсію та характеризувати перебіг COVID-19 і є важливими для епідеміологічного процесу та його корекції.

Аналізуючи результати IgM до SARS-CoV-2 на першому та другому тижнях досліджень виявлено, що серединні значення цих показників були нижчі референтних значень і становили 0,24 [0,14; 1,39] (min-0,03, max-14,63) та 0,49 [0,30; 2,87] (min-0,07, max-14,63), відповідно.

Зростання серединного значення IgM до SARS-CoV-2 у 2,5 рази діагностовано в період з 15 до 30 дня після початку симптомів хвороби і становило 2,50 [0,56; 6,21] (min-0,07, max-12,66). У період з другого до третього місяців виявлено чітке зниження серединного значення IgM до SARS-CoV-2 до 0,52 [0,19; 0,76], що є в межах порогового референтного значення. В обстежених дітей після третього місяця серединне значення IgM до SARS-CoV-2 становило 0,05 [0,02; 0,09] (min-0,01, max-0,37), що є свідченням завершенням гострого процесу захворювання.

У ході дослідження встановлено, що серединне значення IgM до SARS-CoV-2 у пацієнтів з тяжким перебігом з першого до сьомого дня становило 1,39 [1,36; 4,07] (min-0,11, max-14,63). Цей показник корелює з тяжкістю хвороби ($r = +0,310$; $p < 0,0054$). Водночас IgM у дітей з середньо-тяжким перебігом був суттєво нижчим і становив 0,22 [0,14; 0,58] (min-0,03, max-8,49) ($p < 0,05$).

Серединні значення IgM до SARS-CoV-2, досліджені у періоди з 8 по

14 день та з 15 до 30 дня від початку клінічних проявів у дітей з різним ступенем тяжкості COVID-19 продемонстрували наступну динаміку: у дітей з тяжким перебігом хвороби серединні значення IgM зростали до 2,77 [0,36; 3,23] (min-0,073, max-6,79) в період з 8 по 14 день ($r = +0,143$; $p > 0,05$) і до 4,42 [2,08; 6,38] з 15 до 30 дня. У той же час у дітей з середньо-тяжким захворюванням вже в періоді з 8 по 14 день хвороби спостерігалося значення нижче референтних значень – 0,41 [0,27; 2,73] (min-0,073, max-12,66) ($p > 0,05$). Andrea Padoan et al. у когортному дослідженні встановили, що збільшення IgM і IgG до SARS-CoV-2 виявлено майже у всіх пацієнтів через 5 днів після появи симптомів та у 88 % пацієнтів IgM і в 100 % осіб IgG були найвищим на 12 день хвороби [117]. Подібні результати отримали дослідник з Італії та Німеччини, виявивши, що анти-SARS-CoV-2 IgG-N були низькими протягом 7 днів після початку, але через 14–28 днів після початку появи симптомів вони зросли у 100 % пацієнтів. Рівень IgM досяг піку на 10-12 день і значно знизився на 18 день [120].

Слід зазначити, що сироваткові IgM 1 демонструють прямий середньої сили кореляційний зв'язок з віком пацієнтів ($r = +0,31$; $p < 0,05$), що є свідченням того, що із збільшенням віку дітей спостерігається зростання рівня IgM 1. Також встановлений позитивний кореляційний зв'язок між віком дитини та рівнем IgA 2 ($r = +0,57$; $p > 0,05$). Дані нашої роботи узгоджуються з результатами досліджень, де було відзначено значно вищі рівні IgA, IgM та IgG, у старших дітей [200]. Вироблення специфічних для SARS-CoV-2 IgM є тимчасовим і призводить до зміни ізотипу на IgA та IgG [83].

Серединне значення IgA до SARS-CoV-2 у різні періоди дослідження (з першого тижня до двох місяців) було негативним, проте максимальний показник виявлено уже на першому тижні хвороби, який становив 3,9 і до 30 дня від початку захворювання наріс до 6,35. У ранній специфічній гуморальній відповіді SARS-CoV-2 домінує поява IgA, які значною мірою

сприяють нейтралізації вірусу [118]. IgA у сироватці крові може швидко з’являтися, досягаючи піку на третьому тижні захворювання [120] та знижуватися на 28 день [78].

IgA до SARS-CoV-2 з’являються з другого тижня хвороби у пацієнтів з тяжкою формою хвороби і становлять 1,48 [0,52; 1,82], тоді як у пацієнтів з середньо-тяжкою формою захворювання рівень цього показника не перевищує норми ($p < 0,05$). Тяжкий перебіг захворювання корелює з рівнями IgA, демонструючи кореляційні зв'язки: IgA1 ($r = +0,310$; $p < 0,0054$) та IgA2 (8-14 день) ($r = +0,79$; $p < 0,05$). У наукових дослідженнях, проведених у Цюріху, пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 продемонстрували значне підвищення титрів специфічних для SARS-CoV-2 сироваткових IgA та IgG на 12-14 день після появи симптомів. Системне вироблення антитіл проти SARS-CoV-2 розвивається у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, з дуже високими титрами IgA у пацієнтів з ГРДС [83]. Високі сироваткові титри IgA, корелювали з тяжким перебігом SARS-CoV-2 (111).

Середньої сили прямий кореляційний зв'язок між IgA1 та наступними показниками вказує на можливий вплив на систему згортання крові: Д-димером 1 ($r = +0,38$; $p < 0,05$), фібриногеном 1 ($r = +0,39$; $p < 0,05$), фібриногеном 3 ($r = +0,81$; $p < 0,05$) та з феритином 1 ($r = +0,38$; $p < 0,05$).

Рання поява та тривала наявність IgG-N- та IgG-S до SARS-CoV-2 у крові спостерігається в усіх пацієнтів. Проте серединне значення IgG-S є вищим з другого тижня дослідження, з найвищим його показником 9,40 [7,80; 10,60] (min-6,20, max-11,80) у період з 31 до 90 дня дослідження. При тяжких формах хвороби у період дослідження від трьох до шести місяців серединне значення IgG-S SARS-CoV-2 становило 7,91 [7,90; 8,97] (min-6,98, max-9,88) і було незначно вищим ($p > 0,05$), ніж у пацієнтів зі середньо-тяжким перебігом хвороби – 6,79 [6,11; 8,49] (min-0,88, max-9,15) у цей же період. На відміну від серединного значення IgG-S, показник IgG-

N виявився втричі нижчим. Тяжкість перебігу хвороби корелює з IgG-S2, що підтверджено середньої сили прямим кореляційним зв'язком ($r = +0,303$; $p < 0,05$).

Дані дослідження дають змогу припустити, що у формуванні пост інфекційної імунної відповіді, S-білок SARS-CoV-2 відіграє важливу роль, враховуючи тривалішу наявність IgG до S-білку. За даними Weisberg SP et al., спостерігалася значна негативна кореляція титрів анти-N IgG залежно від віку, причому молоді люди мали нижчі титри анти-N, ніж старші дорослі, водночас у пацієнтів педіатричної групи визначались низькі титри анти-N у всіх вікових групах. IgG-S до SARS-CoV-2 зростали з часом після появи клінічних ознак хвороби як у дітей, так і в дорослих [118]. Імунна відповідь у дітей зберігається протягом 12 місяців, але динамічно змінюється, посилюючи нейтралізацію вірусу та впливає на тривалість імунної пам'яті [202].

У доступній літературні описано позитивні результати IgG до трьох місяців постінфекційного процесу [203]. Результати наших досліджень збігаються з даними Jacobsen EM et al. та Maniu I et al., які показують, що імунна відповідь у дітей зберігається протягом 6–12 місяців, проте динамічно змінюється з прогресуючою нейтралізацією, широтою та дозріванням пам'яті [122], [202].

Одним з критеріїв тяжкості COVID-19 є ураження легень. Серед усіх пацієнтів пневмонію діагностовано у 46 осіб (41,82 %). Правобічна вогнищева пневмонія виявлена у 18,7 % (95%ДІ: 11,6-27,6 %) і склала найбільшу частку.

Пневмонія асоційована з SARS-CoV-2 виявлена у 19 пацієнтів (63,33 %) з тяжким перебігом COVID-19. Правобічна вогнищева і двобічна полісегментарна пневмонії діагностовані у рівній кількості пацієнтів – у п'яти осіб – 17,9 % (95%ДІ: 6,7-34,9 %). Двобічна вогнищева, лівобічна вогнищева та лівобічна нижньочасточкова пневмонії діагностовані у трьох

– 10,7 % (95%ДІ: 2,7-26,0 %), у трьох – 10,7 % (95%ДІ: 2,7-26,0 %) та однієї особи – 3,6 % (95%ДІ: 0,1-15,6 %), відповідно. Плеврит виявлено у двох – 2,2 % (95%ДІ: 0,3-6,8 %) пацієнтів. За даними Palabiyik F. et al. найчастішою локалізацією пневмонії при COVID-19 є нижні відділи однієї легені. Науковці стверджують, що у діагностиці слід віддавати перевагу рентгену грудної клітки, КТ використовувати за клінічними показами, у випадках рентгенологічних патологічних знахідок, які заслуговують на подальшу оцінку [124], [125].

У пацієнтів з середньо-тяжким перебігом COVID-19 при рентгенологічному дослідженні діагностовано правобічну вогнищеву пневмонію у 12 осіб (19,0 %) (95%ДІ: 10,7-30,0 %). Водночас лівобічні пневмонії діагностувались не часто, у шести пацієнтів – три вогнищевих та три нижньочасточкових.

Побудовані логістичні регресійні моделі для передбачення тяжкого перебігу COVID-19 та ураження легень у пацієнтів з SARS-CoV-2, з покроковим включенням достовірних ознак за методом Вальда.

Отримані результати логістичної регресії підтверджують важливість восьми факторів, які взаємодіючи мають значущий вплив на розвиток тяжкого перебігу COVID-19 у госпіталізованих дітей. Зокрема, діарея, кашель, задишка, рівень сатурації, температура на момент госпіталізації, кількість лейкоцитів, СРП та рівень IgM є важливими прогностичними показниками.

$$C = 0{,}053*X1 + 0{,}087*X2 - 0{,}137*X3 - 0{,}201*X4 + 0{,}858*X5 + \\ + 0{,}003*X6 + 0{,}044*X7 + 0{,}011*X8 + 17{,}282$$

У логістичній регресійній моделі передбачення розвитку пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2, у госпіталізованих дітей, виокремлено дев'ять факторів: вік, гарячку, кашель, задишку, рівень IgA, IgM, лейкоцитів, тромбоцитів, СРП, які були ідентифіковані як ключові елементи для даного прогнозу.

$$C = 0{,}070*X1 + 0{,}021*X2 + 1{,}273*X3 + 2{,}286*X4 + 1{,}368*X5 +$$
$$+ 0{,}286*X6 - 0{,}130*X7 - 0{,}0027*X8 + 0{,}018*X9 - 1{,}426$$

Науковцями з Китаю для передбачення тяжкого перебігу COVID-19 було вибрано комбінацію таких факторів, як вік, СРП, Д-димер, IL-6 та IL-10. Однак модель логістичної регресії не виявила достатньої ефективності [200].

У дітей діагноз МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 підтверджено на підставі клінічних проявів, позитивних результатів IgG до SARS-CoV-2, відсутніх/наявних РНК SARS-CoV-2, негативних результатах бактеріологічних досліджень крові, сечі та калу.

МЗС розвинувся у 84,85 % дітей після не діагностованого в анамнезі COVID-19 та з негативним ПЛР тестом на SARS-CoV-2 при госпіталізації. Проте у 15,15 % пацієнтів з МЗС було виявлено РНК SARS-CoV-2 методом ПЛР з матеріалу мазків з носоглотки. За даними науковців США, середній інтервал між початком симптомів COVID-19 та початком МЗС становив 25 днів (від 6 до 51 дня) [99]. У дітей Львівської області відповідь МЗС відбулася до 48-го дня після перенесеного SARS-CoV-2 [195].

Більшість госпіталізованих пацієнтів з МЗС не мали фонових захворювань. У двох дітей виявлено ожиріння (6,06 %), в однієї – білково-невротичною недостатністю (3,03 %). Хоча ожиріння є найчастішою супутньою патологією, проте вона є не провідною з коморбідних станів при МЗС, як у нашому дослідженні, так і в колег за кордоном [12].

Узагальнюючи результати досліджень, визначено, що середня тривалість хвороби на догоспітальному етапі становила 6,79 ± 2,15 днів (min-2; max-12). Причинами госпіталізації були: підвищення температури тіла (100 %), негнійне ураження кон’юнктив (94 %), поліморфна екзантема (87,8 %), діарейний синдром (63,64 %), абдомінальний (больовий) синдром (63,63 %), набряковий синдром (42,4 %), кашель (39,4 %), задишка (33,4 %).

У пацієнтів з МЗС превалювала гіпертермія (39,1°С – 40,1°С) виявлена

у 81,8 % випадків; гіперпірексія (> 40,1°С) – у 9,1 % пацієнтів; фебрильна температура (38,1°С – 39,0°С) – у 6,1 % дітей. Серединна тривалість гарячки при МЗС склала 6,00 днів [5,00-7,00] (при середньому значенні 5,88 днів).

Аналізуючи поліморфізм клінічних проявів МЗС у дітей, встановлено, що сухий кашель турбував приблизно третину пацієнтів. Задишку було діагностовано в 11 дітей, з яких у 2 випадках мала експіраторний характер, а у 9 – змішаний. Задишка змішаного характеру превалювала, особливо у пацієнтів третьої вікової групи. При проведенні аускультації легень було виявлено жорстке дихання, сухі хрипи та ослаблене дихання.

У дослідженні дітей із МЗС визначено, що синдром ураження ШКТ, який включає нудоту, блювання, діарею водянистого характеру, гемоколіт та біль у животі, був однією з головних причин госпіталізації пацієнтів. У пацієнтів третьої віковій груп (≥ 10р. < 18р.) встановлено статистично значуще зростання частоти водянистої діареї та болю у животі у порівнянні з іншими віковими групами. У першій віковій групі (≥ 1 р. < 5 р.) відзначено зниження апетиту, нудоту та блювання; у другій (≥ 5 р. < 10 р.) – частота нудоти, блювання, зниження апетиту та болю у животі зростали. Дані нашого дослідження близькі до результатів науковців з Великої Британії, які зазначають, що у 71% пацієнтів, які страждали від МЗС, виявлено розлади з боку ШКТ. Проте варто відмітити, що у їх когортному дослідженні у 59 % осіб ПЛР-тест на SARS-CoV-2 був позитивним [12].

Наступною за частотою клінічною ознакою був висип, зокрема плямисто-папульозний, який спостерігався у переважній більшості дітей (78,8 %), геморагічний висип – у 57,6 % випадків. У доступних медичних джерелах наведено, що ураження шкіри та кон'юнктивіт тісно пов’язані з ушкодженням коронарних судин були [204].

Аналізуючи набряковий синдром при МЗС, виявлено значну його поширеність в ділянці кистей рук (48,5 %) та стоп (18,2 %); поширений по

тілу набряк спостерігався у 9,1 % пацієнтів.

Ураження слизових оболонок виявлено у більшості пацієнтів (81,1 %) а саме малиновий язик у 45,5 % та розтріскані/пошкоджені губи у 51,5 %.

Слід зауважити, що при дослідженні загального аналізу крові на момент госпіталізації у пацієнтів з МЗС спостерігалось підвищення кількості лейкоцитів, з серединним його значенням 12,40 × 10^9/л [9,13; 27,10]. На третій день стаціонарного лікування лейкоцитоз наріс і серединне його значення становило 22,44 × 10^9/л [14,63; 32,17].

В усіх пацієнтів досліджуваної групи на момент госпіталізації був вираженим нейтрофільоз і серединне його значення становило 82,00 × 10^9/л [80,00; 87,00] із тенденцією до зростання на третій день лікування, серединне значення якого становило 85,50 % [74,50; 92,00].

При визначенні кількості тромбоцитів у пацієнтів досліджуваної групи на момент поступлення серединне його значення було зниженим і становило 148,00 × 10^9/л [109,00; 214,00] ($p < 0,05$).

Простеживши динаміку показників периферичної крові у пацієнтів з МЗС кожної вікової групи зокрема, виявлені найвищі значення показника лейкоцитів при госпіталізації у першій віковій групі з серединним значенням 18,78 × 10^9/л [11,37; 25,19] ($p < 0,05$). Однак цей показник у динаміці на третій день був найвищим у пацієнтів третьої вікової групи, з серединним його значенням 23,64 × 10^9/л [11,79; 39,00] ($p < 0,05$). Нейтрофільні гранулоцити при госпіталізації були найвищими у другій віковій групі з серединним значенням 87,50 % [81,75; 92,25], ($p < 0,05$). У динаміці цей показник був незначно вищим у третій віковій групі пацієнтів, серединне значення якого становило 88,90 % [82,00; 92,00], ($p < 0,05$). Серединне значення показника тромбоцитів, як при госпіталізації так і на третій день лікування було найнижчим у другій віковій групі і становило 102,00 × 10^9/л [89,75; 111,50] та 123,00 × 10^9/л [68,25; 146,25] ($p < 0,05$). Встановлено прямі кореляційні зв'язки між рівнем лейкоцитів: з показником

ШОЕ та ПІ при госпіталізації (r = +0,42; p < 0,05) та (r = +0,46; p < 0,05) відповідно. Підвищені рівні Д-димеру та знижені рівнів тромбоцитів, вважаються сприятливими у патофізіології розвитку МЗС [205], [206].

Слід заначити, що під час дослідження виявлено, що запальні маркери були підвищеними при поступленні і мали тенденцію до зростання в динаміці. Середнє значення ШОЕ при госпіталізації становило 24,00 мм/год [18,00; 35,00]. У динаміці, на шостий день, цей показник склав 28,00 мм/год [9,50; 39,25].

Серединне значення рівня СРП при госпіталізації та на третій день лікування (СРП 2) становило 80,00 мг/л [24,00; 98,00] та 96,00 мг/л [48,00; 192,00], відповідно.

При вивченні прокальцитоніну було виявлено, що серединне його значення при госпіталізації та на третій день має таку динаміку: 2,39 нг/мл [0,53; 7,90] та 0,70 нг/мл [0,15; 3,46] відповідно. Зокрема встановлено помірний прямий кореляційний зв’язок між рівнем прокальцитоніну 1 та показниками тромбоцитів (r = +0,42; p<0,05) та фібриногену 1 (r = +0,59; p < 0,05). Слід зазначити статистично значущі кореляційні зв’язки між рівнями прокальцитоніну 1 і таких параметрів, як нейтрофілів при госпіталізації (r = +0,80; p < 0,0001) та на третій день лікування (r = +0,54; p < 0,05); тромбоцитів (третій день лікування) (r = -0,50; p < 0,05). Отримані результати свідчать про важливі аспекти взаємозв'язку між рівнем прокальцитоніну при госпіталізації та різними показниками крові у дітей з МЗС [199].

Вдалося з’ясувати, що серединне значення рівня IL-6 на момент госпіталізації у пацієнтів з МЗС було найвищим і становило 12,65 пг/мл [9,45; 18,88] (при середньому значенні 53,8 пг/мл). У дослідженні виявлено прямий кореляційний зв’язок між рівнями IL-6 та феритином (r = +0,62; p < 0,05) [205]. При вивченні IL-10 у сироватці крові 17 пацієнтів середній рівень цього показника становив 25,88 пг/мл ± 63,50. У 34 обстежуваних

пацієнтів із МЗС показник IL-2, як при первинному, так і при повторному заборі, був негативним.

Виявлені значно підвищені рівні маркерів запалення свідчать про інтенсивну та системну відповідь організму на перенесену SARS-CoV-2 [205].

У контексті дослідження протеїнограми у пацієнтів із МЗС, діагностовано, що у дітей з набряково-асцитичним синдромом виявлені зміни у показниках загального білка та його фракції – альбуміну. На початку стаціонарного лікування спостерігалося зниження загального білка та альбуміну, особливо помітне в третій віковій групі. Слід зазначити, що серединне значення альбуміну на третю добу лікування в усіх дітей з МЗС знизилося майже вдвічі і становило 35,00 г/л [23,50; 39,70] (при середньому значенні 33,23 г/л), що стало однією з причин набрякового синдрому та полісерозиту.

Аналіз рівня загального білка в різних вікових групах пацієнтів із МЗС виявив відмінності в початкових значеннях: у першій вікові групі цей показник був найвищим, а в третій – найнижчі. Після лікування рівні білка у пацієнтів усіх вікових груп виявлялись в межах норми, проте у дітей віком від 1 до 5 років виявилися найнижчими. За даними науковців, після завершення лікування відбувається відновлення синтезу білка та його фракцій [105].

Аналізуючи рівень Д-димеру, як одного з показників гемостазу, серединне значення в усіх пацієнтів на момент госпіталізації становило 4083,50 нгФЕОд/мл [2772,75; 5493,00], що втричі перевищувало верхню границю норми, та з найвищим його показником 4661,00 нгФЕОд/мл [3026,55; 5610,50] у дітей третьої вікової групи. У контексті дослідження Д-димеру виявлено статистично значущі прямі кореляційні зв'язки між рівнями прокольцитоніну на момент госпіталізації та на третій день: ($r = +0,56$; $p < 0,05$) та ($r = +0,77$; $p < 0,05$), відповідно; та сильний прямий ($r =$

+0,97; p < 0,05) з INR при поступленні [199].

Слід зазначити, що серединне значення феритину у пацієнтів досліджуваної групи на момент поступлення становило 412,00 нг/мл [238,50; 702,50]. Аналіз рівня феритину за віковими групами показав, що у третій віковій групі серединне значення цього показника було вищим і складало 473,00 нг/мл.

При дослідженні ПІ нами виявлено, що у пацієнтів з МЗС цей показник при госпіталізації був в межах норми і серединне його значення 92,00 % [76,20; 101,00] (при середньому значенні 95,28 %). ПЧ теж не відрізнявся від норми як при поступленні у стаціонар, так і у динаміці. Результати INR також підтверджувало відсутність порушення функції коагуляції. Винятковими виявились результати ПІ у пацієнтів першої вікової групи, серединне значення якого виявилося високим – 148,00 % [138,00; 149,00].

Аналізуючи кореляційні зв'язки встановлено: статистично достовірні сильні зворотні кореляції між СРП 1 та ПЧ 3 (r = -0,85; p < 0,05), СРП 2 та ПІ 2 (r = -0,79; p = 0,01), СРП 2 та ПІ 3 (r = -0,80; p < 0,05); статистично достовірні сильні прямі кореляційні зв'язки між СРП 2 та фібриногеном 2 (третій день лікування) (r = +0,87; p < 0,05) СРП 2 і фібриногеном 3 (шостий день лікування) (r = +0,93; p < 0,05).

Аналізуючи результати досліджень рівня тропоніну І у пацієнтів з COVID-19 та МЗС виявлено, що серединні рівні показника є вищими у пацієнтів з МЗС на відміну від дітей й SARS-CoV-2: 0,20 нг/мл [0,12; 0,35] та 0,10 нг/мл [0,10; 0,12], відповідно (p < .001).

Як зазначають Stasiak A et al. результати NT-proBNP, тропоніну, креатиніну, тригліцеридів, СРП, прокальцитоніну, ферритину, Д-димеру та зниженими показниками гематокриту, кількості тромбоцитів, лімфоцитів та фракції викиду за даними мають спонукати до настороження щодо підвищеного ризику розвитку тяжкого перебігу хвороби [199].

Заслуговують на увагу результати досліджень IgA, IgM, IgG до SARS-

CoV-2. З'ясована, що на момент поступлення найвищі показники були зафіксовані для IgG-S до SARS-CoV-2, серединне значення якого становило 8,87 [6,80; 9,68], в той час як серединне значення IgG-N до SARS-CoV-2 було нижчим – 6,96 [3,33; 7,61] ($p < 0,05$). Після тримісячного періоду виявлено збільшення рівня IgG-S та зменшення IgG-N до SARS-CoV-2, з серединними значеннями 9,19 [7,37; 9,28] та 1,53 [1,06; 2,59], відповідно.

Рівень IgG-S до SARS-CoV-2 виявився залежним від віку пацієнтів, і найвище його серединне значення спостерігалося у другій віковій групі – 9,15 [8,91; 10,42].

При вивченні кореляційних зв'язків між рівнем IgG до SARS-CoV-2 та показниками лейкоцитів та ШОЕ виявлено прямі середньої сили кореляції ($r = +0,37$; $p < 0,05$) та ($r = +0,61$; $p < 0,05$). Також виявлено сильний негативний кореляційний зв'язок між рівнем IgG та ПІ на третю добу госпіталізації ($r = -0,77$; $p < 0,05$) та середньої сили негативний кореляційний зв'язок між рівнем IgG та загальним білком при госпіталізації ($r = -0,40$; $p < 0,05$). Крім цього виявився прямий кореляційний зв'язок помірної сили між IL-6 1 і IgG-S ($r = +0,414$; $p > 0,05$). У дослідженні проведеному у США встановлено, що МЗС пов'язано з високими титрами антитіл IgG-S до SARS-CoV-2 та гострою гіперцитокінемією з IL-6, IL-10, IL-17A та IFN-γ [205]. Результати нашого дослідження є співзвучними з вищезгаданими.

Дослідження IgM 1 та IgA 1 до SARS-CoV-2 показало, що серединне значення IgM 1 було найнижчим – 0,28 [0,15; 1,33] і виявлено незначну відмінність серединного значення IgA – 0,43 [0,20; 1,22]. Слід звернути увагу, що високий рівень IgA 1 виявив прямі функціональні кореляційні зв'язки з феритином ($r = +1$; $p < 0,0001$) та прокальцитоніном 1 ($r = +1$, $p < 0,0001$). Зауважимо, що існує функціональний обернений кореляційний зв'язок між показником IgA1 та ПІ на третій день госпіталізації ($r = -1$; $p < 0,0001$).

Під час аналізу рентгенологічних досліджень виявлено, що серед 33

обстежених пацієнтів з МЗС 51,5 % діагностовано пневмонію: у 18,8 % (95%ДІ: 7,8-34,7 %) двобічну нижньочасточкову; у 9,4 % (95%ДІ: 2,3-23,0 %) – правобічну вогнищеву; у 6,3 % (95%ДІ: 1,0-18,6 %) – двобічну вогнищеву; правобічний пневмоторакс – в однієї дитини (3,1 %) (95%ДІ: 0,1-13,7 %) та у чотирьох осіб (12,5 %) (95%ДІ: 4,0-27,1 %) – тимомегалію. Найчастіше випадки пневмонії реєстрували серед дітей другої вікової групи – 57,14 %.

Аналізуючи результати дослідження ЕХО-КГ, діагностовано, що фракція викиду в середньому становила 63,9 % ± 1,2 (min-37; max-72), низька (54-56 %) – у трьох пацієнтів; гідроперикард – у чотирьох осіб (12,12 %); у 20 дітей (60,61 %) – лінійне розширення коронарних судин більше 0,3 см до 1,4 см.

Водночас, базуючись на даних УЗД у 15,15 % пацієнтів виявлено ознаки полісерозиту: рідина в черевній (45,45 %) та плевральній (15,15 %) порожнинах і в перикарді (12,12 %).

Надалі, у ході дослідження з-поміж аналізованих даних, за допомогою методу логістичної регресії, нами було виокремлено 7 факторів (X1-X7): Д-димер, феритин, прокальцитонін, тромбоцити, СРП, протромбіновий індекс, альбумін, які при поєднаній дії мають вірогідний вплив на ураження коронарних судин у госпіталізованих дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2, ($p < 0,05$).

$$C = 0,0008*X1 + 0,0001*X2 + 0,0011*X3 – 0,0145*X4 + 0,0061*X5 + \\ + 0,3391*X6 – 0,2411*X7 – 22,4705$$

ВИСНОВКИ

У ході проведеного комплексного дослідження, в якому взяли участь 110 дітей з COVID-19 та 33 дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2, були вивчені клініко-імунологічні особливості їх перебігу. Важливим для практичного значення є прогнозування ризику розвитку пневмонії, тяжкого перебігу COVID-19 та ризику ураження коронарних судин у дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2. Отримані дані дозволили удосконалити менеджмент пацієнтів з COVID-19 та МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2.

1. Встановлено, що провідними симптомами у дітей з COVID-19 були підвищена температура тіла та кашель. У 72,73 % пацієнтів з SARS-CoV-2 переважав середньо-тяжкий перебіг хвороби. У дітей віком від 10 до 18 років частіше у 66,67 % спостерігався тяжкий перебіг COVID-19 ($p < 0,05$). У даній віковій групі превалювали діарея та біль у животі ($p < 0,05$).

У всіх пацієнтів з МЗС була підвищення температури тіла, негнійний кон'юнктивіт діагностовано у 94 % дітей, поліморфна екзантема – у 87,8 %, діарейний синдром – у 63,64 %, абдомінальний синдром – у 63,63 % та набряковий синдром – у 42,4 %. У 15,15 % пацієнтів виявлено ознаки полісерозиту.

2. Аналізуючи результати гемограми, виявлено, що в усіх пацієнтів з SARS-CoV-2, незалежно від тяжкості перебігу хвороби кількість лейкоцитів у периферичній крові була в межах норми, зростаючи в динаміці у пацієнтів з тяжким перебігом ($p < 0,05$). Водночас у пацієнтів віком від 10 до 18 років виявилося найнижче серединне значення кількості тромбоцитів ($p < 0,05$).

Найвищий серединний показник лейкоцитів – $23,64 \times 10^9$/л виявлено у дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 віком від 10 до 18 років ($p < 0,05$). Відсоткове значення нейтрофільних гранулоцитів та кількість тромбоцитів при госпіталізації було найвищими у пацієнтів вікової групи від 5 до 10 років ($p < 0,05$).

Результати досліджень показали, що у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 серединні значення рівнів прокальцитоніну, СРП, IL-6 та IL-10 були значно вищими ($p < 0,05$). Серединне значення рівня прокальцитоніну при госпіталізації корелювало з тяжкістю хвороби ($r = +0,51$; $p < 0,05$). У дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 серединні значення рівнів СРП, IL-6 та прокальцитоніну були достовірно вищими, ніж у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 ($p < 0,05$).

3. Аналізуючи рівень Д-димеру, як одного з показників гемостазу, виявлено, що серед пацієнтів з тяжким перебігом SARS-CoV-2 на момент госпіталізації та у динаміці його серединні значення були статистично достовірно вищими ($p < 0,05$), та корелював з тяжкістю перебігу хвороби ($r = +0,35$; $p < 0,05$).

У всіх пацієнтів з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 серединне значення рівня Д-димеру на момент госпіталізації втричі перевищувало верхню границю норми, з найвищим його показником у дітей віком від 10 до 18 років.

4. При аналізі гуморального імунітету встановлено, що найвище серединне значення IgM до SARS-CoV-2 виявлено до 30 дня від початку захворювання у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19. Сироваткові IgM до SARS-CoV-2 на першому тижні демонструють кореляційні зв'язки з віком пацієнтів та тяжкістю ($r = +0,31$; $p < 0,05$). У пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 IgA до SARS-CoV-2 були позитивними з другого тижня. У всіх пацієнтів з COVID-19 сироваткові IgG-N- та IgG-S до SARS-CoV-2 були вищими у пацієнтів з тяжким перебігом хвороби у порівнянні з середньо-тяжким. Серединне значення IgG-S було найвищим до трьох місяців постінфекційного періоду ($p < 0,05$).

Серед усіх пацієнтів з МЗС серединне значення рівня IgG-S до SARS-CoV-2 становило 8,87 [6,80; 9,68] і було статистично достовірно вищим ніж у пацієнтів з COVID-19 ($p < .001$).

5. Серед усіх пацієнтів з COVID-19 рентгенологічно діагностовано пневмонію у 41,82 %. У дітей з тяжким перебігом хвороби пневмонія виявлена у 63,33 %, серед яких у 96,67 % пацієнтів середнє значення SpO2 становило 86,84 % ± 1,05. У шести дітей застосовано штучну вентиляцію легень.

Випадки пневмонії у пацієнтів з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 найчастіше реєстрували серед дітей віком від 5 до 10 років. У 60,61 % дітей з МЗС виявлено лінійне розширення коронарних судин, гідроперикард – у 12,12 %.

6. Розроблено моделі логістичної регресії для прогнозування ризику розвитку тяжкого перебігу COVID-19, ураження легень при COVID-19 та ураження коронарних судин при МЗС, асоційованому SARS-CoV-2.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1.З метою прогнозування тяжкого перебігу COVID-19 слід врахувати такі фактори, як діарея, лихоманка, кашель, показники сатурації крові, задишку, рівень IgM до SARS-CoV-2, кількість лейкоцитів у периферичній крові, рівень СРП, використавши формулу

$$C = 0,053*X1 + 0,087*X2 - 0,137*X3 - 0,201*X4 + 0,858*X5 + \\ + 0,003*X6 + 0,044*X7 + 0,011*X8 + 17,282$$

2. У пацієнтів віком від 10 до 18 років з COVID-19 біль у животі та наявність діареї, слід враховувати для верифікації тяжкого перебігу хвороби.

3. Для прогнозування ризику розвитку пневмонії, асоційованої з SARS-CoV-2 рекомендовано проводити оцінку сукупностей дев'яти ознак: вік, температуру тіла, кашель, задишку, рівні IgA та IgM до SARS-CoV-2, кількість лейкоцитів та тромбоцитів, рівень СРП, застосувавши формулу

$$C = 0,070*X1 + 0,021*X2 + 1,273*X3 + 2,286*X4 + 1,368*X5 + \\ + 0,286*X6 - 0,130*X7 - 0,0027*X8 + 0,018*X9 -1,426$$

4. Визначення показника вмісту альбуміну у крові пацієнтів з МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2, слід проводити на третій день з моменту госпіталізації, у зв'язку з його зниженням у цей період.

5. Для передбачення ризику ураження коронарних судин у дітей з МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 необхідно врахувати сім факторів: рівні Д-димеру, феритину, прокальцитоніну, кількість тромбоцитів, рівень СРП, відсоткове значення протромбінового індексу та вміст альбуміну. Дана персоніфікована комплексна оцінка цього ураження здійснюється за допомогою формули

$$C = 0,0008*X1 + 0,0001*X2 + 0,0011*X3 – 0,0145*X4 + 0,0061*X5 + \\ + 0,3391*X6 – 0,2411*X7 – 22,4705$$

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

[1] P. C. Y. Woo, S. K. P. Lau, Y. Huang, and K. Y. Yuen, “Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping,” *Exp. Biol. Med.*, vol. 234, no. 10, pp. 1117–1127, 2009, doi: 10.3181/0903-MR-94.

[2] V. E. Hillary and S. A. Ceasar, “An update on COVID-19: SARS-CoV-2 variants, antiviral drugs, and vaccines,” *Heliyon*, vol. 9, no. 3, p. e13952, 2023, doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13952.

[3] R. Mungmunpuntipantip and V. Wiwanitkit, “Chest computed tomography in children with COVID-19,” *Pediatr. Radiol.*, vol. 50, no. 7, p. 1018, 2020, doi: 10.1007/s00247-020-04676-3.

[4] D. Bixler *et al.*, “SARS-CoV-2–Associated Deaths Among Persons Aged <21 Years — United States, February 12–July 31, 2020,” *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 69, no. 37, pp. 1324–1329, 2020, doi: 10.15585/mmwr.mm6937e4.

[5] E. Berksoy *et al.*, “Clinical and laboratory characteristics of children with SARS-CoV-2 infection,” *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 56, no. 12, pp. 3674–3681, 2021, doi: 10.1002/ppul.25654.

[6] COVID-NET, “A Weekly Summary of U.S. COVID-19 Hospitalization Data.,” *Accessed October 4, 2020(https://gis.cdc.gov/grasp/covidnet/covid19_3.html)*. .

[7] P.-N. Jone *et al.*, “SARS-CoV-2 Infection and Associated Cardiovascular Manifestations and Complications in Children and Young Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association,” *Circulation*, vol. 145, no. 19, May 2022, doi: 10.1161/CIR.0000000000001064.

[8] F. Efendi *et al.*, “Predictors of Mortality Among Children with Confirmed and Suspected Cases of COVID-19 in East Java, Indonesia,” *J. Multidiscip. Healthc.*, vol. 16, no. February, pp. 355–362, 2023, doi: 10.2147/JMDH.S391917.

[9] C. B. Crayne, S. Albeituni, K. E. Nichols, and R. Q. Cron, “The

immunology of macrophage activation syndrome," *Front. Immunol.*, vol. 10, no. FEB, pp. 1–11, 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.00119.

[10] Н. Я. Боднарчук-Сохацька and Г. А. Павлишин, "МУЛЬТИСИСТЕМНИЙ ЗАПАЛЬНИЙ СИНДРОМ, АСОЦІЙОВАНИЙ З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ В ДИТИНСТВІ: КОГОРТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ В УКРАЇНІ," *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, no. 2, pp. 5–15, Jan. 2024, doi: 10.11603/24116-4944.2023.2.14240.

[11] S. Rhedin *et al.*, "Risk factors for multisystem inflammatory syndrome in children – A population-based cohort study of over 2 million children," *Lancet Reg. Heal. - Eur.*, vol. 19, p. 100443, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100443.

[12] T. Radia *et al.*, "Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation," *Paediatr. Respir. Rev.*, vol. 38, pp. 51–57, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001.

[13] P. Forster, L. Forster, C. Renfrew, and M. Forster, "Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 117, no. 17, pp. 9241–9243, 2020, doi: 10.1073/pnas.2004999117.

[14] Worldometer, "Coronavirus Disease Cases," no. June, p. Corona Virus, 2021, [Online]. Available: https://www.worldometers.info/coronavirus/.

[15] Ц. громадського здоров'я М. України, "COVID-19 на Львівщині," *https://phc.org.ua/news/grip-covid-19-ta-grvi-z-pochatku-epidsezonu-zakhvorilo-blizko-25-mln-osib*. .

[16] ВООЗ, "ВООЗ оголосила про закінчення пандемії COVID-19," *https://suspilne.media/467216-vooz-ogolosila-pro-zakincenna-pandemii-covid-19/*. .

[17] J. D. Almeida and D. A. Tyrrell, "The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture.," *J. Gen. Virol.*, vol. 1, no. 2, pp. 175–178, 1967, doi: 10.1099/0022-1317-1-2-175.

[18] C. Drosten *et al.*, "Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome," *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, no. 20, pp. 1967–1976, 2003, doi: 10.1056/nejmoa030747.

[19] J. S. M. Peiris *et al.*, “Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome,” *Lancet*, vol. 361, no. 9366, pp. 1319–1325, 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)13077-2.

[20] M. Wang *et al.*, “SARS-CoV infection in a restaurant from palm civet,” *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 11, no. 12, pp. 1860–1865, 2005, doi: 10.3201/eid1112.041293.

[21] M. O. R. Respirator, “Since 2004 , there have not been any known cases of SARS reported anywhere in the world . The content in this PDF was developed for the 2003 SARS epidemic . But , some guidelines are still being used . Any new SARS updates will be posted on this Web site,” *Cdc*, pp. 2003–2005, 2004.

[22] J. S. Kahn and K. McIntosh, “History and recent advances in coronavirus discovery,” *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 24, no. 11 SUPPL., pp. 223–227, 2005, doi: 10.1097/01.inf.0000188166.17324.60.

[23] S. K. P. Lau *et al.*, “Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong,” *J. Clin. Microbiol.*, vol. 44, no. 6, pp. 2063–2071, 2006, doi: 10.1128/JCM.02614-05.

[24] Osong Public Health and Research Perspectives, “Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Outbreak in the Republic of Korea, 2015,” *Osong Public Heal. Res. Perspect.*, vol. 6, no. 4, pp. 269–278, Aug. 2015, doi: 10.1016/j.phrp.2015.08.006.

[25] F. S. Alhamlan *et al.*, “Case characteristics among Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreak and non-outbreak cases in Saudi Arabia from 2012 to 2015,” *BMJ Open*, vol. 7, no. 1, pp. 1–7, 2017, doi: 10.1136/bmjopen-2016-011865.

[26] World Health Organization., “Disease outbreak news. 24 February 2020. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – The Kingdom of Saudi Arabia.,” *https://www.who.int/csr/don/24- february-2020-mers-saudi-arabia/en/. Accessed March 5, 2020.* .

[27] M. S. Nassar, M. A. Bakhrebah, S. A. Meo, M. S. Alsuabeyl, and W. A. Zaher, “Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection:

epidemiology, pathogenesis and clinical characteristics," *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 22, no. 15, pp. 4956–4961, 2018, doi: 10.26355/eurrev_201808_15635.

[28] World Health Organization, "Coronavirus 2019 Disease (COVID-19) Situation Report - 32. 2020.," *https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200221-sitrep-32-covid-19.pdf?sfvrsn=4802d089_2*. .

[29] H. J. Maier, E. Bickerton, and P. Britton, *Coronaviruses*, vol. 1282, no. 1. New York, NY: Springer New York, 2015.

[30] N. Zhu *et al.*, "A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019," *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 8, pp. 727–733, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2001017.

[31] "Coronaviruses with Special Emphasis on First Insights Concerning SARS," *Coronaviruses with Spec. Emphas. First Insights Concern. SARS*, vol. 49, no. 0, p. 6221, 2005, doi: 10.1007/b137625.

[32] M. Scudellari, "Coronavirus Piece By Piece," *Nature*, vol. 581, no. 7808, pp. 252–255, 2020, [Online]. Available: https://search.proquest.com/docview/2406984769?accountid=26724 http://sfx.library.cdc.gov/cdc/?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&genre=article&sid=ProQ:ProQ%3Ahealthcompleteshell&atitle=CORONAVIRUS+PIECE+BY+PIECE&title=Nature&is
.

[33] L. Zhang *et al.*, "Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved a-ketoamide inhibitors," *Science (80-.).*, vol. 368, no. 6489, pp. 409–412, 2020, doi: 10.1126/science.abb3405.

[34] C. Wu *et al.*, "Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods," *Acta Pharm. Sin. B*, vol. 10, no. 5, pp. 766–788, 2020, doi: 10.1016/j.apsb.2020.02.008.

[35] K. Ramanathan *et al.*, "Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding," *Lancet*, vol. 2020, no. January, pp. 19–21, 2020.

[36] K. G. Andersen, A. Rambaut, W. I. Lipkin, E. C. Holmes, and R. F. Garry, “The proximal origin of SARS-CoV-2,” *Nat. Med.*, vol. 26, no. 4, pp. 450–452, 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.

[37] P. Zimmermann and N. Curtis, “Coronavirus infections in children including COVID-19: An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children,” *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 39, no. 5, pp. 355–368, 2020, doi: 10.1097/INF.0000000000002660.

[38] S. E. Galloway, P. Paul, D. R. Maccannell, and M. A. Johansson, “Emergence of SARS-CoV-2 B . 1 . 1 . 7 Lineage — United States,” *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 70, no. 3, pp. 95–99, 2021, [Online]. Available: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7003e2.

[39] E. Volz *et al.*, “Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England,” *Nature*, vol. 593, no. 7858, pp. 266–269, 2021, doi: 10.1038/s41586-021-03470-x.

[40] H. Tegally *et al.*, “Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa,” *medRxiv*, vol. 2, 2020, doi: 10.1101/2020.12.21.20248640.

[41] ВООЗ, “ВООЗ вирішила назвати варіанти коронавірусу грецькими літерами,” *01.06.2021. https://p.dw.com/p/3uFUW*, 2021. .

[42] K. Ramanathan *et al.*, “A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person to person transmission: a study of a family cluster,” *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 514–523, 2020, [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9.

[43] M. Hoffmann *et al.*, “SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor,” *Cell*, vol. 181, no. 2, pp. 271-280.e8, 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

[44] J. Biryukov *et al.*, “SARS-CoV-2 is rapidly inactivated at high temperature,” *Environ. Chem. Lett.*, vol. 19, no. 2, pp. 1773–1777, 2021, doi: 10.1007/s10311-021-01187-x.

[45] H. Xu *et al.*, “High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa,” *Int. J. Oral Sci.*, vol. 12, no. 1, p. 8, Dec. 2020, doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.

[46] D. Wrapp *et al.*, “Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation,” *Science (80-.).*, vol. 367, no. 6483, pp. 1260–1263, 2020, doi: 10.1126/science.aax0902.

[47] X. Zhang, X. Zhang, S. Li, and S. Niu, “ACE2 and COVID-19 and the resulting ARDS,” *Postgrad. Med. J.*, pp. 403–407, 2020, doi: 10.1136/postgradmedj-2020-137935.

[48] B. Coutard, C. Valle, X. de Lamballerie, B. Canard, N. G. Seidah, and E. Decroly, “The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade,” *Antiviral Res.*, vol. 176, no. January, p. 104742, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104742.

[49] L. Cantuti-Castelvetri *et al.*, “Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity,” *Science (80-.).*, vol. 370, no. 6518, pp. 856–860, 2020, doi: 10.1126/science.abd2985.

[50] C. Crayne and R. Q. Cron, “Pediatric macrophage activation syndrome, recognizing the tip of the Iceberg,” *Eur. J. Rheumatol.*, vol. 7, no. 1, pp. 13–20, Feb. 2020, doi: 10.5152/eurjrheum.2019.19150.

[51] C. J. Castillo L., “Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation.,” *Pediatr Crit Care Med.*, vol. 3, no. 3, pp. 387–392., 2009, doi: 10.1097/PCC.0b013e3181a1ae08.

[52] P. Conti *et al.*, “Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies.,” *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, vol. 34, no. 2, pp. 327–331, 2020, doi: 10.23812/CONTI-E.

[53] P. Zimmermann and N. Curtis, “Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference

in severity of SARS-CoV-2 infections," *Arch. Dis. Child.*, vol. 106, no. 5, pp. 429–439, 2021, doi: 10.1136/archdischild-2020-320338.

[54] C. Qin *et al.*, "Dysregulation of Immune Response in Patients with COVID-19 in Wuhan, China," *SSRN Electron. J.*, 2020, doi: 10.2139/ssrn.3541136.

[55] O. Boyarchuk and A. Volokha, "Editorial: Macrophage activation syndrome in children in the era of COVID-19," *Front. Pediatr.*, vol. 11, no. June, pp. 1–2, 2023, doi: 10.3389/fped.2023.1222522.

[56] S. Zubchenko, I. Kril, O. Nadizhko, O. Matsyura, and V. Chopyak, "Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study," *Rheumatol. Int.*, vol. 42, no. 9, pp. 1523–1530, Sep. 2022, doi: 10.1007/s00296-022-05146-9.

[57] O. Boyarchuk, O. Dyvonyak, T. Hariyan, and A. Volokha, "Case report: Virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with APECED," *Front. Pediatr.*, vol. 11, no. February, pp. 1–7, 2023, doi: 10.3389/fped.2023.1086867.

[58] G. S. As and A. N. Early, "COMPLICATION OF A NEW CORONAVIRUS," vol. 2, pp. 181–185, 2022.

[59] M. Cevik, M. Tate, O. Lloyd, A. E. Maraolo, J. Schafers, and A. Ho, "SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis," *The Lancet Microbe*, vol. 2, no. 1, pp. e13–e22, Jan. 2021, doi: 10.1016/S2666-5247(20)30172-5.

[60] K. K.-W. To *et al.*, "Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 20, no. 5, pp. 565–574, May 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.

[61] N. Dhochak, T. Singhal, S. K. Kabra, and R. Lodha, "Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults?," *Indian J. Pediatr.*, vol. 87, no. 7, pp. 537–546, Jul. 2020, doi: 10.1007/s12098-020-03322-y.

[62] G. F. Parisi, C. Indolfi, F. Decimo, S. Leonardi, and M. Miraglia del Giudice, "COVID-19 Pneumonia in Children: From Etiology to Management,"

Front. Pediatr., vol. 8, Dec. 2020, doi: 10.3389/fped.2020.616622.

[63] C. M. Lau *et al.*, "Epigenetic control of innate and adaptive immune memory," *Nat. Immunol.*, vol. 19, no. 9, pp. 963–972, Sep. 2018, doi: 10.1038/s41590-018-0176-1.

[64] R. Valiathan, M. Ashman, and D. Asthana, "Effects of Ageing on the Immune System: Infants to Elderly," *Scand. J. Immunol.*, vol. 83, no. 4, pp. 255–266, Apr. 2016, doi: 10.1111/sji.12413.

[65] B. Rahimi, A. Vesal, and M. Edalatifard, "Coronavirus and Its effect on the respiratory system: Is there any association between pneumonia and immune cells," *J. Fam. Med. Prim. Care*, vol. 9, no. 9, p. 4729, 2020, doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_763_20.

[66] D. Kim, J. Quinn, B. Pinsky, N. H. Shah, and I. Brown, "Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens," *JAMA*, vol. 323, no. 20, p. 2085, May 2020, doi: 10.1001/jama.2020.6266.

[67] S. Nickbakhsh *et al.*, "Virus–virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 116, no. 52, pp. 27142–27150, Dec. 2019, doi: 10.1073/pnas.1911083116.

[68] R. J. Rosen, "Thrombotic complications in critically ill patients with COVID 19," *Thromb. Res.*, vol. 191, no. January, p. 56, 2020, doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.032.

[69] D. Wang *et al.*, "Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China," *JAMA*, vol. 323, no. 11, p. 1061, Mar. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1585.

[70] L. E. Hetland, K. S. Susrud, K. H. Lindahl, and A. Bygum, "Henoch-schönlein purpura: A literature review," *Acta Derm. Venereol.*, vol. 97, no. 10, pp. 1160–1166, 2017, doi: 10.2340/00015555-2733.

[71] M. R. Garvin *et al.*, "A mechanistic model and therapeutic interventions for covid-19 involving a ras-mediated bradykinin storm," *Elife*, vol. 9, pp. 1–16, 2020, doi: 10.7554/eLife.59177.

[72] T. Iba, J. H. Levy, M. Levi, and J. Thachil, "Coagulopathy in COVID-

19,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, no. 9, pp. 2103–2109, 2020, doi: 10.1111/jth.14975.

[73] T. Zuo *et al.*, “free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- BASIC AND TRANSLATIONAL — ALIMENTARY TRACT Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization,” *Gastroenterology*, vol. 159, no. January, pp. 944–955, 2020.

[74] В. С. Копча, “Особливості Імунозалежних Проявів При Covid-19,” *Інфекційні Хвороби*, vol. 2, no. 2, pp. 4–16, 2021, doi: 10.11603/1681-2727.2021.2.12159.

[75] W. B. Mitchell *et al.*, “Children and young adults hospitalized for severe COVID-19 exhibit thrombotic coagulopathy,” *Pediatr. Blood Cancer*, no. September 2020, pp. 1–7, 2021, doi: 10.1002/pbc.28975.

[76] C. Niño-Taravilla, Y. P. Espinosa-Vielma, H. Otaola-Arca, C. Poli-Harlowe, L. I. Tapia, and P. Ortiz-Fritz, “Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 treated with tocilizumab,” *Pediatr. Rep.*, vol. 12, no. 3, pp. 142–148, 2020, doi: 10.3390/PEDIATRIC12030029.

[77] S. E. Butler *et al.*, “Distinct Features and Functions of Systemic and Mucosal Humoral Immunity Among SARS-CoV-2 Convalescent Individuals,” *Front. Immunol.*, vol. 11, no. January, pp. 1–14, 2021, doi: 10.3389/fimmu.2020.618685.

[78] I. Quinti, E. P. Mortari, A. Fernandez Salinas, C. Milito, and R. Carsetti, “IgA Antibodies and IgA Deficiency in SARS-CoV-2 Infection,” *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, vol. 11, no. April, pp. 1–5, 2021, doi: 10.3389/fcimb.2021.655896.

[79] S. Bialek *et al.*, “Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020,” *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 69, no. 12, pp. 343–346, 2020, doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2.

[80] R. M. Viner *et al.*, “Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection among Children and Adolescents Compared with Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *JAMA Pediatr.*, vol. 175, no. 2, pp. 143–156, 2021, doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.4573.

[81] Z. M. Chen *et al.*, “Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus,” *World J. Pediatr.*, vol. 16, no. 3, pp. 240–246, 2020, doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.

[82] C. Huang *et al.*, “Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China,” *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

[83] C. Cervia *et al.*, “Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 147, no. 2, pp. 545-557.e9, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.040.

[84] S. A. Lauer *et al.*, “The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 172, no. 9, pp. 577–582, 2020, doi: 10.7326/M20-0504.

[85] H. Qiu, J. Wu, L. Hong, Y. Luo, Q. Song, and D. Chen, “Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study,” *Lancet Infect. Dis.*, vol. 20, no. 6, pp. 689–696, 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.

[86] J. She, L. Liu, and W. Liu, “COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children,” *J. Med. Virol.*, vol. 92, no. 7, pp. 747–754, 2020, doi: 10.1002/jmv.25807.

[87] L. S. Shekerdemian *et al.*, “Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units,” *JAMA Pediatr.*, vol. 174, no. 9, pp. 868–873, 2020, doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.

[88] W. Song, J. Li, N. Zou, W. Guan, J. Pan, and W. Xu, “Clinical features of pediatric patients with coronavirus disease (COVID-19),” *J. Clin. Virol.*, vol. 127, no. April, p. 104377, 2020, doi: 10.1016/j.jcv.2020.104377.

[89] M. Jahangir, M. Nawaz, D. Nanjiani, and M. S. Siddiqui, “Clinical manifestations and outcomes of COVID-19 in the paediatric population: a systematic review,” *Hong Kong Med. J.*, pp. 35–45, 2020, doi: 10.12809/hkmj208646.

[90] A. P. de C. Panzeri Carlotti, W. B. de Carvalho, C. Johnston, I. S.

Rodriguez, and A. F. Delgado, “Covid-19 diagnostic and management protocol for pediatric patients,” *Clinics*, vol. 75, pp. 1–5, 2020, doi: 10.6061/CLINICS/2020/E1894.

[91] W. Xia, J. Shao, Y. Guo, X. Peng, Z. Li, and D. Hu, “Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults,” *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 55, no. 5, pp. 1169–1174, 2020, doi: 10.1002/ppul.24718.

[92] S. Sachdeva *et al.*, “Outcome of COVID - 19 - positive children with heart disease and grown - ups with congenital heart disease : A multicentric study from India,” 2021, doi: 10.4103/apc.apc.

[93] D. Aguilera-Alonso *et al.*, “Prevalence of thrombotic complications in children with SARS-CoV-2,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 106, no. 11, pp. 1129–1132, 2021, doi: 10.1136/archdischild-2020-321351.

[94] M. Zaffanello, G. Piacentini, L. Nosetti, S. Ganzarolli, and M. Franchini, “Thrombotic risk in children with COVID-19 infection: A systematic review of the literature,” *Thromb. Res.*, vol. 205, no. January, pp. 92–98, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.thromres.2021.07.011.

[95] S. Vallejo *et al.*, “Omicron and Thrombosis in Children,” *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. Publish Ah, no. 5, pp. 252–254, 2022, doi: 10.1097/inf.0000000000003501.

[96] L. Verdoni *et al.*, “An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study,” *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.

[97] K. Chiotos *et al.*, “Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series,” *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.*, vol. 9, no. 3, pp. 393–398, 2020, doi: 10.1093/jpids/piaa069.

[98] V. G. Jones *et al.*, “COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case,” *Hosp. Pediatr.*, vol. 10, no. 6, 2020, doi: 10.1542/hpeds.2020-0123.

[99] L. R. Feldstein *et al.*, “Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 383, no. 4, pp. 334–346, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2021680.

[100] D. Bertoncelli *et al.*, “Covid19: Potential cardiovascular issues in pediatric patients,” *Acta Biomed.*, vol. 91, no. 2, pp. 177–183, 2020, doi: 10.23750/abm.v91i2.9655.

[101] M. Pouletty *et al.*, “Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): A multicentre cohort,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 79, no. 8, pp. 999–1006, 2020, doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217960.

[102] M. Rodriguez-Gonzalez, A. Castellano-Martinez, H. M. Cascales-Poyatos, and A. A. Perez-Reviriego, *Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review*, vol. 8, no. 21. 2020.

[103] E. Whittaker *et al.*, “Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 324, no. 3, pp. 259–269, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.10369.

[104] M. F. B. Pereira *et al.*, “Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with covid-19 and multisystem inflammatory syndrome,” *Clinics*, vol. 75, pp. 1–7, 2020, doi: 10.6061/clinics/2020/e2209.

[105] Z. Belhadjer *et al.*, “Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic,” *Circulation*, vol. 142, no. 5, pp. 429–436, 2020, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.

[106] D. Matsubara *et al.*, “Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 76, no. 17, pp. 1947–1961, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.056.

[107] A. S. Algarni, N. M. Alamri, N. Z. Khayat, R. A. Alabdali, R. S. Alsubhi, and S. H. Alghamdi, “Clinical practice guidelines in multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) related to COVID-19: a critical review and recommendations,” *World J. Pediatr.*, vol. 18, no. 2, pp. 83–90, Feb. 2022, doi: 10.1007/s12519-021-00499-w.

[108] L. Tullie *et al.*, “Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children,” *Lancet Child Adolesc. Heal.*, vol. 4, no. 7, pp. e19–e20, 2020, doi: 10.1016/S2352-4642(20)30165-6.

[109] World Health Organization Europe (WHO Europe), “Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans.,” *https://www. who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance*, 2020. .

[110] Y. Xu *et al.*, “Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding,” *Nat. Med.*, vol. 26, no. 4, pp. 502–505, 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0817-4.

[111] N. Krajcar *et al.*, “Epidemiological and clinical features of Croatian children and adolescents with a PCR-confirmed coronavirus disease 2019: Differences between the first and second epidemic wave,” *Croat. Med. J.*, vol. 61, no. 6, pp. 491–500, 2020, doi: 10.3325/CMJ.2020.61.491.

[112] A. C. Ramírez-Cázares, Y. G. Hernández-Ruíz, C. A. Martínez-Longoria, C. E. Tamez-Gómez, O. Medina-Macías, and R. G. Treviño-Montalvo, “Clinical characteristics of pediatric patients with confirmed SARS-CoV-2 infection who followed rigorous measures during two years of the COVID-19 pandemic in a hospital in Mexico,” *Front. Pediatr.*, vol. 11, no. June, pp. 1–10, 2023, doi: 10.3389/fped.2023.1150738.

[113] S. Marquez *et al.*, “Genome sequencing of the first SARS-CoV-2 reported from patients with COVID-19 in Ecuador.,” *medRxiv Prepr. Serv. Heal. Sci.*, 2020, doi: 10.1101/2020.06.11.20128330.

[114] P. Yadav *et al.*, “Full-genome sequences of the first two SARS-CoV-2 viruses from India,” *Indian J. Med. Res.*, vol. 151, no. 2, p. 200, 2020, doi: 10.4103/ijmr.IJMR_663_20.

[115] D. Canetti *et al.*, “SARS-CoV-2 IgG/IgM rapid test as a diagnostic tool in hospitalized patients and healthcare workers, at a large teaching hospital in northern Italy, during the 2020 COVID-19 pandemic,” *New Microbiol.*, vol. 43, no. 4, pp. 161–165, 2020.

[116] J. Xie *et al.*, “Characteristics of patients with coronavirus disease (COVID-19) confirmed using an IgM-IgG antibody test,” *J. Med. Virol.*, vol. 92, no. 10, pp. 2004–2010, 2020, doi: 10.1002/jmv.25930.

[117] A. Padoan *et al.*, “Analytical performances of a chemiluminescence immunoassay for SARS-CoV-2 IgM/IgG and antibody kinetics,” *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 58, no. 7, pp. 1081–1088, 2020, doi: 10.1515/cclm-2020-0443.

[118] S. P. Weisberg *et al.*, “Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum,” *Nat. Immunol.*, vol. 22, no. 1, pp. 25–31, Jan. 2021, doi: 10.1038/s41590-020-00826-9.

[119] J. S. M. Peiris, “Coronaviruses,” in *Medical Microbiology*, Elsevier, 2012, pp. 587–593.

[120] A. Padoan *et al.*, “IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study,” *Clin. Chim. Acta*, vol. 507, no. January, pp. 164–166, 2020, doi: 10.1016/j.cca.2020.04.026.

[121] E. D. Hottz *et al.*, “Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19,” *Blood*, vol. 136, no. 11, pp. 1330–1341, Sep. 2020, doi: 10.1182/blood.2020007252.

[122] I. Maniu, G. C. Maniu, E. Antonescu, L. Duica, N. Grigore, and M. Totan, “SARS-CoV-2 Antibody Responses in Pediatric Patients: A Bibliometric Analysis,” *Biomedicines*, vol. 11, no. 5, 2023, doi: 10.3390/biomedicines11051455.

[123] M. Soy, G. Keser, P. Atagündüz, F. Tabak, I. Atagündüz, and S. Kayhan, “Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment,” *Clin. Rheumatol.*, vol. 39, no. 7, pp. 2085–2094, 2020, doi: 10.1007/s10067-020-05190-5.

[124] F. Palabiyik, S. O. Kokurcan, N. Hatipoglu, S. O. Cebeci, and E. Inci, “Imaging of COVID-19 pneumonia in children,” *Br. J. Radiol.*, vol. 93, no. 1113, p. 20200647, Sep. 2020, doi: 10.1259/bjr.20200647.

[125] P. Caro-Dominguez *et al.*, “Thoracic imaging of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: a series of 91 cases,” *Pediatr. Radiol.*, vol. 50, no. 10, pp. 1354–1368, Sep. 2020, doi: 10.1007/s00247-020-04747-5.

[126] S. Pecho-Silva *et al.*, “Pulmonary Ultrasound in the Diagnosis and Monitoring of Coronavirus Disease (COVID-19): A Systematic Review,” *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 47, no. 8, pp. 1997–2005, 2021, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.04.011.

[127] I. M. Ciuca *et al.*, “Lung Ultrasound in Children with Cystic Fibrosis in Comparison with Chest Computed Tomography: A Feasibility Study,” *Diagnostics*, vol. 12, no. 2, p. 376, Feb. 2022, doi: 10.3390/diagnostics12020376.

[128] C. Caroselli, M. Blaivas, and S. Falzetti, “Diagnostic Imaging in Newborns, Children and Adolescents Infected with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Is There a Realistic Alternative to Lung High-Resolution Computed Tomography (HRCT) and Chest X-Rays? A Systematic Review ,” *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 47, no. 11, pp. 3034–3040, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.07.015.

[129] T. M. Kennedy *et al.*, “Lung point-of-care ultrasound in pediatric COVID-19: A case series,” *Pediatr. Emerg. Care*, vol. 36, no. 11, pp. 544–548, 2020, doi: 10.1097/PEC.0000000000002254.

[130] E. Y. Lee and A. J. Winant, “Lung ultrasound for evaluation of pediatric COVID-19 infection: What we already know, what we need to investigate now, and what we can expect in the future,” *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 56, no. 6, pp. 1295–1296, Jun. 2021, doi: 10.1002/ppul.25281.

[131] G. Soldati and M. Demi, “What Is COVID 19 Teaching Us about Pulmonary Ultrasound?,” *Diagnostics*, vol. 12, no. 4, p. 838, 2022, doi: 10.3390/diagnostics12040838.

[132] D. P. La Regina *et al.*, “Pediatric COVID-19 Follow-Up with Lung Ultrasound: A Prospective Cohort Study,” *Diagnostics*, vol. 12, no. 9, 2022, doi: 10.3390/diagnostics12092202.

[133] E. R. Stoicescu *et al.*, “COVID-19 in Infants and Children under 2 Years—Could Lung Ultrasound Score Be Correlated with Biomarkers and Symptoms?,” *Biomedicines*, vol. 11, no. 10, pp. 1–18, 2023, doi: 10.3390/biomedicines11102620.

[134] J. Gil-Rodríguez *et al.*, “Ultrasound findings of lung ultrasonography in COVID-19: A systematic review,” *Eur. J. Radiol.*, vol. 148, p. 110156, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110156.

[135] В. Чоп’як, Х. Ліщук-Якимович, and Р. Пукаляк, “Імунологічні Аспекти Covid-2019: Реалії Та Перспективи,” *Immunol. Allergol. Sci. Pract.*, no. 3–4, pp. 34–41, 2020, doi: 10.37321/immunology.2020.3-4-04.

[136] World Health Organization Europe (WHO Europe), “COVID-19 : безпека праці та здоров ’ я медичних працівників,” no. 3, 2021.

[137] J. J. Malin, I. Suárez, V. Priesner, G. Fätkenheuer, and J. Rybniker, “Remdesivir against COVID-19 and Other Viral Diseases,” *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 34, no. 1, Dec. 2020, doi: 10.1128/CMR.00162-20.

[138] K. Chiotos *et al.*, “Compassionate Use of Remdesivir in Children With Severe COVID-19 Time to Discharge by Baseline Oxygen Support,” no. July, p. 11763, 2020.

[139] A. Méndez-Echevarría *et al.*, “Compassionate use of remdesivir in children with COVID-19,” *Eur. J. Pediatr.*, vol. 180, no. 4, pp. 1317–1322, Apr. 2021, doi: 10.1007/s00431-020-03876-1.

[140] D. K. Wati and A. K. Manggala, “Overview of management of children with COVID-19,” *Korean J. Pediatr.*, vol. 63, no. 9, pp. 345–354, 2020, doi: 10.3345/cep.2020.00913.

[141] B. J. Langford *et al.*, “Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis,” *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 27, no. 4, pp. 520–531, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.

[142] I. J. Onakpoya, G. Hayward, and C. J. Heneghan, “Antibiotics for preventing lower respiratory tract infections in high-risk children aged 12 years and under,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, Sep. 2015, doi: 10.1002/14651858.CD011530.pub2.

[143] M. Chedid, R. Waked, E. Haddad, N. Chetata, G. Saliba, and J. Choucair, “Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy,” *J. Infect. Public Health*, vol. 14, no. 5, pp. 570–

576, May 2021, doi: 10.1016/j.jiph.2021.02.001.

[144] K. Ramanathan *et al.*, “Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial,” no. January, pp. 19–21, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00149-5.

[145] A. B. Brueggemann *et al.*, “Changes in the incidence of invasive disease due to Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Neisseria meningitidis during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a ,” *Lancet Digit. Heal.*, vol. 3, no. 6, pp. e360–e370, 2021, doi: 10.1016/S2589-7500(21)00077-7.

[146] W. Y. Kim, O. J. Kweon, M. J. Cha, M. S. Baek, and S. H. Choi, “Dexamethasone may improve severe COVID-19 via ameliorating endothelial injury and inflammation: A preliminary pilot study,” *PLoS One*, vol. 16, no. 7 July, pp. 1–15, 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0254167.

[147] The RECOVERY Collaborative Group, “Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report,” *N. Engl. J. Med.*, pp. 693–704, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2021436.

[148] R. A. C. Siemieniuk *et al.*, “Drug treatments for covid-19: Living systematic review and network meta-Analysis,” *BMJ*, vol. 370, pp. 1–16, 2020, doi: 10.1136/bmj.m2980.

[149] M. Yousefifard *et al.*, “Corticosteroids on the management of coronavirus disease 2019 (Covid-19): A systemic review and meta-analysis,” *Iran. J. Public Health*, vol. 49, no. 8, pp. 1411–1421, 2020, doi: 10.18502/ijph.v49i8.3863.

[150] C. Alonso Díaz, M. López Maestro, M. T. Moral Pumarega, B. Flores Antón, and C. R. Pallás Alonso, “Primer caso de infección neonatal por SARS-CoV-2 en España,” *An. Pediatría*, 2020, doi: 10.1016/j.anpedi.2020.03.002.

[151] J. S. M. Ong, A. Tosoni, Y. Kim, N. Kissoon, and S. Murthy, “Coronavirus Disease 2019 in Critically Ill Children: A Narrative Review of the Literature*,” *Pediatr. Crit. Care Med.*, vol. 21, no. 7, pp. 662–666, Jul. 2020, doi: 10.1097/PCC.0000000000002376.

[152] W. Guan *et al.*, “Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in

China," *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 18, pp. 1708–1720, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2002032.

[153] E. ELSO, "European Survey on ECMO in COVID-19 pts at 7/05/20.," *Available in: https://www.euroelso.net/covid-19/covid-19-survey/.Accessed at 10 de mayo de 2020.* .

[154] ECLS, "Registry Dashboard of ECMO-Supported COVID-19 Patient Data," *https://www.elso.org/Registry/FullCOVID-19RegistryDashboard.aspx*. .

[155] et al. Zabrocki LA, Brogan TV, Statler KD, "Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: survival and predictors of mortality," *Crit Care Med*, vol. 39(2):, pp. 364–70. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181fb7b35., 2011.

[156] H. J. Dalton *et al.*, "Factors Associated with Bleeding and Thrombosis in Children Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 196, no. 6, pp. 762–771, Sep. 2017, doi: 10.1164/rccm.201609-1945OC.

[157] J. C. Lin, "Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Pediatric Respiratory Failure," *Respir. Care*, vol. 62, no. 6, pp. 732–750, Jun. 2017, doi: 10.4187/respcare.05338.

[158] H. Whitworth *et al.*, "Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C," *Blood*, vol. 138, no. 2, pp. 190–198, Jul. 2021, doi: 10.1182/blood.2020010218.

[159] M. Al-Ghafry *et al.*, "Are children with SARS-CoV-2 infection at high risk for thrombosis? Viscoelastic testing and coagulation profiles in a case series of pediatric patients," *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 67, no. 12, 2020, doi: 10.1002/pbc.28737.

[160] N. A. Goldenberg *et al.*, "Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19–related illness," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, no. 11, pp. 3099–3105, 2020, doi: 10.1111/jth.15073.

[161] M. Karimi *et al.*, "Antithrombotic prophylaxis in children and adolescent

patients with sars-cov-2 (Covid-19) infection: A practical guidance for clinicians," *Acta Biomed.*, vol. 91, no. 4, pp. 1–8, 2020, doi: 10.23750/abm.v91i4.10720.

[162] A. Prats-Uribe *et al.*, "Use of repurposed and adjuvant drugs in hospital patients with covid-19: Multinational network cohort study," *BMJ*, vol. 373, pp. 1–12, 2021, doi: 10.1136/bmj.n1038.

[163] A. T. Obi, G. D. Barnes, L. M. Napolitano, P. K. Henke, and T. W. Wakefield, "Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection," *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, vol. 9, no. 1. pp. 23–35, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.jvsv.2020.08.030.

[164] M. Loi, B. Branchford, J. Kim, C. Self, and R. Nuss, "COVID-19 anticoagulation recommendations in children," *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 67, no. 9, pp. 17–19, 2020, doi: 10.1002/pbc.28485.

[165] J. Zhang *et al.*, "Effectiveness of intravenous immunoglobulin for children with severe COVID-19: a rapid review," *Ann. Transl. Med.*, vol. 8, no. 10, pp. 625–625, 2020, doi: 10.21037/atm-20-3305.

[166] D. U. De Rose *et al.*, "Novel Coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what we know so far," *Ital. J. Pediatr.*, vol. 46, no. 1, p. 56, Dec. 2020, doi: 10.1186/s13052-020-0820-x.

[167] Q. Y. Zhang, B. W. Xu, and J. B. Du, "Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment," *World J. Pediatr.*, vol. 17, no. 4, pp. 335–340, 2021, doi: 10.1007/s12519-021-00435-y.

[168] B. Platt *et al.*, "Comparison of Risk of Recrudescent Fever in Children With Kawasaki Disease Treated With Intravenous Immunoglobulin and Low-Dose vs High-Dose Aspirin," *JAMA Netw. Open*, vol. 3, no. 1, p. e1918565, Jan. 2020, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18565.

[169] T. Ramcharan *et al.*, "Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital,"

Pediatr. Cardiol., vol. 41, no. 7, pp. 1391–1401, 2020, doi: 10.1007/s00246-020-02391-2.

[170] J. Kabeerdoss, R. K. Pilania, R. Karkhele, T. S. Kumar, D. Danda, and S. Singh, “Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management,” *Rheumatol. Int.*, vol. 41, no. 1, pp. 19–32, 2021, doi: 10.1007/s00296-020-04749-4.

[171] M. P. O’Brien *et al.*, “Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 385, no. 13, pp. 1184–1195, 2021, doi: 10.1056/nejmoa2109682.

[172] МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ, “Наказ МОЗ України від 20.09.2021 № 1979 ‘Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»,’” *https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-20092021--1979-pro-vnesennja-zmin-do-protokolu--nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja--koronavirusnoi-hvorobi-covid-19?preview=1*. .

[173] M. Clinic, “COVID-19 vaccines for kids: What you need to know,” *https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/covid-19-vaccines-for-kids/art-20513332*. .

[174] A. Jara *et al.*, “Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 385, no. 10, pp. 875–884, 2021, doi: 10.1056/nejmoa2107715.

[175] A. Banerji *et al.*, “mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach,” *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, vol. 9, no. 4, pp. 1423–1437, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.047.

[176] M. Wallace, S. Oliver, and A. Meeting, “cdc.gov/coronavirus COVID-19 mRNA vaccines in adolescents and young adults: Benefit-risk discussion,” p. June 23, 2021, [Online]. Available: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/05-COVID-

Wallace-508.pdf.

[177] S. Mallapaty, “Heart-inflammation risk from Pfizer COVID vaccine is very low,” *Nature*, Oct. 2021, doi: 10.1038/d41586-021-02740-y.

[178] X. Zou and B. Cao, “COVID-19 vaccines for children younger than 12 years: are we ready?,” *Lancet Infect. Dis.*, vol. 21, no. 12, pp. 1614–1615, Dec. 2021, doi: 10.1016/S1473-3099(21)00384-4.

[179] Міністерство Охорони Здоровя України, “В Україні рекомендували щепити від COVID-19 дітей 12+ за наявності усіх рутинних щеплень,” *https://moz.gov.ua/article/news/29 жовтня 2021*. .

[180] CDC, “Most Children and All Teens Can Get COVID-19 Vaccines,” *https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/Updated Dec. 13, 2021*, 2021. .

[181] E. B. Walter *et al.*, “Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age,” *N. Engl. J. Med.*, Nov. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2116298.

[182] https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/, “FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Children 5 through 11 Years of Age,” *October 29, 2021*. .

[183] НАКАЗ МОЗ УКРАЇНИ № 1586, “В Україні дозволили другу бустерну дозу для всіх охочих та оновили схеми вакцинації,” *gov.ua*, 2022. .

[184] B. Han *et al.*, “Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial,” *Lancet Infect. Dis.*, vol. 21, no. 12, pp. 1645–1653, 2021, doi: 10.1016/S1473-3099(21)00319-4.

[185] C. Le Nouën *et al.*, “Intranasal pediatric parainfluenza virus-vectored SARS-CoV-2 vaccine is protective in monkeys,” *Cell*, vol. 185, no. 25, pp. 4811-4825.e17, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.cell.2022.11.006.

[186] G. A. Dunay *et al.*, “Long-Term Antibody Response to SARS-CoV-2 in Children,” *J. Clin. Immunol.*, vol. 43, no. 1, pp. 46–56, 2023, doi: 10.1007/s10875-022-01355-w.

[187] J. Zhou *et al.*, “Development of variant-proof severe acute respiratory

syndrome coronavirus 2, pan-sarbecovirus, and pan-β-coronavirus vaccines," *J. Med. Virol.*, vol. 95, no. 1, pp. 1–19, 2023, doi: 10.1002/jmv.28172.

[188] Г. О. Литвин and М. В. Стасів, "ПАНДЕМІЯ COVID-19 ТРИВАЛІСТЮ У ДВА РОКИ: ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ПЕДІАТРІЇ ТА ШЛЯХИ ЇХ ВИРІШЕННЯ," *Інфекційні хвороби*, vol. 2, no. 2, pp. 58–72, Sep. 2022, doi: 10.11603/1681-2727.2022.2.13190.

[189] МОЗ України, "НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)," *https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-06042021--638-pro-vnesennja-zmin-do-protokolu--nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja--koronavirusnoi-hvorobi-covid-19*, 2021. .

[190] M. Stasiv, V. Mishchuk, N. Basa, and H. Lytvyn, "Successful use of ECMO in the treatment of acute respiratory distress syndrome associated with SARS-CoV-2 in two pediatric cases," *Germs*, vol. 12, no. 2, pp. 308–315, Jun. 2022, doi: 10.18683/germs.2022.1334.

[191] М. В. Стасів, "Кінетика IgM, IgA, IgG до SARS-CoV-2 у дітей з COVID-19 Львівської області в різні періоди інфекційного процесу залежно від тяжкості перебігу та віку.," *Acta Medica Leopoliensia*, vol. 29, no. (3-4), pp. 41–57, 2023, doi: https://doi.org/10.25040/aml2023.3-4.041.

[192] Г. О. Литвин, О. Л. Личковська, М. В. Стасів, and В. Р. Міщук, "БОРОТЬБА ЗА ЖИТТЯ ДИТИНИ З COVID-19 ТРИВАЛІСТЮ 68 ДНІВ," *Інфекційні хвороби*, no. 4, pp. 58–63, Apr. 2022, doi: 10.11603/1681-2727.2021.4.12840.

[193] H. O. Lytvyn, M. V. Stasiv, V. R. Mishchuk, and I. Y. Avramenko, "COVID-19 CHALLENGE, IN WHICH A THREE-YEAR-OLD GIRL WON," *Wiadomości Lek.*, vol. 74, no. 10, pp. 2530–2534, Oct. 2021, doi: 10.36740/WLek202110130.

[194] O. Troyanovska *et al.*, "Characteristics of COVID-19 in pediatric patients with hematological malignancies," *Acta Haematol. Pol.*, vol. 53, no. 4, pp. 273–276, Aug. 2022, doi: 10.5603/AHP.a2022.0035.

[195] V. R. M. I.Y. Avramenko, N.S. Kosmynina, M.V. Stasiv, “COVID-19 in Children: Multisystem Inflammatory Syndrome,” *Ukr. J. Perinatol. Pediatr.*, vol. 90, no. 2, pp. 24–30, 2022, doi: 10.15574/PP.2022.90.17.

[196] H. LYTVYN, M. STASIV, N. BASA, I. KULACHKOVSKA, F. CISARÒ, and R. PELLICANO, “Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection and severe abdominal syndrome: the Lviv ‘OHMATDYT’ (Western Ukraine) experience,” *Minerva Pediatr.*, vol. 74, no. 5, pp. 600–608, Nov. 2022, doi: 10.23736/S2724-5276.22.06785-4.

[197] М. В. С. Г.О. Литвин, Т.В. Покровська, І.В. Дибас, “ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ У ДІТЕЙ, ПЕРЕМІЩЕНИХ ІЗ ЗОН БОЙОВИХ ДІЙ,” *ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ*, vol. 4, pp. 73–81, 2022, doi: 10.11603/1681-2727.2022.2.13192.

[198] L. Stopyra *et al.*, “The Age-Related Course of COVID-19 in Pediatric Patients—1405 Cases in a Single Center,” *J. Clin. Med.*, vol. 11, no. 24, 2022, doi: 10.3390/jcm11247347.

[199] A. Stasiak, E. Perdas, and E. Smolewska, “Risk factors of a severe course of pediatric multi-system inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19,” *Eur. J. Pediatr.*, vol. 181, no. 10, pp. 3733–3738, 2022, doi: 10.1007/s00431-022-04584-8.

[200] G. Qian *et al.*, “Reduced inflammatory responses to SARS-CoV-2 infection in children presenting to hospital with COVID-19 in China,” *EClinicalMedicine*, vol. 34, p. 100831, 2021, doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100831.

[201] D. Nizami, V. Raman, L. Paulose, K. Hazari, and A. Mallick, “Role of laboratory biomarkers in assessing the severity of COVID-19 disease. A cross-sectional study,” *J. Fam. Med. Prim. Care*, vol. 10, no. 6, p. 2209, 2021, doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_145_21.

[202] E. M. Jacobsen *et al.*, “High antibody levels and reduced cellular response in children up to one year after SARS-CoV-2 infection,” *Nat. Commun.*, vol. 13, no. 1, pp. 1–16, 2022, doi: 10.1038/s41467-022-35055-1.

[203] M. S. Han *et al.*, “Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Children

With COVID-19," *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.*, vol. 11, no. 6, pp. 267–273, 2022, doi: 10.1093/jpids/piac012.

[204] J. Y. Abrams *et al.*, "Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study," *Lancet Child Adolesc. Heal.*, vol. 5, no. 5, pp. 323–331, 2021, doi: 10.1016/S2352-4642(21)00050-X.

[205] S. A. Lapp *et al.*, "Serologic and Cytokine Signatures in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome and Coronavirus Disease 2019," *Open Forum Infect. Dis.*, vol. 9, no. 3, 2022, doi: 10.1093/ofid/ofac070.

[206] O. V Swann *et al.*, "Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study," *BMJ*, p. m3249, Aug. 2020, doi: 10.1136/bmj.m3249.

ДОДАТОК А

Наукові праці, опубліковані у наукових виданнях з індексацією Scopus

1. Lytvyn H, Stasiv M, Basa N, Kulachkovska I, Cisarò F, Pellicano R. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection and severe abdominal syndrome: the Lviv “OHMATDYT” (Western Ukraine) experience. *Minerva Pediatr* [Internet]. 2022 Nov;74(5):600–8. Available from:https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R15Y9999N00A22050501 ***(Q2)*** (Особистий внесок: виконано огляд літератури, збір матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, написані статті та висновків).

2. Lytvyn HO, Stasiv M V., Mishchuk VR, Avramenko IY. COVID-19 challenge, in which a three-year-old girl won. *Wiadomości Lek* [Internet]. 2021 Oct;74(10):2530–4. Available from: https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202110130.pdf (Особистий внесок: аналіз літератури, збір матеріалу та написання статті, аналіз та узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до друку).

3. Troyanovska O, Dorosh O, Lytvyn H, Tsymbalyuk I, Vorobel O, Stepanyuk O, et al. Characteristics of COVID-19 in pediatric patients with hematological malignancies. Acta Haematol Pol [Internet]. 2022 Aug 31;53(4):273–6. Available from: https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/89514 ***(Q3)*** (Особистий внесок: виконано огляд літератури, участь у зборі матеріалу та написані статті, написання висновків).

Наукові праці, опубліковані у наукових виданнях з індексацією *Web of Science*

1. Stasiv M, Mishchuk V, Basa N, Lytvyn H. Successful use of ECMO in the treatment of acute respiratory distress syndrome associated with SARS-CoV-2 in two pediatric cases. *Germs* [Internet]. 2022 Jun 30;12(2):308–15. Available from: http://www.germs.ro/en/Articles/Successful-use-of-ECMO-in-the-treatment-of-acute-respiratory-distress-syndrome-associated-with-SARS-CoV-2-in-two-

pediatric-cases-1929 ***(Q4)*** (Особистий внесок: виконано огляд літератури, участь у зборі матеріалу та написані статті, написання висновків).

Наукові праці, опубліковані у наукових фахових виданнях України

1. Литвин ГО, Личковська ОЛ, Стасів МВ, Міщук ВР. Боротьба за життя дитини з COVID-19 тривалістю 68 днів. *Інфекційні хвороби* [Internet]. 2022 Apr 11;(4):58–63. Available from: https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/inf-patol/article/view/12840 (Особистий внесок: ідея публікації, збір матеріалу, аналіз результатів, написання висновків).

2. Г.О. Литвин, М.В. Стасів. Пандемія COVID-19 тривалістю у два роки: проблемні питання педіатрії та шляхи їх вирішення. *Інфекційні хвороби*. 2022;2:58–72. (Особистий внесок: ідея публікації, огляд літератури, узагальнення матеріалу, написання висновків).

3. Г.О. Литвин, Т.В. Покровська, І.В. Дибас, М.В. Стасів. Особливості перебігу інфекційних хвороб у дітей, переміщених із зон бойових дій. І*нфекційні хвороби*. 2022;4:73–81. (Особистий внесок: ідея публікації, збір матеріалу, аналіз результатів, написання висновків).

4. I.Y. Avramenko, N.S. Kosmynina, M.V. Stasiv VRM. COVID-19 in Children: Multisystem Inflammatory Syndrome. *Ukr J Perinatol Pediatr*. 2022;90(2):24–30. (Особистий внесок: виконано огляд літератури, участь у зборі матеріалу та написані статті, написання висновків).

5. Стасів МВ. Кінетика IgM, IgA, IgG до SARS-CoV-2 у дітей з COVID-19 Львівської області в різні періоди інфекційного процесу залежно від тяжкості перебігу та віку. Acta Medica Leopoliensia. 2023;29((3-4)):41–57. (Особистий внесок: виконано огляд літератури, здійснено набір матеріалу, написані стаття дискусія та висновки, підготовлено статтю до друку).

ДОДАТОК Б

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Литвин, Г.О., Стасів М.В. (2021). Труднощі діагностики першого випадку мультисистемного запального синдрому асоційованого з SARS-CoV-2 у Львівській області (клінічний випадок). 2021 червень 29 - липень 2. *International biothreat reduction symposium abstract book* (с. 45). (Особистий внесок: аналіз літератури, збір матеріалу та написання тез, аналіз та узагальнення одержаних результатів, підготовка тез до друку та усна доповідь).

2. Литвин, Г.О., Стасів М.В., Покровська Т.В. (2021). Клініко-лабораторні особливості дитячого мультисистемного запального синдрому асоційованого з COVID-19. *I international science conference on multidisciplinary research Abstracts of I International Scientific and Practical Conference* Berlin, Germany January 19 – 21, 2021 (с. 504-507). (Особистий внесок: аналіз літератури, збір матеріалу та написання тез, аналіз та узагальнення одержаних результатів, підготовка тез до друку).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

1. Литвин Г.О., Стасів М.В., Бурда О.Й. Клінічні «маски» дитячого мультисистемного запального синдрому, асоційованого з COVID-19. *Алергія у дитини*. 2020; (25-26): 30-31. (Особистий внесок: ідея публікації, збір матеріалу, огляд літератури).

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації викладені та обговорені на:

- науково-практичній конференції Міжнародні різдвяні читання «Виклики сьогодення: COVID 19 та імунокомпрометовані пацієнти» (Львів, 2020 р., усна доповідь);
- міжнародному симпозіумі зі зменшення біологічної загрози (Київ, 2021) (усна доповідь та публікація);

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання у дітей. Сучасні погляд на діагностику, лікування та профілактику» (Київ, 2021 р., усна доповідь);

- І Міжнародній науковій конференції з міждисциплінарних досліджень (Берлін, Німеччина, 2021); (доповідь та публікація);

- Х з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (Суми, 2021 р., усна доповідь);

- 5-му Міжнародному українсько-литовсько-польсько-грузинському педіатричному Конгресі «Здоров'я дитини» (Львів, 2021 р., усна доповідь);

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в жаркий період часу: клініка, діагностика, лікування» (Київ, 2022 р., усна доповідь);

- IV Congress of the Ukrainian Academy of Pediatric Specialties PRIME Pediatrics 2022 (2022, Ukraine, усна доповідь);

- симпозіумі всеукраїнської асоціації дитячої імунології «Хвороба Кавасакі в епоху пандемії COVID-19» (Львів, 2022 р., усна доповідь);

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Гострі, хронічні та мікст-інфекції під час війни та надзвичайних ситуацій: сучасні клінічні прояви, діагностика, лікування» (Львів, 2022 р., усна доповідь);

- 6-му міжнародному педіатричному Конгресі «Здоров'я дитини» (Львів, 2022 р., усна доповідь);

- науково-практичні конференції «Сучасні інфекційні захворювання. Виклики сьогодення» (Київ, 2023 р., усна доповідь);

- медичному форумі «Постковідні серцево-судинні ускладнення у дітей» (Київ 2024 р., усна доповідь).

ДОДАТОК В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор закладу вищої освіти
з наукової роботи Тернопільського національного
медичного університету ім. І.Я. Горбачевського
_____ проф. І.М. Клищ
«___» _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** «Удосконалення диференційної діагностики абдомінального синдрому у дітей з МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2»
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, Львів, Львівська область, 79010, Україна
3. **Автор:** аспірант кафедри дитячих інфекційних хвороб Стасів Марія Володимирівна, кандидат медичних наук, доцент Литвин Галина Орестівна
4. **Джерело інформації:**

   LYTVYN H, STASIV M, BASA N, KULACHKOVSKA I, CISARÒ F, PELLICANO R. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection and severe abdominal syndrome: the Lviv "OHMATDYT" (Western Ukraine) experience. Minerva Pediatr [Internet]. 2022 Nov;74(5):600–8. Available from: https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R15Y9999N00A22050501

5. **Де і коли впроваджено:** у навчальний процес кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними захворюваннями Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського при викладанні семінарських та практичних занять для студентів 5-6 курсу медичного факультету.
6. **Термін впровадження:** вересень 2023 – січень 2024 р.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** 100 %
8. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження: **Шкільна М.І.**
Доктор медичних наук, професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними Захворюваннями Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор
КНП ЛОР «ЛОІКЛ»
Заслужений лікар України
Федоренко С.М.
2023 р.

"ЛЬВІВСЬКА ОБЛАСНА ІНФЕКЦІЙНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ" 01984263

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** «Удосконалення диференційної діагностики абдомінального синдрому у дітей з МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2»
2. **Установа-розробник, автор:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, Львів, Львівська область, 79010, Україна. Автори: Стасів Марія Володимирівна, аспірант; Литвин Галина Орестівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб
3. **Джерело інформації:**
   LYTVYN H, STASIV M, BASA N, KULACHKOVSKA I, CISARÒ F, PELLICANO R. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection and severe abdominal syndrome: the Lviv "OHMATDYT" (Western Ukraine) experience. Minerva Pediatr [Internet]. 2022 Nov;74(5):600–8. Available from: https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R15Y9999N00A22050501.
4. **Установа в якій проведено впровадження:** перше діагностичне відділення КНП ЛОР «ЛОІКЛ» «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня».
5. **Термін впровадження:** вересень-грудень 2023р.
6. **Форма впровадження:** у лікувальний процес першого діагностичного відділення КНП ЛОР «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня».
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення рівня знань лікарів щодо діагностики та лікування пацієнтів з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2.
8. **Зауваження та пропозиції**: зауважень немає, рекомендувати до впровадження у лікувальний процес першого діагностичного відділення КНП ЛОР «ЛОІКЛ».

Відповідальний за впровадження:
Завідувач першого дитячого
діагностичного відділення, к.мед.н.

Кармазин Г.М.

КАРМАЗИН
Галина Миколаївна
Завідувачка І дитячого відділення
кандидат медичних наук

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Голова комісії з реорганізації (приєднання) КНП «ТМДКЛ»
_____ Ардимович А.І.
«___» _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** «Удосконалення диференційної діагностики абдомінального синдрому у дітей з МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2»
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, Львів, Львівська область, 79010, Україна
3. **Автор:** аспірант кафедри дитячих інфекційних хвороб Стасів Марія Володимирівна, кандидат медичних наук, доцент Литвин Галина Орестівна
4. **Джерело інформації:**

   LYTVYN H, STASIV M, BASA N, KULACHKOVSKA I, CISARÒ F, PELLICANO R. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection and severe abdominal syndrome: the Lviv "OHMATDYT" (Western Ukraine) experience. Minerva Pediatr [Internet]. 2022 Nov;74(5):600–8. Available from: https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R15Y9999N00A22050501

   Де і коли впроваджено: у лікувальний процес Комунального некомерційного підприємства «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня».
   Термін впровадження: вересень-грудень 2023р.
5. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** 100 %
6. **Зауваження, пропозиції**: рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач дитячого інфекційного відділення,
лікар- інфекціоніст дитячий Дивоняк О.М.

ЗАТВЕРДЖУЮ
В.о. директора КНП ЛОР
ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ»
_____ Дмитро КВІТ
«28» 09 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** «Удосконалення диференційної діагностики абдомінального синдрому у дітей з МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2»
2. **Установа-розробник, автор:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, Львів, Львівська область, 79010, Україна. Автори: Стасів Марія Володимирівна, аспірант; Литвин Галина Орестівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб
3. **Джерело інформації:**
   LYTVYN H, STASIV M, BASA N, KULACHKOVSKA I, CISARÒ F, PELLICANO R. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection and severe abdominal syndrome: the Lviv "OHMATDYT" (Western Ukraine) experience. Minerva Pediatr [Internet]. 2022 Nov;74(5):600–8. Available from: https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R15Y9999N00A22050501.
4. **Установа в якій проведено впровадження:** педіатричне та відділення інтенсивної терапії КНП ЛОР ЛОДКЛ "ОХМАТДИТ".
5. **Термін впровадження:** квітень-вересень 2023р.
6. **Форма впровадження:** у лікувальний процес педіатричного відділення та відділення інтенсивної терапії КНП ЛОР ЛОДКЛ "ОХМАТДИТ".
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення рівня знань лікарів щодо діагностики та лікування пацієнтів з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2.
8. **Зауваження та пропозиції**: зауважень немає, рекомендувати до впровадження у лікувальний процес педіатричного відділення та відділення інтенсивної терапії КНП ЛОР ЛОДКЛ "ОХМАТДИТ".

Відповідальний за впровадження: **Березовська О.В.**
Медичний директор

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
_____ проф. Сергієнко В.О
«24» 12 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** «Удосконалення диференційної діагностики абдомінального синдрому у дітей з МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2».
2. **Установа-розробник, автор:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, Львів, Львівська область, 79010, Україна. Автори: Стасів Марія Володимирівна, аспірант; Литвин Галина Орестівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб.
3. **Джерело інформації:**
   LYTVYN H, STASIV M, BASA N, KULACHKOVSKA I, CISARÒ F, PELLICANO R. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection and severe abdominal syndrome: the Lviv "OHMATDYT" (Western Ukraine) experience. Minerva Pediatr [Internet]. 2022 Nov;74(5):600–8. Available from: https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R15Y9999N00A22050501
4. **Установа в якій проведено впровадження:** кафедра дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. **Термін впровадження:** вересень-грудень 2023р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького при викладанні лекцій, практичних та семінарських занять для лікарів-інтернів та лікарів-слухачів ТУ та спеціалізації ФПДО.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення рівня знань лікарів-інтернів та лікарів-слухачів щодо діагностики та лікування пацієнтів з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2.
8. **Зауваження та пропозиції**: зауважень немає, рекомендувати до впровадження у навчальний процес лікарів-слухачів ТУ та спеціалізації ФПДО.

Відповідальний за впровадження: **Надрага О.Б.**
Завідувач кафедри дитячих інфекційних хворобо
Львівського національного медичного університету ім.
Данила Галицького
Доктор медичних наук, професор