

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ COVID-19 ТА МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ЗАПАЛЬНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ, АСОЦІЙОВАНОГО ІЗ SARS-COV-2

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF COVID-19 AND MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN ASSOCIATED WITH SARS-COV-2

Литвин Галина Орестівна, доцент, к.м.н., головний позаштатний експерт з дитячих інфекційних хвороб ДОЗ ЛОДА, доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», golytvyn2012@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6902-1024>

Стасів Марія Володмирівна, доктор філософії, асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», mariatanchuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7110-0557>

<https://doi.org/10.32447/bcet.2026.15>

Анотація. Пандемія COVID-19, спричинена SARS-CoV-2, зумовила необхідність поглибленого вивчення особливостей перебігу захворювання у дітей. Попри переважно легший перебіг інфекції у педіатричній популяції, у частини пацієнтів розвиваються тяжкі форми COVID-19, пневмонії, порушення дихальної функції та мультисистемний запальний синдром, асоційований із SARS-CoV-2.

Мета дослідження — удосконалити діагностику та прогнозування різних варіантів перебігу COVID-19 і мультисистемного запального синдрому у дітей.

У дослідженні обстежено 143 дитини віком від 1 до 18 років, з яких 110 мали COVID-19, а 33 — мультисистемний запальний синдром, асоційований із SARS-CoV-2. Встановлено зв'язок між віком дитини та тяжкістю перебігу COVID-19. Найчастішими клінічними проявами були гарячка, загальна слабкість, зниження апетиту, кашель, задишка та симптоми з боку шлунково-кишкового тракту. У пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 частіше виявляли підвищення рівнів СРП, прокальцитоніну, ІЛ-6, ІЛ-10, Д-димеру та порушення показників коагуляції.

У дітей із мультисистемним запальним синдромом переважали гарячка, висип, ураження слизових оболонок, діарея, біль у животі, підвищення маркерів запалення та Д-димеру. Визначено фактори, що можуть впливати на ризик тяжкого перебігу COVID-19, розвитку пневмонії та ураження коронарних судин при МЗС^{1,2,3,4,5,6,7}.

¹ 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.

² S. Flaxman *et al.*, "Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe," vol. 584, no. August, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2405-7.

³ C. R. Consiglio *et al.*, "The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19," *Cell*, vol. 183, no. 4, pp. 968–981.e7, 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.09.016.

⁴ T. E. Waseem M, Shariff MA, Lim CA, Nunez J, Narayanan N, Patel K, "Multisystem Inflammatory Syndrome in Children," *West J Emerg Med.*, vol. 23(4):505–, pp. 505–513, doi: 10.5811/westjem.2022.3.55325.

⁵ World Health Organization Europe (WHO Europe), "COVID-19 epidemiological update," 2024. .

⁶ Centers for Disease Control and Prevention, "MIS-C and COVID-19 clinical information," 2024. <https://www.cdc.gov>.

⁷ World Health Organization Europe (WHO Europe), "Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee regarding COVID-19," 2026. <https://www.who.int>.

Отримані результати мають практичне значення для вдосконалення діагностики, прогнозування перебігу захворювання та своєчасного виявлення ускладнень у дітей.

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.

Abstract. The COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 highlighted the need for a detailed study of the clinical course of the disease in children. Although pediatric patients generally experience milder infection, some children develop severe COVID-19, pneumonia, respiratory impairment, and multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2.

The aim of the study was to improve the diagnosis and prediction of different clinical courses of COVID-19 and SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children.

The study included 143 children aged 1 to 18 years, among whom 110 had COVID-19 and 33 had multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2. A relationship was established between the child's age and the severity of COVID-19. The most common clinical manifestations were fever, general weakness, loss of appetite, cough, dyspnea, and gastrointestinal symptoms. In children with severe COVID-19, increased levels of CRP, procalcitonin, IL-6, IL-10, D-dimer, and coagulation abnormalities were observed more frequently.

In patients with multisystem inflammatory syndrome, fever, rash, mucosal involvement, diarrhea, abdominal pain, elevated inflammatory markers, and increased D-dimer levels predominated. The study identified factors associated with the risk of severe COVID-19, pneumonia, and coronary artery involvement in children with MIS-C^{8,9,10,11,12,13,14}.

The obtained results are of practical importance for improving diagnosis, predicting disease progression, and timely detecting complications in pediatric patients.

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.

ВСТУП

Актуальність теми. Пандемія коронавірусної інфекції спричиненої SARS-CoV-2, стала безпрецедентним викликом для систем охорони здоров'я в усьому світі та зумовила необхідність поглибленого вивчення її впливу на різні вікові групи населення, зокрема на дітей. COVID-19

⁸ 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.

⁹ S. Flaxman *et al.*, "Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe," vol. 584, no. August, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2405-7.

¹⁰ C. R. Consiglio *et al.*, "The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19," *Cell*, vol. 183, no. 4, pp. 968–981.e7, 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.09.016.

¹¹ T. E. Waseem M, Shariff MA, Lim CA, Nunez J, Narayanan N, Patel K, "Multisystem Inflammatory Syndrome in Children," *West J Emerg Med.*, vol. 23(4):505-, pp. 505–513, doi: 10.5811/westjem.2022.3.55325.

¹² World Health Organization Europe (WHO Europe), "COVID-19 epidemiological update," 2024. .

¹³ Centers for Disease Control and Prevention, "MIS-C and COVID-19 clinical information," 2024. <https://www.cdc.gov>.

¹⁴ World Health Organization Europe (WHO Europe), "Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee regarding COVID-19," 2026. <https://www.who.int>.

характеризується ураженням дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, гарячкою, аносмією, агевзією та кон'юнктивітом¹⁵.

11 березня коронавірусна інфекція COVID-19 стала міжконтинентальною проблемою – розвинулася пандемія¹⁶.

У дітей спектр клінічних проявів COVID-19 є різноманітним, від безсимптомного¹⁷ до критично тяжкого захворювання¹⁸. 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 %, відповідно¹⁹.

Важливо відзначити, що в різні епідемічні періоди від 3,5 % до 7 % дітей потребували госпіталізації²⁰, у відділення інтенсивної терапії – 0,8 %, смертність серед них становила близько 0,1 %²¹.

Серед дітей і підлітків найбільший відсоток госпіталізацій (4,6 %) був у пацієнтів віком до чотирьох років²². 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 хвороби²³. 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%^{24,25}. Більшість дітей, в яких розвивається МЗС, раніше були здоровими, проте ожиріння є найчастішою супутньою патологією²⁶.

Попри швидке вивчення геному вірусу, у 2020 році стало відомо про здатність вірусу до мутації та виникнення нових варіантів вірусу²⁷.

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-19²⁸.

¹⁵ 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.

¹⁶ V. E. Hillary and S. A. Caesar, "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.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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.

¹⁹ 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.

²⁰ 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).

²¹ 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.

²² 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.

²³ 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.

²⁴ 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.

²⁵ 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.

²⁶ 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.

²⁷ 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.

²⁸ Worldometer, "Coronavirus Disease Cases," no. June, p. Corona Virus, 2021, [Online]. Available: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.

За період пандемії COVID-19 на Львівщині виявлено 334 136 хворих, з них 6 931 летальних випадків²⁹.

Згідно з даними МОЗ України за 2023 рік, діти становили близько 20 % всіх випадків COVID-19³⁰.

Попри втрату статусу пандемії 5 травня 2023 року, SARS-CoV-2 продовжує чинити суттєвий вплив на стан здоров'я населення, соціальне благополуччя та економічні процеси. Вірус, що зазнає постійних мутацій, залишається актуальною проблемою громадського здоров'я, яка потребує подальшого наукового вивчення³¹. Крім того, скасування пандемічного статусу сприяло певному зниженню клінічної настороженості як серед населення, так і серед медичних працівників, що може негативно впливати на своєчасність діагностики та ефективність лікування як COVID-19, так і асоційованих із ним станів.

У цьому контексті дослідження клініко-імунологічних особливостей перебігу SARS-CoV-2-інфекції та мультисистемного запального синдрому, асоційованого з COVID-19 у дітей, є важливим для вдосконалення діагностичних критеріїв, оптимізації лікувальних стратегій та підвищення якості медичної допомоги.

Таким чином, незважаючи на формальне завершення пандемії, COVID-19 та асоційований із ним мультисистемний запальний синдром залишаються значущою науковою та практичною проблемою сучасної педіатрії, що потребує подальших фундаментальних і клінічних досліджень.

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 важкого 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 ІЛ-6, ІЛ-2, ІЛ-10, прокальцитоніну, СРП, тропоніну І, Д-димеру, феритину,

²⁹ 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>.

³⁰ 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>.

³¹ С. В. 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.

коагулограми та протеїнограми; кінетика 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 I, Д-димер, феритин, коагулограма, протеїнограма), серологічні (ІФА визначення специфічних IgM, IgA, IgG-N та IgG-S до SARS-CoV-2, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10), молекулярно-біологічні (ПНК SARS-CoV-2), інструментальні (пульсоксиметрія, рентгенографія органів грудної клітки, ультразвукове дослідження легень, серця та органів черевної порожнини – УЗД), статистичні (методи параметричної та непараметричної статистики з обчисленням критеріїв Шапіро-Уїлка, U-критерій Манна-Уїтні, 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 проводилися із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4).

1. ПАНДЕМІЯ COVID-19: ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ПЕДІАТРІЇ ТА ШЛЯХИ ЇХ ВИРІШЕННЯ

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 році³². У 1968 році визнано нову родину — Coronaviridae.

У 2003 році, після виникнення тяжкого гострого респіраторного синдрому (Severe acute respiratory syndrome coronavirus - SARS)³³, 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 року³⁴. Наукові дослідження підтвердили, що цей вірус зумів подолати міжвидовий бар'єр, переходячи від циветових котів на людину³⁵. З початку 2004 року у світі не було зафіксовано жодного випадку захворювання на SARS-CoV³⁶.

Найпоширеніші коронавіруси у людини, такі як 229E, NL63, OC43 і HKU1, зазвичай викликають легкі або помірні захворювання верхніх дихальних шляхів³⁷. Вчені активно досліджують структуру та властивості коронавірусів після кожного нового спалаху атипової пневмонії.

³² 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.

³³ 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.

³⁴ 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.

³⁵ 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.

³⁶ 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.

³⁷ 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.

В кінці 2004 року був відкритий четвертий коронавірус у людини, відомий як коронавірус New Haven (NL63 або NL)³⁸. Дослідники з університету Гонконга виявили інший коронавірус у 2005 році, який отримав назву коронавірус людини – HKU1³⁹.

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 %⁴⁰ до 43 %^{41,42}. MERS-CoV поширився на 27 країн⁴³.

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. 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 пандемія⁴⁴.

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, лихоманковим синдромом, аносмією, агевзією, кон'юнктивітом.

SARS-CoV-2 належить до родини Coronaviridae, роду Betacoronavirus, підроду Sarbecovirus (лінія B)⁴⁵. SARS-CoV-2 має певну мінливість форми — від круглої до овальної. Діаметр віріону SARS-CoV-2 становить 50–200 нм. Генوم 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^{46,47,48}.

РНК кодує 4 основних структурних білки вірусу: S-білок – глікопротеїн, який формує шипи на поверхні вірусних часток; М-білок – мембранний; N-білок – нуклеокапсидний; Е-білок –

³⁸ 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.

³⁹ 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.

⁴⁰ Osong Public Health and Research Perspectives, "Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Outbreak in the Republic of Korea, 2015," *Osong Public Health Res. Perspect.*, vol. 6, no. 4, pp. 269–278, Aug. 2015, doi: 10.1016/j.phrp.2015.08.006.

⁴¹ 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.

⁴² 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.

⁴³ M. S. Nassar, M. A. Bakhrebah, S. A. Meo, M. S. Alsuaibeyl, 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.

⁴⁴ 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.

⁴⁵ H. J. Maier, E. Bickerton, and P. Britton, *Coronaviruses*, vol. 1282, no. 1. New York, NY: Springer New York, 2015.

⁴⁶ 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.

⁴⁷ 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.

⁴⁸ "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.

оболонковий. Білки N та S є основними імуногенними білками CoV^{49,50,51}. Білки N та S є основними імуногенними компонентами коронавірусу^{52,53,54,55}.

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 беруть участь у реплікації поліпротеїнів; Nsp7, Nsp8, Nsp9 поліпшують розташування Nsp12 та беруть участь у кеп-метилуванні 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 бере участь у транскрипції РНК і реплікації вірусу⁵⁶.

Як вказують генетичні дані⁵⁷, збудник COVID-19 взаємодіє з рецептором ангіотензин-перетворюючого ферменту 2 в людини (АПФ2)⁵⁸. 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-мішень⁵⁹.

Попри швидке вивчення геному вірусу, 28 квітня 2020 року стало відомо про здатність вірусу до мутації. Протягом пандемії SARS-CoV-2 еволюціонував, визначаючись синонімичною мутацією T8782C та несинонімичною мутацією C28144T⁶⁰. 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.

⁴⁹ 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.

⁵⁰ 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.

⁵¹ 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.

⁵² 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.

⁵³ 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.

⁵⁴ 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.

⁵⁵ 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.

⁵⁶ 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.

⁵⁷ 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.

⁵⁸ 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.

⁵⁹ 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.

⁶⁰ 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.

В кінці 2020 року виявлено Alpha -варіант (B.1.1.7) з 23 мутаціями у геномі, зокрема в спайковому білку (S)^{61,62,63}. Beta (B.1.351), з'явився у жовтні 2020 року⁶⁴. 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 призвів до другої смертельної хвилі COVID-19 в багатьох країнах⁶⁵. 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 ХВВ.1.5, відомий як "Kraken", має мутацію S486P, підвищуючи інфекційність вірусу. ХЕ, 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.1⁶⁶.

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 загрози⁶⁷.

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 контакт⁶⁸. 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 контактний-побутовий шлях передачі SARS-CoV-2 через контаміновані предмети побуту. Водночас дискутується аліментарний механізм передачі⁶⁹.

Вірус чутливий до ультрафіолетового випромінювання та нагрівання, інактивується при температурі 56 °C впродовж 30 хвилин, а на поверхні з неіржавної сталі, при температурі повітря 54,5°C, відбувається інактивація 90 % збудника приблизно за 36 хвилин. Важливо відзначити, що вірус може зберігати свою життєздатність при низьких температурах, включаючи значення нижче 0°C, і для його руйнування використовуються ліпідні розчинники, такі як 75 % етанол, хлорвмісний дезінфікуючий засіб, пероксиоцтова кислота та хлороформ, за винятком хлоргексидину⁷⁰.

⁶¹ 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.

⁶² 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>.

⁶³ 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.

⁶⁴ 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.

⁶⁵ ВООЗ, "ВООЗ вирішила назвати варіанти коронавірусу грецькими літерами," 01.06.2021. <https://p.dw.com/p/3uFUW>, 2021.

⁶⁶ 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.

⁶⁷ 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.

⁶⁸ 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9).

⁶⁹ 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.

⁷⁰ 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.

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 ACE2⁷¹ та TMPRSS2 — мембрано-зв'язуючу серинову протеазу⁷². 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 реплікується⁷³.

Wrapp D et al після детального 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-домени. Ці RBD здійснюють взаємодію з мембранним протеїном клітини — ангіотензин-перетворюючим ферментом 2 (АПФ2)⁷⁴. 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^{75,76}.

Cantuti-Castelvetri et al повідомляє про те, що окрім відомого рецептора АПФ2⁷⁷, є інший клітинний рецептор – нейтропілін-1 (NRP1)⁷⁸. 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 ангиогенезу 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 потрапленні вірусу SARS-CoV-2 в ЦНС⁷⁹.

⁷¹ 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.

⁷² 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.

⁷³ 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.

⁷⁴ 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.

⁷⁵ 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.

⁷⁶ 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.

⁷⁷ 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.

⁷⁸ 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.

⁷⁹ 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.

Однією 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 гіперзапального синдрому, 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)⁸⁰; недостатність легеневого сурфактанту є найбільш важливими ланками у розвитку ГРДС, пневмонії, легеневої недостатності, що в подальшому може призвести до фіброзу легень^{81,82}.

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 захворюванні⁸³⁸⁴⁸⁵⁸⁶⁸⁷⁸⁸.

Як правило, вірусне навантаження SARS-CoV-2 підвищується протягом першого тижня клінічної картини, а потім поступово знижується⁸⁹. Однак у деяких пацієнтів спостерігається погіршення стану, яке супроводжується зниженням вірусного навантаження та погіршенням параметрів запалення⁹⁰. 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 навантаження⁹¹. Збереження високого вірусного навантаження та гіперзапальної

⁸⁰ 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.

⁸¹ 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.

⁸² 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.

⁸³ 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.

⁸⁴ 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.

⁸⁵ 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.

⁸⁶ 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.

⁸⁷ 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.

⁸⁸ G. S. As and A. N. Early, "COMPLICATION OF A NEW CORONAVIRUS," vol. 2, pp. 181–185, 2022.

⁸⁹ 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.

⁹⁰ 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.

⁹¹ 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.

відповіді при тяжкому ураженні легень та поліорганної дисфункції пояснюють поєднанням вірус-опосередкованих цитопатичних ефектів та імунологічно опосередкованого ушкодження⁹².

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^{93,94,95}, особливо при пневмонії^{96,97}. Додатково, слід враховувати, що конкурентний ефект здорової мікробіоти дихальних шляхів може обмежувати колонізацію та ріст вірусу, впливаючи на виникнення або тяжкість інфекційного процесу⁹⁸. Дисфункція ендотелію та хронічне запалення, що супроводжуються гіперкоагуляцією, підвищенням рівня фібриногену, зниженням процесів фібринолізу й антикоагуляції, більш виражені у дорослих⁹⁹. На судинному рівні ендотеліальна функція та коагуляція краще збережені у дітей, що зменшує можливість судинних змін або легеневих тромботичних явищ¹⁰⁰.

Частий розвиток тромбоемболічних ускладнень призводить до викиду брадикініну, який спричинює вихід рідини у навколосудинний простір, викликаючи набряк¹⁰¹. Брадикінін також збільшує проникність гематоенцефалічного бар'єру, що може призводити до енцефалопатій та психотичних розладів¹⁰².

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 терапія¹⁰³.

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 міхура¹⁰⁴. Ушкодження ентероцитів кишки призводить

⁹² 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.

⁹³ 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.

⁹⁴ 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.

⁹⁵ 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.

⁹⁶ 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/jfmprc.jfmprc_763_20.

⁹⁷ 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.

⁹⁸ 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.

⁹⁹ 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.

¹⁰⁰ 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.

¹⁰¹ 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.

¹⁰² 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.

¹⁰³ 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.

¹⁰⁴ 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.

до надмірної секреції рідини та розвитку діарейного синдрому¹⁰⁵. Розподіл експресії рецептора АПФ2 в цих клітинних популяціях відповідає ураженим органам-мішеням та клінічній картині інфекції COVID-19¹⁰⁶.

У дітей з SARS-CoV-2 можуть спостерігатися розлад коагуляції, підвищення рівня Д-димеру та зростання рівня венозної тромбоемболії¹⁰⁷. 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 процесу¹⁰⁸.

Розуміння гуморальної імунної відповіді на інфекцію SARS-CoV-2 відіграватиме вирішальну роль у розробці вакцин і терапевтичних стратегій. 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 вакцини¹⁰⁹. 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 IgA¹¹⁰.

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

Відомо, що вірус уражає всі вікові групи^{111,112}. Важкість перебігу COVID-19 та летальність безпосередньо корелюють із зростанням віку хворих та кількістю супутніх захворювань¹¹³. Прояви COVID-19 у дітей за клінічними характеристиками схожий на ГРВІ¹¹⁴.

¹⁰⁵ 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.

¹⁰⁶ B. 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.

¹⁰⁷ 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.

¹⁰⁸ 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.

¹⁰⁹ 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.

¹¹⁰ 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.

¹¹¹ 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.

¹¹² 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.

¹¹³ 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.

¹¹⁴ 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.

Інкубаційний період згідно з Lauer et al., може коливатися від 3 до 14 днів¹¹⁵, з середньою тривалістю – 5,7 днів¹¹⁶.

Клінічний спектр дитячого COVID-19 дуже широкий: від безсимптомного¹¹⁷ до критично важкого захворювання¹¹⁸. Серед обстежених дітей з SARS-CoV-2, відзначаються безсимптомний, легкий, середньо-тяжкий, тяжкий та критично-тяжкий перебіг COVID-19, що становить 29,5 %, 56,4 %, 12,9 %, 1,2 % і 0 %, відповідно¹¹⁹. За результатами досліджень, більшість випадків виявляються легкими або середньо-тяжкими формами, а критичні випадки вкрай рідко спостерігаються¹²⁰.

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^{121,122,123}. 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^{124,125,126,127}.

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 % – діарея¹²⁸. 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 невизначеність клінічної картини, що може ускладнити вчасну діагностику COVID-19 та збільшити захворюваність в суспільстві¹²⁹.

У 2020 році Carlotti APCP та його колеги вперше представили критерії тяжкості перебігу COVID-19 у дітей. Критерії тяжкості базувались на наявності конкретних симптомів.

¹¹⁵ 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.

¹¹⁶ 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.

¹¹⁷ R. Mungmunpuntantip 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.

¹¹⁸ 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.

¹¹⁹ 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.

¹²⁰ 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.

¹²¹ 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.

¹²² 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.

¹²³ L. S. Shekerdeman 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.

¹²⁴ 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.

¹²⁵ 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.

¹²⁶ L. S. Shekerdeman 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.

¹²⁷ 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.

¹²⁸ 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.

¹²⁹ 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.

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 ($SpO_2 < 94\%$) 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 ураженням нирок та поліорганною дисфункцією¹³⁰.

За даними статистики у США станом на 24 лютого 2022 року діти віком до 18 років склали 17,6 % від загальної кількості випадків COVID-19¹³¹. Важливо відзначити, що в різні епідемічні періоди від 3,5 % до 7 % дітей потребували госпіталізації¹³², у відділення інтенсивної терапії – 0,8 % і смертність серед них становила близько 0,1 %¹³³.

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 цитокінів¹³⁴.

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 скла¹³⁵.

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-2¹³⁶. Важливо відзначити, що серцево-судинні ускладнення у дітей є рідкісними і частіше спостерігаються при МЗС-синдромі¹³⁷. Для попередження можливого розвитку цього патологічного процесу ключовими є своєчасне виявлення

¹³⁰ 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.

¹³¹ 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.

¹³² 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).

¹³³ 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.

¹³⁴ 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.

¹³⁵ 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.

¹³⁶ 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.

¹³⁷ 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.

дітей із вадами серця та їх вакцинація¹³⁸. 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 виявилось достатньо специфічним для прогнозування ризику тромбозу¹³⁹.

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^{140,141}. Підлітковий вік та наявні фактори ризику тромбозу можуть вказувати на необхідність антикоагулянтної профілактики для дітей із COVID-19¹⁴².

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 синдром лихоманки та запальний синдром у дітей. У всіх пацієнтів діагностовано гарячку та неспецифічні симптоми, включаючи блювання, біль у животі та діарею, висипання, ін'єкції кон'юнктиви¹⁴³. 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)¹⁴⁴. У червні 2020 року в Каліфорнії вперше описаний випадок хвороби Кавасакі, пов'язаної з COVID-19¹⁴⁵. 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)¹⁴⁶.

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, TNF α та IL-6, і клінічно проявляється серцевою недостатністю, пневмонією, порушеннями функції шлунково-кишкового тракту, неврологічними та

¹³⁸ 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.

¹³⁹ 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.

¹⁴⁰ 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.

¹⁴¹ 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.

¹⁴² 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.

¹⁴³ 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.

¹⁴⁴ 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.

¹⁴⁵ 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.

¹⁴⁶ 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.

нирковими розладами¹⁴⁷. Вік дітей та підвищений рівень феритину є прогностично несприятливими факторами для перебігу захворювання та необхідності лікування у відділенні інтенсивної терапії¹⁴⁸.

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 спричиняє цитокинову бурю з ушкодженням тканин, дисфункцію багатьох органів та смерть¹⁴⁹.

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 %)¹⁵⁰.

Реалізація передбачення тяжкого інфекційного процесу у дітей можлива при вивченні рівнів прозапальних і протизапальних цитокинів, прокальцитоніну та СРП, тропоніну¹⁵¹. 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 тілі¹⁵². У 80% пацієнтів з МЗС були шлунково-кишкові розлади¹⁵³. Ще одним з факторів розвитку МЗС є гіпогамаглобулінемія, нейтрофільний лейкоцитоз, зростання показників сечовини, креатиніну, підвищення печінкових ферментів^{154,155}, а також гіпонатріємія¹⁵⁶.

Згідно з Британським протоколом МЗС, асоційований з SARS-CoV-2 – це захворювання, яке діагностують у осіб віком до 21 року, з лихоманкою більше 38 °С тривалістю ≥ 24 години, ознаками токсичного шоку, виявленням маркерів запалення (підвищення рівнів: СРП, ЛДГ, Д-димеру, ІЛ-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 захворювання¹⁵⁷.

Поява симптомів, таких як гарячка, диспепсичний синдром, набряковий синдром та синдром екзантеми у дітей із МЗС є поступовими. Абдомінальний синдром проявлявся блюванням, діареєю

¹⁴⁷ 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.

¹⁴⁸ 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.

¹⁴⁹ 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.

¹⁵⁰ 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.

¹⁵¹ 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.

¹⁵² 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.

¹⁵³ 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.

¹⁵⁴ 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.

¹⁵⁵ 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.

¹⁵⁶ 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.

¹⁵⁷ 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.

та інтенсивним болем у животі, що було підставою до госпіталізації, а в окремих випадках – до оперативного втручання¹⁵⁸.

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%¹⁵⁹. У дослідженнях проведених в Китаї вказано про наявність РНК SARS-CoV-2 в калі за її відсутності в назофарингеальному матеріалі^{160,161,162}.

Надалі вивчався геном SARS-CoV-2¹⁶³. Дослідження встановило початкові точки генетичного аналізу та ідентифікації SARS-CoV-2. Геномне секвенування виявилось ключовим для розуміння мутацій та поширення вірусу¹⁶⁴.

Водночас імунохроматографічний аналіз IgG/IgM Rapid Test (PRIMA Lab SA) може доповнювати молекулярні-біологічні тести при скринінгу SARS-CoV-2¹⁶⁵.

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 кислоту¹⁶⁶.

Збільшення як IgM, так і IgG спостерігається через 6-7 днів від появи симптомів хвороби¹⁶⁷. Важливо відзначити, що, на відміну від дорослих, діти з COVID-19 переважно генерують IgG-антитіла, специфічні до спайкового білка SARS-CoV-2^{168,169}.

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 IgM¹⁷⁰.

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

¹⁵⁸ 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.

¹⁵⁹ 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.

¹⁶⁰ 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.

¹⁶¹ 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.

¹⁶² A. C. Ramírez-Cázares, Y. G. Hernández-Ruiz, 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.

¹⁶³ 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.

¹⁶⁴ 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.

¹⁶⁵ 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.

¹⁶⁶ 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.

¹⁶⁷ 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.

¹⁶⁸ 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.

¹⁶⁹ J. S. M. Peiris, "Coronaviruses," in *Medical Microbiology*, Elsevier, 2012, pp. 587–593.

¹⁷⁰ 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.

виникнення симптомів. Ці класи антитіл продемонстрували сильну кореляцію з тривалістю хвороби, незалежно від віку, статі та інших супутніх захворювань^{171,172}.

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-19¹⁷³ на противагу тяжкому¹⁷⁴.

Рівні та класи антитіл при МЗС та коронавірусній інфекції різняться залежно від тяжкості хвороби¹⁷⁵ Також встановлено, що у дітей із МЗС спостерігається вищий рівень антитіл порівняно з випадками без МЗС¹⁷⁶.

1.7. 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-19¹⁷⁷. 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^{178,179}. Проте в подальшому використання УЗД легень виявило не менш діагностично-цінні критерії інтерстиційного набряку, пневмонії та консолидацій¹⁸⁰. Все більше наукових досліджень підтверджують УЗД легень, як надійний та безпечний метод діагностики консолидацій, ателектазів та/або бронхоектазів як для дорослих, так і для новонароджених^{181,182,183,184}.

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

¹⁷¹ 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.

¹⁷² 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.

¹⁷³ 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.

¹⁷⁴ 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.202007252.

¹⁷⁵ 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.

¹⁷⁶ 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.

¹⁷⁷ 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.

¹⁷⁸ 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.

¹⁷⁹ 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.

¹⁸⁰ 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.

¹⁸¹ 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.

¹⁸² 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.

¹⁸³ 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.

¹⁸⁴ 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.

інфекційного ризику¹⁸⁵. Деякі діти, навіть після місяців гострої інфекції, демонстрували зміни при УЗД легень та вказували на покращення з плином часу після гострого COVID-19¹⁸⁶. 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, ІЛ-6 та насиченням тканин киснем¹⁸⁷.

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 плеври¹⁸⁸.

1.8. 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^{189,190}. 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 активністю¹⁹¹.

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 дітей¹⁹². У листопаді 2020 року було опубліковано дослідження щодо застосування ремдесивіру у дітей, яке виявило позитивний результат¹⁹³.

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^{194,195}.

¹⁸⁵ 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.

¹⁸⁶ 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.

¹⁸⁷ 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.

¹⁸⁸ 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.

¹⁸⁹ В. Чоп'як, Х. Ліщук-Якимович, and П. 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.

¹⁹⁰ World Health Organization Europe (WHO Europe), "COVID-19 : безпека праці та здоров'я медичних працівників," no. 3, 2021.

¹⁹¹ 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.

¹⁹² 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.

¹⁹³ 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.

¹⁹⁴ 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.

¹⁹⁵ 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.

Використання антибіотиків не завжди було обґрунтованим через невизначені діагностичні критерії для позалікарняної пневмонії та пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2¹⁹⁶. Важливо враховувати пошкодження легень, спричинене імунною дисфункцією, обумовленою проникненням вірусу в тканини та гіперцитокінемією, яка є чинником ризику суперінфекції¹⁹⁷. Згідно з дослідженнями, вторинна бактеріальна пневмонія при COVID-19 спостерігалась у значній кількості випадків, досягаючи 30 %^{198,199}.

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 антибіотикотерапії²⁰⁰.

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 шоці²⁰¹. Вживаність пацієнтів, які перебували на ШВЛ і отримували дексаметазон, була вдвічі вищою, ніж у тих, хто не отримував дексаметазон^{202,203,204}.

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 неефективності вимагає екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО) як варіант останньої можливої рятувальної 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.

Згідно з даними EuroELSO частота використання ЕКМО під час пандемії COVID-19 становила 0,5 % - 1 % від всіх госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії пацієнтів²⁰⁵. Станом на 20 квітня 2022 року кількість дітей, які отримували ЕКМО, зросла до 47 дітей, 17 з яких хворіли на

¹⁹⁶ 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.

¹⁹⁷ 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.

¹⁹⁸ 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.

¹⁹⁹ 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.

²⁰⁰ 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.

²⁰¹ 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.

²⁰² 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.

²⁰³ 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.

²⁰⁴ M. Youseffard 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.

²⁰⁵ 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.

ГРДС²⁰⁶. 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 %^{207,208,209}.

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^{210,211,212,213,214}.

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^{215,216}. Водночас науковці наголошують на необхідності ретельного врахування ризику кровотечі у кожної дитини, зокрема при використанні як профілактичної, так і терапевтичної антикоагулянтної терапії²¹⁷.

Призначення імуномодуючої терапії для лікування дітей з тяжкими формами SARS-CoV-2 та МЗС відіграє життєво важливе значення²¹⁸. Подальші наукові дослідження доказали ефективність імуноглобуліну (IVIg) у новонароджених (1 г/кг/добу протягом 2 днів або 400 мг/кг/добу протягом 5 днів)²¹⁹.

Використання IVIg у дітей з МЗС, асоційованим із SARS-CoV-2, має виражений терапевтичний ефект як при дворазовому, так і при одноразовому введенні даного препарату²²⁰. Більшої дози та повторного введення IVIg потребували діти, яким МЗС діагностовано на другому

²⁰⁶ ECLS, "Registry Dashboard of ECMO-Supported COVID-19 Patient Data," <https://www.else.org/Registry/FullCOVID-19RegistryDashboard.aspx>.

²⁰⁷ 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.

²⁰⁸ 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.

²⁰⁹ 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.

²¹⁰ M. Zaffanello, G. Piacentini, L. Nasetti, 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.

²¹¹ 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.

²¹² 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.

²¹³ 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.

²¹⁴ 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.

²¹⁵ A. Prats-Urbe 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.

²¹⁶ 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.

²¹⁷ 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.

²¹⁸ 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.

²¹⁹ 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.

²²⁰ 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.

Вакцину Pfizer-BioNTech внесли до списку для екстреного використання ВООЗ, що дозволило використання вакцини у дітей з 12 річного віку^{232,233}.

Після тривалих досліджень, було підтверджено безпечність застосування у дітей від 5 до 11 років^{234,235,236}.

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)^{237,238}. 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 років²³⁹.

Вакцина **Coronavac** — це інактивована вакцина, розроблена китайським фармацевтичним підприємством Sinovac Biotech. Ця вакцина містить у своєму складі інактивований вірус. З 2021 року Хан В. 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 підлітків²⁴⁰.

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 Омикрон є менше вираженою^{241,242,243}.

Як відомо, продукція IgA до SARS-CoV-2 (загальних/секреторних) корелює з тяжкістю захворювання. Зазначено, що інтраназальна вакцинація може стати ефективною стратегією,

²³² 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.

²³³ Міністерство Охорони Здоров'я України, "В Україні рекомендували щепити від COVID-19 дітей 12+ за наявності усіх рутинних щеплень," <https://moz.gov.ua/article/news/29> жовтня 2021.

²³⁴ CDC, "Most Children and All Teens Can Get COVID-19 Vaccines," <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/Updated> Dec. 13, 2021, 2021.

²³⁵ 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.

²³⁶ <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.

²³⁷ 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.

²³⁸ Міністерство Охорони Здоров'я України, "В Україні рекомендували щепити від COVID-19 дітей 12+ за наявності усіх рутинних щеплень," <https://moz.gov.ua/article/news/29> жовтня 2021.

²³⁹ НАКАЗ МОЗ УКРАЇНИ № 1586, "В Україні дозволили другу бустерну дозу для всіх охочих та оновили схеми вакцинації," gov.ua, 2022.

²⁴⁰ 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.

²⁴¹ 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.

²⁴² 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.

²⁴³ 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.

спрямованою на індукцію місцевого захисного імунітету у слизовій оболонці та резидентних Т-клітин у легенях^{244,245}.

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, ІЛ-6, ШОЕ та прокальцитонін), проте вивчення цитокінового спектру потребує розширення та подальшого вивчення.

Як відомо найтипівішими 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 інформацію з вивчення 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 авторки²⁴⁶.

2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Вступ

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;

²⁴⁴ 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.

²⁴⁵ 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.

²⁴⁶ 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.

- 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 генезу (рис. 2.1).

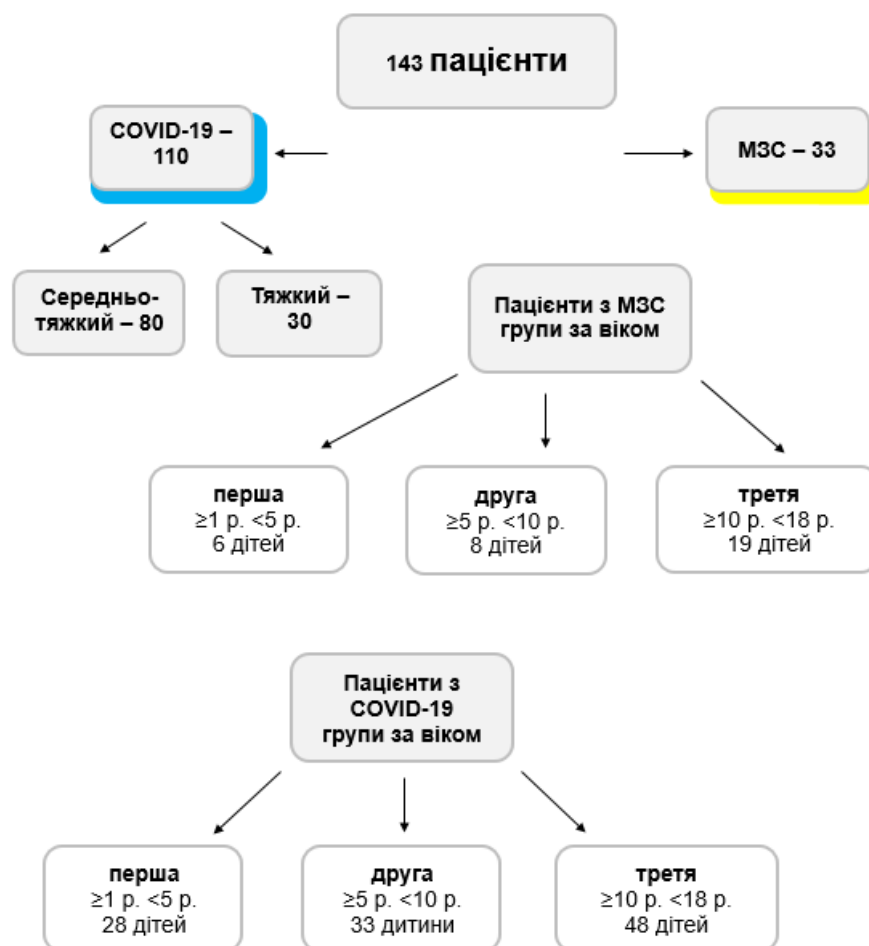


Рисунок 2.1. Групи дослідження

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 розподілено 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 взяли 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, середній 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], ($p < 0,05$).

33 дітей (23,07 %) діагностовано МЗС, асоційований з SARS-CoV-2, серединний вік яких становив 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 з МЗС виявлено троє хлопці (50,0 %) та троє дівчат (50,0 %) першої вікової групи; другу склали 5 хлопців (62,5 %) та 3 дівчат (37,5 %); третю – 10 хлопців (52,6 %) та 9 дівчат (47,4 %) (табл. 2.1).

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

Таблиця 2.1

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

Нозологія	Вікова група (роки)	$M \pm SD / Me [25\%;75\%]^*$	Стать	абс. число (%)
COVID-19	$\geq 1 < 5$	2,70 [1,65; 3,25]	чол	13 (46,4)
			жін	15 (53,6)
	$\geq 5 < 10$	7,87 \pm 1,43	чол	10 (30,3)
			жін	23 (69,7)
	$\geq 10 < 18$	14,34 \pm 2,11	чол	23 (46,9)
			жін	26 (53,1)
МЗС	$\geq 1 < 5$	3,57 \pm 1,06	чол	3 (50,0)
			жін	3 (50,0)
	$\geq 5 < 10$	7,99 \pm 1,42	чол	5 (62,5)
			жін	3 (37,5)
	$\geq 10 < 18$	12,94 \pm 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 слабкість (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 аускультатії 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 госпіталізації²⁴⁷.

Для визначення випадку та встановлення діагнозу МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 у дітей та 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 представлено у розділі "Мультисистемний запальний синдром при COVID-19".

Критерії діагностики МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 включають: наявність лихоманки $\geq 38,0^{\circ}$ C тривалістю більше 72 годин; лабораторні ознаки запалення (підвищення 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 таких 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 міокардальної 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 прототромбіновим часом (РТ), частковим (парціальний) тромбoplastиновим 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.

²⁴⁷ 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.

Критеріями виключення є запалення бактеріальної етіології, включаючи бактеріальний сепсис, стафілококовий або стрептококовий синдром токсичного шоку²⁴⁸.

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 коронавірусу (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: «Vitretest SARS-CoV-2 IgA», «Vitretest SARS-CoV-2 IgM», «Vitretest 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 «Vitretest 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

²⁴⁸ 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>.

«Vitrotest SARS-CoV-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 ІgM 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 ІgM в тест-системі "Vitrotest SARS-CoV-2 IgM" базується на принципі "ІgM-захвату" твердофазного ІФА у двоетапній інкубації. Тест-система використовує стріпований ІФА-планшет з моноклональними антитілами, специфічними до ІgM. Під час інкубації досліджуваних зразків відбувається зв'язування ІgM 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 ІgG, 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-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 – 100%; чутливість та специфічність – 100%; індекс позитивності – 1,1.

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

Рівень цитокінів (ІL-2, ІL-6, та ІL-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 ІL-6 та «сендвіч» варіант з моно- та поліклональними антитілами до ІL-2 та ІL-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 пропорційний 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 ІL-6 – до 2 пг/мл; для ІL-10 – до 5 пг/мл; для ІL-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	<ol style="list-style-type: none"> 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 (ІgA ІgM, ІgG до SARS-CoV-2; ІL-2, ІL-6, ІL-10). 5. Інструментальні методи обстеження: пульсоксиметрія, рентгенографія ОГК, КТ та УЗД легень, ЕКГ, ЕхоКГ).

Продовження таблиці 2.2

Термін	Вид клінічних, імунологічних та інструментальних досліджень
3 день стаціонарного лікування	За потреби: загальний аналіз та біохімічний аналіз крові.
6 день стаціонарного лікування	За потреби: 1. Повторний загальний аналіз та біохімічний аналіз крові; 2. Контрольне рентгенологічне обстеження ОГК при потребі.
7 день стаціонарного лікування	Імуноферментний аналіз (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10), забір венозної крові.
Термін	Вид клінічних, імунологічних та інструментальних досліджень
7-14 день хвороби	Імуноферментний аналіз - ІgА, ІgМ, ІgG до SARS-CoV-2, забір венозної крові.
15-30 день від початку хвороби	Імуноферментний аналіз - ІgА, ІgМ, ІgG до SARS-CoV-2, забір венозної крові.
31-90 день після перенесеного захворювання	Імуноферментний аналіз - ІgМ, ІgG до SARS-CoV-2, забір венозної крові.
91-180 день після перенесеного захворювання	Імуноферментний аналіз - ІgМ, ІgG 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_I та СОП_А_КДЛ_БІО_42_II. Метод: Турбідиметричний 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_I та СОП_А_КДЛ_ІФА_18_II. Метод: Хемілюмінесцентний імунохімічний аналіз. Акредитація: Не акредитовано відповідно до вимог 15189:2015, але є сертифікація системи управління якістю на відповідність вимогам 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 імуноаналіз. 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: Жолінська 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-Уїлка. Дані, що відповідали нормальному розподілу, представляли у вигляді вигляді $M \pm SD$, де M — значення середнього, SD – стандартне відхилення. Дані, що за характером розподілу не відповідали нормальному, були представлені у вигляді медіани (серединне значення) та квантилей - Me [25%; 75%]. Для виявленні достовірності різниці для даних із нормальним розподілом використовували t критерій для не пов'язаних груп, а для даних із негаусівським розподілом – U -критерій Манна-Уїтні. Різницю між групами якісних показників досліджували за допомогою таблиць частот та встановлювали наявність достовірності за допомогою критерію χ^2 -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:

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

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

C – величина, обчислена за формулою 2.2:

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

де: K - константа,

β_i - коефіцієнти при кожному факторі,

x_i - значення факторів.

За межу згідно з якою здійснювали поділ на високий чи низький ризику, було прийнято 50,0%. Отримані коефіцієнти моделі аналізували за допомогою критерію χ^2 -квадрат (Chi-square).

Розрахунки проводили із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4.

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 взяло участь 110 (76,92 %) пацієнтів з SARS-CoV-2, середній вік яких становив – 9,20 років [5,13; 14, 00]. Серед обстежених пацієнтів було 46 хлопців (41,8 %) та 64 дівчини (58,2 %). Середній 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, середній вік яких становив 8,00 років [4,98; 13,08], тяжка у – 30 (27,27 %) пацієнтів, середній 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 %), atopічний 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, спостерігали лише в одного, тоді як, середньо-тяжкий перебіг діагностовано у чотирьох дітей з SARS-CoV-2. Бронхіальна астма, залізодефіцитна анемія та atopічний дерматит були фоновими патологіями в однієї дитини з тяжким COVID-19 та у двох зі середньо-тяжким.

Середня тривалість COVID-19 на догоспітальному етапі становила 4,00 дні [3,00; 7,00]. Середня 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 °C до 40,2 °C у 105 пацієнтів (95,5 %), загальна слабкість – 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 7 (6,4 %), біль у м'язах – у чотирьох (3,6 %), сухий кашель – у 55 (50,0 %), вологий кашель – у 5 (4,5 %), відчуття серцебиття, пітливість, аносмія – у 6 (5,5 %), агевзія – у 5 (4,5 %), сонливість – у 4 (3,6 %), втрата свідомості, страх, неспокій, гіперестезія – в 1 (0,9 %), висип спостерігався тільки – у 2 дітей (1,8 %) третьої вікової групи (рис 3.1).

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

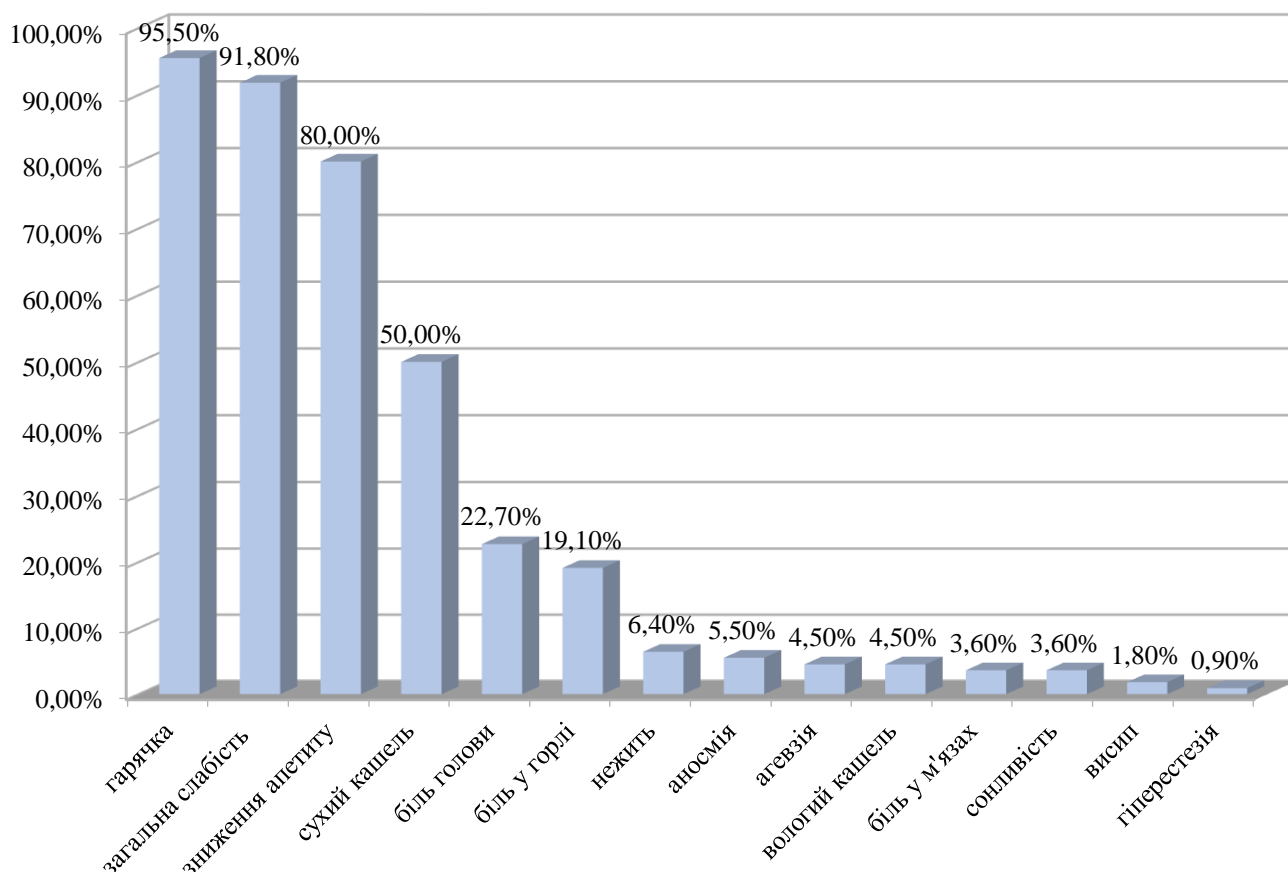


Рисунок 3.1. Узагальнена клінічна картина у пацієнтів з COVID-19

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 2 пацієнтів. Проте у 5 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 5 пацієнтів (4,8 %); не гарячувало 11 пацієнтів (10,5 %). Гарячка поступово знижувалася, сягнувши норми на п'ятий день у 13 пацієнтів (81,3%); субфебрильна – у 2 (12,5 %), фебрильна – в 1 (6,3 %). Серединна тривалість підвищеної температури становила 5 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).

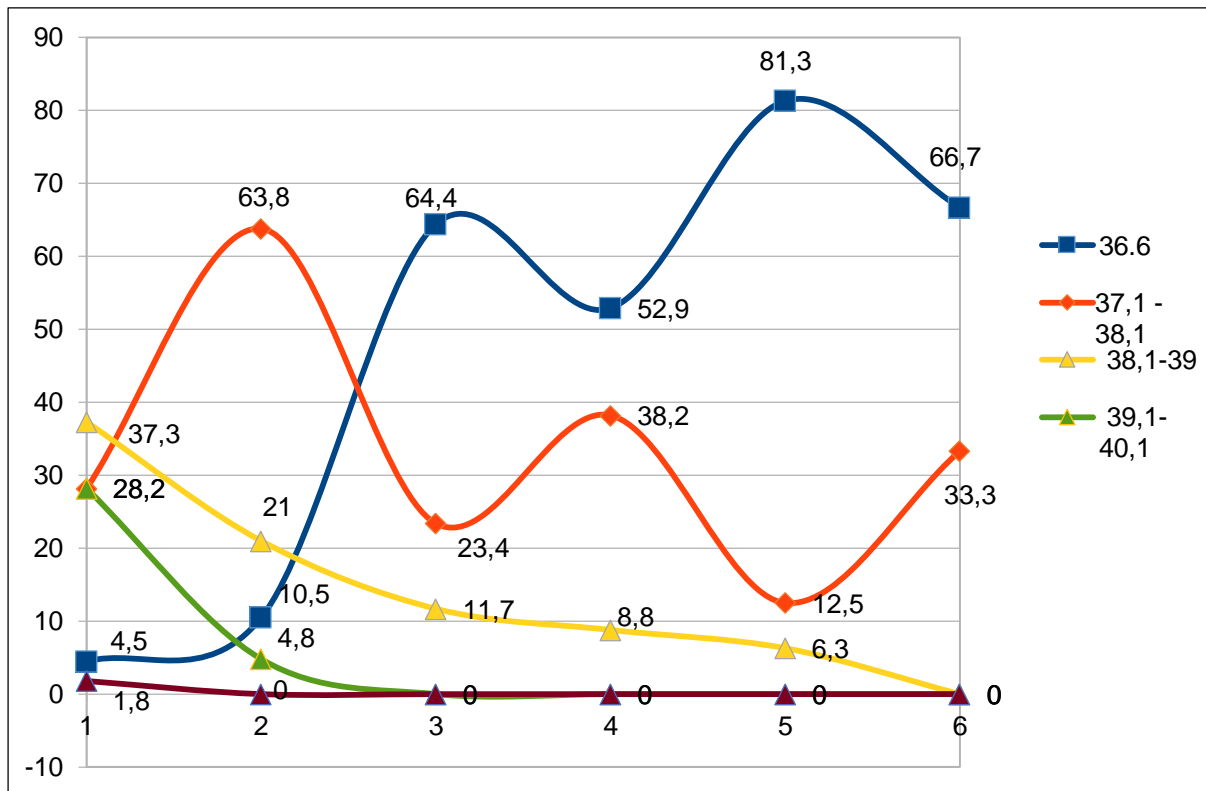


Рисунок 3.2. Динаміка гарячки у дітей з COVID-19

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 2 пацієнтів (1,8 %). Обкладеним білим нальотом язик виявлено у 18 дітей (16,4 %). Також обкладений білим нальотом язик спостерігався у 5 пацієнтів (15,2 %) другої вікової групи та у 9 (18,4 %) – третьої.

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

Висип не був характерною ознакою у пацієнтів з COVID-19. Тільки у 2 дітей (1,8 %) спостерігався плямисто-папульозний та у 2 (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 аускультативної 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 3 (27 %), а крепітація – у 4 пацієнтів (3,6 %).

Задишку змішаного характеру діагностовано у чверті (12 (24,5 %)) пацієнтів третьої вікової групи; у 4 дітей (12,1 %) – другої групи; у 5 (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 9 пацієнтів третьої вікової групи, що становило 18,3 %. У 7 пацієнтів (14,3 %) цієї ж групи при аускультативній 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 1 пацієнта (1,3 %), ($p < 0,05$).

При аускультативній 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 6 (20,0 %) пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 та в 1 (1,3 %) зі середньо-тяжким, ($p < 0,05$). Характерні зміни при проведенні аускультативної 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 SpO_2 при диханні кімнатним повітрям становило $94,90 \pm 4,93$ % (min-69, max-99). У 29 (96,67 %) пацієнтів, які потребували оксигенотерапії, середнє значення SpO_2 становило $86,84 \pm 1,05$ % (min-69 та max-93). При оксигенотерапії середнє значення SpO_2 зросло до $96,83 \pm 2,44$ %.

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)		
	$\geq 1 < 5$ абс. число (%)	$\geq 5 < 10$ абс. число (%)	$\geq 10 < 18$ 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.

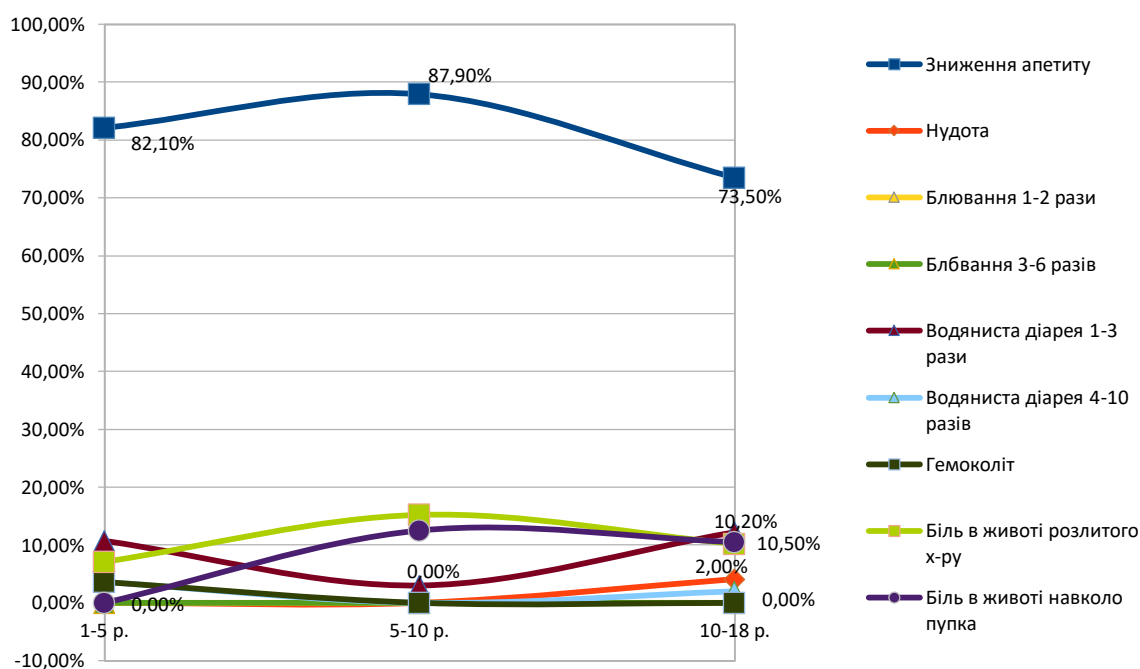


Рисунок 3.3. Симптоми диспепсичного синдрому у пацієнтів з COVID-19 у різних вікових групах

3.2 Динаміка показників загального аналізу крові у пацієнтів досліджуваної групи

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

Значення кількості лейкоцитів коливались від $2,07 \times 10^9/\text{л}$ до $16,96 \times 10^9/\text{л}$ та від $1,84 \times 10^9/\text{л}$ до $18,95 \times 10^9/\text{л}$ при середньо-тяжких та тяжких формах хвороби відповідно. Середнє значення кількості лейкоцитів становило $6,16 \times 10^9/\text{л}$ [4,63; 7,66] та $5,35 \times 10^9/\text{л}$ [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 2 осіб (2,5 %). Водночас в 11 (36,67 %) дітей з тяжким перебігом COVID-19 спостерігалася лейкопенія, у 3 (10,0 %) – лейкоцитоз.

Контроль кількості лейкоцитів проводився на третій день стаціонарного лікування. Середнє значення кількості лейкоцитів у пацієнтів COVID-19 становило $7,04 \times 10^9/\text{л}$ [3,72; 12,30]. При середньо-тяжкій формі середнє значення цього показника становило $3,74 \times 10^9/\text{л}$ [2,51; 7,93]; при тяжкій формі SARS-CoV-2 було майже вдвічі вищим, проте в межах норми, і становило $8,30 \times 10^9/\text{л}$ [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 $6,12 \times 10^9/\text{л}$ [5,44; 8,39], $6,85 \times 10^9/\text{л}$ [3,92; 7,90] та $5,29 \times 10^9/\text{л}$ [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 віковій групі зросло вдвічі, водночас у пацієнтів другої групи цей показник знизився майже удвічі, а у третій цей показник становив $6,21 \times 10^9/\text{л}$ [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 $215,00 \times 10^9/\text{л}$ [162,00; 273,00]; при середньо-тяжкому перебігу – $223,00 \times 10^9/\text{л}$ [174,00; 279,25]; при тяжкому – $185,00 \times 10^9/\text{л}$ [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 $48,0 \times 10^9/\text{л}$.

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 $M \pm SD/Me$ [25%; 75%])

Показник	Вік (роки)	$M \pm SD/Me$ [25%; 75%]	Min	Max	p
Гемоглобін при госпіталізації (г/л)	$\geq 1 < 5$	$118,93 \pm 16,79$	66	150	$p < 0,000^*$
	$\geq 5 < 10$	$122,44 \pm 12,34$	93	145	
	$\geq 10 < 18$	$131,06 \pm 18,17$	41	155	
Гемоглобін через три дні (г/л)	$\geq 1 < 5$	$116,60 \pm 22,47$	90	150	$p > 0,05$
	$\geq 5 < 10$	$123,20 \pm 5,81$	113	127	
	$\geq 10 < 18$	$122,36 \pm 23,69$	52	149	
Лейкоцити при госпіталізації ($\times 10^9/\text{л}$)	$\geq 1 < 5$	6,12 [5,44; 8,39]	3,32	18,95	$p > 0,05$
	$\geq 5 < 10$	6,85 [3,92; 7,90]	2,07	14	
	$\geq 10 < 18$	5,29 [3,90; 7,00]	1,84	16,96	
Лейкоцити через три дні ($\times 10^9/\text{л}$)	$\geq 1 < 5$	13,40 [9,82; 18,60]	6,9	26,2	$p > 0,05$
	$\geq 5 < 10$	3,92 [3,56; 11,20]	3,2	24,7	
	$\geq 10 < 18$	6,21 [3,62; 8,30]	2,09	16	

Продовження таблиці 3.2

Показник	Вік (роки)	M±SD/Me [25%; 75%]	Min	Max	p
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 (×10 ⁹ /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 (×10 ⁹ /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.

Середнє 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 середнє 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-CoV-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. Середнє 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 середнього 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 середнє 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: середнє 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 середнє 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 середнього значення цього показника також наростало і становило: у першій віковій 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 віковій групі (рис. 3.4).

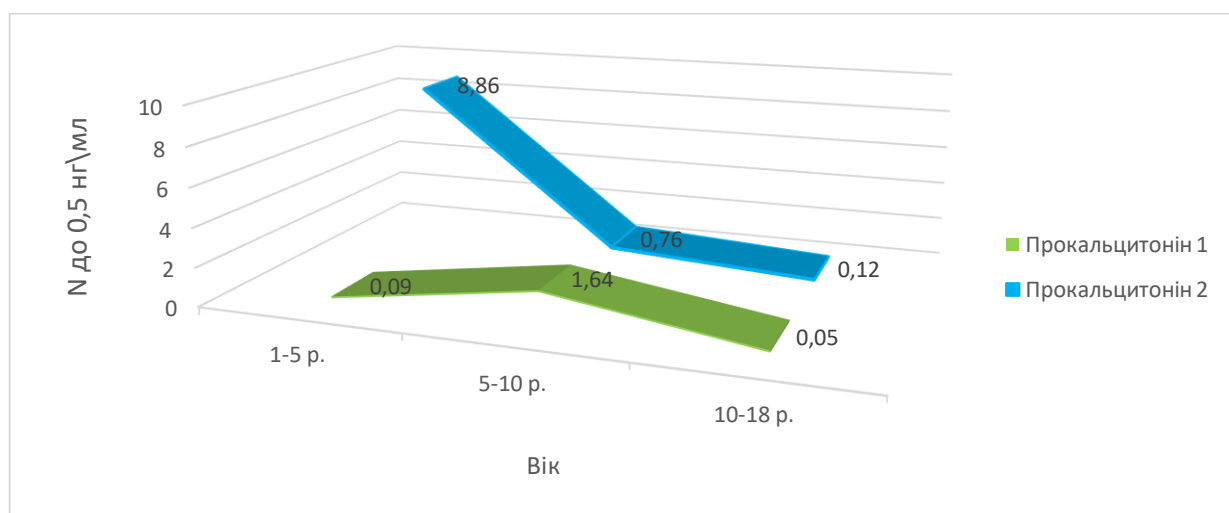


Рисунок 3.4. Динаміка середнього значення рівня прокальцитоніну на момент госпіталізації (1) та на третю добу (2) у дітей з COVID-19 у трьох вікових групах

У дітей з різним перебігом COVID-19 середнє 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 середнє його значення не перевищувало вікову норму (табл. 3.3). Максимальним його значенням – 43 мм/год спостерігалось у пацієнтів другої вікової групи (серед 32 обстежуваних), мінімальне – 2 мм/год. У третій віковій групі дещо нижчим було максимальнє значення – 40 мм/год з мінімальним його показником – 1 мм/год (у 49 обстежених). У першій віковій 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	$\geq 1 < 5$	5,00 [4,00; 7,50]	1	25	$>0,05$
	$\geq 5 < 10$	6,00 [4,00; 8,50]	2	43	
	$\geq 10 < 18$	6,00 [4,00; 10,00]	1	40	
ШОЕ (мм/год) на третій день лікування	$\geq 1 < 5$	9,00 [6,50; 11,50]	4	14	$>0,05$
	$\geq 5 < 10$	5,50 [3,75; 13,75]	3	34	
	$\geq 10 < 18$	10,50 [5,00; 19,50]	2	45	

Дослідження ІЛ-6 проводилося у 53 пацієнтів з COVID-19. Середнє значення становило 1,20 пг/мл [0,50; 7,00] (при середньому значенні 12,17 пг/мл). У пацієнтів з середньо-тяжким перебігом хвороби середнє значення ІЛ-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) середнє значення рівня цього показника становило 0,00 пг/мл [0,00; 1,97]. Нами встановлено, що серединні рівні ІЛ-6 залежали від тяжкості хвороби: при середньо-тяжкому перебігу хвороби ІЛ-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 ІЛ-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 ІЛ-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 ІЛ-2 був негативним.

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

У 15 пацієнтів першої вікової групи середнє значення ІЛ-10 з початком лікування становило $5,67 \pm 12,08$ пг/мл (min-0; max-35) з мінімальним значенням – 0 пг/мл та максимальним – 35 пг/мл. Середнє значення ІЛ-10 у 17 пацієнтів другої вікової групи було нижчим і становило $3,53 \pm 7,91$ пг/мл (min-0; max-22). Найвищим виявилось середнє значення ІЛ-10 у 29 пацієнтів третьої вікової групи – $8,97 \pm 42,87$ пг/мл. У динаміці вдалося (на сьомий день лікування) визначити середнє значення ІЛ-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 ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-2 у пацієнтів при госпіталізації у трьох вікових групах. Дані представлені $M \pm SD$

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

Середнє 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 середнього 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 середнє 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 середнім його значенням – 425,00 нгФЕОд/мл [397,00; 812,50], ($p > 0,05$).

Ми проводили оцінку рівня Д-димеру залежно від віку пацієнта. Встановлено, що на момент поступлення найвище середнє 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], ($p > 0,05$).

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

У пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 середнє 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, середнє 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].

Середнє 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

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

Д-димер при госпіталізації	COVID-19	$\geq 1 < 5$	642,50 [217,75; 1240,75]
		$\geq 5 < 10$	808,50 [173,00; 1437,75]
		$\geq 10 < 18$	575,00 [336,00; 1230,50]
	МЗС, асоційований з SARS-CoV-2	$\geq 1 < 5$	2938,50 [2897,00; 3197,50]
		$\geq 5 < 10$	4280,00 [2016,00; 5723,50]
		$\geq 10 < 18$	4661,00 [3026,50; 5610,50]
Д-димер в динаміці через три дні	COVID-19	$\geq 1 < 5$	1845,00 [1312,50; 4874,00]
		$\geq 5 < 10$	5072,00 [5072,00; 5072,00]
		$\geq 10 < 18$	1000,00 [617,75; 1201,50]
	МЗС, асоційований з SARS-CoV-2	$\geq 1 < 5$	----
		$\geq 5 < 10$	----
		$\geq 10 < 18$	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 $4,22 \pm 1,21$ (min-1,32 max-14,63). У всіх пацієнтів з COVID-19 середнє 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 $4,41 \pm 0,66$ ІІ (min-1,32 max-14,63).

На другому тижні (8-14 дні) середні 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 $4,91 \pm 1,05$ (min-1,93, max-14,63). Позитивне середнє значення рівня IgM до SARS-CoV-2 спостерігалось 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, проведені у термін з 31 по 90 день та після третього місяця вказали негативні результати зі середніми значеннями 0,52 [0,19; 0,76] та 0,05 [0,02; 0,09], відповідно.

Середні 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 середнє значення рівня IgA до SARS-CoV-2 становило 0,24 [0,20; 0,28] (min-0,11, max-0,35).

Середній 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 середні 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.

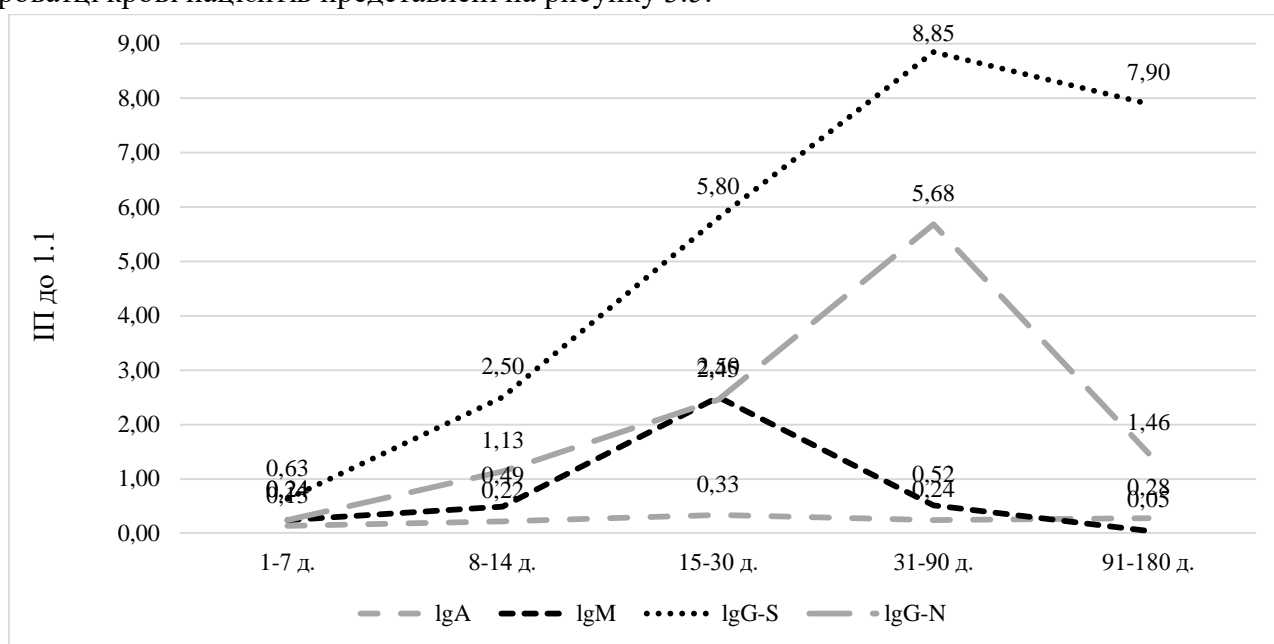


Рисунок 3.5. Середні значення IgM, IgA, IgG-N та IgG-S у різні періоди інфекційного процесу

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 середнє 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 середні 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: середнє значення IgM до SARS-CoV-2 становить 4,42 [2,08; 6,38].

Через 3 місяці після перенесеного COVID-19 середні 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 середні значення цього імуноглобуліну на першому тижні хвороби у пацієнтів як із середньо-тяжким, так і з тяжким перебігом хвороби були нижчі від 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. Середнє 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 середнє його значення в цей період у пацієнтів зі середньо-тяжкою формою захворювання було нижчим від референтних значень ($p < 0,05$) 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 середнє 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 середнє 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 середні 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 середнє 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, середні 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).

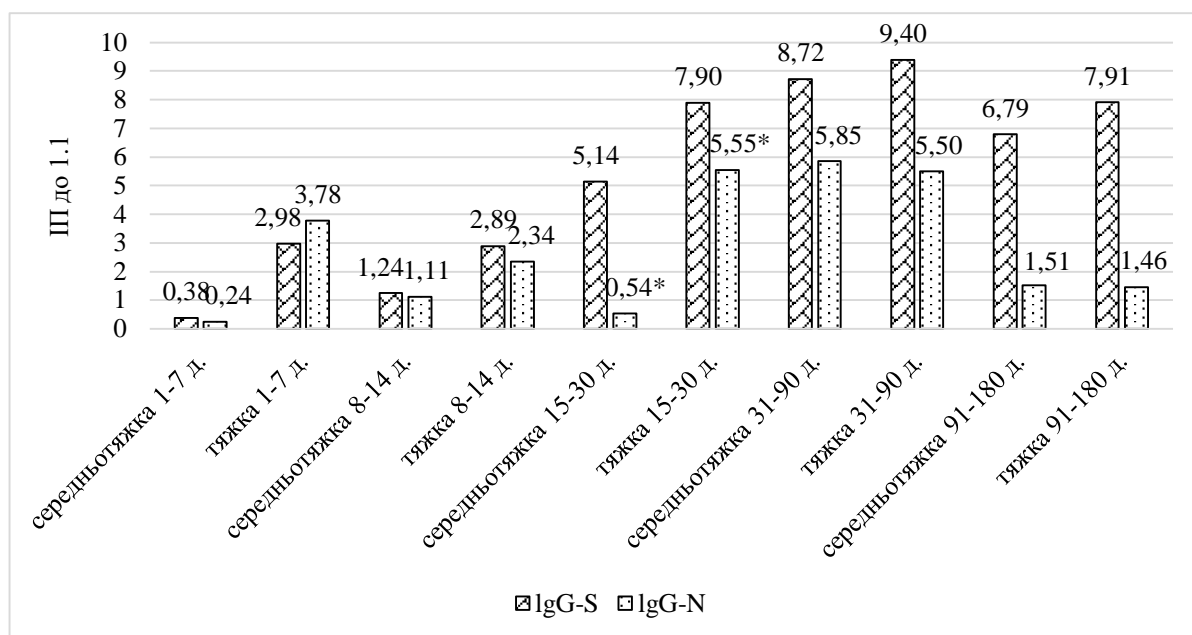


Рисунок 3.6. Серединні значення IgG-S та IgG-N до SARS-CoV-2 у різні періоди інфекційного процесу з урахуванням тяжкості перебігу хвороби

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).

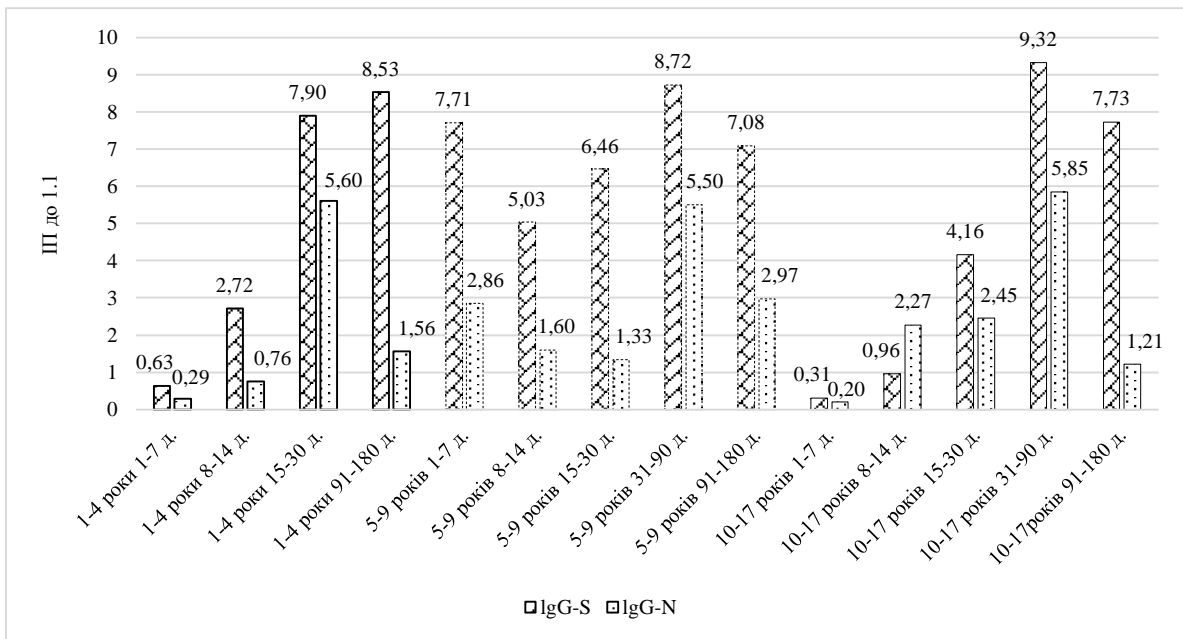


Рисунок 3.7. Серединні значення IgG-S та IgG-N до SARS-CoV-2 у різні періоди інфекційного процесу у дітей трьох вікових груп

3.6. Кореляційні взаємозв'язки показників крові відповідно до 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 ($r = +0,22$; $p < 0,05$).

Ми вивчали 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 настає функціональний обернений кореляційний зв'язок ($r = -1,000$; $p < 0,0001$).

Ми дослідили, 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 ($r = +0,32$; $p < 0,01$).

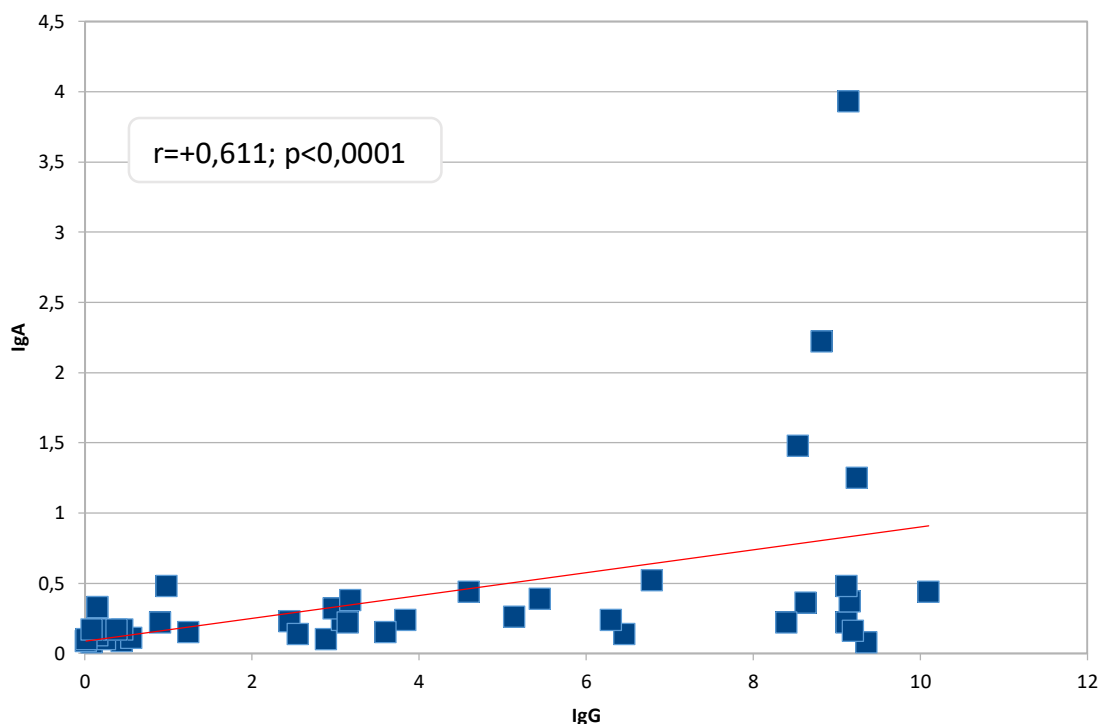


Рисунок 3.8. Кореляційний зв'язок між показниками IgA та IgG до SARS-CoV-2 при госпіталізації у пацієнтів з COVID-19

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 такі 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 ми виявили 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 ІЛ-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

Тяжкість COVID-19	Показники	R
	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, ми виокремили 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 (β_i)
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 ($\times 10^9/\text{л}$)	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 °C; 7 – від 37,1 до 38,0 °C; 8 – від 38,1 до 39,0 °C; 9 – від 39,1 до 40,1 °C; 10 – $>40,1$ °C;

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, було отримано рівняння для визначення С, що є першим статистичним етапом при прогнозуванні вірогідності тяжкого перебігу COVID-19 у госпіталізованих дітей:

$$C = 0,053 * X_1 + 0,087 * X_2 - 0,137 * X_3 - 0,201 * X_4 + 0,858 * X_5 + 0,003 * X_6 + 0,044 * X_7 + 0,011 * X_8 + 17,282$$

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°C (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 цієї дитини є низька вірогідність тяжкого перебігу COVID-19, оскільки отримане значення R є менше 50 %. Подальше спостереження показало, що у цієї дитини спостерігався середньо-тяжкий перебіг хвороби, тобто наш прогноз справдився.

Клінічний приклад №2. Дитина №2.

Відомо, що у неї була діарея (код 1), температура до госпіталізації становила 39,3°C (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 цієї дитини є високий ризик тяжкого перебігу COVID-19, оскільки отримане значення R є більшим 50 %. Подальше спостереження показало, що у цієї 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 превальювали: посилений легеневий малюнок у 24 – 38,1 % (95%ДІ: 26,7-50,5 %); правобічна вогнищеву 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 вогнищеву і двобічну полісегментарну пневмонії діагностовані у рівній кількості пацієнтів – у п'яти осіб – 17,9 % (95%ДІ: 6,7-34,9 %). Двобічна вогнищеву, лівобічна вогнищеву та лівобічна нижньочасточкову 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
Интерстиціальна пневмонія	0,0 (0,0-11,5)	7,4 (1,2-21,8)	14,0 (5,8-26,5)
Правобічна вогнищеву пневмонія	19,0 (6,2-39,4)	22,2 (9,4-40,4)	16,3 (7,3-29,4)
Правобічна нижньочасточкову пневмонія	0,0 (0,0-11,5)	0,0 (0,0-9,0)	0,0 (0,0-5,8)
Лівобічна вогнищеву пневмонія	0,0 (0,0-11,5)	7,4 (1,2-21,8)	9,3 (2,9-20,6)
Лівобічна нижньодолева пневмонія	0,0 (0,0-11,5)	3,7 (0,1-16,1)	7,0 (1,7-17,4)
Двобічна вогнищеву 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 нижньочасточкову 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, 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 (β _i)
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 ($\times 10^9/\text{л}$)	X7	-0,130
6.	Кількість тромбоцитів на момент госпіталізації ($\times 10^9/\text{л}$)	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 °C; 7 – від 37,1 до 38,0 °C; 8 – від 38,1 до 39,0 °C; 9 – від 39,1 до 40,1 °C; 10 – >40,1°C.

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 збільшенні 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 С, що є першим статистичним етапом при прогнозуванні вірогідності SARS-CoV-2 асоційованої пневмонії у госпіталізованих дітей:

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

Розраховане значення С 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 – $4,1 \times 10^9/\text{л}$; тромбоцитів – $197 \times 10^9/\text{л}$, а рівень СРП – 6 мг/л. Підставивши ці дані у формули 2.1 та 2.2 отримуємо:

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

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

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

Клінічний приклад №2, дитина №4.

Вік дитини 16 років. Відомо, що у неї температура на момент госпіталізації становила 40,2 °C (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 – $3,9 \times 10^9/\text{л}$; тромбоцитів – $344 \times 10^9/\text{л}$, а рівень СРП – 12 мг/л. Підставивши ці дані в формули 2.1 та 2.2 отримуємо:

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

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

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 середня тривалість хвороби на догоспітальному етапі становила 4,00 дні [3,00; 7,00]. Провідними симптоми були: підвищена температура тіла (95,5 %), загальна слабкість (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 середніми значеннями кількості лейкоцитів у пацієнтів з різним за тяжкістю перебігу захворюванням. Проте в динаміці виявлено, що середнє значення цього показника було статистично вищим при тяжкому перебігу $8,30 \times 10^9/\text{л}$ [5,33; 14,75] у порівнянні із середньо-тяжким – $3,74 \times 10^9/\text{л}$ [2,51; 7,93] ($p < 0,05$). Найнижчим виявилось середнє значення кількості тромбоцитів $179,00 \times 10^9/\text{л}$ [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 середніх 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 $1,87 \pm 6,37$ пг/мл та $22,64 \pm 60,97$ пг/мл, відповідно ($p < 0,05$). Найвищими виявились 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. Середні 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 середнє 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 середнім значенням IgG-S у пацієнтів з тяжкими формами хвороби у порівнянні з середньо-тяжкими. Середнє 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 становила 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.

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. Середній вік пацієнтів становив 10,40 роки [7,00; 14,00].

МЗС розвинувся у 18 хлопців (54,5 %) та 15 дівчат (45,5 %), середній 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 середнім значенням на 7,00 день [6,00; 8,00] (при середньому значенні 6,79 день) були: фебрильна гарячка, зі середньою тривалістю до госпіталізації 6,00 днів [5,00; 7,00] (при середньому значенні 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°C), проте по найвищому його рівню (38,1°C).

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 гіперпірексії 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 гіперпірексії не було в жодного пацієнта. У п'яти пацієнтів (17,2 %) температура тіла нормалізувалася (рис. 4.1). Середня тривалість підвищеної температури тіла при МЗС становила 10,00 днів [9,00; 11,00] (при середньому значенні 9,73 днів).

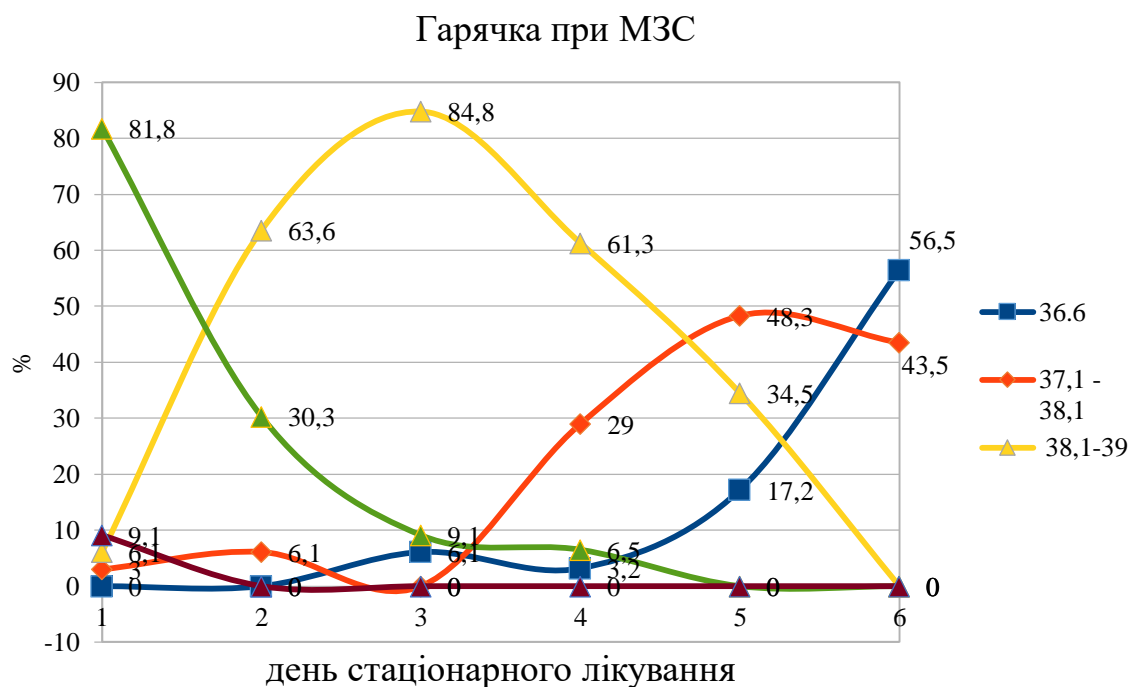


Рисунок 4.1. Динаміка гарячки у дітей з МЗС

Загальна слабкість 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 навколупупкової ділянці (рис. 4.2).

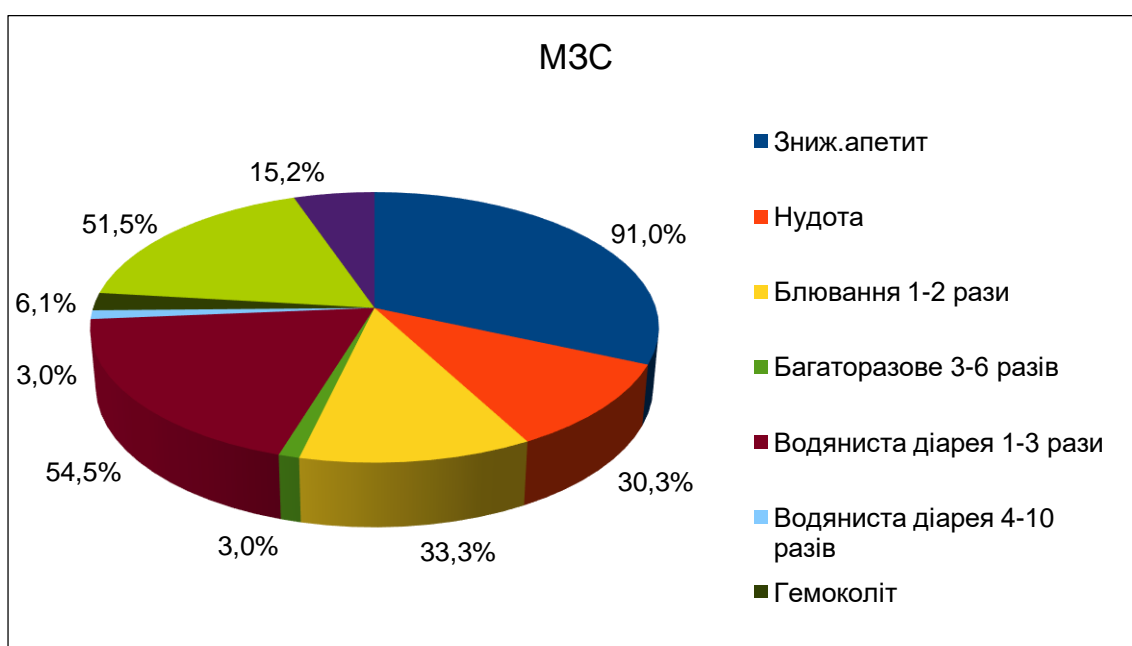


Рисунок 4.2. Структура клінічних ознак з боку ШКТ у дітей з МЗС

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 спостерігалось 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)		
	$\geq 1 < 5$ абс. число (%)	$\geq 5 < 10$ абс. число (%)	$\geq 10 < 18$ абс. число (%)
Зниження апетиту	5 (83,3)	8 (100,0)	17 (89,5)
Нудота	2 (33,3)	1 (12,5)	7 (36,8)
Бльовання 1-2 рази	3 (50,0)	3 (37,5)	5 (26,3)
Бльовання 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 %). Середнє значення частоти дихання становило 26,00 у хвилину [24,00; 28,00] (при середньому значенні 28,97 у хв.). При аускультатії 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. Середнє 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 експіраторною 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).

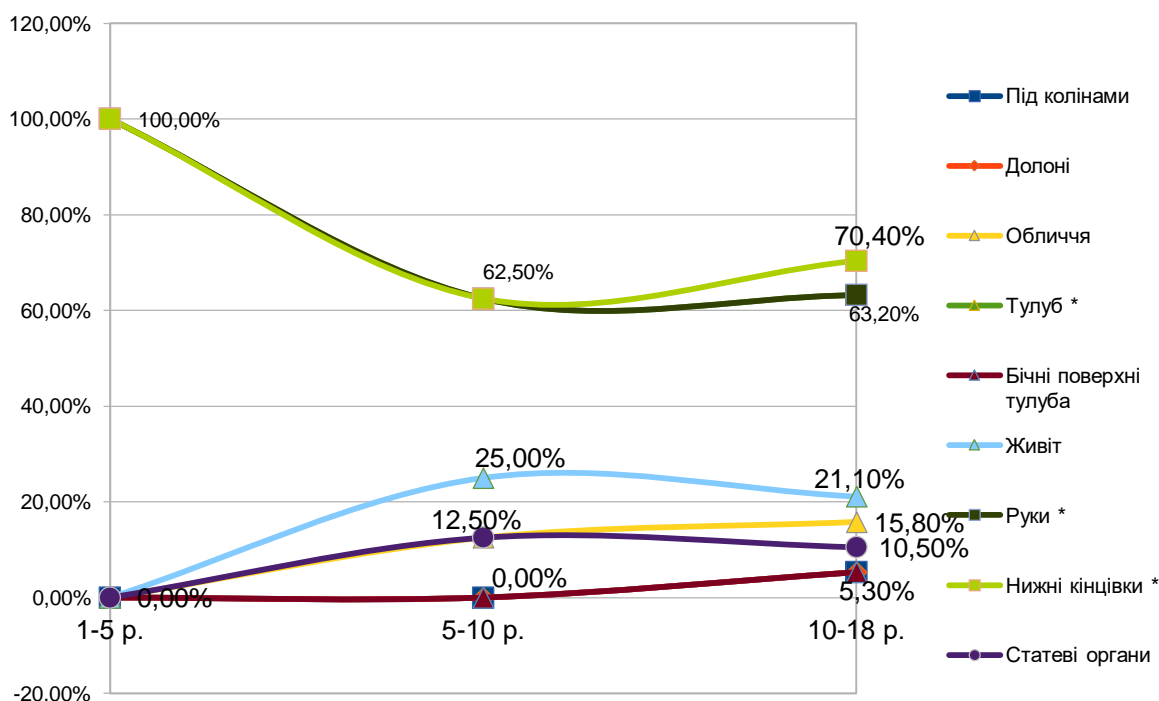


Рисунок 4.3. Локалізація висипу при МЗС залежно від віку

Пояснення. * результати статистично достовірні.

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 перикардії (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 до 10 років спостерігався набряк кистей. Як і в попередній віковій групі набряк не поширювався і був відсутній на стопах. У третій віковій 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. Середнє його значення становило $12,40 \times 10^9/\text{л}$ [9,13; 27,10]. Лейкоцитоз поступово наростав і середнє його значення на третій день стаціонарного лікування становило $22,44 \times 10^9/\text{л}$ [14,63; 32,17]. Нейтрофілоз був вираженим в усіх пацієнтів досліджуваної

групи на момент госпіталізації і середнє його значення становило $82,00 \times 10^9/\text{л}$ [80,00; 87,00] (при середньому значенні $82,13 \times 10^9/\text{л}$). Проте спостерігається тенденція до зростання нейтрофільних гранулоцитів на третій день лікування, середнє значення якого становило 85,50 % [74,50; 92,00] (при середньому значенні 79,80).

При визначенні рівня тромбоцитів на момент поступлення у пацієнтів досліджуваної групи середнє значення виявилось дещо зниженим та становило $148,00 \times 10^9/\text{л}$ [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 середнім значенням показника $18,78 \times 10^9/\text{л}$ [11,37; 25,19] ($p < 0,05$). Однак цей же показник у динаміці на третій день був найвищим у пацієнтів третьої вікової групи з середнім його значенням $23,64 \times 10^9/\text{л}$ [11,79; 39,00] ($p < 0,05$). Нейтрофільні гранулоцити при госпіталізації були найвищими у другій віковій групі з середнім 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, середнє значення якого становило 88,90 % [82,00; 92,00] (при середньому значенні 86,26 %), ($p < 0,05$). Середнє значення показника тромбоцитів, як при госпіталізації так і на третій день лікування було найнижчим у віковій групі від 5 до 10 років і становило $102,00 \times 10^9/\text{л}$ [89,75; 111,50] та $123,00 \times 10^9/\text{л}$ [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 $M \pm SD/Me$ [25%; 75%])

Показник (рівень)	Вік (роки)	$M \pm SD/Me$ [25%; 75%]**	Min	Max	
Гемоглобін при госпіталізації (г/л)	$\geq 1 < 5$	$108,17 \pm 10,01$	94	120	$p < 0,011^*$
	$\geq 5 < 10$	$106,88 \pm 8,46$	91	118	
	$\geq 10 < 18$	$125,05 \pm 23,16$	80	189	
Гемоглобін через три дні (г/л)	$\geq 1 < 5$	$105,17 \pm 11,29$	88	116	$p > 0,05$
	$\geq 5 < 10$	$101,50 \pm 8,40$	88	111	
	$\geq 10 < 18$	$114,22 \pm 20,47$	78	163	
Лейкоцити при госпіталізації ($10^9/\text{л}$)	$\geq 1 < 5$	18,78 [11,37; 25,19]	9,13	29,67	$p > 0,05$
	$\geq 5 < 10$	11,99 [11,60; 16,55]	7,2	35	
	$\geq 10 < 18$	12,40 [8,45; 27,09]	5,35	45	
Лейкоцити через три дні ($10^9/\text{л}$)	$\geq 1 < 5$	18,22 [11,65; 21,60]	9,79	31,96	$p > 0,05$
	$\geq 5 < 10$	$22,70 \pm 5,91$	14,71	32,8	
	$\geq 10 < 18$	23,64 [11,79; 39,00]	8,43	67,2	
Нейтрофільні гранулоцити при госпіталізації (%)	$\geq 1 < 5$	$71,17 \pm 13,39$	45	82	$p < 0,006^*$
	$\geq 5 < 10$	$87,20 \pm 5,87$	79,6	95	
	$\geq 10 < 18$	$83,46 \pm 5,40$	72	98	
Нейтрофільні гранулоцити через три дні (%)	$\geq 1 < 5$	$52,33 \pm 12,77$	37	73	$p < 0,001^*$
	$\geq 5 < 10$	$85,88 \pm 7,88$	75	98	
	$\geq 10 < 18$	$86,26 \pm 9,16$	63	97	
Лімфоцити при госпіталізації (%)	$\geq 1 < 5$	17,50 [16,25; 18,00]	15	50	$p < 0,004^*$
	$\geq 5 < 10$	9,00 [5,28; 12,50]	4	15,2	
	$\geq 10 < 18$	12,00 [8,00; 14,00]	1,1	32,7	

Продовження таблиці 4.2

Показник (рівень)	Вік (роки)	M±SD/Me [25%; 75%]**	Min	Max	
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

Привертають увагу біохімічні маркери запалення: СПР, ШОЕ, прокальцитонін та ІЛ-6, серединні значення яких виявляються високими як на момент госпіталізації, так і на третій день стаціонарного лікування. Деякі з них надалі 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 нарів до 28,00 мм/год [9,50; 39,25]. Динаміка наростання серединного значення показника СРП з моменту госпіталізації та кожні 3 дні мала такий вигляді 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 ІЛ-6 становило 12,65 пг/мл при госпіталізації [9,45; 18,88], надалі цей показник був від’ємний (рис.4.4).

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

МЗС

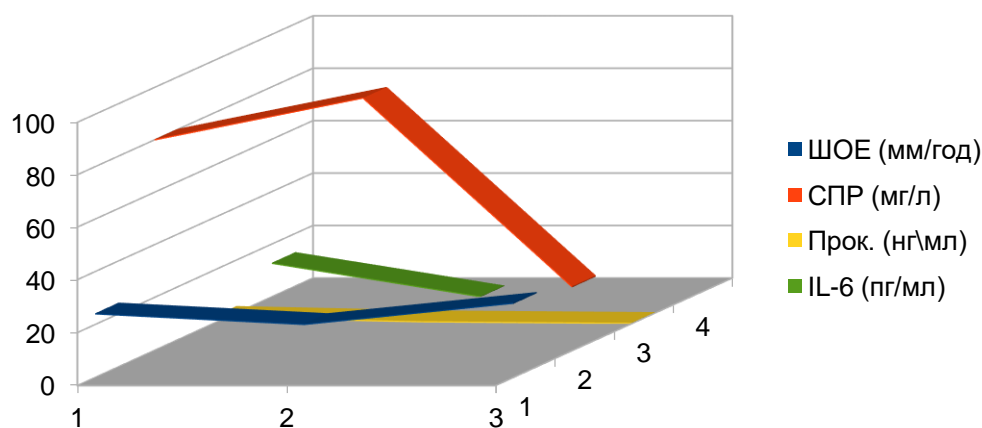


Рисунок 4.4. Динаміка серединного значення показників запальних маркерів у хворих з МЗС

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 середнє 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 середнім 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 середнє 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) середнє значення показника альбуміну знизилось 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: середнє 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 отримано такі результати: середнє значення цього показника у першій віковій 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 виявилася найнижчою із середнім значенням 39,00 г/л [33,70; 43,00] (при середньому значенні 39,32 г/л). Водночас середнє 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 54,75 г/л). Тоді як середнє 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 середнє 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, середнє 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 середнє його значення становило – 1060,00 нгФЕОд/мл [724,50; 3462,50].

Найвище середнє 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. Середнє значення феритину на момент поступлення становило 412,00 нг/мл [238,50; 702,50].

Нами вивчався рівень феритину у різних вікових групах, середнє значення якого діагностовано у пацієнтів третьої вікової групи і становило 473,00 нг/мл [345,00; 725,00]. Середнє 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 віковій групі – 233,00 нг/мл [207,75; 371,50]. При повторному визначенні феритину виявлено наростання його середнього значення у третій віковій 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 середнє 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 виявилось в нормі. Функція коагуляції у пацієнтів з МЗС не була порушеною. ПЧ не залежав від віку пацієнтів і був в межах вікової норми. Проте середнє значення ПІ виявилось 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 середнє 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 середнє значення показника АЧТЧ при госпіталізації становило 30,20 с [25,45; 31,75] (при середньому значенні 29,71 с).

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	
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	

Продовження таблиці 4.3

Показник	МЗС	M±SD/Me [25%; 75%]**	Min	Max	p
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 I у сироватці пацієнтів з МЗС середнє його значення було дещо 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 середнє значення тропоніну I 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. У 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, середнє значення якого становило 8,87 [6,80; 9,68], середнє 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 такі зміни: наростання рівня IgG-S та зниження IgG-N до SARS-CoV-2 з відповідними показниками середнього 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. Середнє значення його було найвищим у другій віковій 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 середнє його значення не надто відрізнявся від попереднього – 9,19 [7,37; 9,28].

При дослідженні IgM та IgA до SARS-CoV-2 виявлено, що середнє значення IgM було найнижчим і становило 0,28 [0,15; 1,33]. Незначно відрізнялось середнє 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 ІЛ-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 ІЛ-6 1 та АЛТ 1 ($r = +0,54$; $p = 0,0276$), а також між ІЛ-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 (ІЛ-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.

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями: ІЛ-6 1 та АЛТ 1 ($r = +0,54$; $p = 0,0276$), ІЛ-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
ІЛ-6 1	Феритин 1	0,62	0,0092*
ІЛ-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
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 виявилось 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 вогнищеву 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 вогнищеву 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 вогнищеву 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)

Рентгенологічні ознаки	Вік (роки) / (% ДІ)		
	≥1 <5 % (95% ДІ)	≥5 <10 % (95% ДІ)	≥10 <18 % (95% ДІ)
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, ми виокремили 7 факторів, 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 (β _i)
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 (×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 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:

$$C = 0,0008 * X_1 + 0,0001 * X_2 + 0,0011 * X_3 - 0,0145 * X_4 + 0,0061 * X_5 + + 0,3391 * X_6 - 0,2411 * X_7 - 22,4705$$

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 цієї 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 цієї дитини в подальшому підтверджено ураження коронарних судин, тобто наш прогноз справдився.

Згідно з проведеними розрахунками, встановлено, що у цієї дитини існує значний ризик ураження коронарних судин, оскільки отримане значення R перевищує 50%. Спостереження, яке проводилося надалі, 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-енергетична недостатність (3,03 %). Середня тривалість хвороби на догоспітальному етапі – $6,79 \pm 2,15$ (min-2; max-12 дні). Причинами госпіталізації були: підвищена температура 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. Задишку діагностовано в 11 пацієнтів: експіраторну – 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. Середнє 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. Середнє 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. ІЛ-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 $23,64 \times 10^9/\text{л}$ [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, середнє 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 прокальцитоніном 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.

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

4. Дослідження вказує, що середнє значення альбуміну на третю добу лікування в усіх дітей з МЗС знизлося 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 середнє 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 середнє 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 $63,9\% \pm 1,2$ (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 від 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.

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

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 аерозолі²⁴⁹.

Для інфікування клітин вірус використовує рецептори ACE2 [50], нейтропілін-1 (NRP1)²⁵⁰ та TMPRSS2 — мембрано-зв'язуючу серинову протеазу²⁵¹. Wrapp D et al встановили, що протеїн S є головним чинником у процесі інфікування вірусом клітин людини²⁵².

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 цитокінів²⁵³ та недостатність легеневого сурфактанту є найбільш важливими ланками у розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), пневмонії^{254,255}. 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-19²⁵⁶.

²⁴⁹ 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.

²⁵⁰ 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.

²⁵¹ 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.

²⁵² 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.

²⁵³ 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.

²⁵⁴ 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.

²⁵⁵ 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.

²⁵⁶ 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.

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 тяжкості²⁵⁷.

Відомо, що вірус уражає всі вікові групи^{258,259}. Клінічний спектр дитячого COVID-19 дуже широкий: від безсимптомного²⁶⁰ до критично важкого захворювання²⁶¹. 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 %, відповідно²⁶². 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 ПЛР²⁶³ та IgA, IgM та IgG до SARS-CoV-2 методом ІФА^{264,265,266}.

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)²⁶⁷. 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 тропоніну²⁶⁸. В наукових дослідженнях зазначено, що показники феритину, Д-димеру, фібриногену та коагулограми є маркерами тяжкості^{269,270}.

Проведений аналіз специфічних антитіл різних класів дає розуміння тяжкості, тривалості інфекційності та постінфекційного процесів²⁷¹.

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

²⁵⁷ 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.

²⁵⁸ 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.

²⁵⁹ 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.

²⁶⁰ 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.

²⁶¹ 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.

²⁶² 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.

²⁶³ 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.

²⁶⁴ IgM/IgG and antibody kinetics," *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 58, no. 7, pp. 1081–1088, 2020, doi: 10.1515/cclm-2020-0443.

²⁶⁵ 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.

²⁶⁶ J. S. M. Peiris, "Coronaviruses," in *Medical Microbiology*, Elsevier, 2012, pp. 587–593.

²⁶⁷ 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.

²⁶⁸ 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.

²⁶⁹ 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.

²⁷⁰ 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.

²⁷¹ 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.

У дослідження взяли участь 143 дитини віком від 1 до 18 років, серед яких 110 дітей (76,92 %) становили пацієнти з COVID-19, середній вік пацієнтів – 9,20 роки [5,13; 14,00] та 33 (23,07 %) – особи з МЗС, середній 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 %), середній вік яких становив 8,00 років [4,98; 13,08]; тяжка форма – у 30 пацієнтів (27,27 %), середній 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-2²⁷².

У групі спостереження виявлено такі коморбідні стани: ожиріння у 5,45 % дітей, цукровий діабет першого типу виявлено у 4,55 %, бронхіальна астма, залізодефіцитна анемія та atopічний дерматит – у 2,73 %. 16,67 % пацієнтів віком старше 13 років, які хворіли на тяжку форму COVID-19 мали ожиріння. Водночас цукровий діабет був фоною 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 [200].

Середня 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 слабкість (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 неможливим²⁷³.

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.

²⁷² 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.

²⁷³ 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.

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 %), ($p < 0,05$)²⁷⁴.

При перевірці насиченості тканин киснем усім пацієнтам з COVID-19 виявлено, що середнє значення SpO₂ при диханні кімнатним повітрям становило $94,90 \pm 4,93$ % (min-69, max-99). У 29 пацієнтів, які потребували оксигенотерапії, середнє значення SpO₂ становило $86,84 \pm 1,05$ % (min-69 та max-93). При оксигенотерапії середнє значення SpO₂ зросло до $96,83 \pm 2,44$ % (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^{275,276}.

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 групах²⁷⁷.

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 середні 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 ($p > 0,05$)²⁷⁸.

Під час аналізу виявлено статистично значущі відмінності у значеннях нейтрофільних гранулоцитів у різних вікових групах пацієнтів. Зокрема, у пацієнтів віком до 5 років середнє значення нейтрофільних гранулоцитів становило 47,00% [39,50; 63,20]; у дітей віком $\geq 5 < 10$ років середнє значення нейтрофільних гранулоцитів було $57,32 \pm 14,09$ %; у пацієнтів віком $\geq 10 < 18$ років – $65,20 \pm 15,52$ %, ($p < 0,05$). Середні/середні показники лімфоцитів у пацієнтів різних

²⁷⁴ 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.

²⁷⁵ 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.

²⁷⁶ 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.

²⁷⁷ 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.

²⁷⁸ 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.

вікових групах теж були статистично достовірними: першої вікової групи – $47,04 \pm 19,52\%$; 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 середнє 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] ($p < 0,05$). Середнє значення СРП у дітей різних вікових груп на момент госпіталізації було в межах норми, проте максимальний показник 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-19²⁷⁹.

Прокальцитонін є одним із ключових лабораторних маркерів запалення. Середнє 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 середнє 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: середнє 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 ІЛ-6, ІЛ-10, Д-димером²⁸⁰ та виявлені значні підвищення рівнів показників СРП, феритину і прокальцитонін у важких і критичних випадках²⁸¹.

Дослідження ІЛ-6 проводилося у 53 пацієнтів з COVID-19. Середнє значення становило $1,20$ пг/мл [0,50; 7,00] (при середньому значенні $12,17$ пг/мл). У пацієнтів з середньо-тяжким перебігом хвороби середнє значення ІЛ-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 середнє значення ІЛ-6 при різному за тяжкістю перебігу хвороби в динаміці теж різнилися: при середньо-тяжкому – ІЛ-6 був нижче референтних значень, тоді як при тяжкому COVID-19 становив $3,95$ пг/мл [1,97; 5,92].

²⁷⁹ 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.

²⁸⁰ 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.

²⁸¹ 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/jfmprc.jfmprc_145_21.

У вікових групах серединні значення рівня ІЛ-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, ІЛ-2 як при первинному, так і при повторному дослідженні, був негативним. Отримані нами результати співпадають з науковими дослідженнями проведеними у Китаї²⁸².

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

У 15 пацієнтів першої вікової групи середнє значення ІЛ-10 з початком лікування становило $5,67 \pm 12,08$ пг/мл з мінімальним значенням – 0 пг/мл та максимальним – 35 пг/мл. Середнє значення ІЛ-10 у 17 пацієнтів другої вікової групи було нижчим і становило $3,53 \pm 7,91$ пг/мл (min-0; max-22). Найвищим виявилось середнє значення ІЛ-10 у 29 пацієнтів третьої вікової групи – $8,97 \pm 42,87$ пг/мл. Науковці відмітили значний зв'язок між важкістю хвороби і ІЛ-6 та ІЛ-10. Проте, порівнявши ці показники у пацієнтів з середньо-тяжкими та тяжкими/критичними формами, значних різниць не було помічено²⁸³.

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 середнє 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 середнього 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 середнє 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-19²⁸⁴.

Аналізуючи рівень Д-димеру залежно від віку пацієнта, нами встановлено, що на момент поступлення до лікарні, найвище його середнє 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, середнє його значення становило 63,30 нг/мл [37,15; 207,50]. У динаміці цей показник нарів до 203,00 нг/мл [74,20; 390,00]. У пацієнтів з тяжкою формою COVID-19 середнє 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

²⁸² 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.

²⁸³ 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.

²⁸⁴ 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.

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 ускладнень²⁸⁵.

Встановлено значущий прямий позитивний зв'язок між тяжкістю та тромбінним 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^{286,287}.

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 середні значення цих показників були нижчі від 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 завершення 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 таку 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 спостерігалось 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 хвороби²⁸⁸. Подібні результати отримали дослідник з Італії та Німеччини, виявивши, що анти-SARS-CoV-2 IgG-N були низькими протягом 7 днів після

²⁸⁵ 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.

²⁸⁶ 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.

²⁸⁷ 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.

²⁸⁸ 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/ccclm-2020-0443.

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 день²⁸⁹.

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 дітей²⁹⁰. Вироблення специфічних для SARS-CoV-2 IgM є тимчасовим і призводить до зміни ізотипу на IgA та IgG²⁹¹.

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 нарів до 6,35. У ранній специфічній гуморальній відповіді SARS-CoV-2 домінує поява IgA, які значною мірою сприяють нейтралізації вірусу²⁹². IgA у сироватці крові може швидко з'являтися, досягаючи піку на третьому тижні захворювання²⁹³ та знижуватися на 28 день²⁹⁴.

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 ГРДС²⁹⁵. 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.

²⁸⁹ 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.

²⁹⁰ 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.

²⁹¹ 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.

²⁹² 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.

²⁹³ 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.

²⁹⁴ 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.

²⁹⁵ 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.

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 дорослих²⁹⁶. Імунна відповідь у дітей зберігається протягом 12 місяців, але динамічно змінюється, посилюючи нейтралізацію вірусу та впливає на тривалість імунної пам'яті²⁹⁷.

У доступній літературі описано позитивні результати IgG до трьох місяців постінфекційного процесу²⁹⁸. 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^{299,300}.

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 складала 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^{301,302}.

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.

²⁹⁶ 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.

²⁹⁷ 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.

²⁹⁸ 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.

²⁹⁹ 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.

³⁰⁰ 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.

³⁰¹ 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.

³⁰² 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.

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.

$$C = 0,053 * X_1 + 0,087 * X_2 - 0,137 * X_3 - 0,201 * X_4 + 0,858 * X_5 + \\ + 0,003 * X_6 + 0,044 * X_7 + 0,011 * X_8 + 17,282$$

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.

$$C = 0,070 * X_1 + 0,021 * X_2 + 1,273 * X_3 + 2,286 * X_4 + 1,368 * X_5 + \\ + 0,286 * X_6 - 0,130 * X_7 - 0,0027 * X_8 + 0,018 * X_9 - 1,426$$

Науковцями з Китаю для передбачення тяжкого перебігу COVID-19 було вибрано комбінацію таких факторів, як вік, СРП, Д-димер, ІЛ-6 та ІЛ-10. Однак модель логістичної регресії не виявила достатньої ефективності³⁰³.

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)³⁰⁴. У дітей Львівської області відповідь МЗС відбулася до 48-го дня після перенесеного SARS-CoV-2³⁰⁵.

Більшість госпіталізованих пацієнтів з МЗС не мали фонових захворювань. У двох дітей виявлено ожиріння (6,06 %), в однієї – білково-невротична недостатність (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 кордоном³⁰⁶.

Узагальнюючи результати досліджень, визначено, що середня тривалість хвороби на догоспітальному етапі становила $6,79 \pm 2,15$ 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°C – 40,1°C) виявлена у 81,8 % випадків; гіперпірексія (> 40,1°C) – у 9,1 % пацієнтів; фебрильна температура (38,1°C – 39,0°C) – у 6,1 % дітей. Середня тривалість гарячки при МЗС склала 6,00 днів [5,00-7,00] (при середньому значенні 5,88 днів).

³⁰³ 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.

³⁰⁴ 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.

³⁰⁵ V. R. M. I.Y. Avramenko, N.S. Kosmylina, 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.

³⁰⁶ 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.

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 вона мала експіраторний характер, а у 9 – змішаний. Задишка змішаного характеру превалювала, особливо у пацієнтів третьої вікової групи. При проведенні аускультатії 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 вікової груп (≥ 10 р. < 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 позитивним³⁰⁷.

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 судин³⁰⁸.

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 середнім його значенням $12,40 \times 10^9/\text{л}$ [9,13; 27,10]. На третій день стаціонарного лікування лейкоцитоз нарів і середнє його значення становило $22,44 \times 10^9/\text{л}$ [14,63; 32,17].

В усіх пацієнтів досліджуваної групи на момент госпіталізації був вираженим нейтрофілоз і середнє його значення становило $82,00 \times 10^9/\text{л}$ [80,00; 87,00] із тенденцією до зростання на третій день лікування, середнє значення якого становило 85,50 % [74,50; 92,00].

При визначенні кількості тромбоцитів у пацієнтів досліджуваної групи на момент поступлення середнє його значення було зниженим і становило $148,00 \times 10^9/\text{л}$ [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 середнім значенням $18,78 \times 10^9/\text{л}$ [11,37; 25,19] ($p < 0,05$). Однак цей показник у динаміці на третій день був найвищим у пацієнтів третьої вікової групи, з середнім його значенням $23,64 \times 10^9/\text{л}$ [11,79; 39,00] ($p < 0,05$). Нейтрофільні гранулоцити при госпіталізації були найвищими у другій віковій групі з середнім значенням 87,50 % [81,75; 92,25], ($p < 0,05$). У динаміці цей показник був незначно вищим у третій віковій групі пацієнтів, середнє значення якого становило 88,90 % [82,00; 92,00], ($p < 0,05$). Середнє значення показника тромбоцитів як при госпіталізації, так і на третій день лікування було найнижчим у другій віковій групі і становило $102,00 \times 10^9/\text{л}$

³⁰⁷ 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.

³⁰⁸ 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.

[89,75; 111,50] та $123,00 \times 10^9/\text{л}$ [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 рівні тромбоцитів, вважаються сприятливими у патофізіології розвитку МЗС^{309,310}.

Слід зазначити, 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 МЗС³¹¹.

Вдалося з'ясувати, що серединне значення рівня ІЛ-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 ІЛ-6 та феритином ($r = +0,62$; $p < 0,05$)³¹². При вивченні ІЛ-10 у сироватці крові 17 пацієнтів середній рівень цього показника становив 25,88 пг/мл \pm 63,50. У 34 обстежуваних пацієнтів із МЗС показник ІЛ-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-2³¹³.

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 спостерігалось 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 знизилось 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 віковій 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

³⁰⁹ 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.

³¹⁰ 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.

³¹¹ 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.

³¹² 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.

³¹³ 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.

віком від 1 до 5 років виявилися найнижчими. За даними науковців, після завершення лікування відбувається відновлення синтезу білка та його фракцій³¹⁴.

Аналізуючи рівень Д-димеру, як одного з показників гемостазу, середнє 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 прокальцитоніну 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 поступленні³¹⁵.

Слід зазначити, що середнє 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 середнє значення цього показника було вищим і становило 473,00 нг/мл.

При дослідженні ПІ виявлено, що у пацієнтів з МЗС цей показник при госпіталізації був в межах норми і середнє 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, середнє значення якого виявилось 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 I у пацієнтів з COVID-19 та МЗС виявлено, що середнє 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 хвороби³¹⁶.

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, середнє значення якого становило 8,87 [6,80; 9,68], в той час як середнє 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 середніми 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 середнє значення спостерігалось у другій віковій групі – 9,15 [8,91; 10,42].

³¹⁴ 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.

³¹⁵ 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.

³¹⁶ 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.

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 ³¹⁷. Результати нашого дослідження є співзвучними з вищезгаданими.

Дослідження IgM 1 та IgA 1 до SARS-CoV-2 показало, що середнє значення IgM 1 було найнижчим – 0,28 [0,15; 1,33] і виявлено незначну відмінність середнього 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 % \pm 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, протромбінний 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.

³¹⁷ 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.

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 преувальовали 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 виявилось найнижче середнє значення кількості тромбоцитів ($p < 0,05$).

Найвищий середнє показник лейкоцитів – $23,64 \times 10^9/\text{л}$ 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 середнє значення рівнів прокальцитоніну, СРП, IL-6 та IL-10 були значно вищими ($p < 0,05$). Середнє значення рівня прокальцитоніну при госпіталізації корелювало з тяжкістю хвороби ($r = +0,51$; $p < 0,05$). У дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 середнє 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 середнє 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 середнє 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 середнє 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. Середнє значення IgG-S було найвищим до трьох місяців постінфекційного періоду ($p < 0,05$).

Серед усіх пацієнтів з МЗС середнє 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 $86,84 \% \pm 1,05$. 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

$$C = 0,0008 * X1 + 0,0001 * X2 + 0,0011 * X3 - 0,0145 * X4 + 0,0061 * X5 + \\ + 0,3391 * X6 - 0,2411 * X7 - 22,470$$