

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

РОМАНЧУК ЛЕСЯ ІВАНІВНА

УДК: 616.98:578.834]-036.1-053.2:575.28:612.017

ДИСЕРТАЦІЯ

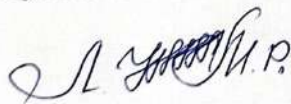
**КЛІНІЧНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ
ПЕРЕБІГУ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ COVID-19 У ДІТЕЙ
ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ**

22 - Охорона здоров'я

228 – Педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Л.І. Романчук

**Науковий керівник – Колоскова Олена Костянтинівна, доктор медичних наук,
професор.**

Чернівці - 2025

АНОТАЦІЯ

Романчук Л.І. Клінічно-епідеміологічний аналіз та прогнозування перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей Чернівецької області. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я, за спеціальністю 228 – Педіатрія. – Буковинський державний медичний університет. Чернівці, 2025.

Дисертаційне дослідження присвячене аналізу клінічних, епідеміологічних та параклінічних особливостей перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей Чернівецької області. У роботі розглянуто особливості діагностики, прогнозування ризиків тяжкого перебігу захворювання, можливі ускладнення у дитячій популяції. Дослідження проводилось під час пандемії 2020-2023 рр. на базі інфекційних стаціонарів обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецька обласна клінічна лікарня». Для досягнення мети роботи і виконання поставлених завдань проведено комплексне обстеження 212 дітей. І групу сформували 124 дитини, у яких методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскриптазою верифіковано наявність вірусу SARS-CoV2. ІІ групу утворили 88 дітей, у яких діагноз COVID-19 було знято за допомогою лабораторних тестів.

Епідеміологія коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей Чернівецької області мала хвилеподібний перебіг захворювання з реєстраціями піків у весняно-осінній період. За період пандемії на території Буковини реєстрували віруси Wuchan, Alpha, Beta, Delta, Omicron. Рівень захворюваності на початку пандемії у 2020 р. становив 5,8 % від дорослого населення, у 2021 - 9,1 %, у 2022 році - 9,8 %. Така статистика пояснюється великими міграційними процесами у зв'язку з повномасштабним вторгненням росії в Україну. Перше півріччя 2023 року за кількісного аналізу підтверджених педіатричних випадків з COVID-19 зростає до 14 %. І якщо на початку глобальної епідемії частіше хворіли підлітки (52,2 %), то під кінець пандемії кількість дітей, віком від 0 до 6 років, зростає у 1,5 рази. Аналізуючи дані щодо джерела інфікування COVID-19 у 54,5 % випадків

зараження відбулося через родинні контакти, у 12,2 % - через соціальні зв'язки, а у 32,5 % випадків не вдалось встановити донора інфекції.

У клінічних групах порівняння, враховуючи анамнестичні дані, виявлено, що діти з частими рекурентними захворюваннями мали підвищені ризики інфікування вірусом SARS-CoV2 (AR:41,0 %, OR:6,39, RR:2,79) та діти віком 12-18 років (AR:60,0 %, OR:30,94, RR:2,1).

За клінічною симптоматикою на догоспітальному етапі дітей I групи найчастіше турбувала лихоманка (AR:31,0 %, OR:4,1, RR:2,5), загальна слабкість (AR:52,0 %, OR:31,6, RR:14,66), головний біль (AR:46,0 %, OR:7,4, RR:1,9), міалгії (AR:65,0 %, OR:26,5, RR:3,6), закладеність носа (AR:31,0 %, OR:3,6, RR:1,9), інтоксикаційний синдром (AR:29,0 %, OR:3,3, RR:1,9). Аносмія та агевзія - специфічні ознаки COVID-19 реєструвались виключно у пацієнтів I групи, особливо у дітей підліткового віку. На госпітальному етапі, симптоми пацієнтів залишалися тими самими, проте тривалість клінічної симптоматики викликала особливий інтерес. Так, у роботі показано, що тривалість загальної слабкості ≥ 3 днів (AR:25,0 %, OR:2,8, RR:1,7), загального інтоксикаційного синдрому > 4 доби (AR:51,0 %, OR:24,0, RR:2,2) підвищує шанси інфікування вірусом SARS-CoV2. Кашель, що триває 3 доби і довше майже удвічі частіше зустрічалась у пацієнтів I клінічної групи, порівняно з II групою (26,8 % проти 14,0 %, $p < 0,05$). Наявність середньоважкого перебігу фарингіту підвищувала ймовірність COVID-19, складаючи AR:44,0 %, OR:8,4, RR:2,1), міалгій та арталгій – AR:65,0, OR:26,5, RR:3,6 та AR:57,0 %, OR:29,0, RR:2,5 відповідно.

За результатами дослідження встановлено, що діти I групи частіше потребували умов інтенсивної терапії (32,3 % проти 10,2, $p < 0,05$) і ризики у невідкладній терапії складали: AR:66,0 %, OR:28,4, RR:7,59. Рівень сатурації киснем у пацієнтів I групи, госпіталізованих до відділення анестезіології та інтенсивної терапії, складав 91,1 %, у II групі – 92,2 %, $p > 0,05$).

У роботі показано, що діти I групи у 31,5 % випадків частіше мали прояви ГРВІ з множинними локалізаціями, у II групі удвічі частіше реєструвався бронхіт, позалікарняна пневмонія виявлялась у більше 50,0 % обох груп. Встановлено, що

діти І групи потрапляли до стаціонарів інфекційних відділень на $5,25 \pm 0,3$ день, натомість пацієнти ІІ групи - на $3,65 \pm 0,2$ день ($p < 0,05$) і тривалість госпіталізації у свою чергу була різною ($11,5 \pm 0,3$ проти $8,2 \pm 0,3$ дні відповідно, $p < 0,05$). Тривалість захворювання від початку перших клінічних симптомів для дітей І групи складала $16,9 \pm 0,5$, для ІІ групи – $11,8 \pm 0,4$, $p < 0,05$).

Переслідуючи мету дослідження, в роботі висвітлено результати параклінічних обстежень для встановлення індикаторів COVID-19 у дітей. Пріоритетними методами обстеження були малоінвазивні способи отримання біоматеріалу для дослідження (букальний епітелій, легеневий експірат, сироватка крові).

У роботі підтверджено, що RT-PCR являється золотим стандартом діагностики COVID-19. Проте для врахування вірусного навантаження з метою встановлення контагіозності пацієнта, можна використовувати легеневий експірат, діагностичні можливості якого наступні: для генів ORF lab та E (AR:25,0 %, OR:3,2, RR:1,77, для гену N – AR:25,0 %, OR:2,8, RR:1,66). Реєстрація негативного RT-PCR тесту відбувалась на $14,7 \pm 0,8$ добу, водночас у 21,0 % пацієнтів вірусовиділення зберігалось і після $13,6 \pm 0,4$ дня. За умов пневмонічного процесу, дослідження легеневого експірату може бути використане для визначення вірусного навантаження.

У роботі показано, що у пацієнтів І групи реєструвались відносна лейкопенія та лімфоцитоз (AR:30,0 %, OR:3,5, RR:1,7 та AR:24,0 %, OR:2,8, RR:1,8 відповідно). Оцінюючи газовий склад венозної крові, у роботі відзначено, що діти І групи мали вищий ризик гіпоксії (AR:26,5 %, OR:8,2, RR:1,8), метаболічного алкалозу (AR:47,2 %, OR:8,2, RR:2,4) та респіраторного алкалозу (AR:26,0 %, OR:2,9, RR:1,6) у порівнянні з пацієнтами ІІ групи, в той час дефіцит буферних основ частіше реєструвався у пацієнтів з банальними інфекціями.

Оцінюючи ефективність про- та антиоксидантної системи, у роботі показано, що підвищення білків нейтрального характеру E 370 $> 2,45$ mmol/gr protein у 4,3 рази і зниження каталази < 60 μ mol/min/gr protein у 2,5 рази підвищує шанси розвитку COVID-19 з відповідними ризиками AR:35,0 %, OR:4,3, RR:2,1 та

AR:23,0 %, OR:2,5, RR:1,5 і вказує на запуск оксидативного стресу вірусом SARS-CoV2.

У роботі показано, що найвищий вміст антимікробних пептидів виявлявся у конденсаті видихуваного повітря у пацієнтів I групи з важкою формою захворювання, госпіталізованих до відділення анестезіології та інтенсивної терапії, в той же час найнижча кількість спостерігалась у пацієнтів II групи з помірною формою захворювання. Вірогідно вищий ризик накопичення дефензинів у конденсаті видихуваного повітря $>300,0$ pg/ml мали діти I групи (AR:33,0 %, OR:4,0, RR:1,86), порівнюючи з II групою. У дівчаток I групи у 2,8 рази рівень дефензинів легеневого конденсату перевищував показники хлопчиків та представників обох статей II групи.

Наведені результати дослідження рівня прокальцитоніну показують, що підвищення його вмісту $\geq 1,0$ ng/ml для пацієнтів I групи підвищують ризик суперінфекції (AR:40,0 %, OR:5,4, RR:2,29) та характеризують тяжчий перебіг COVID-19. У той же час, показники Д-димеру >2000 ng/ml у 1,6 разів частіше траплялися у пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV2. Рівень С-реактивного білка, як маркера запалення, відображався в однакових концентраціях обох груп, що асоціює з високим ризиком ускладнень.

У роботі наведені цитологічні зміни букального епітелію: у пацієнтів II групи найчастіше зустрічалися клітини з протрузіями по типу «розбитого яйця» (42,9 % проти 23,6 %, $p<0,05$), каріорексису - у 47,2 % випадків на противагу 25,0 % дітей I групи ($p<0,05$). У пацієнтів I клінічної групи процес деструкції ядра відбувався у повній мірі, починаючи з каріорексису, каріопікнозу (21,8 % проти 13,9 %, $p<0,05$) та каріолізису (3,8 %), який траплявся виключно у дітей, інфікованих вірусом SARS-CoV2.

У роботі наведено аналіз терапевтичної тактики на догоспітальному та госпітальному етапах. Діти I групи на догоспітальному етапі частіше отримували антибіотики та так звані «противірусні» препарати, особливо за підозри пневмонії та бронхіту. Нестероїдні протизапальні препарати частіше приймали пацієнти II групи з пневмоніями та діти I групи з гострим вірусним захворюванням з

множинними локалізаціями. Кожний другий пацієнт I групи з середньоважкою та важкою формою COVID-19 отримував антибактеріальні засоби. Наявність інфікування вірусом SARS-CoV2 підвищувала потребу в інтенсивній терапії (AR:68 %, OR:28,4, RR:7,59).

Лікування на госпітальному етапі здійснювалося згідно вітчизняного протоколу. Для лікування відносно легких форм використовували симптоматичну терапію, ефективність якої була нижчою у порівнянні з пацієнтами II групи: зменшення міалгій (ARR:44,1 %, RRR:54,5 %, NNT:1,6), регрес гіперемії зіву (ARR:44,1 %, RRR:39,2, NNT:1,9), деблокація носового дихання (ARR:44,6 %, RRR:52,7, NNT:1,9) та ефективніше лікування кашлю (ARR:38,7, RRR:39,2, NNT:2,5). За наявності важкого перебігу COVID-19 пацієнти отримували кисневу терапію, системні глюкокортикостероїди, імуноглобуліни, антибіотики. Пацієнти I групи частіше потребували дотації зволоженого кисню, при важких формах ризик потреби респіраторної підтримки зростав OR:11,1. У пацієнтів I групи прийом вітаміну D асоціювався із зростанням шансів на покращення загального стану при легкому перебігу COVID-19.

У роботі використано дані індивідуалізованого прогнозу інфікованості вірусом SARS-CoV2 та важкого перебігу COVID-19, доповнено клініко-діагностичні алгоритми надання спеціалізованої медичної допомоги та алгоритм маршрутизації педіатричного пацієнта з COVID-19.

Таким чином, дисертаційне дослідження поглиблює знання про епідеміологічні особливості та клінічні варіанти перебігу COVID-19 у дітей, розкриває нові можливості методів діагностики в різних біосередовищах, виокремлює аспекти прогнозування ускладненого перебігу COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV2, коронавірусна хвороба COVID-19, респіраторні захворювання, бронхіт, пневмонія, патогенез, клініка, епідеміологія, дефензини, лікування, ускладнення, тромбоз, якість життя, діти

ABSTRACTS

Romanchuk L.I. Clinical and Epidemiological Analysis and Prediction of the Course of Coronavirus Infection COVID-19 in Children of Chernivtsi region. - Qualification scientific work in the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 – Health, specialty 228 - Paediatrics - Bukovinian State Medical University. Chernivtsi, 2025.

The research in this dissertation focuses on the analysis of clinical, epidemiological, and paraclinical features of the course of coronavirus disease (COVID-19) in children of the Chernivtsi region. The study examines the peculiarities of diagnosis, prediction of the risks of severe course of the disease and possible complications in the paediatric population. The study was conducted during the 2020-2023 pandemic on the basis of infectious diseases departments of the Chernivtsi Regional Clinical Hospital. To achieve the study's objectives, a comprehensive examination of 212 children was conducted. Group I consisted of 124 children in whom the presence of the SARS-CoV-2 virus was confirmed by reverse transcriptase polymerase chain reaction, while Group II consisted of 88 children in whom the diagnosis of COVID-19 was excluded using laboratory tests.

The epidemiology of the disease in children in the Chernivtsi region exhibited a wave-like course, with peaks recorded in the spring and autumn. During the pandemic, the Wuhan, Alpha, Beta, Delta, and Omicron viruses were identified in Bukovyna. The initial incidence rate in 2020 was 5.8% of the adult population, rising to 9.1% in 2021 and 9.8% in 2022. This phenomenon can be attributed to significant migration patterns triggered by Russia's full-scale invasion of Ukraine. A quantitative analysis conducted in the first half of 2023 revealed a 14% increase in confirmed paediatric cases of COVID-19. And if at the beginning of the global epidemic, adolescents were more often sick (52.2%), then at the end of the pandemic the number of children aged 0 to 6 years increased by 1.5 times. A further analysis of the data set revealed that in 54.5% of cases, the infection was

transmitted through family contacts, in 12.2% through social contacts, and in 32.5% of cases, the source of infection could not be identified.

In the clinical comparison groups, taking into account anamnestic data, it was found that children with frequent recurrent illnesses had increased risks of SARS-CoV2 infection (AR: 41.0%, OR: 6.39, RR: 2.79) as well as aged 12-18 years (AR: 60.0%, OR: 30.94, RR: 2.1).

With regard to the clinical symptoms exhibited by children in Group I at the prehospital stage, the most prevalent concerns were fever and ague (AR: 31.0%, OR: 4.1, RR: 2.5), general weakness (AR: 52.0 %, OR: 31.6, RR: 14.66), and headache (AR: 46.0%, OR: 7.4, RR: 1.9), myalgia (AR: 65.0%, OR: 26.5, RR: 3.6), nasal congestion (AR: 31.0%, OR: 3.6, RR: 1.9), and intoxication syndrome (AR: 29.0%, OR: 3.3, RR: 1.9). Anosmia and ageusia - specific signs of COVID-19 were recorded exclusively in patients of group I, especially in adolescents.

At the hospital stage, patients' symptoms remained unchanged; however, the duration of clinical symptoms was a particular point of interest. The study demonstrated that the duration of generalised weakness, lasting ≥ 3 days (AR: 25.0%, OR: 2.8, RR: 1.7), and generalised intoxication syndrome, persisting > 4 days (AR: 51.0%, OR: 24.0, RR: 2.2), were associated with an elevated risk of SARS-CoV2 infection. Furthermore, the analysis revealed that coughing for a duration of three days or more was almost twice as prevalent in patients within clinical group I compared to group II (26.8% vs. 14.0%, $p < 0.05$). The presence of moderate pharyngitis increased the likelihood of COVID-19 (adjusted risk (AR): 44.0%, odds ratio (OR): 8.4, risk ratio (RR): 2.1), as well as myalgia (AR: 65.0%, OR: 26.5, RR: 3.6) and arthralgia (AR: 57.0%, OR: 29.0, RR: 2.5).

The study found that children in group I were more likely to require intensive care (32.3% vs. 10.2%, $p < 0.05$) and the risks in emergency therapy were AR:66.0%, OR:28.4, RR:7.59. The level of oxygen saturation in patients of group I admitted to the ICU was 91.1%, in group II - 92.2%, $p > 0.05$). The study demonstrated that children in group I exhibited 31.5% more frequent manifestations of anaesthesiology and intensive care with multiple localisations, bronchitis was twice as frequent in group II, and community-acquired pneumonia was detected in more than 50.0% cases of both groups. Furthermore,

it was observed that children in group I were admitted to inpatient departments of infectious diseases on average 5.25 ± 0.3 days after the onset of symptoms, while those in group II were admitted on average 3.65 ± 0.2 after symptoms began ($p < 0.05$). The duration of hospitalisation differed significantly between the two groups (11.5 ± 0.3 vs. 8.2 ± 0.3 days, respectively, $p < 0.05$). The duration of the disease from the onset of the first clinical symptoms for children in group I was 16.9 ± 0.5 , for group II - 11.8 ± 0.4 , $p < 0.05$). In pursuit of the study objective, the paper highlights the results of paraclinical examinations to establish COVID-19 indicators in children. The study prioritised minimally invasive methods of obtaining biomaterial for analysis, including buccal epithelium, lung expectorate, and blood serum.

The study confirms that RT-PCR is the gold standard for the diagnosis of COVID-19. However, to take into account the viral load in order to establish the patient's infectivity, a lung sample can be used, the diagnostic capabilities of which are as follows: for the ORF lab and E genes (AR: 25.0%, OR: 3.2, RR: 1.77, for the N gene - AR: 25.0%, OR: 2.8, RR: 1.66). A negative RT-PCR test was registered on day 14.7 ± 0.8 , while in 21.0% of patients, viral shedding persisted after day 13.6 ± 0.4 . In the setting of a pneumonic process, the study of lung expectorate can be used to determine the viral load. The study demonstrated that patients in group I exhibited relative leukopenia and lymphocytosis (AR: 30.0%, OR: 3.5, RR: 1.7 and AR: 24.0%, OR: 2.8, RR: 1.8, respectively). Furthermore, the gas composition of venous blood was assessed, and it was noted that children in group I had a higher risk of hypoxia (AR: 26.5%, OR: 8.2, RR: 1.8), metabolic alkalosis (AR: 47.2%, OR: 8.2, RR: 2.4) and respiratory alkalosis (AR: 26.0%, OR: 2.9, RR: 1.6) compared to patients in group II. Furthermore, buffer base deficiency was more often recorded in patients with common infections.

The study evaluated the effectiveness of the pro- and antioxidant system, revealing that a 4.3-fold increase in neutral proteins E 370 > 2.45 mmol/gr protein and a 2.5-fold decrease in catalase < 60 μ mol/min/gr protein increased the chances of developing COVID-19 with corresponding AR risks: 35.0 %, OR: 4.3, RR: 2.1 and AR: 23.0 %, OR: 2.5, RR: 1.5. This indicates the initiation of oxidative stress by the SARS-CoV2 virus. The study demonstrated that the highest content of antimicrobial peptides was detected

in the exhaled air condensate of patients in group I with severe disease who were hospitalised in the ICU, while the lowest amount was observed in patients in group II with moderate disease. Children in group I exhibited a significantly higher risk of accumulation of AMP in exhaled air condensate >300.0 pg/ml (AR: 33.0%, OR: 4.0, RR: 1.86) compared with group II. In girls of group I, the level of lung condensate defensins was 2.8 times higher than in boys and both genders of group II.

The present results of the study of procalcitonin levels demonstrate that an increase in its content to ≥ 1.0 ng/ml for patients in group I increases the risk of superinfection (AR: 40.0%, OR: 5.4, RR: 2.29) and characterises a more severe course of COVID-19. Concurrently, D-dimer levels >2000 ng/ml were observed to be 1.6 times more prevalent in patients infected with SARS-CoV2. The level of C-reactive protein, a marker of inflammation, exhibited comparable concentrations in both groups, which is associated with an elevated risk of complications.

The study further elucidates cytological changes in the buccal epithelium, demonstrating that patients in group II exhibited a predominance of cells exhibiting 'broken egg'-type protrusions (42.9% vs. 23.6%, $p<0.05$), along with a higher prevalence of karyorexis (47.2% vs. 25.0%, $p<0.05$). In patients of clinical group I, the process of nucleus destruction was complete, starting with cariorexis, followed by karyopycnosis (21.8% vs. 13.9%, $p<0.05$) and kariolysis (3.8%), which occurred exclusively in children infected with the SARS-CoV2 virus.

The present paper sets out an analysis of therapeutic tactics at the pre-hospital and hospital stages. Children in Group I were more likely to receive antibiotics and so-called 'antiviral' drugs at the pre-hospital stage, especially in cases of suspected pneumonia and bronchitis. Conversely, patients in Group II, diagnosed with pneumonia, and those in Group I, afflicted with anaesthesiology and intensive care in multiple locations, were more frequently administered NSAIDs. Furthermore, antibacterial medications were administered to approximately 50% of moderate to severe cases of the disease in Group I. The presence of SARS-CoV2 infection was found to increase the need for intensive care (AR: 68%, OR: 28.4, RR: 7.59). Treatment at the hospital stage was carried out according to the national protocol. For the treatment of relatively mild forms,

symptomatic therapy was used, the effectiveness of which was lower compared to patients in Group II: reduction of myalgias (ARR: 44.1 %, RRR: 54.5 %, NNT: 1.6), regression of pharyngeal hyperaemia (ARR: 44.1%, RRR: 39.2, NNT: 1.9), reduction of nasal airway obstruction (ARR: 44.6%, RRR: 52.7, NNT: 1.9) and more effective treatment of cough (ARR: 38.7, RRR: 39.2, NNT: 2.5). In the presence of severe cases of COVID-19, patients received oxygen therapy, systemic glucocorticosteroids, immunoglobulins, and antibiotics. Patients in Group I were more likely to require supplemental humidified oxygen, with severe forms increasing the risk of needing respiratory support by OR:11.1. In addition, the analysis revealed a positive correlation between vitamin D supplementation and the alleviation of symptoms in mild cases of the disease.

The paper utilises data pertaining to the individualised prognosis of SARS-CoV2 virus infection and severe COVID-19 course, The paper utilises data pertaining to the individualised prognosis of SARS-CoV2 virus infection and severe COVID-19 course, created clinical and diagnostic algorithms for providing specialized medical care and an algorithm for routing a pediatric patient with COVID-19.

The dissertation study has therefore succeeded in deepening the knowledge of the epidemiological features and clinical variants of the disease in children, as well as revealing new possibilities for diagnostic methods in different biological environments and highlighting aspects of predicting the complicated course of the disease.

Keywords: SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome (SARS) and the related disease, coronaviruses, respiratory diseases, bronchitis, pneumonia, pathogenesis, clinical manifestation, epidemiology, defensins, treatment, complications, thrombosis, quality of life, children

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. **Romanchuk L**, Koloskova O, Bilous T, Korotun O. Features of clinical manifestation and treatment of inpatient COVID-19 cases in children. *Pediatr Med Rodz.* 2021;17(4):333-8. doi: [10.15557/PiMR.2021.0053](https://doi.org/10.15557/PiMR.2021.0053) *(здобувачці належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації)*
2. Іванова ЛА, Гарас МН, **Романчук ЛІ**, Гук ЛІ. Клінічні та епідеміологічні особливості інфекції COVID-19 у немовлят. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(1):39-43. doi: [10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.6](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.6) *(здобувачка провела систематизацію результатів дослідження, їх інтерпретацію та долучалася до підготовки публікації)*
3. **Романчук ЛІ**, Колоскова ОК, Білоус ТМ, Ткачук РВ. Коронавірусна хвороба COVID-19: нові можливості діагностики. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):58-62. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.11](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.11) *(здобувачці належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації)*
4. **Романчук ЛІ**, Колоскова ОК. Дефензини в біосередовищах хворих на COVID-19 дітей: особливості визначення та інтерпретації. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2024;2:92-8. doi: [10.15574/pp.2024.98.92](https://doi.org/10.15574/pp.2024.98.92) *(здобувачці належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації)*
5. Teslitskyi OK, Koloskova OK, Tarnavska SI, **Romanchuk LI**. Features of blood gas composition and acid-base balance in children with acute respiratory failure caused by the new coronavirus SARS-CoV-2. *Світ медицини та біології.* 2024;2:161-6. doi: [10.26724/2079-8334-2024-2-88-161-166](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2024-2-88-161-166) *(здобувачка провела систематизацію результатів дослідження, їх інтерпретацію та долучалася до підготовки публікації)*

6. Колоскова ОК, Косаковський АЛ, Білоус ТМ, Горбатюк ІБ, **Романчук ЛІ.** Досвід у лікуванні та профілактиці рецидивних респіраторних захворювань у дітей із застосуванням фітотерапевтичного комплексу «Альпікол»: feedback лікарів України. Сучасна педіатрія. Україна. 2021;5:12-22. doi: [10.15574/SP.2021.117.12](https://doi.org/10.15574/SP.2021.117.12) *(здобувачка провела систематизацію даних та долучалася до підготовки публікації)*

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Колоскова ОК, **Романчук ЛІ.** Особливості клінічного перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей Чернівецької області. В: Матеріали ІІ міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині; 2021 Жов 15-16; Чернівці. Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2021, с. 45-6. *(здобувачці належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації)*
8. **Романчук ЛІ.** Епідеміологічні особливості у віковому аспекті перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей Чернівецької області. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 289. *(здобувачці належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації)*
9. **Романчук ЛІ.** Діагностичні можливості ПЛР легеневого експірату у виявленні коронавірусу SARS-CoV2 у госпіталізованих дітей. В: Матеріали VII наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2022 Лют 24; Харків. Харків; 2022, с. 29-31. *(здобувачці належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації)*
10. **Романчук ЛІ.** Біомаркери ускладненого перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей. В: Матеріали VIII щорічної наук.-практ. конф. молодих

вчених з міжнар. участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2023 Лют 23; Харків. Харків; 2023, с. 24-5. *(здобувачці належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації)*

11.Романчук ЛІ. Епідеміологічні особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей Чернівецької області. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю ІППІ-2023: інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії; 2023 Кві 19-20; Київ. Київ; 2023, с. 58-9. *здобувачці належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації)*

Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

12.Romanchuk LI, Koloskova OK. Peculiarities of the coronavirus infection clinical course caused by SARS-COV2 in children population (literary review). Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(4):59-66. doi: 10.24061/1727-4338.XXII.4.86.2023.09 *(здобувачці належить провідна роль в опрацюванні наукових джерел, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації)*

13.Ткачук РВ, Колоскова ОК, Гарас МН, Білоус ТМ, Романчук ЛІ. Особливості респіраторних проявів COVID-19 на тлі супутньої онкологічної патології у педіатричній практиці (спостереження з практики). Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(2):84-7. doi: 10.24061/1727-4338.XXII.2.84.2023.14 *(здобувачка провела літературний пошук та підготовку публікації)*

14.Tkachuk RV, Koloskova OK, Garas MN, Bilous TM, Romanchuk LI. Combined course of acute respiratory coronavirus disease in a child with type 1 diabetes: a clinical case. Сучасна педіатрія. Україна. 2022;6:88-91. doi: 10.15574/SP.2022.126.88 *(здобувачка провела літературний пошук та долучалася до підготовки публікації)*

15.Tkachuk RV, Koloskova OK, Garas MN, Bilous TM, Romanchuk LI, Sichkar IB, et al. Respiratory symptoms of COVID-19 in an adolescent patient with WHIM

- syndrome: a clinical case. *Здоров'я дитини*. 2022;17(6):304-8. doi: 10.22141/2224-0551.17.6.2022.1533(здобувачка провела літературний пошук та долучалася до підготовки публікації)
16. Колоскова ОК, Ткачук РВ, Гарас МН, Білоус ТМ, **Романчук ЛІ**, Сорочан ДІ. Синдром Гієна – Барре, спровокований субклінічним перебігом COVID-19, у підлітковому віці: клінічний випадок. *Здоров'я дитини*. 2022;17(1):43-7. doi: 10.22141/2224-0551.17.1.2022.1491(здобувачка провела літературний пошук долучалася до підготовки публікації)
17. Колоскова ОК, Білоус ТМ, **Романчук ЛІ**, Ткачук РВ. Цитогенетична діагностика коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. 2024;13 (здобувачці належить провідна роль в опрацюванні наукових джерел, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації, розсилка інформаційних листів до науково-літературних осередків країни)
18. Колоскова ОК, Білоус ТМ, **Романчук ЛІ**, Тесліцький ОК, Ткачук РВ, винахідники; Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб отримання потенційно інфікованого конденсату видихуваного повітря. Патент України №151282. 2022 Чер 30. (здобувачці належить провідна роль в опрацюванні наукових джерел та підготовці підтверджуючих документів)

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	12
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. ПЕДІАТРИЧНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ COVID-19 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	26
1.1. Клініко-епідеміологічні аспекти інфекції, спричиненої коронавірусами	26
1.2. Закономірності перебігу COVID-19 у дитячому віці.....	29
1.3. Дефензини та їх діагностична роль при гострій інфекційній патології респіраторної системи.....	34
1.4. Особливості окислювального стресу при COVID-19 у дітей	37
1.5. Терапевтичні стратегії при педіатричній коронавірусній хворобі COVID-19 в умовах стаціонарних відділень.....	39
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	44
2.1. Дизайн дослідження	44
2.2. Клінічна характеристика хворих.....	46
2.3. Методи дослідження та їх обґрунтування.....	48
2.4. Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	58
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ ПЕРЕБІГУ ДІТЕЙ З COVID-19	60
3.1. Епідеміологічні аспекти перебігу COVID-19 у дитячій популяції Чернівецької області.....	60
3.2. Клінічна характеристика та фенотипові особливості COVID-19 у дітей	74
РОЗДІЛ 4. ПАРАКЛІНІЧНІ МАРКЕРИ ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ДІТЕЙ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ	94
4.1. Верифікація збудника COVID-19 у госпіталізованих дітей	94
4.2. Результати загально-клінічного та біохімічного аналізу крові	99

4.3. Імунологічні та інфламометричні показники при COVID-19.....	109
4.4. Цитогенетичні маркери коронавірусної хвороби COVID-19.....	115
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ПАЦІЄНТІВ З COVID-19.....	123
5.1. Особливості лікувальної тактики пацієнтів на догоспітальному етапі.....	124
5.2. Лікування педіатричних пацієнтів з COVID-19 в умовах інфекційних стаціонарів.....	128
РОЗДІЛ 6. МАРШРУТ ПАЦІЄНТА ТА КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНИЙ АЛГОРИТМ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ ДИТЯЧОГО ВІКУ З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ (COVID-19)	142
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	149
ВИСНОВКИ.....	163
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	165
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	166
ДОДАТКИ	195
ДОДАТОК А	195
ДОДАТОК Б	205

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АМП – антимікробні пептиди, дефензини

ВАІТ – відділення анестезіології та інтенсивної терапії

ВДШ – верхні дихальні шляхи

ВООЗ – Всесвітня організація здоров'я

ГПО – глутатіонпероксидаза

ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція

ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром

ГРЗ – гостре респіраторне захворювання

ГКС - глюкокортикостероїди

ІФА – імуноферментний аналіз

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

МКХ-10 – міжнародна класифікація хвороб

СРБ – С-реактивний білок

ОМБ – окисно модифіковані білки

ОКНП ЧОДКЛ – обласне комунальне некомерційне підприємство «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня

ЧО ЦКПХ – Чернівецький обласний центр контролю та профілактики хвороб

ACE2 – ангіотензин перетворювальний фермент

ANC – абсолютне нейтрофільне число

AR – атрибутивний ризик

ARR – зниження абсолютного ризику (absolute risk reduction)

COVID-19 – гостра респіраторна хвороба

CI: – довірчий інтервал

NNT – мінімальна кількість хворих (minimum number of patient)

OR – співвідношення шансів

RR – відносний ризик

RRR – зниження відносного ризику (relative risk reduction)

SARS-CoV2 – коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому

PCO₂ – парціальний тиск вуглекислого газу

PO₂ – парціальний тиск кисню

RT-PCR – полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскриптазою

ВСТУП

Актуальність. Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) вразила десятки мільйонів людей у всьому світі [1] після того, як 11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила її пандемією [2].

Пандемія висококонтагіозного важкого гострого респіраторного синдрому, викликаного новим коронавірусом SARS-CoV2, загострила увагу на протиепідемічних заходах та факторах, які сприяють передачі та глобальному поширенню інфекції в популяціях. Для розробки ефективних заходів по контролю та стримуванню епідемічного процесу вирішальне значення має оцінка внеску у даний процес дитячого населення [3]. Як відомо, гостре інфекційне захворювання, спричинене вірусом SARS-CoV2, переважно вражає доросле населення та молодь [4]. Проте вивчаючи особливості перебігу гострої респіраторної хвороби COVID-19 [5] у третини госпіталізованих дітей, інфікованих вірусом SARS-CoV2, за наявності чинників ризику, реєструвався тяжкий перебіг COVID-19. Так, серед дітей грудного і раннього віку найбільш вагомо підвищували ризик тяжкого перебігу нової коронавірусної інфекції хронічні захворювання легень, неврологічна і серцево-судинна патологія, недоношеність тощо. Несприятливими наслідками COVID-19 у дитячому віці є госпіталізація до ІВАІТ, інвазивна штучна вентиляція легень, поліорганна невідповідність і смерть, проте клініко-епідеміологічний ризик тяжкого перебігу захворювання, а також групи підвищеного ризику даної події вивчені недостатньо. Отже, на відміну від дорослих, наразі існує доволі обмежене розуміння повного спектри клініко-параклінічних особливостей даного захворювання у дитячій популяції [6]. Незважаючи на широкомасштабні дослідження щодо основних факторів ризику, які сприяють тяжкому перебігу інфекції SARS-CoV2, окремі з них мають наразі повне або часткове [7]. Здоров'я дитячої популяції України та окремі території держави під час першої хвилі пандемії, а також у динаміці повторних епідемічних спалахів COVID-19 повсякчас знаходиться в зоні особливої уваги вчених [8], але ще багато питань, які стосуються особливостей гострого періоду інфекції у

педіатричній практиці потребують остаточних відповідей. Наразі існують доволі суперечливі оцінки діагностичної і прогностичної ролі окремих клінічних і багатьох лабораторних маркерів, не збігаються висновки щодо факторів, які модифікують ризик захворюваності на COVID-19, важкого перебігу інфекції та прогнозу окремих клінічних ускладнень у гострому періоді хвороби. Попри достатню кількість робіт, присвячених порівняльному аналізу COVID-19 з іншим вірусними інфекціями у дорослих, існує обмежена кількість таких досліджень у педіатричній популяції, що набуває особливої актуальності в умовах обмежених ресурсів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Здобувачка є співвиконавицею зазначених науково-дослідних робіт кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету: «Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування соціально-значимих захворювань респіраторної системи у дітей різного віку (№ держреєстрації 0117U002358 (01.09.2019 р. – 31.12.2021 р.) та «Сучасні епідеміологічні, клініко-параклінічні та діагностичні особливості найбільш поширених запальних захворювань інфекційної та неінфекційної природи у дітей» № державної реєстрації 0122U002208 (з 01.01.2022 р. – 31.12.2026 р.).

Мета роботи: оптимізація діагностики та прогнозу перебігу захворювання, спричиненого вірусом SARS CoV-2 в дитячій популяції Чернівецькій області, на підставі вивчення комплексу клінічно-епідеміологічних даних госпіталізованих дітей.

Завдання дослідження:

- провести клінічно-параклінічне обстеження 120 дітей з коронавірусною хворобою COVID-19 з використанням неінвазивних методів обстеження та наступним клінічно-епідеміологічним аналізом основних результатів;
- виявити клініко-патогенетичні особливості перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей;
- об'єктивізувати критерії тяжкості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у дитячій популяції;

- визначити вміст і вивчити діагностичну і прогностичну цінність неінвазивних показників (цитоморфологічне дослідження букального епітелію, біохімічне дослідження конденсату видихуваного повітря) у верифікації активності й типу запального процесу COVID-19 у дітей різного віку та статі;
- розробити індивідуалізований алгоритм маршрутизації пацієнтів з COVID-19 та клінічно-діагностичний алгоритм надання медичної допомоги пацієнтам дитячого віку з COVID-19.

Об'єкт дослідження – коронавірусна хвороба COVID-19 у госпіталізованих дітей, які мешкають у Чернівецькій області

Методи дослідження: загально-клінічний (збір скарг, анамнезу життя та захворювання), епідеміологічний, параклінічний (гемограма периферичної крові, біохімічний (маркери окисно-відновної рівноваги, окисної модифікації білків, показники газового складу крові), інфлуматометричний (рівень прокальцитоніну, Д-димеру, С-реактивного білка), імунологічний (антимікробні пептиди, імуноглобуліни G, M), цитогенетичний (каріологічні зміни букального епітелію). Дослідження проводилось з використанням різних біосередовищ (сироватка крові, конденсат легеневого експірату, слизова оболонка ротової порожнини, венозна кров), статистичний.

Наукова новизна отриманих результатів

Уперше проведено детальне обстеження дітей різних вікових груп, інфікованих вірусом SARS-CoV2 та госпіталізованих з COVID-19, з метою визначення найбільш інформативних діагностичних і прогностичних маркерів цієї патології. Виявлено, що наявність в анамнезі частих респіраторних захворювань та підлітковий вік підвищують ризик інфікування новим коронавірусом. Клінічна картина характеризується значним погіршенням загального стану через множинні ураження верхніх дихальних шляхів (31,5 %), запалення альвеолярної тканини (51,6 %), підвищену потребу у невідкладній допомозі та кисневій підтримці (32,3 %) у зв'язку з гіпоксемією та гіперкапнією (SaO_2 – 91,1 %).

Доповнено наявні дані щодо динаміки клінічного перебігу COVID-19 залежно від нозологічної форми, ступеня тяжкості та характеру лікування у порівнянні з іншими гострими вірусними інфекціями.

Розширено розуміння ролі імунних механізмів, порушень кислотно-лужної рівноваги, клітинного апоптозу та прооксидантного дисбалансу клінічного перебігу COVID-19 у дітей, визначено їх діагностичну і прогностичну цінність.

Вперше проведено порівняльний аналіз використання неінвазивного біосередовища – конденсату легеневого експірату – для визначення вірусного навантаження антигенів SARS-CoV2, антимікробних пептидів при окремих нозологічних формах COVID-19, маркерів антиоксидантної системи та продуктів окислювальної модифікації білків.

Доведено особливості цитопатичного впливу SARS-CoV2 у мазках букальних епітеліоцитів зі специфічністю апоптотичних змін для COVID-19 – 86,1 %.

Доповнено клініко-діагностичний маршрут надання медичної допомоги пацієнтам дитячого віку з COVID-19 та створено алгоритм маршрутизації дітей, інфікованих вірусом SARS-CoV2.

Практичне значення отриманих результатів

Запропонований клініко-епідеміологічний підхід із визначенням діагностичної цінності анамнестичних, клінічних та лабораторних маркерів педіатричного COVID-19 *дозволяє* значно підвищити ефективність лікувально-діагностичного процесу та протиепідемічних заходів.

Для практикуючих лікарів *створено* алгоритм маршрутизації пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV2 та *доповнено* клінічно-діагностичний алгоритм надання медичної допомоги пацієнтам з COVID-19 в умовах обмежених ресурсів.

Розроблено диференційовані підходи щодо використання найбільш інформативного матеріалу (букальний епітелій, легеневий експірат) для визначення вірусного навантаження та інших специфічних для SARS-CoV2 лабораторних маркерів (цитопатичні зміни букального епітелію, дефензини легеневого експірату).

Застосування створеного алгоритму маршрутизації пацієнтів з COVID-*підвищить* ефективність надання медичної допомоги дітям, інфікованих вірусом SARS-CoV2.

Отримані результати оцінки ефективності при різних клінічних фенотипах педіатричного COVID-19 *дозволяють* визначити обсяг підтримуючої терапії, раціонального вибору індивідуалізованої лікувальної тактики

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено в лікувально-профілактичну роботу ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» (акт від 01.11.2021 року) та комунальне некомерційне підприємство «Ковельське міськрайонне територіальне медичне об'єднання» Ковельської міської ради (акт від 01.11.2021 р.), КП «Рівненська обласна дитяча лікарня» Рівненської обласної ради (акт впроваджений від 01.06.2023 р.), КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради (акт від 31.08.2023 р.), КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» Івано-Франківської міської ради (акт від 01.10.2024 р.), КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання» багатoproфільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги» - «Лікарня святого Миколая» (акт від 02.12.2024 р.)

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Здобувачкою самостійно здійснено літературно-патентний пошук з подальшим аналізом та узагальненням інформативних джерел вітчизняних та закордонних науковців у галузі обраної тематики. Разом з науковим керівником обрано тему роботи, визначено мету і завдання дослідження, розроблено його дизайн та методологію. Самостійно виконано підбір та розподіл груп досліджуваного контингенту дітей, проведено загально-клінічне обстеження. Авторкою запропоновано схему оптимізації діагностики педіатричного COVID-19. Дисертанткою самостійно опрацьовано, систематизовано, проаналізовано закономірності та узагальнено результати епідеміологічного, клінічного та параклінічного досліджень, проведено статистичну обробку отриманих результатів дослідження з використанням комп'ютерних програм на підставі яких написано розділи дисертації. Спільно з науковим керівником сформульовано висновки і

розроблені практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження у практику охорони здоров'я.

Апробація результатів дисертації. Основні положення, висновки та практичні рекомендації обговорювалися та доповідались на: II, III, VI міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині» (15-16.10.2021 р., м. Чернівці, 5-6.10.2023 р., м. Чернівці, (25-26.09.2024 р. м. Київ), 103 підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (07,09,14.02.2022 р., м. Чернівці.), VII, VIII науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (24.02.2022 р., 23.02.2023 р., м. Харків), науково-практична конференція з міжнародною участю ІППІ-2023,2024: інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії (19-20.04.2023 р., 17-18.04.2024 р., м. Київ), II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Охматдитівські читання» (15-16.09.2022 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання інфекційних хвороб у дітей» (30.03.2023 р.).

За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, у тому числі 11 статей (6 проіндексованих у базах даних Scopus та 5 у фахових наукових виданнях України), 5 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, 1 патент на корисну модель, 1 інформаційний лист.

Структура та обсяг роботи. Робота побудована згідно вимог наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Наукова робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, 4 розділів, присвячених висвітленню результатів власних досліджень, аналізу та узагальнень, висновків та практичних рекомендацій, списку джерел літератури, додатків. Робота викладена на 211 сторінках. Основний текст займає 146 аркушів. Матеріал ілюстрований у 28 таблицях та 26 рисунках. Показчик літератури містить 241 джерел (іноземних – 217 джерел, вітчизняних – 24 джерел)

РОЗДІЛ 1

ПЕДІАТРИЧНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ COVID-19 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Клініко-епідеміологічні аспекти інфекції, спричиненої коронавірусами

Коронавіруси були відкриті у 1960-х роках групою генетиків Міжнародного комітету з таксономії вірусів за допомогою принципу порівняльної геноміки з метою подальшої оцінки та розподілу реплікативних білків у відкритих рамках зчитування. Захворювання, які викликають коронавіруси, мають різну інтенсивність клінічного перебігу, зокрема, найважчими типами, які здатні спричинювати великомасштабні пандемії у минулому, є SARS (у 2002–2003 роках) та Близькосхідний респіраторний синдром (MERS) (у 2012 році) [9].

Наступний етап в історії коронавірусної інфекції пов'язана із початком пандемії нової коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19). Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) вперше повідомила про кластер випадків пневмонії невідомої причини, виявленої в місті Ухань, Провінція Хубей (Китай) у грудні 2019 року. На початку спалаху, вірус чи хворобу називали «коронавірусом» або «уханським коронавірусом», а хворобу – «уханською пневмонією». У січні 2020 року ВООЗ тимчасово назвала вірус «2019-nCoV», що означає «2019 Novel Coronavirus» (новий коронавірус 2019 року). Це було розроблено відповідно до міжнародних рекомендацій 2015 року, які закликають уникати використання географічних назв або груп людей у назвах хвороб, щоб запобігти соціальній стигматизації. Згодом, 9 січня 2020 року, інфекційний агент був ідентифікований як новий коронавірус і Міжнародний комітет з таксономії вірусів (ICTV) назвав вірус «SARS-CoV2» через його генетичну схожість з вірусом SARS-CoV, що спричинив спалах у 2002-2003 рр., а 11 лютого 2020 року ВООЗ офіційно назвала хворобу «COVID-19». Висока швидкість передачі та невинне транскордонне поширення вірусу SARS-CoV-2 були настільки безпрецедентними, що ситуація змусила ВООЗ оголосити спалах COVID-19 глобальною пандемією 11 березня 2020 року [10].

Відомо, що коронавіруси – це РНК-віруси, які відносяться до підродини Coronavirinae, родини Coronaviridae та порядку Nidovirales, а також характеризуються наступним:

- 1) як для РНК-вірусів, вони містять дуже великі геноми;
- 2) мають високу реплікативність;
- 3) виявляють кілька унікальних ферментативних активностей;
- 4) мають широку рибосомну активність через експресію численних неструктурних генів [11].

Коронавіруси мають значну поширеність серед птахів і ссавців, а передача від людини до людини відбувається загальними шляхами, такими як пряма передача, контактна передача та повітряно-крапельна передача через аерозолі та під час медичних процедур, проте новий коронавірус SARS-CoV2 (COVID-19) є одним із багатьох представників сімейства, але SARS-CoV2 і SARS-CoV2 відрізняються за спектром захворювання, способами передачі, а також методами діагностики [12]. І хоча патофізіологічні механізми інфекційного процесу, спричиненого новим коронавірусом SARS-CoV2, відрізняються декількома закономірностями від патофізіології SARS-CoV2 та сезонних коронавірусів людини, здатність коронавірусів викликати пошкодження мембрани клітин [13] і цитопатичний ефект має загальний механізм [14].

Виділення вірусу відбувається з дихальних шляхів, слини, фекалій і сечі, що призводить до інших джерел поширення вірусу, а кашель, чхання, краплинне вдихання, контакт зі слизовими оболонками порожнини рота, носа та очей є найбільш частими шляхами розповсюдження [15-16]. При цьому вірусне навантаження є вищим і тривалішим у пацієнтів із важкою формою COVID-19 [17], що підкреслює актуальність прогнозування важкого перебігу хвороби задля протидії поширенню вірусу SARS-CoV2 у громаді. Передача збудника SARS-CoV2 у громаді від людини до людини залежить переважно від домену зв'язування спайкового білка вірусу з рецептором хазяїна ACE2 [18], який найбільше представлений в альвеолоцитах II порядку, епітеліоцитах стравоходу, клубової та товстої кишок, проксимальних і звивистих каналцях нефрона, міокардіоцитах,

уротеліальних клітинах сечового міхура, епітеліюцитах слизової ротоглотки [19-20]. Рецептори ACE₂ забезпечують проникнення вірусу в клітини господаря, а також подальшу його реплікацію, що завершується розвитком атрофічних змін, фібротичною перебудовою, запаленням та звуженням судин, що призводить до пошкодження тканин [21-22].

Для початку пандемії нової коронавірусної хвороби COVID-19 характерним був середній віковий діапазон хворих 55–65 років, а також переважання чоловіків унаслідок більшої експресії ACE₂ [23].

Середній термін початку захворювання становив 8 днів (діапазон 5–13 днів) [24], а несприятливі наслідки тісно пов'язані із імунною дисфункцією і розвитком цитокінового «шторму» [25] у процесі гіперзапальної відповіді. Цитокіновий каскад, який асоціюється із важким перебігом COVID-19 і летальністю, представлений гіперпродукцією інтерлейкінів (-6, -1, -7), гранулоцитарного колоній-стимулювального фактора, інтерферон-γ-індукованого білка 10, моноцитарного хемоаттрактанта білка 1, макрофагального запального білка 1-α і фактор некрозу пухлини-α [26-27].

Верифікація COVID-19 базується на вірусологічному діагностиці за допомогою RT-PCR з використанням мазків (з носоглотки, ротоглотки), мокротиння та фекалій, рентгенограми грудної клітки та динамічного моніторингу медіаторів запалення (наприклад, цитокінів) [25]. Через неспецифічну клінічну картину COVID-19 потрібні точні діагностичні засоби. Але спеціальні ПЛР-аналізи в реальному часі, швидкі діагностичні тести для виявлення антигену і серологічні аналізи з'являлися у вільному доступі поступово, та могли бути обмежені. Також варто розуміти, що попри високу чутливість і специфічність RT-PCR, даний метод не дозволяє вирізнити реплікаційно-компетентний вірус і залишкову його РНК [28-29]. При цьому, ідентифікація життєздатних вірусних частинок значною мірою залежить від якості зразка.

1.2. Закономірності перебігу COVID-19 у дитячому віці

Як вважалося на початку пандемії, діти мають низький рівень захворюваності та менший ризик тяжкого перебігу COVID-19 [30] через нижчу порівняно до дорослих сприйнятливості [31], а також з огляду на ряд імунологічних особливостей [32]. Але досвід показав, що під час кожного чергового хвилеподібного посилення епідемічного процесу активується дискусія навколо особливої ролі дітей у передачі і поширенні інфекції SARS-CoV2 [33]. Згідно градації BOOЗ до групи VOC належать штами Alpha, Beta, Gamma (P.1), Delta, Omicron, які стали причиною хвиль підйому захворюваності під час пандемії COVID-19. Проте, Міжвідомча група уряду Сполучених Штатів Америки (США), на відміну від BOOЗ, виключила штами A, B та G з VOC через поодинокі випадки виявлення, низьку циркуляцію, що у свою чергу не становить загрози для громадського здоров'я у США. Єдиний варіант вірусу, що залишився на позиції VOC – вірус Delta. Вченими доведено його високу заразливості, швидке поширення, тяжкий перебіг захворювання (підвищення рівня госпіталізації та летальності), значне зниження нейтралізаційної функції набутих природних чи штучних антитіл, зменшення ефективності противірусних препаратів [34].

Порівнюючи вірулентність різних штамів коронавірусу, наукові дані свідчать про те, що вірус Delta у 40-60 % заразніший, ніж альфа і, майже, удвічі вірулентніший, ніж вихідний уханський штам SARS-CoV2. Згідно наукових досліджень Центру контролю та профілактики захворювань (м. Гуандун) встановлено, що вірусне навантаження при дельта-інфекції у 1000 разів вище у порівнянні з іншими варіантами [35]. Зокрема, поява нових варіантів Дельта та Омикрон із високою трансмісивністю, згідно даних японських дослідників [36], асоціювалася зі зростанням передачі Дельта варіанту у 3-4 рази, а варіанту Омикроні – у 8-10 разів. На підставі даних Індійської ради досліджень, частка інфікованих дітей віком від 0 до 19 років зросла до 5,8 % з 4,2 %, а кількість випадків госпіталізацій у віці 20-39 років зросла з 23,7 % до 25,5 %. Також дані вказували про збільшення безсимптомного носійства та появи скарг на задишку у

47,5 % пацієнтів [37]. З епідеміологічної точки зору, вкрай важливим є те, що пікове вірусне навантаження зростає по мірі дорослішання дитини [38], а також збіг рівня сероконверсії у дітей і дорослих, причому він у 100 разів перевищує результати виявлення антигена SARS-CoV2 [39]. Ризик госпіталізації при циркуляції дельта-штаму удвічі вищий, ніж при британському варіанті SARS-CoV2, довели шотландські вчені. Також ними встановлено підвищення рівня захворюваності у дітей віком 5-9 років. Контагіозність даного варіанту удвічі вища, ніж в інших циркулюючих штамів: майже у 2,3 рази стає причиною госпіталізації та у 2,5 рази призводить до ускладненого перебігу захворювання з потребою медичної допомоги у відділенні реанімації та інтенсивної терапії [3].

Особливе побоювання викликав Delta штам і щодо низької ефективності вакцинації у 33,5 % (95% CI:20,6-44,3) напротивагу попереднім штамам – 51,1 % (95 % CI:47,3-54,7) [40].

У Південній Африці 26 листопада 2021 року був вперше виявлений новий і визначений як п'ятий VOC вірус SARS-CoV2. Велика кількість мутацій, пов'язаних із спайковим білком, надає йому високих властивостей трансмісивності, зниженої чутливості до деяких препаратів лікування, здатності уникати імунного захисту, викликаного як вакцинами, так і попередньою інфекцією. За короткий час Omicron випередив у швидкості поширення, попередньо домінуючий штам Delta [41]. Проте, згідно досліджень проведених у м. Гаутенг (Південна Африка) у порівнянні з другою та третьою хвилею пандемії кількість випадків складала близько 4,9 % на відміну 18,9 % та 13,7 % відповідно ($p < 0,001$). Тяжкий перебіг хвороби реєструвався у 28,8 % хворих, тоді як при другому та третьому піку пандемії – у 60,1 % та 66,9 % ($p < 0,001$). Пацієнти четвертої хвилі, інфіковані штамом Omicron, мали менші ризики важкого перебігу захворювання у порівнянні з пацієнтами третьої хвилі з домінуванням штаму Delta [42].

Діти інфікуються переважно при контакті з хворими на COVID-19 дорослими, причому в педіатричних пацієнтів тривалість інкубаційного періоду може сягати 24 дні [43]. Збудник захворювання передається переважно повітряно-крапельним і контактним шляхами [44]. Більшість хворих дітей можуть виділяти

вірус через фекалії, а аерозолі або контакт із рідинами організму також можуть призвести до інфікування дітей [45]. На початку пандемії вважалося, що діти мають нижчий ризик зараження SARS-CoV-2, ніж дорослі [46], з огляду на результати ПЛР-тестування симптоматичних хворих. Але особливо важливою, з епідеміологічної точки зору, є субпопуляція безсимптомних хворих, оскільки характер захворювання в дитячому віці варіює від субклінічних до важких форм, хоча частота потреби у кисневій дотації та показник летальності значно нижчі, ніж у популяції дорослих [47]. Навіть найменші за віком діти не демонструють тяжкого фенотипу COVID-19 [48]. Разом із тим, частота окремих варіантів тяжкості перебігу COVID-19 у дітей асоціювалася із особливостями циркулюючого варіанту вірусу SARS-CoV2 [49]. Зокрема показано [50], що серед інфікованих варіантом Дельта 84,2% мали легку форму захворювання, 15,7% – середньотяжку, а 0,1% – важку/критичну форму, а серед інфікованих вірусом Omicron 97,8% дітей мали легку форму захворювання, а решта 2,2% – помірно тяжкий фенотип інфекції. З огляду на високу (65%) частоту безсимптомних форм інфекції [51], діти залишаються вагомим джерелом розповсюдження інфекції у громаді [52].

Імунна реакція дитячого організму на вторгнення вірусу SARS-CoV2 є типовою, оскільки це звичайний каскад, представлений початковою вродженою імунною відповіддю через інтерферони типу I, за якою слідує адаптивна гуморальна та клітинна імунна відповідь [53]. Унікальність і певний парадокс коронавірусної хвороби COVID-19 полягає в тому, що незважаючи на необхідність адекватної імунної функції господаря для контролю над інфекцією SARS-CoV2, значна токсичність і смерть часто є наслідком невідповідної та нерегульованої гіперімунної відповіді [54], а не вірусної інвазії та реплікації [55]. Набула наразі ознак аксіоми надзвичайно важлива роль збереження фізіологічного балансу в механізмах запалення і захисту як надійної, контрольованої та скоординованої імунної відповіді на вторгнення інфекції. Особливо це знайшло відображення у новому мультисистемному запальному синдромі у дітей (MIS-C), який наразі розглядається як результат аномальної адаптивної імунної відповіді на інфекцію SARS-CoV2 [56]. Отже, всупереч початковому враженню про легший клінічний

профіль інфекції SARS-CoV2 у дитячій популяції при значно нижчій поширеності захворювання, ніж у популяції дорослих пацієнтів, наразі є переконання щодо того, що це пояснювалося, зокрема, обмеженістю доступу до тестування на початку пандемії переважно медичними закладами. У міру зростання доступності до використанням ПЛР-тестування на SARS-CoV2 та дослідження рівня специфічних імуноглобулінів, серед дитячої субпопуляції було виявлено високі показники безсимптомних і легких транзиторних фенотипів COVID-19 [57], також повідомлялося про важкі випадки захворювання [58]. У звіті Спільної місії ВООЗ і Китаю щодо COVID-19 зазначено, що 2,5 % випадків захворювання серед осіб віком до 19 років були важкими, а 0,2 % – критичними [59]. Серед 105 дітей, госпіталізованих до дитячої лікарні Уханя, 7,6 % мали тяжке захворювання [60]. Серед великого аналізу 72 314 випадків у Китаї не було зареєстровано жодного летального випадку серед 416 дітей віком 1–9 років і встановлено один летальний випадок серед 549 дітей віком 10–19 років, що дорівнює показнику смертності в 0,2 % [61].

Разом із тим, вже під час першої хвилі іспанські дослідники визначали тяжкий перебіг респіраторних порушень в інфікованих дітей, які отримували допомогу у відділенні інтенсивної терапії. Так, вік пацієнтів знаходився у діапазоні 0,5-162 місяця, у них домінували респіраторні симптоми на тлі рентгенологічно підтвердженої пневмонії, тому всі хворі потребували респіраторної підтримки [62]. Аналогічні дані отримані і в госпіталі Нью-Йорка [63], але чинниками ризику тяжкого перебігу COVID-19 та госпіталізації до відділення інтенсивної терапії (ВАІТ) у цих дітей були підвищення концентрації С-реактивного білка, прокальцитоніну, натрій-уретичного пептиду про-В типу та кількість тромбоцитів у периферичній крові. У ВАІТ дітям частіше проводили дотацію кисню через назальні канюлі з високим потоком, але синдроми тяжкого сепсису та септичного шоку спостерігались у 53,8% пацієнтів, а гострий респіраторний дистрес-синдром - у 77% дітей, з яких у 46,2% випадків потребувалася інвазивна ШВЛ [64]. У цілому ж, досвід першої хвилі пандемії свідчив про можливість тяжкого перебігу COVID-

19 у дітей [65] із переважанням тяжких респіраторних порушень і розвитком шоку [66].

У подальших дослідженнях зверталася увага на ураження серцево-судинної системи у гострому періоді інфекції SARS-CoV2 у дітей [67]. Зокрема, частота таких уражень становила 39% серед госпіталізованих дітей, у т. ч. порушення процесів реполяризації та подовженні інтервалу QT, зростання концентрації тропоніну - у 18% пацієнтів, а натрій-уретичного пептиду В-типу - у 21% хворих. Отже, маркери ураження серця також асоціюють із тяжкістю COVID-19 у дітей.

Великий систематичний огляд 2021 року, який охопив дані 25 досліджень із залученням 2446 педіатричних пацієнтів у Китаї, Європі, Північній Америці, у віці від 1 до 7 років показав частоту безсимптомної форми COVID-19 - 24,8 % легкого захворювання - 40,7 %, нетяжкої пневмонії – 27 %, важкої пневмонії - 5,3 % , а у 3% дітей визначали критичний ступінь тяжкості. Ризик госпіталізації у дитячому віці з приводу важкої форми інфекції SARS-CoV2 почасти низький, тривалість госпіталізації невелика, причому при варіанті Омикрон нижчі за попередні. Разом із тим, такі ризики зростали для особливих категорій дітей, зокрема, новонароджених і немовлят, пацієнтів із супутньою хронічною патологією тощо, причому дані фактори виступають, у тому числі, чинниками ризику летальних наслідків [68]. Так, із 344 новонароджених 44,7 % потребували респіраторної підтримки, а смертність від COVID-19 становила 1,2 % у когорті та була пов'язана з недоношеністю і незрілістю [69].

Серед найбільш поширених клінічних симптомів були: у 61,7 % лихоманка, у 53,2 % - кашель, у 16,8 % - діарея або нудота, а у 15 % - лімфопенія [70]. Автори огляду роблять висновок про відсутність специфічних лабораторних ознак педіатричної інфекції SARS-CoV2, за винятком лімфопенії, проте в умовах обмежених ресурсів залишається важливим пошук доступних інформативних маркерів захворювання, якщо тестування є недоступним, а клінічні симптоми значно збігаються з проявами інших гострих респіраторних інфекцій [71]. Так, показано, що порушення смаку майже у 22 рази підвищують ймовірність інфікування COVID-19, тоді як біль у горлі, задишка, закладеність носа та оталгія

збільшують ймовірність інших гострих респіраторних інфекцій. На когорті новонароджених визначено незалежні чинники важкості перебігу інфекції SARS-CoV2 [72], до яких відносили низький гестаційний вік, кількість нейтрофілів та лімфоцитів у периферійній крові, причому наведені лабораторні маркери в ідентифікації важкої форми захворювання вирізнялися доволі високою чутливістю (83,3%) та специфічністю (91,7%).

Отже, сучасні дані наукових джерел дають підстави стверджувати, що подальше вивчення клінічних та лабораторних маркерів нової коронавірусної хвороби, а також прогнозування важкі її форм, безперечно сприятиме кращій диференціальній діагностиці та лікуванню під час пандемії.

1.3. Дефензини та їх діагностична роль при гострій інфекційній патології респіраторної системи

Підвищена захворюваність і смертність від інфекції, викликаних вірусами, часто пов'язані з бактеріальною супер-інфекцією. Ускладнення, пов'язані з вірусно-бактеріальними супутніми інфекціями, є результатом змінених реакцій господаря через вірусну інфекцію. Система вродженого імунітету є важливою лінією захисту не тільки від вірусів, але і бактерій, зокрема, синтезу антимікробних пептидів (дефензинів). Антимікробні пептиди являють собою важливу складову системи вродженого імунітету людини та відіграють значну роль у протиінфекційному захисті [73], зокрема, завдяки володінню антимікробними властивостями [74]. Дефензини, кателіцидини та бактерицидний білок/протеїн, що підвищує проникність (BPI) є яскравими прикладами антимікробних пептидів, знайдених у сироватці крові [75]. У відповідь на мікробну інвазію антимікробні пептиди експресуються переважно в епітеліоцитах респіраторної системи та шлунково-кишкового тракту [76], а також репродуктивних шляхах та імунних клітинах [77]. Дефензини можуть бути індуковані або експресовані конститутивно. Серед антимікробних пептидів - дефензини є одними з найбільш добре вивчених сімейств [78], яке представлене катіонними поліпептидами, багатими цистеїном із вираженою антимікробною активністю, що складаються з 28–42 амінокислот [76].

На підставі цистеїнових залишків, які утворюють три пари дисульфідних зв'язків, дефензини класифікують на α -дефензини, β -дефензини та θ -дефензини [79]. Дефензини- α переважно містяться у нейтрофільних гранулах, а β -дефензини експресуються різними типами епітеліоцитів [80] у відповідь на продукцію прозапальних цитокінів. Дефензини відіграють важливу роль в індукції імунної відповіді проти мікробних і вірусних агентів [81], беруть участь в механізмах адаптивного імунітету, зокрема, у передаванні сигналів та регуляції запальних ефектів шляхом експресії цитокінів і хемокінів, контролю хемотаксису та посиленні реакції антитіл [82]. Окрім того, вони здатні транслокуватися у бактерії, впливати на внутрішньо клітинні мішені, порушувати синтез білка шляхом пригнічення транскрипції, трансляції та збірки білка [83]. Дефензини виявляють активність проти переважно Грам-позитивних бактерій, включаючи *S. pyogenes*, *C. Diphtheriae* та *S. aureus* [84].

Антимікробна активність α -дефензинів полягає в їх мікробіцидності проти грам-позитивних і грам-негативних бактерій, вірусів і грибів, а β -дефензини знищують або пригнічують їх ріст і розмноження [85]. Мембранна взаємодія є ключовим фактором для прямої антимікробної активності антимікробних пептидів, як у випадку, коли націлена сама мембрана, так і коли внутрішньоклітинна мішень повинна бути досягнута за допомогою транслокації [86]. Цитоплазматичні мембрани Грам-позитивних і Грам-негативних мають достатню кількість фосфоліпідів, фосфатидилгліцерину, кардіоліпіну та фосфатидил-серину, які володіють негативним зарядом та легко зв'язуються з позитивно зарядженими антимікробними пептидами. При цьому слід відмітити, що тейхоева кислота у клітинній стінці Грам-позитивних мікробів та ліпополісахариди зовнішньої мембрани Грам-негативних бактерій забезпечують додатковий негативний заряд поверхні бактерій [87]. Отже, дефензини взаємодіють з негативно зарядженими мембранами клітин та утворюють у них пори [88], що спричинює витік цитоплазми та бактеріолізису [89]. При подоланні зовнішньої і внутрішньої мембрани бактерій за допомогою так званого самопромоційного поглинання, дефензини витісняють

катіонні зв'язки між мембранами, заміщують їх та, внаслідок громіздких розмірів, викликають в них тріщини, що власне і дозволяє антимікробному пептиду проходити через мембрану бактерій. Примітно також, що сильніший негативний мембранний потенціал інфекційних агентів знаходиться в межах між -130 і -150 мВ на відміну від потенціалу в організмі людини - від -90 до -110 мВ, що разом зі структурними відмінностями будови мембран робить клітини господаря нечутливими до активності антимікробних пептидів.

Таким чином, дослідженнями останніх років доведено, що з огляду на те, що дефензини є природними антимікробними молекулами, які продукуються у процесі імунного захисту від інфекцій, вони ідеальні для вивчення як біомаркери запалення інфекційної етіології, зокрема, для дослідження їх діагностичної цінності стосовно інших запальних біомаркерів, таких як С-реактивний білок та прокальцитонін [90], зокрема, при цитокін-залежній патології легеневої паренхіми. Так, показано, що не лише запальні захворювання легень, але й інфекційні захворювання респіраторної системи характеризуються підвищенням рівня дефензинів [91], зокрема, залежним від Toll-подібного рецептора 2 (TLR2)/NF- κ B шляхом. При цьому вміст дефензину зростає не лише у периферичній крові, але і безпосередньо у бронхо-альвеолярному лаважі [92], що дозволяє припустити захисну роль дефензинів, а, отже, вони бути корисним інструментом для прогностичної стратифікації [93].

Механізм противірусної активності антимікробних пептидів описаний як їх здатність нейтралізувати віруси шляхом інтеграції в оболонку мембрану клітини-господаря, впливаючи на РНК- та ДНК-віруси [94]. Результатом інтеграції в оболонку вірусу є розвиток нестабільності мембрани, внаслідок чого віруси втрачають здатність до інфікування клітин-господарів та зв'язування з ними. Так, дефензини зв'язуються з вірусними глікопротеїнами та блокує активність вірусів простого герпесу [95].

Окрім руйнування вірусних оболонок і блокування вірусних рецепторів, деякі противірусні АМП можуть запобігти проникненню вірусних частинок у клітини господаря, завдяки конкуруванню за специфічні рецептори [96].

Противірусні антимікробні пептиди здатні долати клітинні мембрани, локалізуватися в цитоплазмі та органелах, у результаті чого змінювати чи навіть блокувати експресію вірусних генів. Результатом цього є оптимізація системи захисту хазяїна від вірусної інвазії. Зокрема, антимікробний білок з нейтрофілів запобігає зараженню клітинних ліній Vero та CaSki вірусами простого герпесу типу 2 шляхом блокування міграції основного вірусного білка вірусу до ядра, тим самим унеможливорює транскрипцію генетичного матеріалу збудника, який необхідний йому для опору першій стадії клітинної відповіді. Таким чином, відбувається конкурентна боротьба нейтрофільного антимікробного пептиду з вірусними частинками за зв'язування з рецептором на поверхні клітини, а також блокада поширення вірусних частинок від клітини до клітини [97]. Разом із тим, відома низка механізмів, завдяки яким віруси сприяють бактеріальній супер-інфекції [98], що значно ускладнює прогноз. Одним з таких є процес оксидативного стресу і окисної модифікації білків, що привертає особливу увагу в умовах перманентних хвиль COVID-19.

1.4. Особливості окислювального стресу при COVID-19 у дітей

Окислювальний стрес виникає унаслідок дисбалансу між надлишковим виробництвом та накопиченням активних форм кисню та антиоксидантними можливостями організму. Надмірна продукція активних форм кисню призводить до дисбалансу між прооксидантною і антиоксидантною системами та виникає через мітохондріальний електротранспортний ланцюг, або внаслідок надмірної стимуляції NAD(P)H), що призводить до шкідливого окислювального стресу, який може бути важливим посередником пошкодження клітинних структур, включаючи ліпіди та мембрани, білки та ДНК [99]. Відомо, що гідроксильний радикал реагує з усіма компонентами молекули ДНК, пошкоджуючи як пуринові, так і піримідинові основи, а також дезоксирибозний каркас, а найбільш вивченим пошкодженням ДНК є утворення 8-OH-G.

При цьому білки є потенційними мішенями окислювального стресу, та вони можуть видозмінюватися – зазнавати модифікації. Білки можуть бути

безпосередньо модифіковані активними формами кисню, що призводить до окиснення амінокислот і зшивання. Білки також можуть бути опосередковано модифіковані реакційно спроможними карбонільними сполуками, що утворюються як результат глікозидації та ліпопероксидації. Окрім того, тіоли можуть окислюватися або реагувати з гомоцистеїном, що призводить до гомоцистеїнілювання. Нарешті, тирозин може бути окислений мієлопероксидазою, що призводить до розширених окисних білкових продуктів (AOPP) [100], які сприяють загостренню окислювального стресу/синдрому запалення.

Притаманний інфекції COVID-19 цитокіновий «шторм» із накопиченням активних форм кисню та метаболітів арахідонової кислоти призводить до активації NF-κB, що ініціює і підтримує запальний процес. За даними літератури [101], одним із механізмів, який перетворює активні форми кисню в стійку клітинну реакцію, є посттрансляційні модифікації білків, які можуть викликати тривалу активацію клітин. Відомо, що посттрансляційно модифіковані білки виникають в умовах окислювального стресу, запальні ураження, а отже, посттрансляційна модифікація може брати участь у патофізіології запалення.

Окислювальний стрес пов'язаний з різними патологічними станами [102], включаючи серцево-судинні захворювання, рак, неврологічні розлади, діабет, ішемію/реперфузію, інші захворювання. Механізми захисту від окисного стресу [103], викликаного вільними радикалами, включають:

- (i) профілактичні механізми;
- (ii) механізми відновлення;
- (iii) фізичний захист;
- (iv) антиоксидантний захист.

Ферментативний антиоксидантний захист включає супероксид-дисмутазу (SOD), глутатіонпероксидазу (GPx), каталазу (CAT). Неферментативні антиоксиданти представлені аскорбіновою кислотою.

Наразі не існує «універсального» маркера окислювального стресу, через наявність великої кількості окислювальних агентів і різноманітних молекул, які схильні до окисного пошкодження. Отже тому виникає потреба в оцінці широкої

палітри біомаркерів, що дозволить встановити роль окислювального стресу в патогенезі конкретного захворювання. Виходячи з цього, існує доволі обмежена кількість досліджень діагностичної ролі біомаркерів окислювального стресу у дітей, інфікованих вірусом SARS-CoV2, хоча останні дані свідчать про те, що окисно-відновне середовище значною мірою сприяє зараженню і посиленню тяжкості захворювання [104]. У процесі гострої інфекції COVID-19 утворюється безліч окислювачів, які модифікують різноманітні сполуки, зокрема, чутливі до редоксу цистеїни білків, які можуть сприяти розвитку коагулопатії, пов'язаної з SARS-CoV2. З огляду на це, тіол-дисульфідний баланс під час інфекції SARS-CoV2 вважається одним із механізмів внутрішньоклітинного проникнення вірусу, пов'язаного з рецептором SARS-CoV2 [105]. Порушення клітинного метаболізму та дисрегуляція балансу антиоксиданту глутатіону також сприяє окислювальному стресу при COVID-19 [106]. Все більше є переконань у тому, що вірус SARS-CoV2, аналогічно вірусу грипу [107], перешкоджає синтезу і метаболізму клітинного глутатіону у клітині-господарі, внаслідок чого виснажується відновлена форма клітинного глутатіону, що, у свою чергу, є механізмом ухиляння вірусів від імунної відповіді, а також сприяє підтримці реплікації та збиранню вірусу. Отже, інфекція SARS-CoV2 порушує метаболізм клітинного антиоксиданту глутатіону та і його роль в окисно-відновному гомеостазі клітинних білків, призводячи до їх окисної модифікації у клітинах-господарях. Однак роль індукованого вірусом SARS-CoV2 утворення оксидантів, окисно-відновного дисбалансу та оксидативної модифікації білків з накопиченням продуктів пероксидації під час COVID-19 та, насамперед, у дитячій популяції, все ще недостатньо вивчена.

1.5. Терапевтичні стратегії при педіатричній коронавірусній хворобі COVID-19 в умовах стаціонарних відділень

Лікування у стаціонарних умовах дітей, інфікованих вірусом SARS-CoV2, регламентується наявним протоколом [108] та залежить від клінічного фенотипу захворювання [109]. Медикаментозна терапія має чіткі показання, зумовлена клінікою та наявністю протипоказань з урахуванням можливих ризиків і

застережень. Але упродовж усіх хвиль пандемії потужні зусилля дослідників у пошуку ідеального противірусного засобу від інфекції SARS-CoV2 на шпальтах наукових видань демонстрували доволі динамічний калейдоскоп схем, препаратів та доволі суперечливі свідчення їх ефективності.

У перші роки пандемії у рандомізованих контрольованих дослідженнях у популяції дорослих хворих було продемонстровано переваги терапії специфічними моноклональними антитілами проти коронавірусу SARS-CoV2, при обмеженості даних про безпеку та ефективність у дітей та підлітків, хоча такі рекомендації існували [110]. Так само були рекомендації щодо застосування противірусних препаратів (ремдесивір) дітям із тяжким захворюванням та додатковою потребою в кисні без необхідності неінвазивної або інвазивної механічної вентиляції легень або екстракорпоральної мембранної оксигенації, але бажано в рамках клінічного випробування [111]. Але вже у 2024 році з'являються непоодинокі публікації про те, що не завжди нові противірусні формули мають терапевтичний успіх [112], що проявлялося повторною вірусемією по звершенні курсу лікування та пояснювалося з позицій недосконалої адаптивної імунної відповіді. Рикошет вірусного навантаження та відновлення навіть нетяжких симптомів COVID-19 у чверті когорти дорослих пацієнтів після стандартного курсу противірусної терапії [113] у рандомізованому клінічному дослідженні підтверджував доволі сумнівну ефективність даної тактики. Невизначеність і дискусійність застосування противірусних формул при COVID-19 у даному контексті лише підтримують результати Кокрайнівського огляду [114], які роком раніше підкреслювали наявність доказів з низьким рівнем достовірності стосовно того, що така терапія знижує ризик смертності від усіх причин, госпіталізації або смерті у невакцинованих амбулаторних дорослих пацієнтів із групою високого ризику, інфікованих - варіантом Дельта.

Основні тактичні підходи в лікуванні 444 госпіталізованих з приводу захворювання на COVID-19 дітей [115] вирізнялися призначенням у 24% випадків противірусних засобів, у 8% спостережень – антибіотиків, а 8% хворих потребували додаткової оксигенації.

Насамкінець, опублікований минулого року консенсус Робочої групи щодо лікування COVID-19 у дітей і підлітків [116] є підсумковим узгоджувальним документом, що містить останні доказові дані та базується на стратифікації ризиків важкого перебігу інфекції. Так, згідно сучасного консенсусу, дітям, які не потребують госпіталізації через COVID-19 і мають низький ризик прогресування до тяжкого захворювання, специфічне лікування SARS-CoV2 не слід проводити. У той час, амбулаторним хворим, які мають помірний ризик прогресування до тяжкого захворювання, слід розглянути спеціальне лікування у кожному конкретному випадку, а також призначати його усім хворим групи високого ризику.

Пасивна імунізація проти COVID-19 з використанням реконвалесцентної плазми або моноклональних антитіл з'явилася як стратегія лікування на початку пандемії. Комерційно вироблені моноклональні антитіла продемонстрували ефективність як профілактика та як лікування раннього захворювання легкого та середнього ступеня тяжкості. Також раніше FDA США дозволило використання плазми реконвалесцентів з високим титром антитіл для лікування дітей та дорослих із ослабленим імунітетом як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах [117]. Проте, у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях за участю госпіталізованих дорослих пацієнтів результати у пацієнтів, які отримували моноклональні антитіла, не були кращими, ніж у групі плацебо [118]. Виходячи з цього, консенсусна робоча група наразі рекомендує відмовитися від рутинного використання моноклональних антитіл або переливання реконвалесцентної плазми пацієнтам, які потребують госпіталізації через респіраторне захворювання COVID-19.

Разом із тим, госпіталізованим пацієнтам, які потребують додаткової кисневої терапії при погіршенні стану слід розглянути призначення дексаметазону [119]. Аналогічні показання до використання системних кортикостероїдних препаратів присутні також у дослідженнях останніх років [120], зокрема, при значній виразності системного запального процесу при орієнтації на інфламаторні маркери крові [121].

У сукупності наукові дані останніх років свідчать про те, що користь кортикостероїдів для дітей, які потребують малого потоку додаткового кисню, невизначена, а високі дози дексаметазону є потенційно шкідливими. Ця невизначеність відображена в заяві комісії щодо розгляду селективного використання дексаметазону у пацієнтів із зростаючою потребою в додатковому кисні. Але попри те, що високі дози стероїдів не рекомендуються одними дослідниками [122], на противагу цьому є контраверсійні висновки, які демонструють відсутність їх впливу на смертність дорослих хворих [123], але визначають інші побічні ефекти такі, як нашарування вторинної інфекції та порушення вуглеводного обміну. На додачу, є інші контраверсійні погляди, які свідчать про відсутність суттєвих відмінностей за показниками 30-денної смертності та лікарняної летальності серед дорослих хворих на позагоспітальну вірусну пневмонію щодо використання кортикостероїдів [124].

Досвід лікування дорослих хворих [125] дозволив рекомендувати госпіталізованим пацієнтам, які через вкрай тяжкий перебіг COVID-19 потребують штучної вентиляції легень (ШВЛ) або екстракорпоральної мембранної оксигенації, застосування ремдесивіру, хоча він і не володів виразним впливом на тих пацієнтів, які вже перебували на ШВЛ, а також незначно підвищує ефективність лікування при поєднанні зі стандартною терапією [126]. Але при такій суперечливості даних особливо цікавими видаються дані нещодавнього мета-аналізу індивідуальних даних пацієнтів, який показав, що ремдесивір, з одного боку, знижує смертність госпіталізованих хворих, яким не потрібна киснева підтримка, а, з іншого, - недостатню потужність для пацієнтів, які отримували ШВЛ під час прийому ремдесивіру [127]. Також у дослідженні, проведеному через 3 місяці після захворювання, додаткової користі від використання ремдесивіру під час госпіталізації щодо довгострокового полегшення симптомів не встановлено [128-129].

Накопичений у популяції дорослих хворих клінічний досвід використання інших протизапальних препаратів продемонстрував ефективність найкраще вивчених з них, зокрема інгібітора інтерлейкіну-6 (тоцилізумабу) та інгібітора

янус-кінази (баріцитинібу). Тому при погіршенні стану госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, які потребують неінвазивної вентиляції, механічної вентиляції або екстракорпоральної мембранної вентиляції і мають ознаки значного запалення [130] консенсусом рекомендоване призначення тоцилізумабу або баріцитинібу на додаток до інших методів лікування. Проте докази використання цих методів лікування у дитячому віці є надзвичайно обмеженим. Виходячи з цього, для педіатричних пацієнтів із критичним фенотипом коронавірусної хвороби, що підкреслюється потребою в неінвазивній вентиляції легень, механічній вентиляції легень або екстракорпоральній мембранній оксигенації, при ознаках критичного погіршення стану і значного системного запалення, рекомендується доцільність додаткового імуномодулятора, а саме – дексаметазону.

Таким чином, у своїй переважній більшості інфекція SARS-CoV2 у дитячому віці перебігає у нетяжкій формі, а частота тяжкого фенотипу COVID-19 визначається наявністю чинників схильності, які переважно і визначають прогноз. З огляду на це, терапія в педіатричних клініках є чітко персоніфікованою, будується з урахуванням ризиків несприятливого перебігу, який трапляється доволі нечасто. Разом із тим, у різні хвилі пандемії визначалися доволі закономірні відмінності у наслідках COVID-19 у дітей, зокрема, з огляду на потребу в госпіталізації, розвитку ускладнень у вигляді ураження нижніх дихальних шляхів із потребою у респіраторному протезуванні. Опрацьовані і вивчені сучасні стратегії ведення важкохворих дорослих пацієнтів у педіатричних когортах не опрацьовані, а їх результати почасти носять суперечливий характер.

Виходячи з цього можна зауважити, що педіатрична нова коронавірусна хвороба, викликана вірусом SARS-CoV2, при максимально потужних зусиллях по її вивченню у цій специфічній субпопуляції пацієнтів, поки що навіть у царині гострого періоду інфекції ставить ще багато запитань, відповіді на які потребують подальших досліджень.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Наукове дослідження проводилось з дотриманням принципів біоетики і доказової медицини у відповідності з принципами належної клінічної практики та з дотриманням вимог конфіденційності (Закон України № 2801-XII «Основи законодавства України про охорону здоров'я», ICH GCP (1996 – 2016 pp.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 – 2013 pp.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 01.01.1997 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.).

Дизайн дослідження схвалений Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол №10 від 17 червня 2021 року, протокол № 5 від 16 грудня 2024 р.). Діагностичні обстеження та лікувальні рекомендації не мали підвищеного ризику для суб'єктів дослідження. Всі пацієнти та їх батьки були проінформовані про дослідження. Діти, віком від 14 до 18 років підписували згоду самостійно, пацієнти молодші 14 років правом підпису не володіють, тому інформовану згоду підписували батьки або їх законні опікуни.

Дослідження проводилось під час пандемії COVID-19 з 2020 р. по червень 2023 р. в умовах інфекційних стаціонарів обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» (м. Чернівці) на базі кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету (завкафедри: д. мед. н., професорка Колоскова О.К.).

Наукове дослідження передбачало послідовні етапи з використанням бібліосемантичного (теоретичний аналіз джерел наукової літератури про COVID-19 у дітей у світі, та зокрема в Україні), клініко-лабораторного (діагностика нозологічних форм при COVID-19 згідно МКХ-10), медико-статистичного (збір, обробка, аналіз, оцінка вірогідності статистичних даних), концептуального

моделювання (обґрунтування концептуальних напрямів удосконалення організації надання медичної допомоги дітям з COVID-19), описового моделювання (створення об'єкту-прототипу удосконаленої моделі надання медичної допомоги дітям з COVID-19) методів.

Епідеміологічний аналіз базувався на даних медичної статистики Чернівецького обласного центру контролю та профілактики хвороб (ЧОЦКПХ) та включав звіти, інформації даних, зокрема щоденних впродовж 2020-2022 років («Аналітична інформація щодо захворюваності на COVID-19 за добу», «Оперативна довідка про основні показники захворюваності на COVID-19 у Чернівецькій області»), щотижневі оперативні довідки 2022-2023 років («Оперативна довідка про основні показники захворюваності на COVID-19 у Чернівецькій області за тиждень»). Додатково проаналізовано статистичні дані ВООЗ та Центру громадського здоров'я МОЗУ за період 2020-2023 рр. (показники захворюваності дорослого і дитячого населення, поширеності коронавірусної хвороби COVID-19 в окремих вікових групах дітей та показник летальності). Також нами враховано дані статистичного відділу ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» щодо динаміки госпіталізації дітей, інфікованих вірусом SARS-CoV2 до інфекційних стаціонарів клініки за період з 2020-2023 рр.

Дизайн дослідження передбачав порівняльний паралельний проспективний аналіз результатів клінічного матеріалу у паралельних групах.

Методом випадкової вибірки у дослідженні взяли участь 212 дитини.

Критерії включення щодо участі у дослідженні були:

- вік від 1 року до 18 років з проявами респіраторного захворювання;
- наявність позитивного молекулярного або швидкого тесту на SARS-CoV2, отриманих під час госпіталізації та до 10 днів до моменту госпіталізації;
- наявність інформованої згоди батьків чи законних опікунів дитини на участь у дослідженні.

До критеріїв невключення належать:

- вік до 12 місяців та старше 18 років, наявність хронічних захворювань, клініка яких може бути хибно інтерпретована як COVID-19;

- вроджені вади розвитку бронхолегеневої системи, генетичні вади;
- відсутність інформаційної згоди дитини чи батьків/опікунів дитини на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- відмова дитини чи батьків/законних опікунів від участі у дослідженні.

2.2. Клінічна характеристика хворих

У дослідженні взяло участь 212 дітей з ознаками гострого респіраторного захворювання. На підставі ідентифікації збудника SARS-CoV2 створено 2 групи порівняння. Досліджувану групу сформували 124 пацієнти, у яких підтверджено діагноз COVID-19 за допомогою RT-PCR, до порівняльної групи ввійшло 88 дітей, яким діагноз COVID-19 було знято. У таблиці 2.2.1 наведена загальна характеристика пацієнтів груп порівняння.

Таблиця 2.2.1

Порівняльна характеристика за віком дітей досліджуваних груп, у %

Ознака	Групи порівняння (у %)		p
	I група (n=124)	II група (n=88)	
Стать:			
- хлопчики	55,6±4,5	39,8±5,2	<0,05
- дівчатка	44,4±4,5	60,2±5,2	<0,05
p	>0,05	<0,05	
Вік:			
- від 12 міс. до 3 років	3,23±1,59	3,4±1,93	>0,05
- від 3 років до 6 років	10,48±2,75	21,59±4,28	<0,05
- від 6 років до 12 років	35,48±4,3	35,23±5,0	>0,05
- від 12 років до 18 років	50,81±4,5	39,77±5,2	<0,05
Адреса:			
- містяни	37,1±4,3	31,8±4,9	>0,05
- жителі села	62,9±4,3	68,2±4,9	>0,05

Таким чином, у порівнянні між групами, у I групі статистично переважали хлопчики ($p<0,05$), натомість питома частка хворих II групи належала дівчаткам ($p<0,05$). У I групі статистичних відмінностей за статтю не виявлено, а от у II групі переважали дівчатка ($p<0,05$).

Діти раннього та молодшого шкільного віку з однаковою частотою зустрічалися в обох групах, а діти II групи, віком від 3 до 6 років, удвічі переважали своїх

ровесників I групи ($p < 0,05$). Підлітки I групи домінували у порівнянні з тинейджерами II групи ($p < 0,05$).

При клінічному обстеженні пацієнтів враховувались скарги, дані анамнезу життя і захворювання та епідеміології хвороби. Об'єктивне обстеження органів та систем проводилось згідно загальноприйнятої методики. Для визначення ступеня важкості перебігу захворювання, ми опирались на рекомендації МОЗ України [130].

Згідно класифікації *легка форма* включала в себе легкі клінічні симптоми без ознак візуалізації пневмонії.

Помірна форма характеризувалась лихоманкою, симптомом дихальних розладів тощо. Пневмонія візуалізувалась за допомогою додаткових методів обстеження.

Важка форма включала такі показники: частота дихання більше 30 вдихів за хвилину (діти < 5 років - ≥ 40 вдихів за хвилину), сатурація киснем у стані спокою ≤ 93 %, парціальний тиск кисню (PaO_2)/концентрація кисню (FiO_2) < 300 мм. рт. ст., наявність ураження легень площею 50 % впродовж 24-48 годин.

Критична форма характеризувалась ознаками дихальної недостатності, яка потребує механічної вентиляції, наявність шоку, іншої поліорганної недостатності.

Представлені характеристики форми захворювання дозволили нам виокремити дітей з легкою формою хвороби, що складає однакову частку в обох групах ($p > 0,05$), помірну - констатовано у 41,9 % дітей I групи і 53,4 % пацієнтів II групи ($p > 0,05$). Важка форма захворювання удвічі частіше реєструвалась у дітей I групи ($p < 0,05$). Критична форма не траплялася в жодній з груп. Характеристика розподілу пацієнтів за важкістю захворювання подана у таблиці 2.2.2

Таблиця 2.2.2

Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за формою важкості захворювання, у %

Форма важкості захворювання	Групи порівняння		p
	I група (n=124)	II група (n=88)	
легка	38,7 $\pm$ 4,4	37,5 $\pm$ 5,2	$> 0,05$
помірна	42 $\pm$ 4,4	53,4 $\pm$ 5,3	$> 0,05$
важка	19,4 $\pm$ 3,6	9,4 $\pm$ 3,1	$< 0,05$
критична	-	-	-

Розподіл пацієнтів між групами здійснювався ретроспективно на основі даних медичних карт. Аналіз здійснювався з урахуванням форми перебігу захворювання.

2.3. Методи дослідження та їх обґрунтування

Наукове дослідження виконане у рамках проспективного когортного відкритого рандомізованого спостереження у паралельних групах методом «випадок-контроль» із дотриманням усіх вимог до нього для уникнення системної похибки.

За пацієнтами проводилось комплексне динамічне клінічне спостереження з розширеним комплексом лабораторно-інструментального дослідження на етапі стаціонарного лікування інфекційних відділень ОКНП ЧОДКЛ: аналіз даних анамнезу та об'єктивного обстеження, полімеразна ланцюгова реакція мазків з ротоглотки та легеневого експірату, експрес-тест, імуноферментний аналіз, загальний клінічний аналіз крові, біохімічні показники крові, С-реактивний протеїн, прокальцитотін, Д-димер, дефензини сироватки крові та легеневого експірату, мазки-відбитки ексfolіативних клітин букального епітелію, визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові та легеневого конденсату, рентгенографія органів грудної клітки.

Дітям обох досліджуваних груп призначались загальноклінічні лабораторні аналізи. Описані нижче дослідження проводились у сертифікованій клінічній лабораторії Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні.

Загальний аналіз крові є доступним і важливим діагностичним інструментом для моніторингу перебігу COVID-19 у дітей, особливо для виявлення запалення, ускладнень чи вторинних інфекцій. Враховуючи особливості перебігу COVID-19 у дітей, особливу увагу ми звертали на кількість формених елементів крові, особливо кількість лейкоцитів, склад лейкоцитарної формули та тромбоцити.

Для оцінки стану імунної системи, зокрема ризику приєднання бактеріальних ускладнень, ми використовували абсолютне нейтрофільне число (ANC), яке розраховували за формулою:

$ANC = (\text{загальна кількість лейкоцитів}) \times (\% \text{ нейтрофілів} + \% \text{ паличкоядерних}):100$

Згідно наукових даних, нейтропенія у новонароджених та немовлят визначається при абсолютній кількості нейтрофілів менше $2500 \times 10^6/l$, у дітей старшого віку та дорослих - $1500 \times 10^6/l$ [133].

За абсолютним числом нейтрофілів нейтропенія класифікується [131]:

- ANC = 1000 – 1500 с/ml – легкий ступінь, ризик інфекції низький;
- ANC = 500 - 999 с/ml – середній ступінь, помірний ризик інфекції;
- ANC <500 с/ml – тяжкий ступінь, високий ризик інфекції.

Важкість і частота будь-якої інфекції обернено пропорційна до абсолютної кількості нейтрофілів і залежить від подовження часу нейтропенії. При зменшенні продукції клітин мієлоїдного ряду в кістковому мозку ризик інфікування вищий у порівнянні із зменшенням кількості нейтрофілів через руйнування їх у периферичній крові [132].

Біохімічний аналіз крові, який проводився за загальноприйнятою методикою у поєднанні з клінічними даними є незамінним інструментом для оцінки стану дітей із COVID-19 та прийняття рішень щодо терапевтичної тактики.

Для оцінки показників запалення дітям досліджуваних груп проводились тести на С-реактивний білок (СРБ, C-reactive protein), прокальцитонін (procalcitonin), D-димер (D-dimer).

Використання діагностикуму для виявлення С-реактивного білку у сироватці крові людини (СРБ-латекс-тест, реагент ТОВ «Лабораторія Гранум», м. Харків, Україна).

Принцип методу виявлення С-реактивного протеїну полягає у латексній аглютинації. Антиген (антитіла проти С-реактивного білку), який адсорбований на нейтральних частинках латексу, вступає в аглютинацію з С-реактивним білком. Інтенсивність аглютинації прямо пропорційна кількості СРБ.

Згідно інструкції з використання діагностикуму для стратифікації отриманих результатів використовують градацію:

- СРБ = 3 – 10 mg/l – ознаки запального процесу;

- СРБ = 10 – 30 mg/l – ознаки вірусних інфекцій, метастазів пухлин, хронічних запальних процесів;
- СРБ = 30 – 100 mg/l – ознаки гострих бактеріальних інфекцій, гострого пошкодження тканин.
- СРБ до 300 mg/l свідчить про генералізовану інфекцію, сепсис чи опіки.

У контексті COVID-19 рівень СРБ асоціюється з тяжкістю перебігу захворювання і може бути використаний для прогнозування ускладнень [133].

Кількісне визначення концентрації прокальцитоніну (PCT) у сироватці або плазмі людини за допомогою мікропланшетного ферментного імуноаналізу, колориметричного (реагент Accu Bind ELISA Microwells, ProcalCI:tonin (PCT) Test System, Product Code: 9225-300, Lake Forest CA 92630, USA).

Принцип методу полягає в імуноферментному послідовному аналізі (ТИП 10): реагенти, які необхідні для імуноферментного визначення, включають, в надлишку, висоафінні і специфічні антитіла (фермент-мічені і іммобілізовані) для специфічного розпізнання різних епітопів, і природний антиген. У процесі аналізу на поверхні мікролунок відбувається іммобілізація через взаємодію х-РСТ антитіл, нанесених у лунці. При змішуванні ферментно-міченого антитіла і сироватки, що містить нативний антиген відбувається реакція без конкуренції або стеричних перешкод з утворенням сендвіч-комплексу.

Після необхідного інкубаційного періоду, пов'язана фракція антиген-антитіло відокремлюється від не пов'язаних антигенів декантацією або промиванням. Активність ферменту у фракції пов'язаних антитіл прямо пропорційна концентрації нативного антигену. При використанні декількох стандартів з відомими значеннями концентрації антигену будується калібрувальна крива, за якою обчислюється концентрація невідомих зразків.

РСТ виявляється впродовж 3-6 годин після бактеріальної інфекції. Збільшення концентрації безпосередньо пов'язане з тяжкістю інфекції. Значення менші ніж 0,25 ng/ml очікуються для здорової популяції.

Для інтерпретації отриманих показників, ми користувалися ранжуванням, описаним у статті [134-136]

- PCT <0,1 ng/ml – норма, інфекційний процес малоймовірний;
- PCT = 0,1 - 0,5 ng/ml – легка інфекція, можливий локальний інфекційний процес;
- PCT = 0,5 – 2 ng/ml – помірна (системна) інфекція, ймовірна бактеріальна інфекція з низьким ризиком розвитку сепсису;
- PCT >2 ng/ml – високий ризик важкого бактеріального запалення або сепсису;
- PCT >10 ng/ml – тяжкий сепсис або септичний шок.
- PTC може виступати індикатором важкості захворювання при COVID-19 та сприяти визначенню тяжкості стану пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV2. Серійні вимірювання PTC можуть бути корисними для прогнозування перебігу захворювання [137].

Кількісне визначення концентрації D-димеру у плазмі та сироватці крові людини за допомогою мікропланшетного ферментного імуноаналізу, колометричного (реагент Accu Bind ELISA Microwells, D-Dimer Test System, Product Code: 12025-300, Lake Forest, CA 92630, USA).

Принцип методу полягає в імуоферментному послідовному аналізі (ТИП 4): основні реагенти, необхідні для імуоферментного аналізу, включають антитіла високої спорідненості та специфічності (ферментні і іммобілізовані) з різним і чітким розпізнаванням епітопів, у надлишку, та нативний антиген. Після змішування буфера для аналізу та сироватки, яка містить нативний антиген відбувається реакція та утворення комплексу антиген-антитіло. Після необхідності інкубаційного періоду, пов'язана фракція відокремлюється від непов'язаних антигенів декантацією або промиванням. Додається ще одне антитіло, яке спрямована на інший епітоп, мічене ферментом. Інша взаємодія виникає з утворенням на поверхні лунок комплексу, міченого ферментом, антитіло-антиген-нанесене антитіло.

Визначення рівня D-димеру є важливим інструментом у діагностиці та моніторингу тромботичних станів, але його результати слід інтерпретувати в контексті клінічної картини та інших досліджень.

Референтні значення D-димеру для встановлення ризику:

- D-димер <500 ng/ml – низький рівень, виключає тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) чи тромбоз глибоких вен (ТГВ) у пацієнтів з низьким або середнім показником;
- D-димер = $500-1000$ ng/ml – помірно підвищений, можливий ризик тромбозу, потрібні додаткові обстеження ультразвуком, комп'ютерну томографію);
- D-димер >1000 ng/ml – високий ризик тромбоутворення, необхідне термінове клінічне обстеження та лікування.

Підвищений рівень D-димеру сам по собі не підтверджує тромбоз, оскільки можливі інші причини (інфекції, онкопатологія, післяопераційний період, вагітність). D-димер, як прогностичний маркер у пацієнтів з COVID-19 або іншими тяжкими станами високий D-димер ($>1500-2000$ ng/ml) асоціюється з поганим прогнозом через ризик системного тромбозу або ДВЗ-синдрому [138].

Визначення окисної модифікації білків (ОМБ) в сироватці крові та легеневого експіраті за допомогою спектрофотометричного методу.

Принцип методу полягає у визначенні вмісту карбонільних похідних, які утворюються внаслідок окислення білків за допомогою реакції з 2,4-динітрофенілгідразином (DNFH) з подальшим вимірюванням оптичної щільності, утворених динітрофенілгідразонів (альдегідо – і кетопохідних, AKDNFH) нейтрального характеру (370 nm) та основного (420 nm). Вміст фенілгідразонів нейтрофільного характеру розраховували на основі коефіцієнта молярної екстинкції $2,1 \times 10^4$ M⁻¹ cm⁻¹.

Вміст ОМБ при $\lambda=370$ nm виражали у ммоль/г білка, при $\lambda=430$ nm в одиницях оптичної густини на 1 г білка [139].

Визначення загального білку, множенням екстинкції на 230 з метою перерахунку для отримання вмісту загального білка, здійснювали за методикою Lowry O.H.[140].

Дослідження проводилось у сертифікованій лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної біохімії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

ОМБ відіграє значну роль у патогенезі COVID-19 та його наслідків і може відігравати подвійну роль:

- підсилювати системне запалення («цитокіновий шторм»);
- бути маркером тяжкості перебігу та імунодисфункції.

Підвищений рівень ОМБ може вказувати на зміни клітинного гомеостазу, спричиненого окислювальним стресом, внаслідок взаємодії білків SARS-CoV2 з білками, які зв'язують метали клітини-господаря [141].

Також підвищення рівня ОМБ може свідчити про наслідки перенесеного COVID-19 (ураження ЦНС, остеоартрит).

Визначення каталази в сироватці крові та легеневого експіраті за допомогою за допомогою спектрофотометричного методу.

Принцип методу заснований на вимірюванні зміни оптичної густини (поглинання) при певній довжині хвилі (240 nm) перекису водню (H_2O_2) на воду та кисень за допомогою каталази. Швидкість зменшення поглинання пропорційна активності каталази.

Згідно даних [142] каталаза може мати позитивний вплив при COVID-19:

- підтримка антиоксидантної системи (знижує рівень активних форм кисню, зменшуючи окислювальний стрес, потенційно знижуючи ризик пошкодження клітин);
- протизапальна дія (може регулювати вироблення цитокінів, зменшуючи ризик розвитку «цитокінового шторму»);
- потенційний антивірусний ефект (може пригнічувати реплікацію вірусу SARS-CoV2, не викликаючи токсичного ефекту)

Активність каталази у сироватці крові для здорових осіб складає 10-80 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{gr}$ protein. Регіональна норма активності каталази в конденсаті видихуваного повітря становила $82,1 \pm 6,5$ $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{gr}$ protein.

Визначення глутатіонпероксидази (ГПО) в сироватці крові та легеневого експіраті за допомогою спектрофотометричного методу.

Принцип методу полягає в окисненні глутатіону (GSH) глутатіонпероксидазою до глутатіонового дисульфіду (GSSG) за допомогою перекису водню. Зміна

оптичної густини при певній довжині хвиль (412 nm) дозволяє оцінити активність ГПО.

Роль ГПО при COVID-19:

- зниження окислювального стресу (нейтралізує активні форми кисню, зменшуючи ризик пошкодження клітин);
- підтримка імунної відповіді (може впливати на функцію Т-лімфоцитів та макрофагів);
- зменшення ризику «цитокінового шторму».

У пацієнтів з COVID-19 спостерігається знижена активність ГПО, що може бути пов'язано з окислювальним стресом та важкістю захворювання.

Визначення показників газового складу та кислотно-лужної рівноваги в артеріальній крові за допомогою аналізатора електролітів крові «EasyStat», MEDICA (USA).

Для забору матеріалу використовувались шприци, наповнені електроліт – збалансованим літій-гепарином. Оскільки для дослідження використовувалась венозна кров, то зразки матеріалу доставлялися до лабораторії на cito при температурі 0 - 4°C.

Основні параметри кислотно-лужного балансу, які складали для нас діагностичну цінність: концентрація іонів водню (pH), парціальний тиск вуглекислого газу (pCO₂), парціальний тиск кисню (pO₂), загальна концентрація вуглекислого газу (TCO₂), концентрація бікарбонат-іону (HCO₃⁻), надлишок основ в крові (BEb), надлишок основ у позаклітинній рідині (BEect), стандартні бікарбонати крові (SBC), відсоток насичення киснем (%SO₂c). Згідно інструкції роботи з газовим аналізатором, у таблиці 2.3.1 подані норми параметрів газів крові

Таблиця 2.3.1

Показники норми основних параметрів газів артеріальної, венозної та капілярної крові у здорових людей

Параметри	Кров		
	артеріальна	венозна	капілярна
pH	7,35-7,45	7,32-7,43	7,35-7,45
pCO ₂ , mmHg	35-45	38-50	22-41
pO ₂ , mmHg	80-95	35-49	>90

Полімеразно-ланцюгова реакція у режимі реального часу для зворотньої транскриптази (ПЛР, RT-PCR) мазків з носоглотки та легеневого експірату

Полімеразна ланцюгова реакція є «золотим» стандартом у діагностиці вірусних інфекцій, зокрема COVID-19. Метод заснований на ампліфікації специфічних ділянок генетичного матеріалу вірусу SARS-CoV2, що дозволяє його виявити навіть у мінімальних кількостях. Висока чутливість і специфічність ПЛР забезпечують раннє виявлення інфекції, що є критично важливим для своєчасного призначення лікування, ізоляції пацієнтів та контролю за поширенням вірусу.

Для ідентифікації збудника важкого респіраторного синдрому, спричиненого вірусом SARS-CoV2), ми використовували ПЛР у режимі реального часу зі зворотньою транскриптазою (набір COVID-19 Multiplex RT-PCR у режимі реального часу від LabSystems Diagnostics). Набір включає внутрішній контроль для забезпечення успішної екстракції та ампліфікації вірусної РНК.

Принцип набору заснований на техніці 5 нуклеаз і складається з готової до використання оптимізованої реакційної суміші для посилення та виявлення збудника. Цей набір призначений для використання зразків РНК, відібраних як з верхніх, так і нижніх дихальних шляхів.

Процес тестування згідно інструкції полягає у попередній обробці зразків, що призводить до лізації вірусу, вилучення нуклеїнових кислот.

Наступний етап включає ампліфікування специфічних генів - 1a/b (ORF/b), ген нуклеокапсидного білку (N) та ген білку оболонки (E) методом кількісної ПЛР у реальному часі. За інтенсивністю флуоресценції виявляються вище вказані гени. Критеріями позитивного результату виявлення нуклеїнової кислоти вважають позитивний ген ORF/b (1a/b) та/або позитивні гени N/E.

Для умовного визначення вірусного навантаження (ВН) використовується показник порогового циклу (Cycle threshold, Ct). Він показує кількість циклів ампліфікації, що відбулася. Згідно інструкції по застосуванню мультиплексного RT-PCR у реальному часі:

- *низьке значення* Ct (5 – 15 – 20) прямопропорційне високому вірусному навантаженню (вірус SARS-CoV2 активно ділиться своєю генетичною

інформацією, швидко розмножується, утворюючи велику кількість нових копій РНК, що робить людину більш заразною);

- високі значення Ct (30 – 35 – 40) свідчать про меншу кількість вірусних частинок (такі пацієнти знаходяться на стадії одужання і є менш заразними для оточуючих).

ПЛР-тест вважається негативним, якщо максимальна кількість циклів ампліфікації складає понад 40 циклів.

Дане дослідження проводилось на базі сертифікованої імунологічної лабораторії Чернівецької обласної клінічної лікарні, Чернівецького обласного лабораторного центру та навчально-науковій лабораторії Буковинського державного медичного університету.

У своєму дослідженні для виявлення РНК вірусу, ми використовували не тільки мазки з носоглотки, але й легеневий експірат.

Забір легеневого експірату за допомогою скляного конденсора

Техніка забору легеневого експірату включає в себе використання запатентованого скляного конденсора (патент №141077 UA МПК А61В 5/08. Пристрій для забору легеневого експірату / Білоус Т.М., Колоскова О.К., Безруков Л.О., власник заклад вищої освіти «Буковинський державний медичний університет»/. - №u201908035, заявл. 12.07.2019 р., опубл. 25.03.2020 р., Бюл. №6), холодних елементів та пробірки для збору конденсату.

Впродовж 20 хвилин пацієнт/ка вільно видихали повітря у конденсор і по системі збірних трубок легеневий експірат потрапляв до пробірки об'ємом 1,5-2 мл. Даний біоматеріал використовували для визначення рівня ОМБ, ГПО, каталази, дефензинів та ідентифікації вірусу SARS-CoV2 (RT-PCR).

Визначення імуноглобулінів М (Ig M) та G (Ig G) імуноферментним методом (ІФА).

Дослідження проводилось у сертифікованій імунологічній лабораторії Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні (аналізатор AutoPlex ELISA&CLIA, комбінований оптичний з люмінесцентним зчитувачем).

У разі негативної ПЛР, для визначення специфічних антитіл до вірусу SARS-CoV2, ми використовували результати імуноферментного аналізу (ІФА).

Принцип методу полягає у взаємодії між компонентами зразка (крові) та специфічними молекулами. Використання ферментів для отримання кольорової реакції, інтенсивність якої залежить від кількості цільової молекули (антитіл чи антигенів).

При виявленні:

- антитіл Ig M (свідчить про гостру стадію захворювання);
- антитіл Ig G (вказує на перенесену інфекцію або імунну відповідь після вакцинації).

У більшості випадків, високий титр Ig G ми виявляли у пацієнтів з мультисистемним запальним синдромом у дітей та підлітків (MIS-C).

Дослідження мазків-відбитків ексfolіативних клітин букального епітелію за стандартною методикою [143].

Для достовірності результатів дослідження, перед забором мазка ми рекомендували дітям утримуватися від їжі впродовж 2 годин. Перед процедурою пропонували прополоскати ротову порожнину перекип'яченою водою.

Методика: здійснення мазка відбитка проводилось за легкого натиску стерильного ворсинчастого аплікатора з протиранням бічної стінки ротової порожнини. Використання одноразового стерильного шпателя дозволяло отримати кращий доступу до внутрішньої частини щоки. Після проведення маніпуляції, аплікатор з біоматеріалом, поміщали у стерильну пробірку з 2 мл 0,9 % фізіологічного розчину та центрифугували зі швидкістю 1500 об впродовж 10 хвилин.

У результаті центрифугування отримували двофракційну суспензію. Надосадова рідина видалялась з пробірки за допомогою піпетки, а клітинний осад, що залишився, за допомогою іншої піпетки наносили на предметне скельце і залишали на відкритій поверхні для фіксації. Фіксований мазок-відбиток фарбували за Романовським-Гімзою. Для дослідження мазків-відбитків

використовували метод світлової мікроскопії (мікроскоп «XSM») зі збільшенням x40, x100, x400.

За отриманих результатів, визначались клітини з ядерними порушеннями та каріологічні показники ексfolіативних клітин букального епітелію (цитогенетичний індекс (клітини з мікроядрами, протрузіями різного типу, ядра атипової форми), проліферативний індекс (клітини з двома ядрами та коловою насічкою, індекс ранньої стадії деструкції ядер (клітини з перинуклеарною вакуолею, конденсацію хроматину, вакуолізацію ядра), індекс завершення деструкції ядра (клітини з каріорексисом, каріопікнозом, каріолізісом, апоптозними клітинами)).

Визначення вмісту дефензинів (антимікробні пептиди, HNP 1-3) у сироватці крові та конденсаті легеневого експірату.

Вміст дефензинів визначали сендвіч-хемілюмінісцентним імунологічним методом набору Human Neutrophil Peptide 1-3 (HNP 1-3) CLIA Kit (№C2110512C, виробництва Abbexa LLC, Houston, Texas, USA).

Принцип методу полягає у використанні хемілюмінісцентних міток, які, до речі, забезпечують вищу чутливість. Після зв'язування HNP 1-3 зі специфічними антитілами відбувається хемілюмінісцентна реакція, інтенсивність якої вимірюється і є пропорційною концентрації пептидів у зразку. Забір крові проводили з ліктьової вени, біоматеріал поміщали у пробірку з етилендіамінтетраоцтовою кислотою (EDTA). Плазму крові, отриману шляхом 10-хвилинного центрифугування (2000 об) використовували для дослідження рівня дефензинів. Методику отримання легеневого експірату описано вище.

Дані дослідження проводились у сертифікованій навчально-науковій лабораторії Буковинського державного медичного університету.

2.4. Методи статистичної обробки матеріалів

У своїй роботі ми використовували програмно-математичний комплекс «Microsoft Office 16\Excel\» та статистичну обробку цифрових даних, отриманих у ході дослідження, за допомогою статистичного пакету програми StatSoft

«STATISTICA ® 8.0» з використанням методів варіаційної статистики та клінічної епідеміології. Параметричні методи аналізу використовувались при нормальному розподілі даних та великих вибірках, непараметричні – при малих.

Середні значення математичного ряду визначали середньою арифметичною величиною (M) та стандартною похибкою середнього (m). Статистичну значущість відмінностей «р» вважали при значеннях помилок, що не перевищує 5 % ($p < 0,05$). Застосовуючи методи «альтернативного» статистичного аналізу, ми обчислювали атрибутивний ризик ($AR - AP$), відносний ризик ($RR - BP$) для конкретної події та співвідношення шансів ($OR - CШ$) з обчисленням їх довірчих 95 % інтервалів (95 % CI: – 95 % ДІ:). Ефективність лікування оцінювали за зниженням абсолютного ($ARR - ЗАР$) та відносного ризиків ($RRR - ЗВР$) з врахуванням мінімальної кількості хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату ($NNT - МКХ$) з обчисленням довірчих інтервалів для RRR та NNT . Діагностичну цінність тестів обчислювали з урахуванням чутливості ($Se - ЧТ$), специфічності ($Sp - СТ$) та посттестової вірогідності позитивного ($P+ - ПВ+$) та негативного ($P- - ПВ-$) результатів.

Для визначення ступеню асоціації між двома змінними та оцінити можливий взаємоз'язок між ними ми використовували кореляційний аналіз:

- коефіцієнт кореляції Пірсона (r) – оцінка лінійного зв'язку між двома кількісними змінними;
- коефіцієнт кореляції Спірмена (r) – оцінка нелінійних зв'язків або зв'язків між порядковими змінними.

Інтерпретація кореляційних зв'язків:

- r або r від 0 до 0,3 – слабкий кореляційний зв'язок;
- r або r від 0,3 до 0,7 – середній кореляційний зв'язок;
- r або r від 0,7 до 1,0 - сильний кореляційний зв'язок.

Для створення рисунків, графіків, діаграм у нашій роботі, ми використовували ліцензовану програму «Canva Pro»

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ ПЕРЕБІГУ ДІТЕЙ З COVID-19

3.1. Епідеміологічні аспекти перебігу COVID-19 у дитячій популяції Чернівецької області

Епідемія SARS, яка виникла у китайському місті Ухань у грудні 2019 року, стала причиною світової пандемії COVID-19. Нові штами SARS-CoV2 через швидку мутацію своєї будови призвели до появи нових варіантів, важких ускладнень та високої летальності. Вірус продовжує свою циркуляцію у світі. Згідно даних статистики, у світі інфіковано понад 704 млн. людей, з них одужало більше 670 млн. Кількість смертельних випадків складає 1 %.

Чернівецька область стала першим регіоном, з якого розпочалась епідемія. Ймовірно така ситуація спровокована міграційними процесами, оскільки Буковина є прикордонною територією. Вже 3 березня 2020 року у Чернівцях зафіксовано перший, лабораторно підтверджений випадок, а 13 березня констатовано першу летальність у пацієнта, інфікованого вірусом SARS-CoV2. Станом на 29 червня 2023 року в Україні більше 5,5 млн. перехворіло гострою респіраторною хворобою COVID-19, з них 417 508 дітей. Коронавірусна інфекція, викликана вірусом SARS-CoV2 стала однією з найбільш глобальних загроз здоров'ю у XXI столітті. На тлі невідомих властивостей вірусу, його високої вірулентності та варіабельності структури, вчені всього світу стикнулися з низкою викликів у боротьбі респіраторною хворобою. Аналізуючи дані дослідників, можна стверджувати, що пандемія мала хвилеподібний характер. Згідно наукових даних різні штами коронавірусів відзначались своїми особливостями і для зручної ідентифікації варіантів SARS-CoV2 науковцями запропоновано маркування буквами грецького алфавіту: А (альфа) – Велика Британія (вересень, 2020 р.), В (бета) – Південно-Африканська Республіка (травень, 2020 р.), γ (гама) – Бразилія (листопад 2020 р.), δ (дельта) – Індія (жовтень, 2020 р.), ε (епсilon) – США (липень, 2020 р.), ζ (дзета) – Бразилія (листопад, 2020 р.), η (ета) – Нігерія, Велика Британія (грудень, 2020 р.),

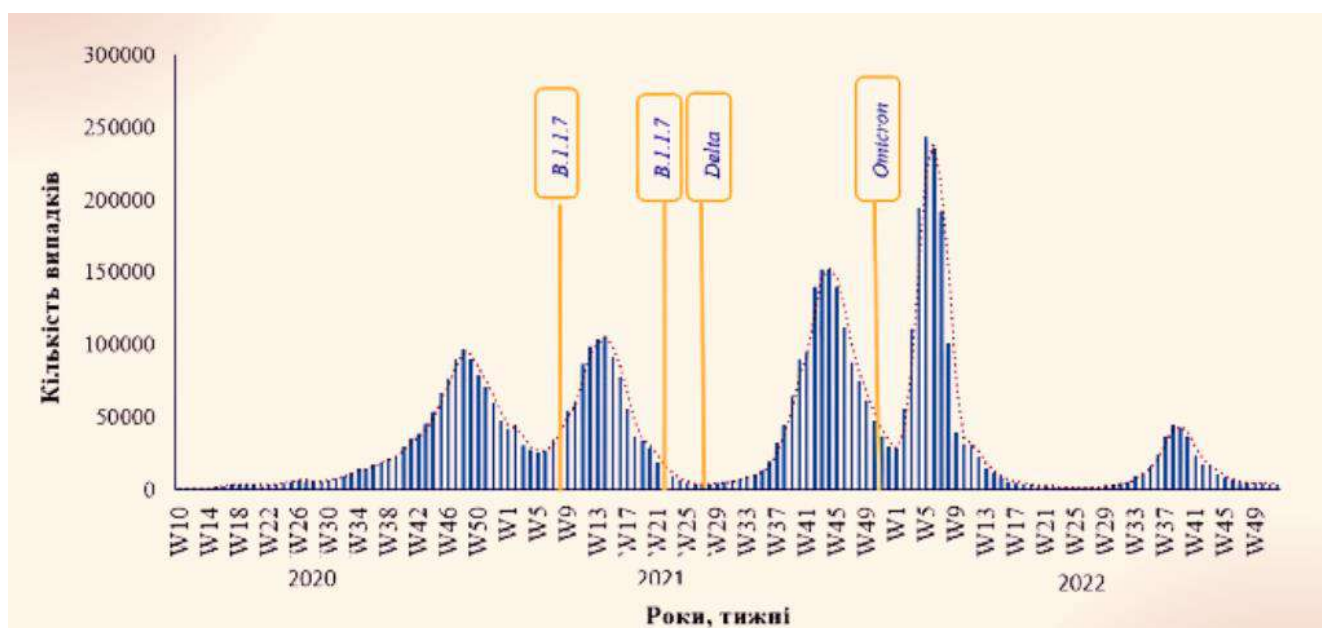
θ (тета) – Філіппіни (лютий, 2021 р.), ι (йота) – США (листопад, 2020 р.), κ (каппа) – Індія (грудень, 2020 р.), λ (лямбда) – Перу (серпень, 2020 р.), μ (мю) – Колумбія (січень, 2021 р.), ο (омікрон) – Південно-Африканська Республіка (листопад, 2021 р.) [3].

Наприкінці 2020 року поява різних варіантів збудника COVID-19, які підвищували ризики для охорони здоров'я, спонукала ВООЗ класифікувати деякі варіанти у двох категоріях: ті, що викликають інтерес (VOI) і ті, що викликають занепокоєння (VOC). Саме така градація визначала пріоритетність глобального моніторингу ситуації та досліджень для інформування людства і корекції відповіді на COVID-19. Оскільки SARS-CoV2 продовжує циркулювати у світі, залишається важливим процес відстеження їх поширення у популяції тварин і хронічно інфікованих осіб, що є ключовим аспектом щодо зменшення появи мутацій. У березні 2023 року ВООЗ оновила свою систему відстеження і до вже існуючих робочих варіантів додали варіанти вірусів, які потребують моніторингу (VUM). Після завершення надзвичайної фази COVID-19, оголошеної ВООЗ у травні 2023 року, координація глобальної відповіді на розповсюдження вірусу продовжується. У лютому 2024 року відбувся вебінар «EPI-WIN: оновлення ВООЗ щодо COVID-19», на якому експерти обговорювали варіанти коронавірусів які циркулюють, їхній ризик і вплив на організм людини та можливості попередження важких станів, асоційованих з тяжким респіраторним синдромом. На даний час CDC активно відстежує та аналізує BA.2.87.1, новий варіант SARS-CoV-2, який викликає COVID-19. Наразі цей варіант дев'ять разів був виявлений у Південно-Африканській Республіці і поки що не відслідковувався за її межами та складає найменший ризик для здоров'я населення.

Оцінюючи статистичні дані та повідомлення з наукових джерел, можна стверджувати, що пандемія COVID-19 мали чотири хвилі підйому рівня захворюваності. Першу хвилю асоціюють зі штамом Wuhan, так званий анонімний тип. Це оригінальний штам вірусу, який став початковим джерелом пандемії і послужив основою для появи інших варіантів. Другу хвилю спричинили віруси Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), які вирізнялися високою вірулентністю та

властивістю уникнення імунної відповіді. Втретє збільшення кількості інфікованих спричинив штам Delta (B.1.617.2), який швидко поширювався по всьому світу через свою високу заразність. Поява штаму Omicron (B.1.1.529) з новими мутаціями у спайковому протеїні, спровокувала четверту хвилю пандемії. П'яту хвилю пов'язують з новими підваріантами Omicron (BA.4, BA.5, XBB, BQ.1) [145].

Разом із тим, попри офіційне припинення пандемії, у дітей Чернівецької області продовжувались виявлятися захворювання, викликані Delta чи Omicron штамами вірусу SARS-CoV2. Таким чином, поширеність даної інфекції має в області персистуючий характер із підвищеним рівнем захворюваності у сезоні 2020/2024 та 2020/2025. Згідно даних МОЗ України від початку епідсезону з 30 вересня 2024 року по 26 січня 2025 року у 16380 осіб – підтвердили COVID-19. Виходячи з того, що офіційна пандемія COVID-19 стартувала з Чернівецької області, з метою проведення аналізу епідеміологічних закономірностей хвороби нами були використані дані офіційної медичної статистики МОЗУ.



3.1.1. Епідемічна характеристика захворюваності на COVID-19 впродовж 2020-2022 рр. в Україні.

Згідно щорічного звіту МОЗ про стан здоров'я населення України та епідемічну ситуацію за 2022 рік в Україні констатовано п'ять хвиль епідемічного

підйому захворюваності на COVID-19, з максимальними показниками в лютому та жовтні-листопаді кожного року (рис. 3.1.1)

Аналізуючи дані, можна відзначити, що впродовж чотирьох хвиль, кожна наступна характеризувалась збільшенням кількості інфікованих, ніж попередня, що обумовлено швидкою мутацією вірусу та появою нових штамів SARS-CoV2. П'ята хвиля COVID-19, яка стартувала на початку жовтня 2022 року мала свої особливості перебігу, які притаманні для сезонного підйому респіраторних інфекцій з піком захворюваності на 38-39 тижнях з поступовим затуханням епідпроцесу. Суттєве зменшення інфікованих вірусом SARS-CoV2 спостерігалось вже влітку 2022 року, а наприкінці року рівень захворюваності знизився на 35,2 % у порівнянні з минулорічним.

Така ситуація обумовлена фактором повномасштабного вторгнення росії на територію України, прицільним руйнуванням терористами закладів охорони здоров'я, неможливістю надання медичної допомоги на тимчасово окупованих територіях (Донецької, Луганської, Харківської, Херсонської, Запорізької областей) та зниженням контагіозності вірусів, обмежувальними карантинними заходами і ефективністю вакцинації проти COVID-19.

У Чернівецькій області епідеміологічна ситуація щодо COVID-19 не відрізнялась від статистичних даних по Україні, проте мала свої особливості у період повномасштабної війни у зв'язку з міграцією населення у більш безпечну зону проживання.

За результатами оперативного епідеміологічного аналізу в Чернівецькій області ДУ «Чернівецький ОЦКПХ МОЗ» від 30.06.2023 р. на 29 червня 2023 року кількість підтверджених випадків складала 171212 осіб.

Аналізуючи динаміку реєстрації випадків COVID-19 у Чернівецькій області (рис. 3.1.2), можна констатувати підйом рівня захворюваності у такі періоди: листопад 2020 р. по січень 2021 р. (максимальна кількість випадків становила 11875 на місяць), березень-травень 2021 р. (максимальна кількість – 15157 випадків на місяць), жовтень-грудень 2021 р. (максимальна кількість – 17329 випадків на місяць), січень-квітень 2022 р. (максимальна кількість – 16103 випадків на місяць),

серпень-жовтень 2022 р. (максимальна кількість – 5390 випадків на місяць) та лютий-квітень 2023 р. (максимальна кількість – 1649 випадків на місяць).

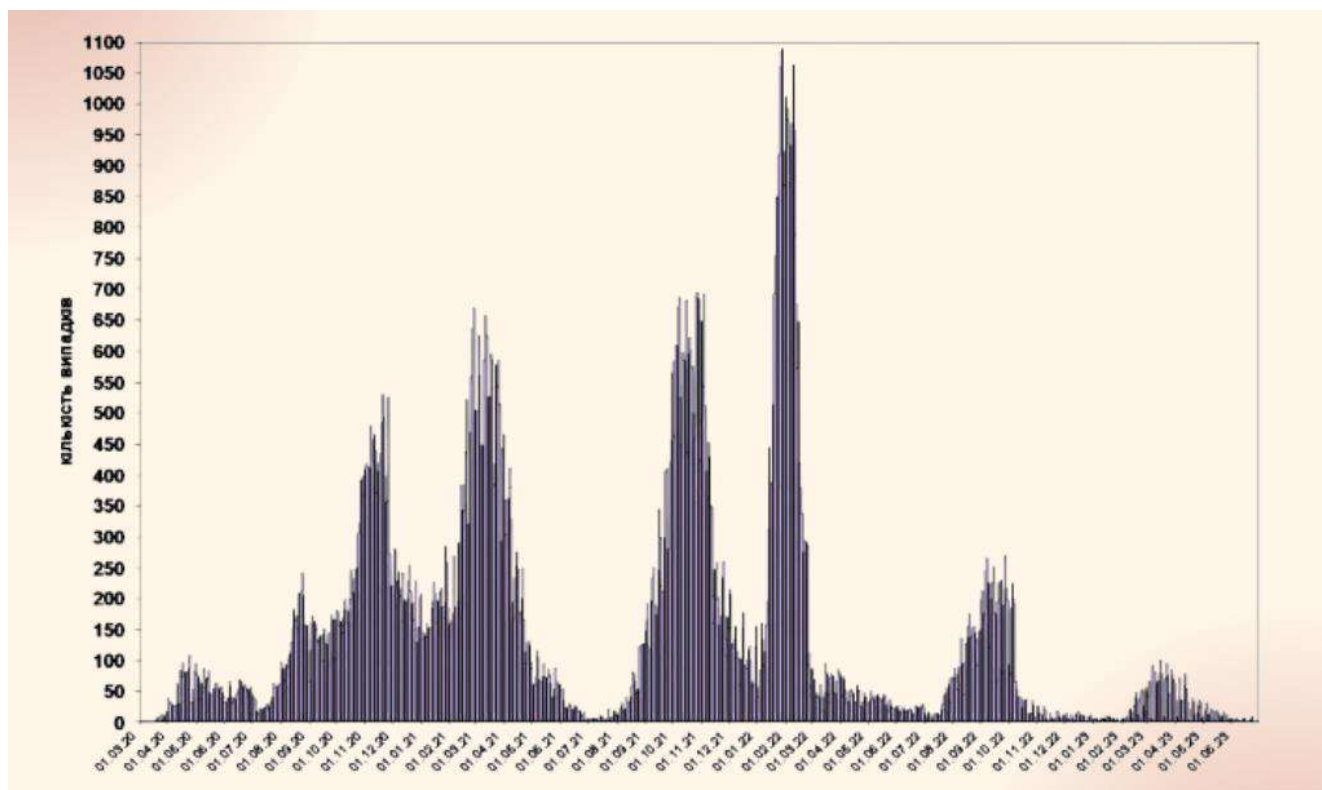


Рис. 3.1.2 Динаміка реєстрації випадків COVID-19 у Чернівецькій області, 2020 р. – першого півріччя 2023 р. (N=171212)

За тривалістю епідемічних хвиль маємо дві хвилі, як тривали 3 місяці з піком захворюваності у 17329 та 16103 випадків на місяць, що пов'язано із приростом населення за рахунок внутрішньо переміщених громадян з тимчасово окупованих територій. У літні місяці реєструвались нижчий епідпоріг COVID-19, що зумовлене зменшенням соціальних контактів за рахунок літнього відпочинку. Разом із підвищенням рівня захворюваності, що у свою чергу призводило до максимальної завантаженості обласних та міських закладів охорони здоров'я, збільшувалась і кількість летальних випадків серед населення (рис. 3.1.3).

Періодами максимальних втрат від COVID-19 для населення Буковини стали березень-квітень та жовтень-листопад 2021 року.

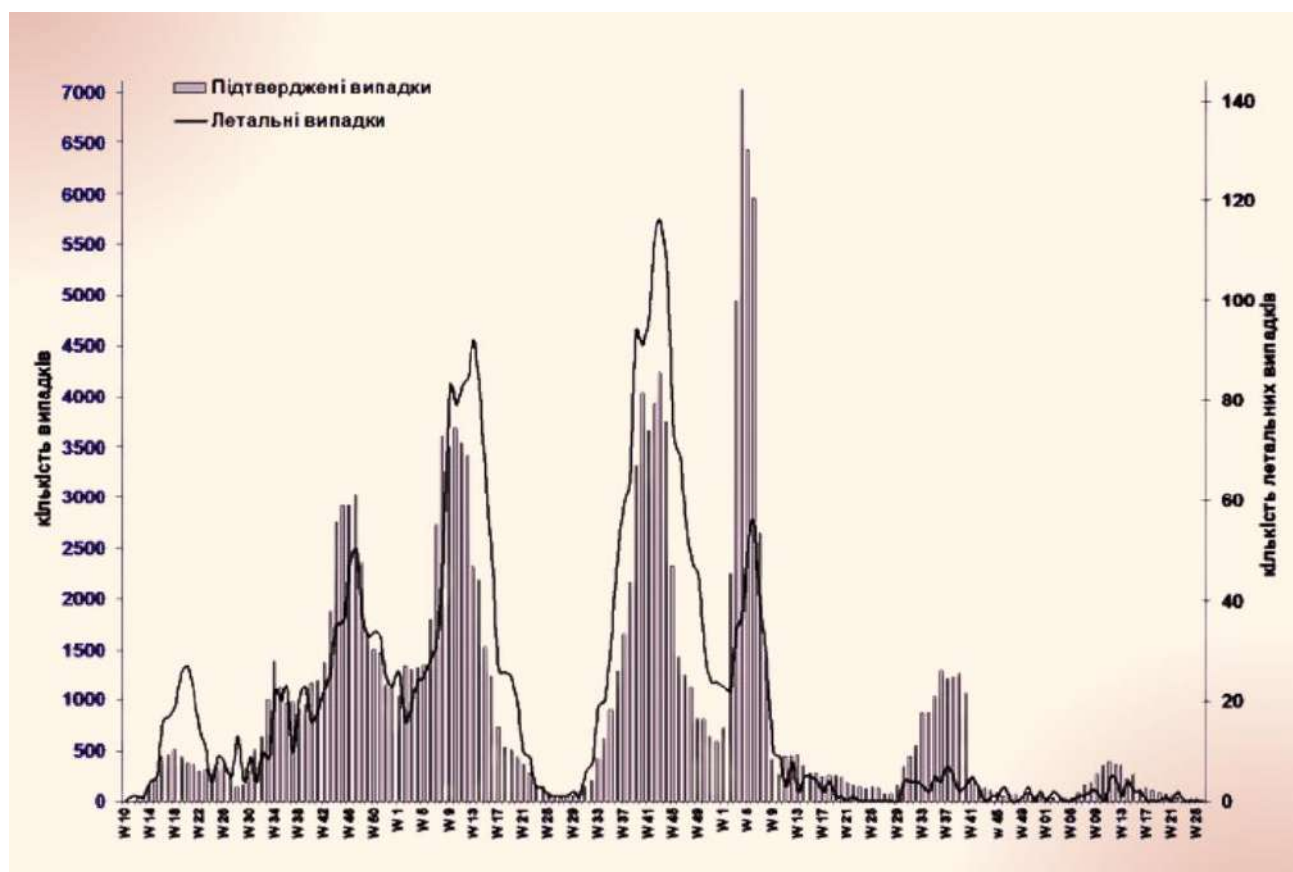


Рис. 3.1.3 Динаміка захворюваності (N=171212) і летальності (N=3454) від COVID-19 населення Чернівецької області впродовж 2020 р. – першого півріччя 2023 р.

Разом з тим крайні піки захворювання характеризувались низьким рівнем летальності, що може бути обумовлено особливостями мутації вірусу SARS-CoV2, який хоч і швидко поширювався і характеризувався високою контагіозністю, проте мав менш агресивний вплив на людський організм та невисокий показник летальності. Окрім того, успішна вакцинальна кампанія, досвід у лікуванні важких хворих, протиепідемічні заходи у популяції та вищий рівень санітарної культури серед населення, також сприяли зменшенню смертності серед населення. При аналізі динаміки летальності населення Чернівецької області, спричиненої COVID-19, мали місце різкі коливання у відсотковому співвідношенні летальних випадків до кількості хворих (рис.3.1.4).

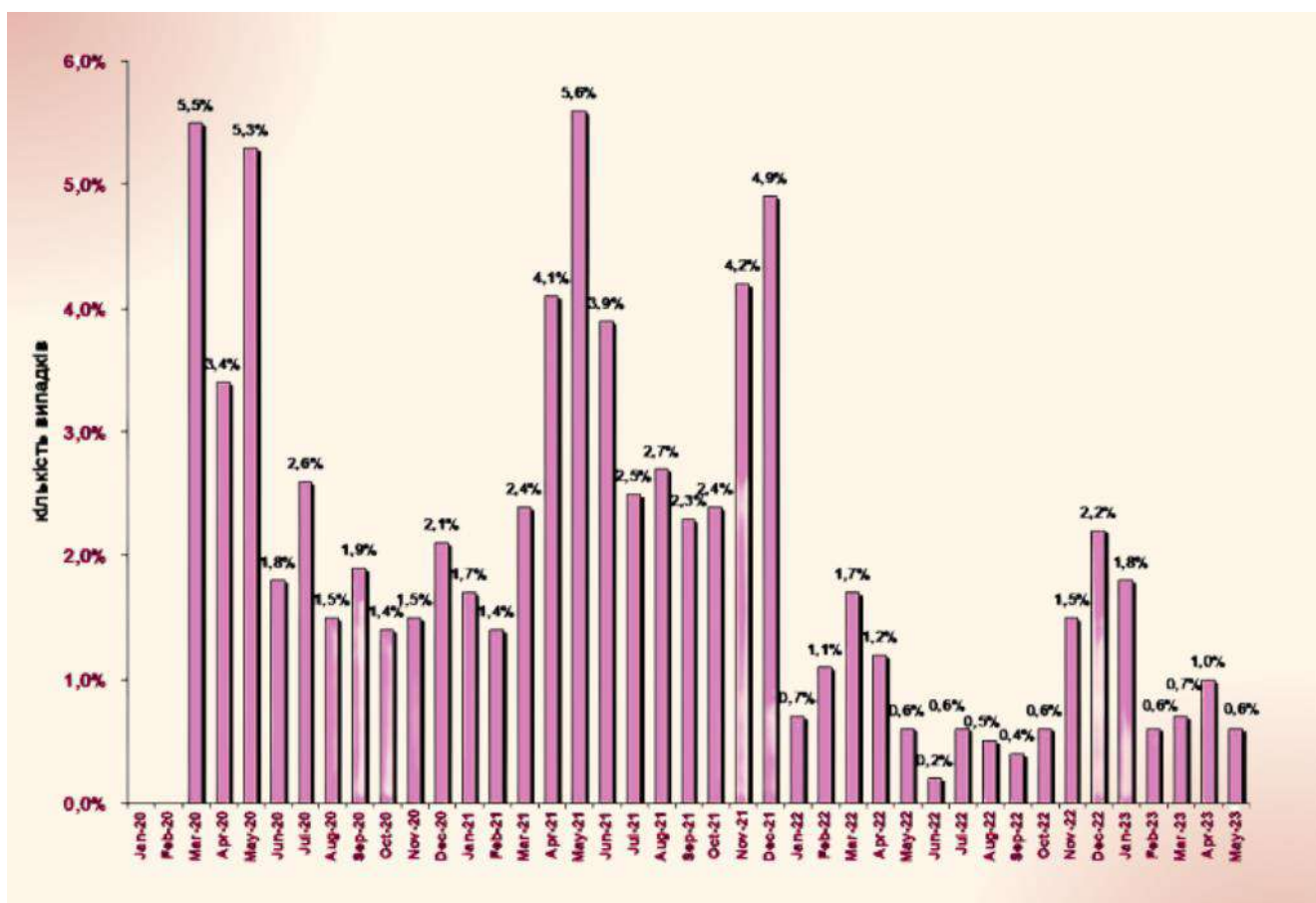


Рис. 3.1.4 Щомісячна летальність від COVID-19 серед населення Чернівецької області впродовж 2020 р. – першого півріччя 2023 р.

У квітні 2021 року максимальна частка становила 5,6 %, у березні 2020 року – 5,5 %, у травні 2020 р. – 5,3 %, у грудні 2021 р. – 4,9 %. Порівнюючи аналогічні періоди за 2022 рік, рівень летальності коливався у межах 1,1-1,7 %. На період червня 2023 року поріг смертності від COVID-19 за час пандемії склав 2 %.

Отже, найвищий показник смертності серед населення Чернівецької області відзначався під час двох піків 2021 року. У 2022 році, реєструвався максимально високий рівень захворюваності, проте зі зниженням рівня смертності на відміну 2020 року, який характеризувався сповільненням темпів росту захворюваності при високій летальності.

Згідно офіційних статистичних даних Центру громадського здоров'я МОЗ в Україні 417 508 дітей переохворіли гострою респіраторною хворобою COVID-19, що складає 7,5 % від загальної кількості інфікованих. Впродовж 2020-2023 року частка інфікованих вірусом SARS-CoV2 дітей варіювали від 3 % до 9 %, що

співпадало з домінуванням того чи іншого варіанту збудника, особливо при появі штаму Delta кількість дітей зросла втричі [3]. На початку пандемії йшла мова про низьку сприйнятливість дитячого організму до вірусу та відносно легший перебіг захворювання. Проте у процесі вивчення епідеміологічної ситуації це твердження було спростовано. Діти, як і дорослі, в однаковій мірі заражаються вірусом та і захворювання може варіювати від легких до ускладнених клінічних форм.

У Чернівецькій області за час пандемії діагностовано 14854 випадків захворювання COVID-19 у дітей, це частка у 8,7 % від дорослого населення.

Аналізуючи щоденні показники захворюваності, надані ЧОЦКПХ у дитячій популяції (рис. 3.1.5) спостерігається хвилеподібні коливання рівня кількості інфікованих. Так, з липня до початку вересня 2020 року у 8 % дітей підтверджено COVID-19. Починаючи з середини вересня кількість хворих дітей зменшилась на 1% і на такому ж рівні залишалась до кінця жовтня, впродовж року показник у 6 % залишався сталим. Крайній місяць осені 2021 року супроводжувався підйомом захворюваності до 8 %, а уже через рік у 2022 році позначка інфікованих дітей наблизилась до 9 %.



Рис. 3.1.5 Динаміка поширеності коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей Чернівецької області впродовж 2020 р. – першого півріччя 2023 р.

Проведений нами аналіз щомісячних показників рівня захворюваності також підтверджує хвилеподібний перебіг COVID-19 у дітей на Буковині (рис.3.1.6). Проте спостерігаються деякі відмінності епідеміологічного характеру у порівнянні з дорослим населенням. У березні 2020 року у порівнянні з дорослим населенням кількість інфікованих дітей складала 15,6 %, що скоріш за все обумовлено страхом батьків щодо непередбачуваного перебігу хвороби, викликаного невивченим вірусом SARS-CoV2.

Починаючи з серпня 2020 року спостерігалось підвищення рівня захворюваності з максимальними значеннями у листопаді 2020 року (максимальна кількість – 538 дітей на місяць). А вже у лютому-березні 2021 року максимальна кількість хворих дітей за місяць сягнула позначки у 891 випадок. Вересень-жовтень 2021 року супроводжувався максимальним піком інфікованістю вірусом SARS-CoV2 серед дітей (2114 випадків).



Рис. 3.1.6 Щомісячна порівняльна характеристика рівня захворюваності серед дорослих і дітей Чернівецької області впродовж 2020 р. – першого півріччя 2023 р.

Чергова хвиля COVID-19 захопила дитячу популяцію у січні-лютому 2022 року (максимальна кількість – 1739 випадків). Починаючи з серпня 2022 року

рівень захворюваності знову зростає (максимальна кількість – 691 випадок), проте у жовтні кількість дітей, що потребували госпіталізації знизилась. За перше півріччя 2023 року зареєстровано всього 506 випадків серед дитячого населення, проте складає 14 % від загальної кількості інфікованих. Такі дані свідчать про зниження захворюваності серед дорослих за рахунок вакцинальної кампанії.

За період пандемії у дитячій популяції спостерігалось п'ять епідеміологічних хвиль, які характеризувались підйомом рівня захворюваності у серпні-листопаді 2020 року, лютому-березні та вересні-жовтні 2021 року, січні-лютому та серпні-жовтні 2022 року. Максимальна кількість дітей, інфікованих вірусом SARS-CoV2, складала 2124 випадків у жовтні 2021 року.

Найчастіше приріст захворюваності спостерігався під кінець літа та осені і крайній місяць зими та початок весни, що може бути обумовлено порушенням карантинних обмежень, очним навчанням у школі та завершенням зимових канікул. З початку повномасштабної війни у 2022 році ріст захворюваності COVID-19 у Чернівецькій області серед дитячого населення має причинно-наслідковий зв'язок – міграцію людей із зони бойових дій.

Вивчаючи річні показники рівня захворюваності під час пандемії COVID-19 у Чернівецькій області (рис.3.1.7), нами виявлено наступне: у 2020 році загальна кількість хворих дітей складала 5,8 %, у 2021 р. – 9,1 %, 2022-й рік характеризувався підвищенням захворюваності до 9,8 %, а у I півріччі 2023 року – до 14 %. За час пандемії COVID-19 біля 8,7 % дітей перехворіли гострою респіраторною хворобою, асоційованою з вірусом SARS-CoV2.

Враховуючи дані можна стверджувати, що кількість підтверджених педіатричних випадків на Буковині за час пандемії не відрізнялася від даних ВООЗ у світовому масштабі, проте рівень захворюваності у 2022-2023 рр. коливався за рахунок міграційних процесів, спричинених війною в Україні.

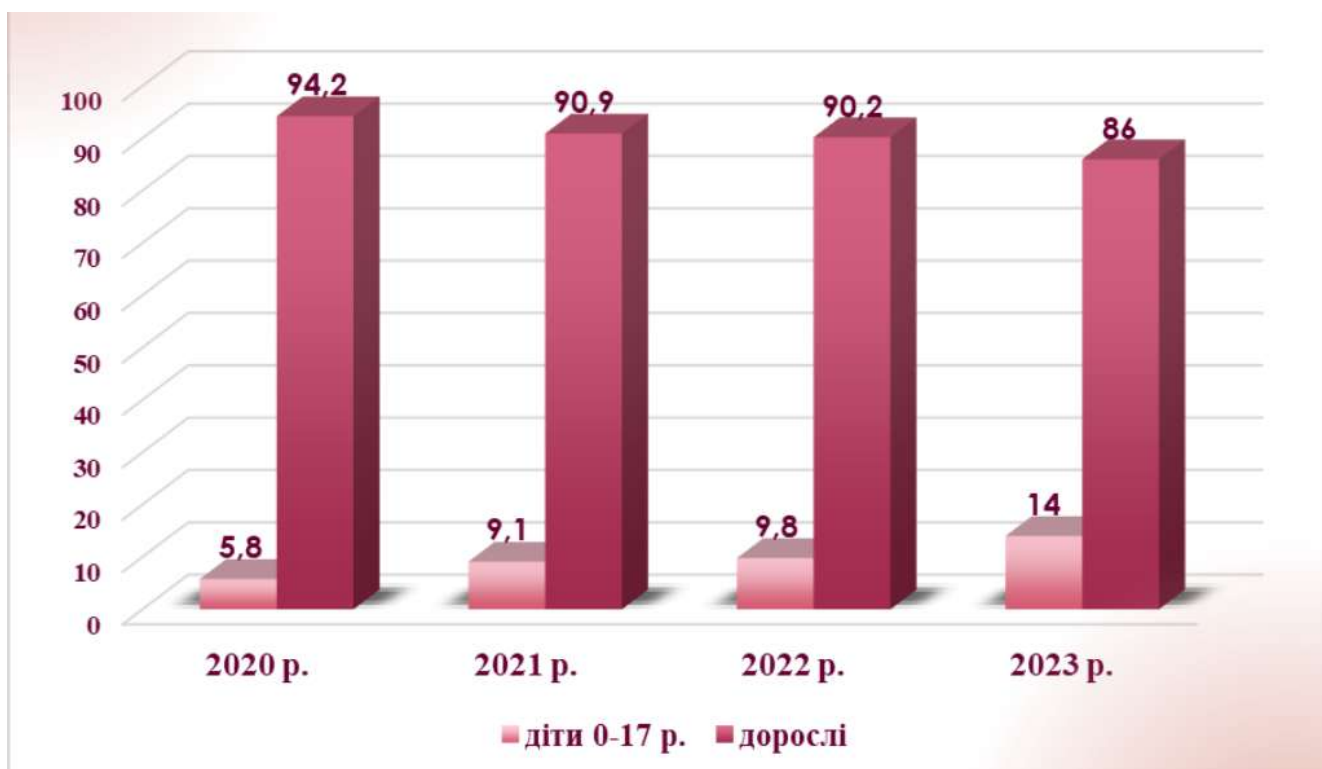


Рис. 3.1.7 Порівняльна характеристика рівня захворюваності серед дорослих та дітей Чернівецької області впродовж 2020 р. – першого півріччя 2023 рр.

З метою порівняння та визначення клініко-епідеміологічних особливостей перебігу гострої респіраторної хвороби, спричиненої вірусом SARS-CoV2, хворих дітей розмежовано за роками пандемії. Градація за віком розподілена у трьох вікових категоріях: 0-6 років, 7-10 років, 11-17 років (рис. 3.1.8).

На початку пандемії, у 2020 році кількість дітей молодшої вікової категорії становила 606 осіб (25, 8 %), середня вікова група складала 510 дітей (21,7 %), підлітки статистично переважали обидві групи – 1236 (52,2 %) тінейджерів. У 2021 році спостерігалась незначне зниження рівня захворюваності серед дітей від 0-6 років – 1651 (22,8 %) за рахунок збільшення кількості інфікованих дітей віком 11-17 років – 4074 (56,6 %).

У 2022 році епідеміологічна ситуація складається оберненопропорційно до даних 2021 року: тут зростає рівень захворюваності серед молодшої вікової групи до 1501 (31,6 %) на противагу підліткам 2241 (47,1 %). У першому півріччі 2023 року епідеміологічна ситуація залишається такою ж. Кількість дітей молодшої

групи складає 196 (38,7 %), старшої групи – 175 (34,6 %). Рівень захворюваності у середній віковій категорії впродовж пандемії коливався в межах 21-22 %.

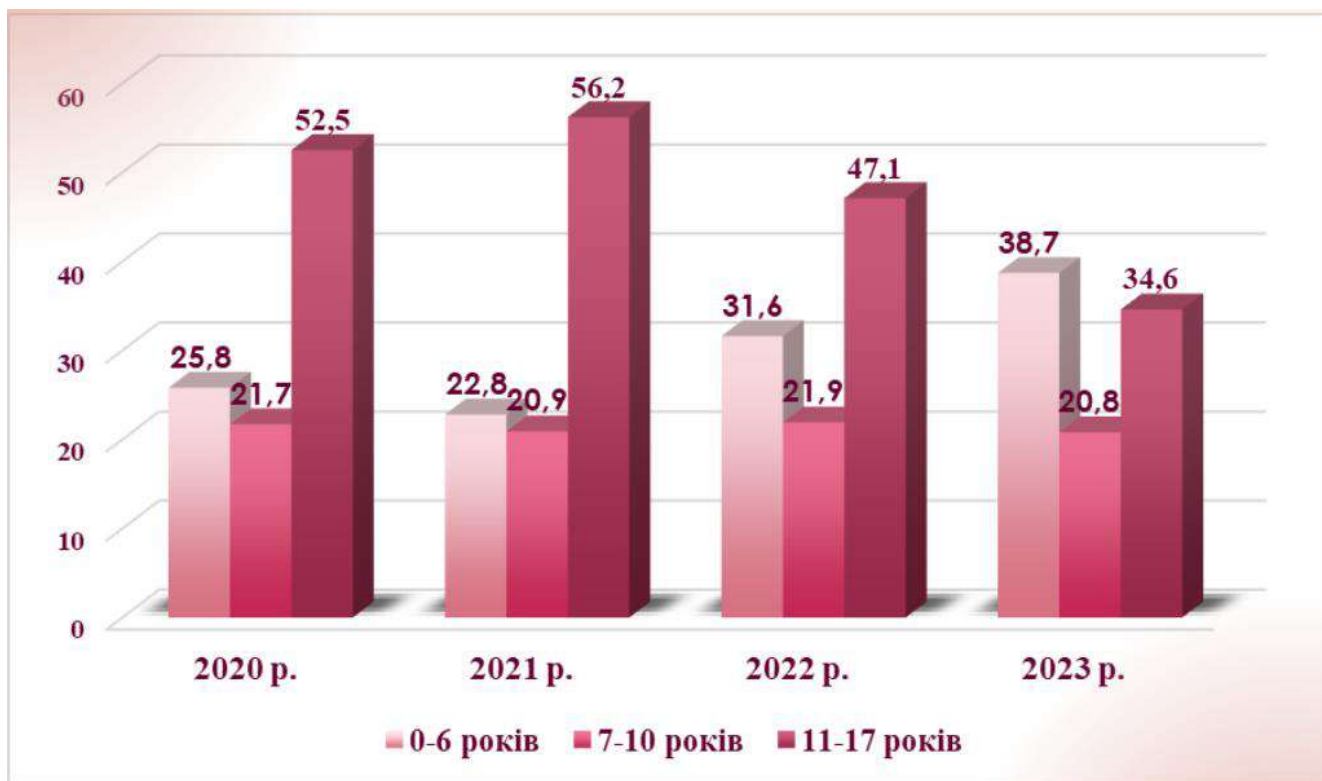


Рис. 3.1.8 Вікова характеристика хворих дітей на COVID-19 Чернівецької області впродовж 2020 р. – першого півріччя 2023 рр.

Опорним лікувальним закладом у Чернівецькій області, який надавав медичну допомогу дітям, хворих гострою респіраторною хворобою COVID-19, була ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня».

Згідно даних кабінету організаційно-методичної роботи закладу, кількість пролікованих дітей впродовж 2020-2023 рр. в інфекційних стаціонарах становить 2017 пацієнтів. На рис. 3.1.9 показано щоквартальна кількість хворих, які потребували госпіталізації.

Починаючи з березня 2020 року кількість стаціонарних хворих впродовж пандемії COVID-19 варіювала в залежності від епідеміологічних хвиль. У 2020 році спостерігалась тенденція до зростання кількості інфікованих дітей з 2,6 % до 30,9 %. Епідеміологія COVID-19 у 2021 році мала свої особливості: найбільша кількість хворих реєструвалась у IV кварталі – 32,9 %, а от II квартал відмічався суттєвим зниженням рівня захворюваності майже удвічі (15,7 %).

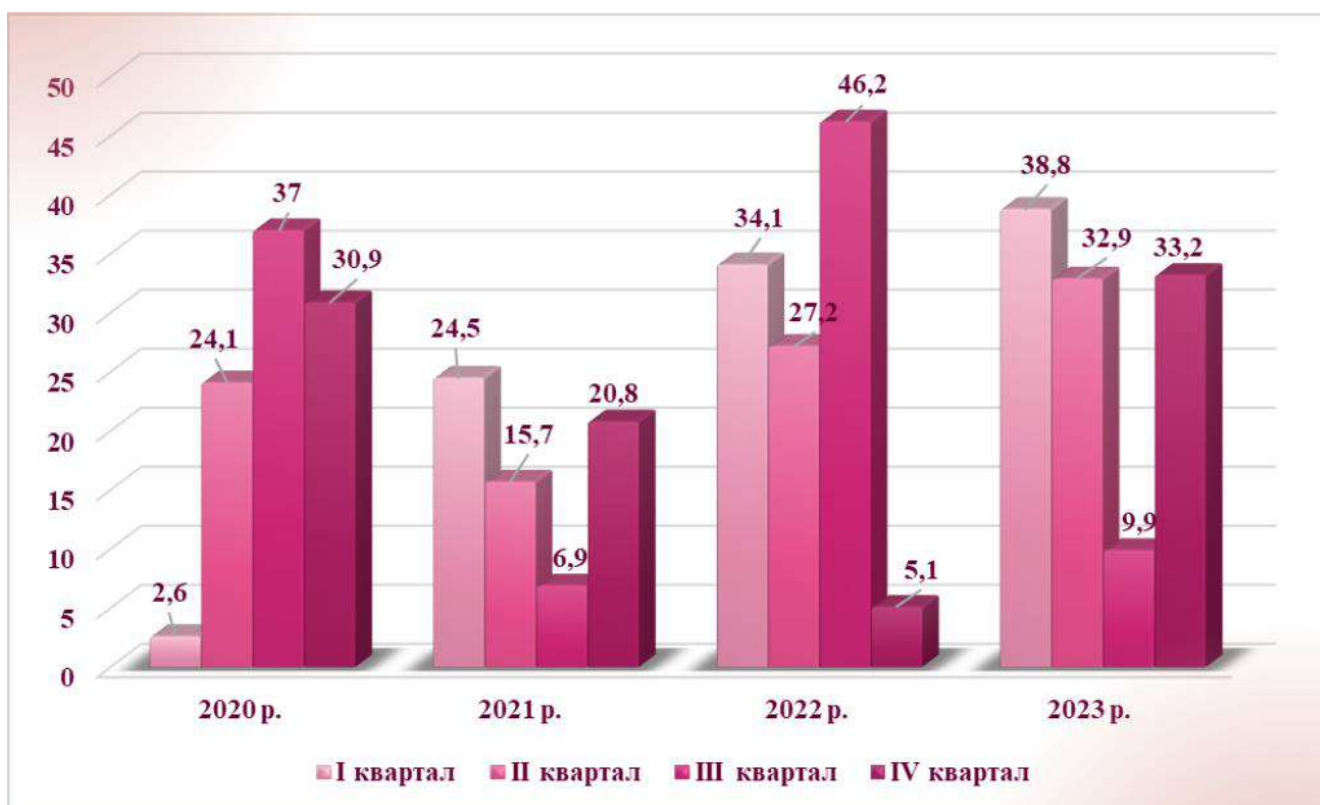


Рис. 3.1.9 Кількість пролікованих дітей з COVID-19 в інфекційних стаціонарах ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» впродовж 2020-2023 рр. (N=2017)

Непередбачуваним для системи охорони здоров'я у Чернівецькій області виявився 2022 рік. З повномасштабним вторгненням РФ на територію України міграція населення із зони бойових дій спричинила підвищення кількості хворих дітей, які потребували госпіталізації до інфекційних стаціонарів.

У I та IV кварталах кількість стаціонарних хворих становила 37 % та 46,2 % відповідно. А вже на початку 2023 року відмічалась зниження частки госпіталізованих дітей у порівнянні з кінцем 2022 року до 30,9 %, у II і III кварталах до 20,8 % та 15,1 %. Проте у IV кварталі 2023 року підвищилась кількість пацієнтів до 33,2 %, що може бути пов'язано з циркуляцією різних респіраторних вірусів (типу вірусів грипу, аденовірусів), що можуть потенціювати вірулентність коронавірусів.

Отже, пандемія COVID-19, спричинена вірусом SARS-CoV2, мала хвилеподібний характер, а її розвиток супроводжувався появою нових варіантів

вірусу. Внаслідок швидкої мутації штамів відзначалась зміна контагіозності, вірулентності та ступеня імунного уникнення збудника. Завдяки географічному розташуванню та інтенсивним міграційним процесам Буковина виявилася осередком раннього поширення вірусу SARS-CoV2 в Україні. Це вплинуло на подальший розвиток епідемії та особливості її перебігу в регіоні. Ураженість серед дитячого населення у період пандемії була відносно низькою (3 – 4 %), проте у період циркуляції штаму Delta цей показник зріс у 2-3 рази.

Загалом в Україні за час пандемії зареєстровано 417508 випадків педіатричного COVID-19, що складає 7,5 % інфікованих дітей вірусом SARS-CoV2 від загальної кількості хворих. У Чернівецькій області цей показник сягнув 8,7 %. Основні піки захворювання спостерігалися в осінньо-весняний період, що, мабуть, пов'язано з появою нових варіантів вірусу SARS-CoV2 та початком навчального процесу і послаблення карантинних обмежень. Найвищий рівень захворюваності серед дітей у Чернівецькій області спостерігався у жовтні 2021 року (2124 випадки). На початку пандемії основну частку дітей, інфікованих вірусом SARS-CoV2 складали підлітки (52,2 %), проте у 2022 році спостерігався підйом рівня захворюваності серед дітей віком від 0 до 6 років (31,6 %), а на початок 2023 р. – до 38,8 %, що у 1,5 рази перевищує показники 2020 р.

3.2. Клінічна характеристика та фенотипові особливості COVID-19 у дітей

Виходячи з поставленої мети, проведене комплексне обстеження 212 дітей з ГРЗ, віком від 12 місяців до 18 років. Досліджувану групу сформували 124 пацієнти, у яких методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу зі зворотною транскриптазою (RT-PCR) встановлено інфікування вірусом SARS-CoV2(COVID-19). Група порівняння налічувала 88 дітей, у яких результати PCR-тесту були негативні.

Отож, середній вік хворих I групи становив $11,18 \pm 0,36$, а II групи - $10,06 \pm 0,48$ років ($p > 0,05$). Частка хлопчиків для I групи складала 55,6 %, пацієнти чоловічої статі у II групі становили – 39,8 % ($p < 0,05$). Кількість сільських жителів статистично не відрізняла групи між собою (62,9 % та 68,2 % відповідно, $p > 0,05$).

Таким чином за основними клінічними характеристиками групи були зіставляваними, разом із тим з наведених результатів встановлено, що пацієнти чоловічої статі мали вірогідно вищі шанси хворіти на COVID-19: AR:15 %, OR:1,89 (95 % CI:1,07-3,32), RR:1,37 (95 % CI:1,01-1,84), а госпіталізовані дівчатка частіше вражались збудниками інших гострих респіраторних захворювань: AR:16 %, OR:1,93 (95 % CI:1,1-3,39), RR:1,39 (95 % CI:1,06-1,82). Розподіл за віком у дітей груп порівняння представлений у таблиці 3.2.1.

Таблиця 3.2.1

Вікова характеристика дітей клінічних груп, у %

Вік	Досліджувана група (n=кількість дітей)		p
	I група (n=124)	II група (n=88)	
Від 1 року до 3 років	3,23±1,59	3,4±1,93	p>0,05
Від 3 років до 6 років	10,48±2,75	21,59±4,28	p<0,05
Від 6 років до 12 років	35,48 ±4,3	35,23±5,0	p>0,05
Від 12 років до 18 років	50,81±4,5	39,77±5,2	p<0,05

Зважаючи на віковий розподіл пацієнтів, переважна частка ушпиталених дітей I групи належала до підліткового віку. У порівнянні до дітей раннього віку шанси бути інфікованими вірусом SARS-CoV2 у хворих віком від 12 до 18 років були вищими і становили: AR:60 %, RR:2,79 (95 % CI:0,94-8,3), OR:30,94 (95 % CI:9,54-100,29). Мабуть, така залежність пов'язана з активним соціальним життям тинейджерів. Встановлюючи джерело захворювання, ми виявили що у більшій половини випадків інфікування відбувалась у межах родинного кола (54,5 %), у 12,8 % за порушення соціального дистанціювання, більшу третину випадків джерело інфікування встановити не вдалося (32,7 %).

Пацієнти досліджуваних груп потрапляли до стаціонару за направленням лікаря первинної ланки у 62,9 % та 52,3 % відповідно, що ймовірно свідчить про професійну взаємодію «лікар-пацієнт-лікар». Частка самозвернень переважала у II групі 27,3 % на противагу 16,9 % I групи (p<0,05), а бригадою екстреної медичної допомоги доставлялись пацієнти II групи у 17,0 % випадків та у 12,0 % випадків I групи, (p>0,05). Майже удвічі частіше діти досліджуваної групи спрямовувались з центральних районних лікарень до лікарні третинного рівня для надання

спеціалізованої допомоги, що підтверджує виразнішу тяжкість клінічних симптомів COVID-19 у дітей. На рис. 3.2.1 представлена характеристика скарг пацієнтів на догоспітальному етапі.

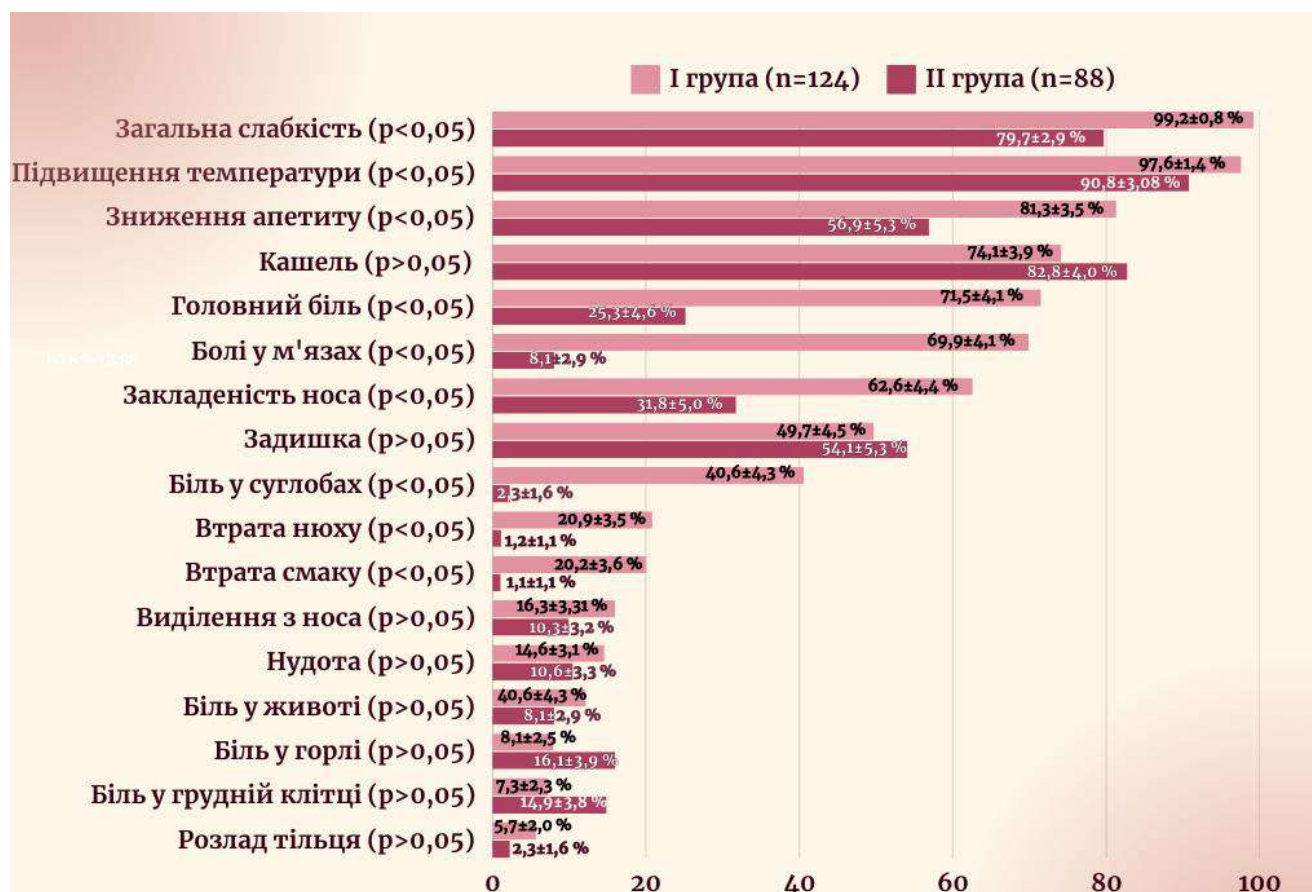


Рис. 3.2.1 Характеристика суб'єктивних ознак захворювання на догоспітальному етапі у пацієнтів клінічних груп, (у %)

Таким чином, при різноманітності та збігу окремих скарг у пацієнтів на догоспітальному етапі можна вирізнити все ж окремі ознаки, які відрізняли перебіг COVID-19. Так, виявлене статистичне переважання скарг на міалгії, арталгії, цефалгії, лихоманку, загальну слабкість. При цьому найбільш характерними для інфекції викликаной новим коронавірусом, були скарги на аносмію, агевзію та закладеність носа. Тож визначені показники ризику інфікування вірусом SARS-CoV2 за наявності підвищення температури складають AR: 31,0 %, OR:4,1 (95 % CI:1,0-17,5), RR:2,5 (95 % CI:2,3-2,7), загальної слабкості AR: 52,0 %, OR:31,6 (95 % CI:3,3-300,1), RR:14,66 (95 % CI:13,2-16,2) та зниження апетиту - AR:29,0 %, OR:3,3 (95 % CI:1,7-6,2), RR:1,9 (95 % CI:1,6-2,6).

За тривалості загальної слабкості ≥ 3 дні, ризик інфікування вірусом SARS-CoV2 складав: AR:25,0 %, OR:2,8 (95 % CI:1,6-4,9), RR:1,7 (95 % CI:1,2-2,3). Ризик розвитку COVID-19 при зниженні апетиту ≥ 3 дні має наступні показники: AR:19,0 %, OR:2,15 (95 % CI:1,2-3,8), RR:1,4 (95 % CI:1,0-2,0).

Дітей I групи удвічі частіше турбували закладеність носа та у 2,5 рази головний біль. Оцінюючи результати, шанс хворіти COVID-19 для дітей складав AR:31,0 %, OR:3,6 (95 % CI:2,0-6,4), RR:1,9 (95 % CI:1,4-2,6) та AR: 46,0 %, OR:7,4 (95 % CI:3,9-13,9), RR: 2,7 (95 % CI:1,9-3,8) відповідно.

Тривалість даних скарг ≥ 3 днів підвищували шанси інфікування вірусом SARS-CoV2: AR:29,0 %, OR:3,3 (95 % CI:1,8-5,9), RR:1,8 (95 % CI:1,4-2,5) та AR: 27,0 %, OR: 3,1 (95 % CI:1,6-5,9), RR: 1,7 (95 % CI:1,0-2,6) відповідно.

Болі у м'язах у 8 разів частіше турбували пацієнтів I групи, а у 37,4 % пацієнти цієї ж групи скаржились на болі у суглобах. У групі порівняння дані ознаки траплялися у 8,1 % та 2,3 % ($p < 0,05$) і виходячи з вищенаведених ознак за наявності міалгії та арталгії, шанси захворіти на COVID-19 складають: AR:65,0 %, OR:26,5 (95 % CI:11,5-61,3), RR:3,6 (95 % CI:1,9-7,1) та AR:57,0 %, OR:29,0 (95 % CI:7,4-113,9), RR:2,5 (95 % CI:0,68-9,2) відповідно.

Втрата нюху та смаку, що притаманні для першої хвилі COVID-19, зустрічались майже у 21 % пацієнтів. Водночас скарги на біль у горлі та грудній клітці турбували у переважній більшості дітей II групи.

З анамнезу захворювання встановлено, що діти I групи потребували госпіталізації на $5,25 \pm 0,31$ день, а пацієнти II групи скеровувались до стаціонару раніше - на $3,65 \pm 2,12$ день від початку захворювання ($p < 0,05$). На нашу думку, встановлена розбіжність відображає відносно легший початок захворювання у дітей з COVID-19 порівняно з пацієнтами II групи.

Проте, це суперечило особливостям маршрутизації хворих до профільних відділень лікувального закладу, оскільки пацієнти з COVID-19 утричі частіше потребували інтенсивної терапії в умовах ВАІТ (32,3 % проти 10,22 %, $p < 0,05$). Отже, встановлені факти свідчили, що інфіковані вірусом SARS-CoV2 хворі малу підвищену необхідність у заходах невідкладної допомоги при госпіталізації

порівняно до пацієнтів II групи з відповідними клініко-епідеміологічними ризиками даної події: AR:66,0 %, RR:7,59 (95 % CI:4,14-13,9), OR:28,4 (95 % CI:10,87-74,2).

Показано, що діти I групи майже у чотири рази частіше хворіли на ГРВІ, ніж діти II групи, а отже часті рекурентні захворювання можуть розглядатися як чинник ризику інфікування вірусом SARS-CoV2: AR: 41,0 %, OR: 6,39 (95 % CI:2,9-13,8), RR: 2,04 (95 % CI:1,07-3,86).

З урахуванням критеріїв важкості перебігу COVID-19 [132] зумовлених лихоманкою, синдромом дихальних розладів, наявністю пневмонії, частоти дихання більше 30 вдихів за хвилину, сатурацією киснем $\leq 93,0$ %, співвідношенням парціального тиску кисню (P_{aO_2}) до концентрації кисню (F_{iO_2}) $\leq 300,0$ мм. рт. ст., що у дітей інфікованих вірусом SARS-CoV2, удвічі частіше реєструвалась важка форма захворювання стосовно пацієнтів II групи (19,4 % та 9,1 %, $p < 0,05$), (рис. 3.2.2)

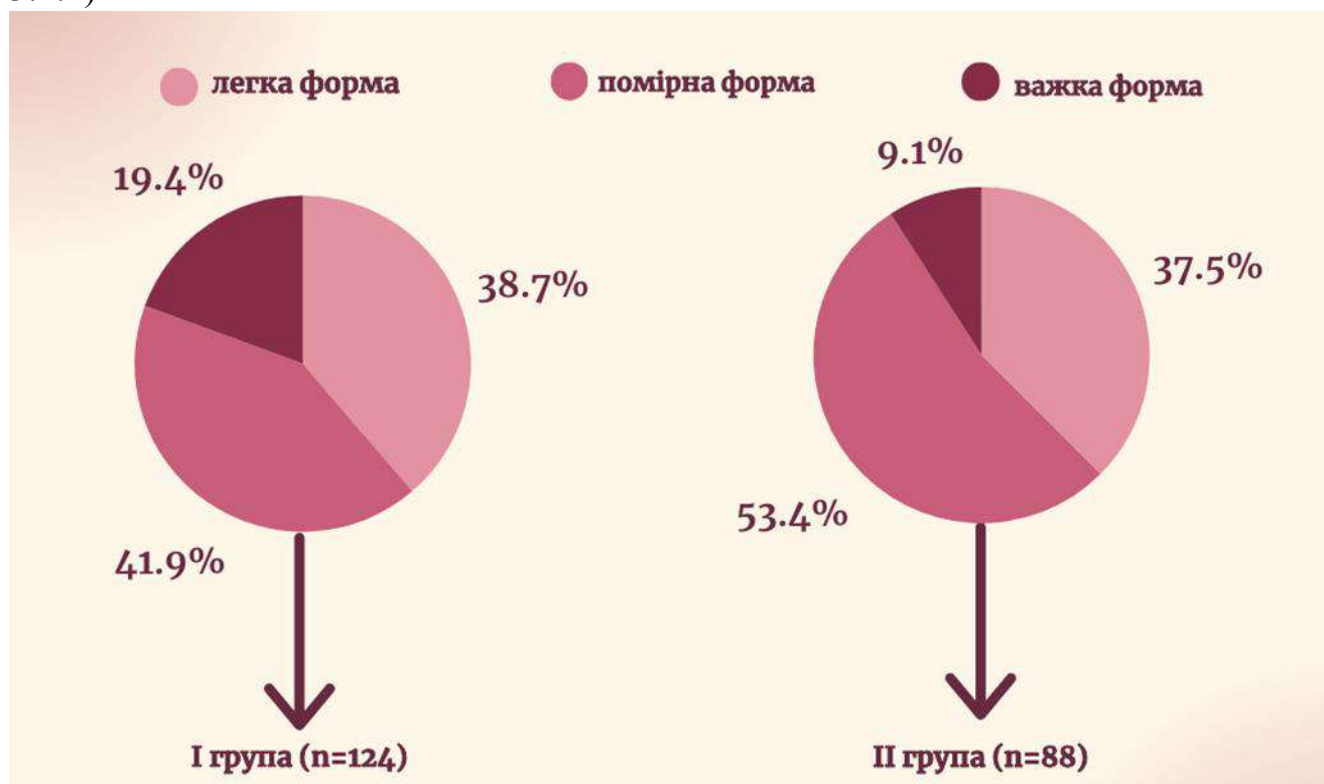


Рис.3.2.2 Розподіл дітей досліджуваних груп залежно від форми захворювання

Таким чином, особливості маршрутизації пацієнтів клінічних груп порівняння та частота випадків важкого перебігу ГРВІ збігалися і свідчили про

наявність клініко-епідеміологічного ризику важкої форми інфекційного процесу у хворих на COVID-19 при зіставленні з пацієнтами II групи: AR:21,0 %, OR:2,4 (95 % CI:1,0-5,6), RR:1,4 (95 % CI:0,7-3,0). Дана особливість клінічного перебігу ГРВІ видається особливо вагомою з огляду на те, що діти як I групи, так і II групи порівняння мали покази до госпіталізації через необхідність стаціонарної допомоги та лікування.

Для оцінки динаміки захворювання, ми здійснювали моніторинг ступеня порушення загального стану пацієнтів впродовж 14 днів, які визначали середню тривалість клінічних проявів респіраторної хвороби COVID-19. Для визначення виразності клінічних симптомів використовували 3-бальну систему оцінки з наступною градацією: 0 балів – відсутність симптомів, 1 бал – помірні, 2 бали - середні, 3 бали – важкі прояви симптому.

Інтوكсикація, як один з пріоритетних симптомів, яка мала найбільшу виразність у перший день госпіталізації реєструвалась у 61,7 % пацієнтів I групи та 41,3 % дітей II групи ($p<0,05$). Проте найбільш цікавим виявилась динаміка симптому за показником його виразності. Так, уже на 4-ту добу дітей II групи лише у 1,2 % випадків турбували прояви інтоксикації, тоді як у I групі траплялася у 23,5 % випадків ($p<0,05$). Виходячи з отриманих даних, можна стверджувати про торпідний перебіг симптому інтоксикації на тлі перебігу інфікування вірусом SARS-CoV2, що дозволяє використати наявність даного симптому на 4-у добу госпіталізації, як клінічний маркер коронавірусної хвороби COVID-19: AR:51,5 %, OR:25,3 (95 % CI:3,9-162,2,0), RR:2,2 (95 % CI:0,6-13,3).

З клінічної точки зору представлялося важливим оцінити в динаміці перебіг найбільш виразної форми інтоксикаційного синдрому у дітей клінічних груп порівняння, виходячи з того, що частота реєстрації його в цілому значно відрізнялася у хворих, інфікованих різними патогенами. На рис. 3.2.3 наведена

динамічна оцінка реєстрації тяжкого інтоксикаційного синдрому у пацієнтів клінічних груп порівняння.



Рис. 3.2.3 Динаміка розвитку важкої інтоксикації у дітей клінічних груп

Таким чином, можна констатувати, що дезінтоксикаційні методи лікування у перші дні госпіталізації виявились більш ефективними для дітей II досліджуваної групи щодо пацієнтів з COVID-19. З урахуванням регресу тяжкої інтоксикації на 2-у добу стаціонарного лікування у клінічних групах порівняння проведено клініко-епідеміологічний аналіз ефективності лікування стосовно досягнення наведеної вище події: зниження абсолютного ризику (absolute risk reduction, ARR) - 45,7 %, а зниження відносного ризику (relative risk reduction, RRR) - 53,0 % при мінімальній кількості хворих (minimum number of patient, NNT) для отримання позитивного результату складає 1,9. На 4-у добу перебування у стаціонарі ці показники становили: ARR - 43,6 %, RRR - 38,8 %, NNT - 2,6 відповідно.

Ознаки нездужання, кволості, зниження толерантності до мінімальних фізичних навантажень оцінювали з урахуванням виразності та проводили порівняльну оцінку впродовж перших чотирьох діб стаціонарного лікування дітей (табл. 3.2.2).

Таблиця 3.2.2

Порівняльний аналіз виразності симптомів загальної слабкості у дітей груп порівняння, у %

День госпіталізації	Група порівняння, у %		p
	I група (n=124)	II група (n=88)	
1-й день			
- помірна	39,8±4,4	51,7±5,3	>0,05
- середня	35,8±4,3	43,7±5,3	>0,05
- важка	21,9±3,7	2,3±1,6	<0,05
2-й день			
- помірна	51,2±4,5	75,6±4,6	<0,05
- середня	27,6±4,0	28,8±4,8	>0,05
- важка	18,6±3,5	1,1±1,1	<0,05
3-й день			
- помірна	61,8±4,4	67,8±4,9	>0,05
- середня	19,5±3,5	8,1±2,7	<0,05
- важка	13,0	-	-
4-й день			
- помірна	56,1±4,5	63,5±5,1	>0,05
- середня	9,7±2,7	2,6±1,6	<0,05
- важка	12,2	-	-

При поступленні до стаціонару у дітей обох груп реєструвалась загальна слабкість. Проте помірні прояви симптому частіше відмічалась у пацієнтів II групи, натомість важка ступінь нездужання переважала у дітей, інфікованих вірусом SARS-CoV2 ($p<0,05$) впродовж чотирьох днів поспіль. Разом із тим спостерігались певні відмінності у реєстрації частоти середнього ступеня тяжкості симптому загальної слабкості в обох групах порівняння.

Як показано на рис. 3.2.4 відбулися девіації частоти симптому загальної слабкості середнього ступеня тяжкості, який переважав на першу добу у дітей II групи з наступним перехрестом і переважанням його персистування у хворих на COVID-19. Важливо відмітити, що у пацієнтів II групи тяжкі прояви загальної слабкості вже не реєструвались на 4-у добу, а середній ступінь загального нездужання зникала на 8-у добу.



Рис.3.2.4 Динаміка реєстрації середнього ступеня загальної слабкості у дітей досліджуваних груп

При цьому такі ознаки у дітей I групи не лише тривали до 14 днів, але й характеризувалися хвилеподібним перебігом з періодичним посиленням на противагу банальній ГРЗ, яка вирізняється низхідним характером реєстрації.

Таким чином, отримані дані свідчать про меншу ефективність симптоматичного лікування гострої вірусної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV2 у дітей з позиції редукції симптому загальної слабкості. Дана клінічна подія може вважатися маркером ефективності симптоматичної терапії у хворих II групи, інфікованими іншими банальними патогенами. Так, на 3-ю добу стаціонарного лікування ARR - 39,5 %, RRR – 37,8 % при NNT – 2,6; на 4-ту добу зазначені показники становили ARR - 37,9 %, RRR – 34,3 %, NNT – 2,9.

Показано, що у дітей клінічних груп порівняння реєструвалася лихоманка, при цьому середні значення температурної кривої суттєво не відрізнялись та коливалась у межах $38,0^{\circ}\text{C} \pm 0,1$ (max= $39,8^{\circ}\text{C}$) у I групі та $37,9^{\circ}\text{C} \pm 0,1$ (max= $40,0^{\circ}\text{C}$) у II групі ($p > 0,05$). Якісний розподіл показників температурної реакції у дітей клінічних груп порівняння наведений у табл. 3.2.3.

Таблиця 3.2.3

Результати температурних реакцій дітей досліджуваних груп впродовж 6-ти днів госпіталізації, у %

День госпіталізації	Показники температурної кривої	Група порівняння, у %		p
		I група (n=124)	II група (n=88)	
1 день	37,1°C-38,0°C	57,7±4,4	67,6±5,0	>0,05
	38,1°C-39,0°C	29,1±4,1	23,4±4,5	>0,05
	39,1°C-40,0°C	1,6±1,1	3,6±2,0	>0,05
2 день	37,1°C-38,0°C	44,8±4,5	43,6±5,3	>0,05
	38,1°C-39,0°C	8,9±2,6	3,7±2,0	>0,05
	39,1°C-40,0°C	1,6±1,1	-	-
3 день	37,1°C-38,0°C	29,2±4,1	37,3±3,4	>0,05
	38,1°C-39,0°C	4,0±1,8	3,5±2,0	>0,05
	39,1°C-40,0°C	2,4±1,0	-	-
4 день	37,1°C-38,0°C	13,7±3,1	11,7±3,4	>0,05
	38,1°C-39,0°C	7,3±2,3	-	-
	39,1°C-40,0°C	0,8±1,0	-	-
5 день	37,1°C-38,0°C	8,2±4,3	10,2±4,9	>0,05
	38,1°C-39,0°C	3,3±1,0	-	-
	39,1°C-40,0°C	-	-	-
6 день	37,1°C-38,0°C	9,2±4,5	3,9±3,1	>0,05
	38,1°C-39,0°C	1,8±1,0	-	-
	39,1°C-40,0°C	-	-	-

Таким чином, можна стверджувати, що субфебрилітет турбував пацієнтів обох груп, проте частіше спостерігався у пацієнтів II групи. Натомість фебрильна гарячка на 4-у добу зберігалася у пацієнтів I групи і зникла лише на 5-у добу госпіталізації. Ознаки субфебрилітету на 6-у добу лікування зберігалися в обох групах порівняння, проте субфебрильна температура у 2,4 рази частіше спостерігалась у пацієнтів I групи (AR:37,0 %, OR:6,3 (95 % CI:1,0-44,5), RR:1,8 (95 % CI: 0,3-12,0)).

Впродовж усього періоду стаціонарного лікування симптом закладеності носа статистично переважав у хворих на COVID-19. На рис. 3.2.5 показано динаміку вираженості симптому блокади носового дихання у дітей обох груп. Так, при поступленні у стаціонар порушення носового дихання турбувало 63,4 % пацієнтів I групи і 40,1 % дітей II групи, а на 4-у добу ці показники становили 50,4 % та 25,9 % відповідно. Варто зазначити, що вираженість середнього ступеню

важкості даного симптому у 4 рази частіше турбувала пацієнтів І групи у порівнянні з дітьми ІІ групи.

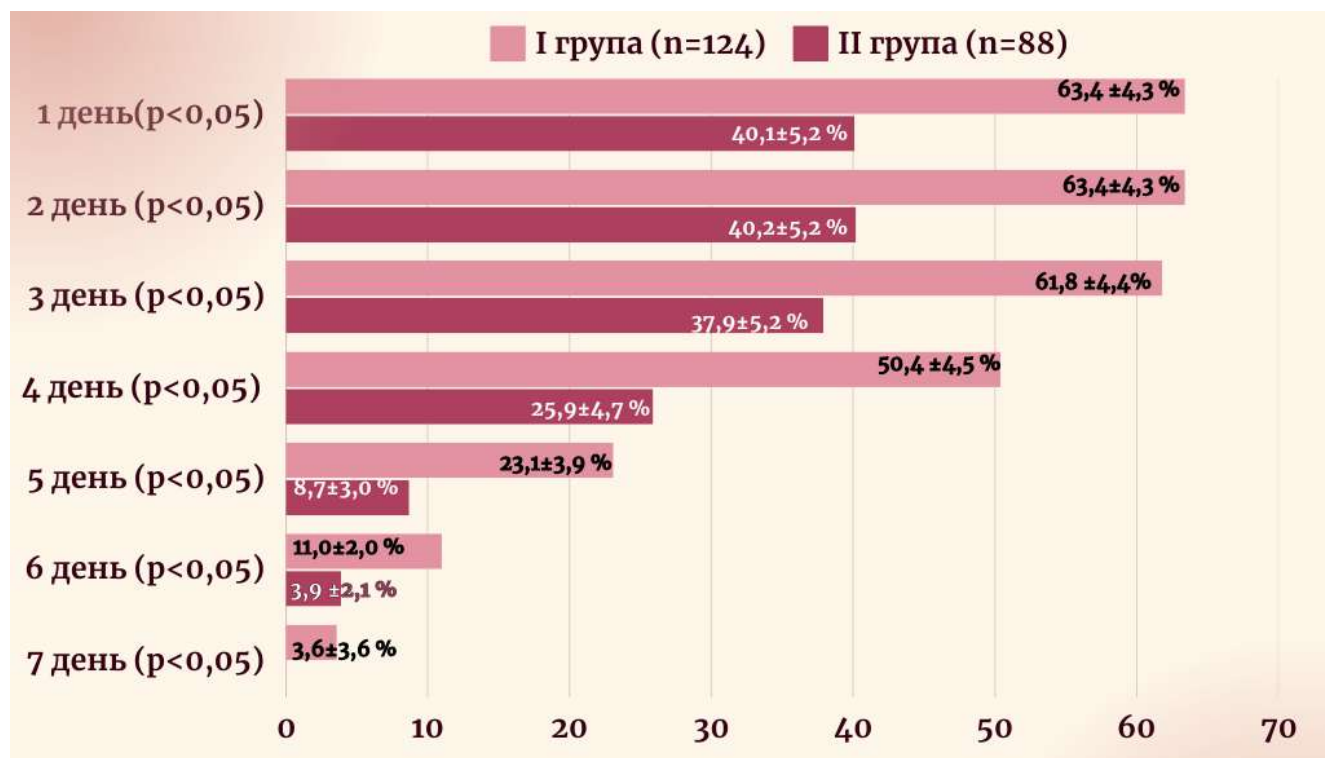


Рис. 3.2.5 Динаміка вираженості симптому закладеності носа у дітей досліджуваних груп

Таким чином, комплексне симптоматичне лікування вірусних інфекцій з точки зору деблокації носового дихання, виявилось більш ефективним дітей ІІ клінічної групи, що на 4-у добу стаціонарного лікування свідчило про наступну його ефективність: ARR - 44,6 %, RRR - 52,7 %, NNT – 1,9 епізоду.

Проте не тільки набряк слизової оболонки носової порожнини викликали дискомфорт у пацієнтів досліджуваних груп. Ринорея, як прояв вірусної інфекції була присутньою у пацієнтів обох груп, проте у 1,4 рази частіше турбувала дітей ІІ групи (24,4%) у порівнянні з 17,8 % досліджуваних І групи (p>0,05).

Аносмія та агевзія траплялася лише у дітей І групи. Дані симптоми турбували 40,7 % дівчаток та 39,1 % хлопчиків (p>0,05). Найчастіше помічали втрату смаку та нюху діти старшого шкільного віку (42,6 %).

Больовий синдром (міалгії, арталгії, головний біль, біль у горлі або/чи животі) часто супроводжує гострі респіраторні вірусні інфекції. Згідно

патогенетичних механізмів при COVID-19 вивільняються прозапальні цитокіни, які запускають генералізовану запальну реакцію.

Так, під час дослідження нами виявлено, що болі у м'язах на 1-й день госпіталізації у 6 разів частіше турбували дітей I групи у порівнянні з пацієнтами II групи (69,9 % проти 11,5 %) і у наступні дні перебування у стаціонарі цей показник тільки зростав. Динаміка розвитку симптому м'ялгій у пацієнтів обох груп представлена на рис. 3.2.6.

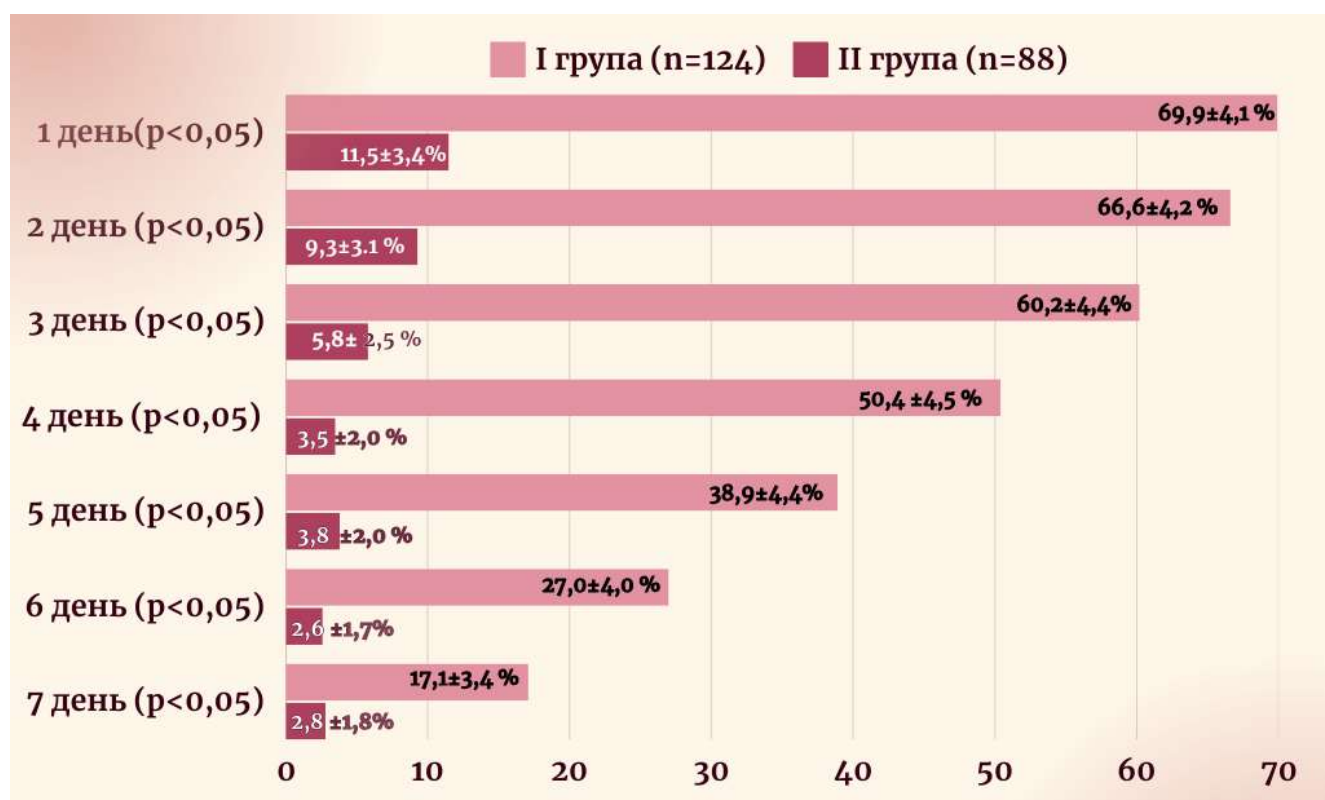


Рис. 3.2.6 Динаміка розвитку симптому м'ялгії у дітей груп порівняння, у %

Також варто зазначити, що виразність болей у м'язах середнього ступеня важкості, починаючи з 1-го дня госпіталізації, у статистично переважній більшості траплялася у пацієнтів I групи щодо дітей II групи (30,8 % на противагу 2,3 %, $p<0,05$). А на 4-ту добу взагалі зникала у дітей II групи, натомість I досліджувана група залишалась у 8 % коридорі середнього ступеня виразності симптому до 12 доби.

Таким чином, призначення нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП) для зменшення больового симптому було більш ефективним для дітей II групи і на 4-у добу становило: ARR - 70,0 %, RRR – 53,5 %, NNT – 1,6 епізоди.

Щодо арталгій, то дана ознака не траплялася у пацієнтів II групи, проте залишалася для дітей I групи однією з дискомфортних ситуацій. На 1-у добу ушпиталення 37,4 % дітей турбував біль у суглобах, але виразність середнього ступеня важкості симптому не перевищувала 2 % бар'єру.

Головний біль, який турбував більшу половину досліджуваних I групи і складав 52,8 % вказує на один із клінічних проявів COVID-19. Як симптом, цефалгія може супроводжувати інші респіраторні вірусні інфекції, проте у нашому випадку тільки у 13,7 % дітей II групи спостерігався біль голови (рис. 3.2.7).



Рис. 3.2.7 Динаміка розвитку цефалгій у дітей досліджуваних груп, у %

На третю добу госпіталізації у пацієнтів II групи гіперемія зіву у 6 разів діагностувалась рідше у порівнянні з дітьми I групи (5,8 % проти 34,1 % відповідно, $p<0,05$).

Отож, наявність фарингіту середнього ступеня виразності підвищує шанси пацієнтів на інфікування вірусом SARS-CoV2 (AR:44,0 %, OR:8,4 (95 % CI:3,3-21,4), RR:2,1 (95 % CI:1,0-4,8). Проте, лікувальний ефект засобів для зменшення

гіперемії зіву на 4-у добу вищий у пацієнтів II групи і складає ARR – 44,1 %, RRR – 39,2, NNT – 2,5 клінічних кейси.

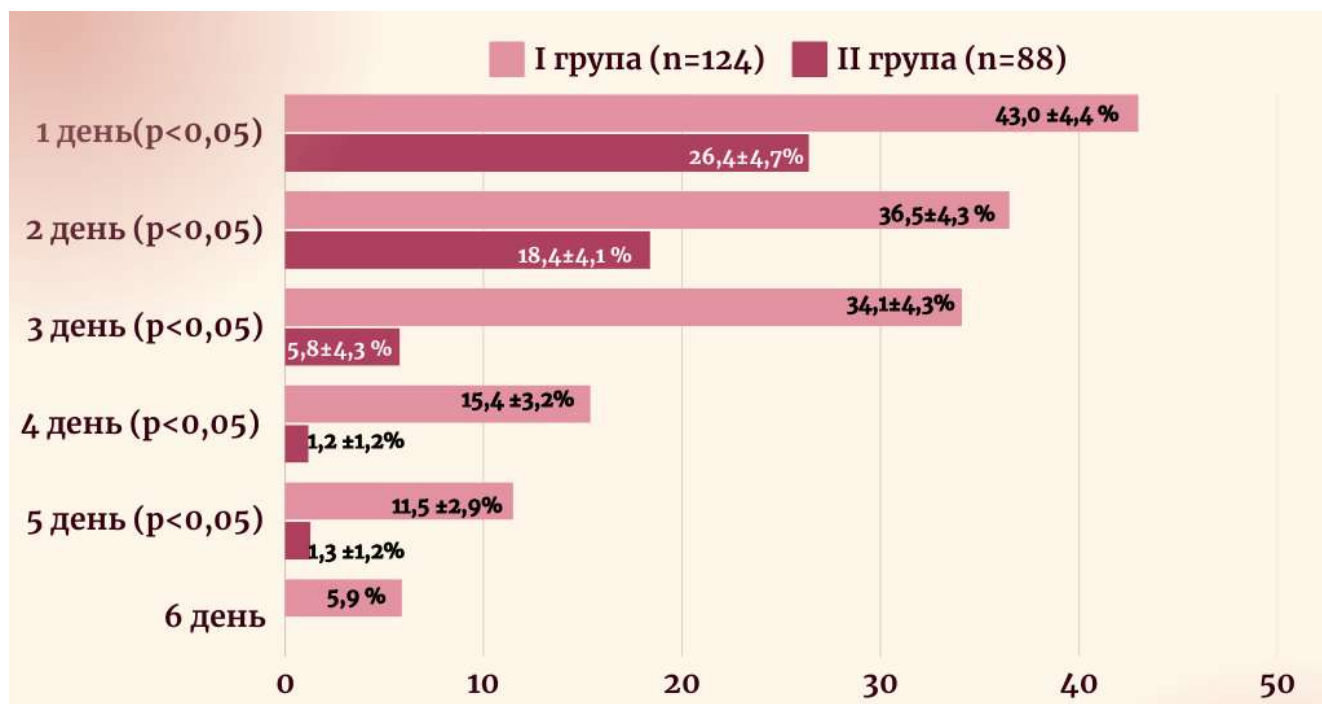


Рис. 3.2.8 Динаміка вираженості фарингіту середнього ступеня вираженості у дітей досліджуваних груп

Кашель, як один із симптомів респіраторної патології, турбував пацієнтів обох досліджуваних груп, проте виразність даного симптому мала свої особливості. Так, на перший день госпіталізації кашель турбував пацієнтів обох груп в однаковій мірі (34,1 % та 33,3 %), проте на 3-ю добу пацієнти I групи у 26,8 % випадків продовжували кашляти, натомість у дітей II групи кашель зберігався лише у 14 % (p<0,05). На рис. 3.2.9 показано тривалість реєстрації симптому кашлю середнього ступеня виразності у дітей груп порівняння.

Враховуючи отримані дані, можна констатувати, що виразність кашлю середнього ступеня, який зберігається 3 доби і більше, може підвищувати шанси пацієнтів бути інфікованим вірусом SARS-CoV2: AR:20,0 %, OR:2,2 (95 % CI:1,1-4,6), RR:1,4 (95 % CI:0,8-2,6).

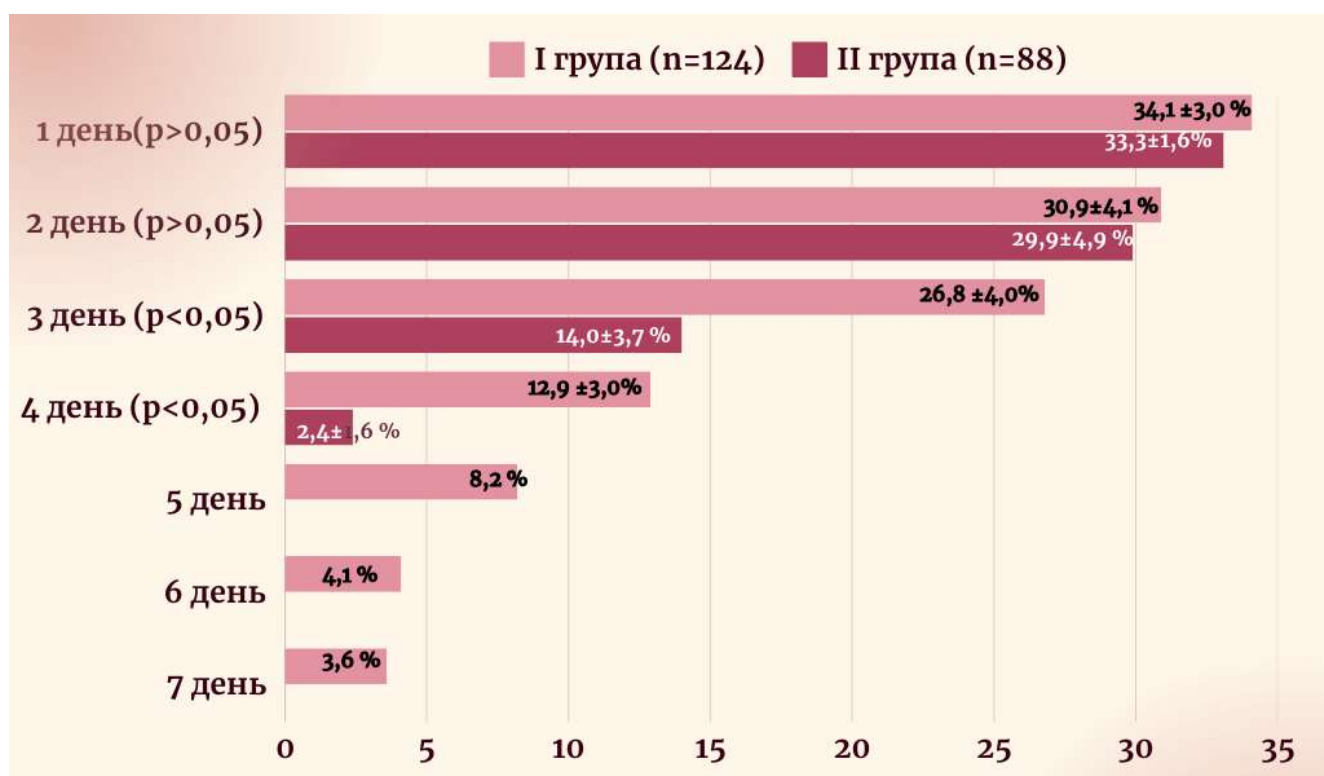


Рис. 3.2.9 Динаміка розвитку кашлю середнього ступеня виразності у дітей обох груп, %

Таким чином, симптоматичне лікування кашлю у дітей II групи, на 4-у добу госпіталізації мало більшу ефективність, ніж у дітей I групи (ARR – 38,7 %, RRR – 39,6 %, NNT – 2,5 клінічного епізоду).

Оцінюючи стан дитини на момент госпіталізації, особливо при COVID-19, особлива увага зверталась на показники сатурації кисню. За час динамічного спостереження за хворими, нами встановлено, що середній показник сатурації кисню у пацієнтів обох груп статистично не відрізнялися ($95,4 \pm 0,3$ % для I групи та $95,7 \pm 0,2$ % для II групи, $p > 0,05$). Проте, у пацієнтів, які скеровувались до ВАІТ середній показник сатурації складав $91,1 \pm 0,6$ % для дітей I групи та $92,2 \pm 0,8$ % у дітей II групи ($p > 0,05$). Середні показники пульсоксиметрії у дітей досліджуваних груп, госпіталізованих до ВАІТ, представлені у таблиці 3.2.4.

Таким чином, можна відмітити незначну, але швидшу позитивну динаміку відновлення показників сатурації кисню у дітей, інфікованих вірусом SARS-CoV2. Задишка, як один з проявів дихальної недостатності також спостерігалась у дітей досліджуваних груп.

Таблиця 3.2.4

Середні величини пульсоксиметрії у пацієнтів госпіталізованих до ВАІТ, у %

День госпіталізації	Групи порівняння		p
	I група (n=124)	II група (n=88)	
1-й день	91,1±0,6	92,2±0,8	>0,05
2-й день	94,9±0,3	94,2±0,6	>0,05
3-й день	95,2±0,4	95,0±0,7	>0,05
4-й день	95,7±0,4	95,9±0,5	>0,05

Проте статистично показники не відрізнялися між собою. Так, на перший день госпіталізації задишка турбувала 42,3 % дітей I групи та 45,9 % пацієнтів II групи ($p>0,05$). Цікавим є той факт, що задишка експіраторного характеру удвічі частіше зустрічалася у дітей II групи.

Коронавірус SARS-CoV2 уражає не тільки органи респіраторної системи, до патологічного процесу може залучатися і травна система. Проте серед досліджуваних дітей, така кількість пацієнтів не перевищувала 10 %. Нудота турбувала дітей I групи у 1,5 рази частіше, а біль у животі удвічі частіше, у порівнянні з пацієнтами II групи. Зниження апетиту у дітей часто турбує батьків, особливо під час хвороби. Даний симптом удвічі частіше спостерігався у пацієнтів I групи, а середньоважка виразність симптому зберігалась у 3 % коридорі до 14 днів на відміну від пацієнтів II групи (рис. 3.2.10).

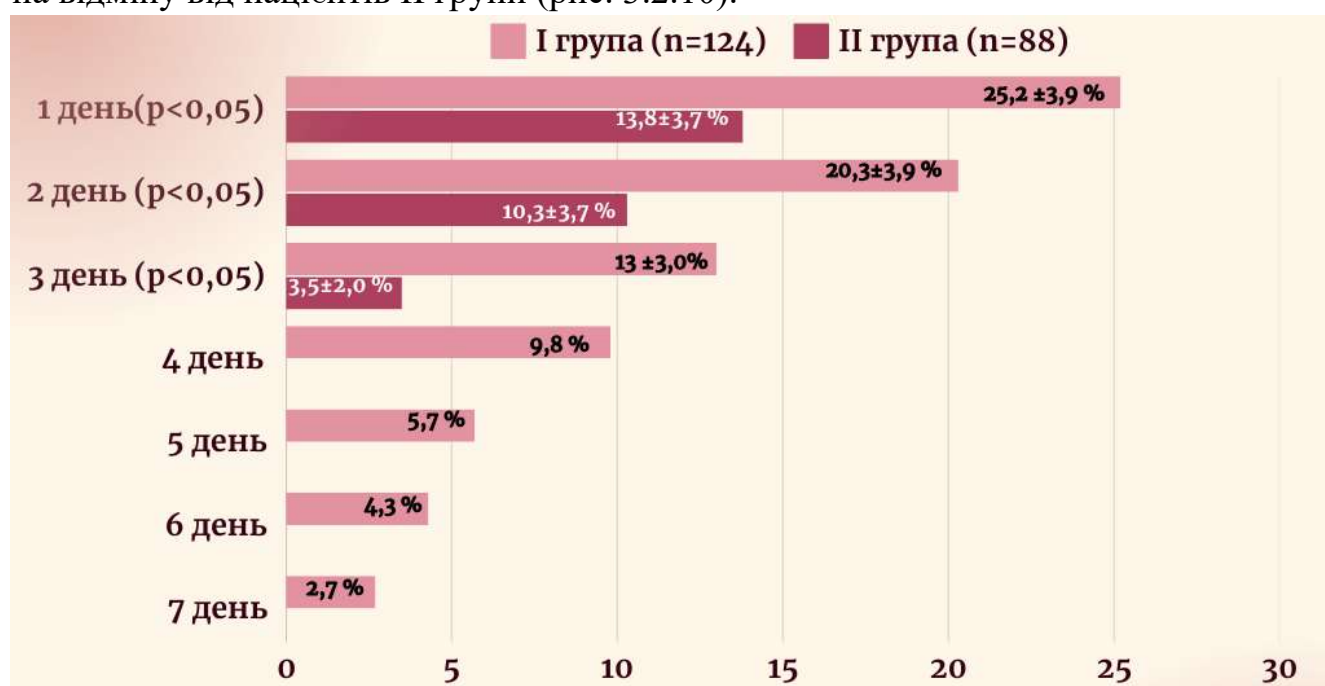


Рис. 3.2.10 Показники виразності середнього ступеня симптому зниження апетиту у пацієнтів груп порівняння

Зниження апетиту в обох групах у відсотковому відношенні майже не відрізнялись, проте анорексія у 1,5 рази частіше спостерігалась у пацієнтів I групи. Наявність середнього ступеня виразності зниження апетиту до третьої доби може підвищувати шанси пацієнтів на інфікування вірусом SARS-CoV2: AR:31,0 %, OR:4,1 (95 % CI:1,2-13,9), RR:1,7 (95 % CI:0,5-5,2).

Спостерігаючи за пацієнтами під час перебування у стаціонарних відділеннях, ми звернули увагу на тривалість клінічних симптомів. Характеристика клінічних симптомів, які турбували пацієнтів обох груп та їх тривалість представлено у таблиці 3.2.11.

Таблиця 3.2.11

Характеристика тривалості клінічних симптомів на госпітальному етапі у дітей досліджуваних груп (абс.)

Симптом	Група порівняння, абс.		p
	I група (n=124)	II група (n=88)	
Інтотоксикаційний синдром:	5,1±2,5	3,8±1,5	>0,05
- лихоманка	2,79±2	2,35±1,5	>0,05
- загальна слабкість	5,52±2,9	4,35±1,9	>0,05
- зниження апетиту	4,9±3,1	3,8±1,9	>0,05
- головний біль	3,2±2,1	2,5±0,8	>0,05
- міальгії	5,19±0,3	3,7±0,7	<0,05
- артралгії	3,9±1,7	-	-
- нудота	2,21±1,2	1,4±0,5	>0,05
- тахікардія	3,5±2,0	3,1±1,9	>0,05
Респіраторний синдром:			
- закладеність носа	4,5±1,9	3,48±1,3	>0,05
- біль у горлі	3,3±2	4,2±1,3	>0,05
- фарингіт	5,4±1,9	4,7±1,0	>0,05
- кашель	6,3±2,8	5,6±2,0	>0,05
- задишка	2,9±1,7	1,3±0,6	>0,05
- тахіпноє	3,4±2,1	2,7±1,4	>0,05
Неврологічний синдром			
- аносмія	8,3±2,8	1,9±6,9	>0,05
- агеvзія	6,8±0,35	-	-
Абдомінальний синдром			
- біль у животі	2,8±1,4	1,2±0,4	>0,05

Респіраторна патологія, асоційована з вірусною інфекцією, як правило, супроводжується інтоксикаційним синдромом. Загальна слабкість, як один з переважаючих симптомів на госпітальному етапі турбував 97 % пацієнтів обох груп. Проте виразна загальна слабкість викликала дискомфорт у 20 % дітей I групи

і тільки у 2,3 % пацієнтів II групи. Якщо даний симптом тривав ≥ 6 днів, то клініко-епідеміологічний ризик важчого перебігу COVID-19 складав: AR:28,0 OR:3,2 (95 % CI:1,8-5,9), RR:1,7 (95 % CI:1,1-2,6).

Тривалість лихоманки ≥ 5 днів також підвищував шанси пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV2, мати подовжений термін госпіталізації через ускладнений перебіг захворювання (AR:27,0 %, OR:3,1 (95 % CI:1,3-7,7), RR:1,6 (95 % CI:0,7-3,5)).

Симптом головного болю у перший день госпіталізації турбував 52,8 % дітей I групи, на відміну 13,7 % досліджуваних II групи. Міалгії та арталгії, що так притаманні інтоксикації, особливо вірусної етіології, переважали у пацієнтів I групи, болі у м'язах турбували 70,0 % дітей, що у 6 разів частіше, ніж у дітей II групи, а болі у суглобах – у 37,4 %. Тривалість описаного больового синдрому ≥ 5 днів складає клініко-епідеміологічні ризики інфікування вірусом SARS-CoV2 - AR:23,0 %, OR:2,5 (95 % CI:1,4-4,5), RR:1,6 (95 % CI:1,1-2,2). Симптом нудоти у пацієнтів I групи зберігався впродовж 3-х днів та у 1,5 рази частіше, ніж у дітей II групи. Таким чином, тривалість інтоксикаційного синдрому ≥ 4 дні підвищує шанси важчого перебігу COVID-19 у дітей (AR:21,0 %, OR:2,4 (95 % CI:1,3-4,3), RR:1,6 (95 % CI:1,2-19)).

Органи респіраторної системи першими залучаються у патологічний процес при інвазії збудників повітряно-краплинних інфекцій. Закладеність носа, як один з проявів респіраторного захворювання у 1,5 рази частіше провокував порушення загального самопочуття у дітей I групи. А тривалість даного симптому ≥ 4 днів може виступати підвищеним ризиком розвитку COVID-19 (AR:23,0 %, OR:2,5 (95 % CI:1,4-4,6), RR:1,6 (95 % CI:1,3-2,1)). Проте риніт спостерігався у 24,4 % пацієнтів II групи на противагу 17,9 % досліджуваних I групи ($p > 0,05$).

Біль у горлі, як симптом майже утрічі частіше спостерігався у дітей II групи. А от тривалість фарингіту ≥ 5 днів підвищував шанси пацієнтів інфікування вірусом SARS-CoV2: AR:14,0 %, OR:1,7 (95 % CI:1,0-3,1), RR:1,3 (95 % CI:1,0-1,6).

Симптом кашлю, як захисна реакція організму, у дітей обох груп статистично не відрізнялись між собою. Проте спостерігалась тенденція підвищеного ризику

важчого перебігу COVID-19 при тривалості кашлю ≥ 7 днів: AR:18,0 %, OR:2,0 (95 % CI:1,2-3,8), RR:1,4 (95 % CI:1,0-2,1).

Задишка, як ознака дихальної недостатності в обох групах потребувала корекції в однаковому відсотковому еквіваленті, проте для дітей II групи більш характерна задишка експіраторного характеру. Тахіпноє, тривалістю ≥ 4 днів, вказувало на підвищений ризик розвитку ускладненого перебігу гострої респіраторної хвороби COVID-19: AR:29 %, OR:3,5 (95 % CI:1,5-8,2), RR:1,6 (95 % CI:0,8-3,4).

Однією з ознак тропності вірусу до центральної нервової системи є втрата нюху (аносмія) та смаку (агевзія). У досліджуваних дітей I групи дані симптоми зустрічалися майже у 40 % пацієнтів та є патогномонічною ознакою COVID-19. У пацієнтів I групи у 2,5 рази частіше виникали болі у животі, а їхня тривалість понад 3 дні підвищує ризики інфікування вірусом SARS-CoV2 не тільки респіраторної системи, але й травної (AR:33,0 %, OR:4,0 (95 % CI:2,1-7,5), RR:1,9 (95 % CI:1,2-2,9)).

Описані клінічні симптоми вище, дають змогу охарактеризувати стани, які потребували госпіталізації. У таблиці 3.2.6 наведена клінічна характеристика захворювань, з якими найчастіше потребували госпіталізації пацієнти груп порівняння.

Таблиця 3.2.6

Основні клінічні діагнози у дітей груп порівняння, (у %)

Нозологічна форма	Групи порівняння, %		p
	I група (n=124)	II група (n=88)	
Гостра інфекція ВДШ множинної локалізації	31,45 $\pm$ 4,2	17,05 $\pm$ 4	<0,05
Гострий бронхіт	11,29 $\pm$ 2,8	23,86 $\pm$ 4,3	<0,05
Позалікарняна пневмонія	51,61 $\pm$ 4,5	53,4 $\pm$ 5,3	>0,05
Мультисистемний запальний синдром (MIS-C)	5,65	-	-
Інші	-	5,68	-

Таким чином, гостра респіраторна хвороба COVID-19 у дітей I групи у удвічі частіше перебігала з ураженням верхніх дихальних шляхів. Натомість кожна друга

дитина II досліджуваної групи госпіталізувалась у відділення з гострим бронхітом. Ураження паренхіми легень в однаковій мірі зустрічались в обох групах.

Резюме

Чоловіча стать асоціювалася з вищими шансами інфікування вірусом SARS-CoV2: AR:15,0 %, OR:1,89 (95 % CI:1,07-3,32), RR:1,37 (95 % CI:1,01-1,84). Госпіталізовані дівчатка частіше мали інші ГРВІ (AR:16,0 %, OR:1,93 (95 % CI:1,1-3,39), RR:1,39 (95 % CI:1,06-1,82). Найвища частка інфікованих вірусом SARS-CoV2 реєструвалась у підлітків 12-18 років (AR:60,0 %, OR:30,94 (95 % CI: 9,54-100,29, RR:2,79 (95 % CI:0,94-8,3), що ймовірно пов'язане з високою соціальною активністю.

Найбільш характерні симптоми, які реєструвались у дітей з COVID-19 на догоспітальному етапі включали лихоманку (AR:31,0 % OR:4,1 (95 % CI:1,0 - 17,5), RR:1,9 (95 % CI:2,3 - 2,7), загальну слабкість (AR:52,0 %, OR:31,6 (95 % CI:3,3 - 300,1), RR:14,66 (95 % CI:13,2 – 16,2), зниження апетиту (AR:29,0 %, OR:3,3 (95 % CI: 1,7 - 6,2), RR:1,9 (95 % CI:1,6 - 2,6), закладеність носа (AR:31,0 %, OR:3,6 (95 % CI:2,0 - 6,4), RR:1,9 (95 % CI:1,4 – 2,6), головний біль (AR:46,0 %, OR:7,4 (95 % CI:3,9 - 13,9), RR:2,7 (95 % CI:1,9 - 3,8).

Тривалість загальної слабкості ≥ 3 дні асоціювала з вищим ризиком інфікування вірусом SARS-CoV2 (AR:25,0 %, OR:2,8 (95 % CI:1,6 - 4,9), RR:1,7 (95 % CI:1,2 - 2,3). Пацієнти I групи у 8 разів частіше скаржились на міалгії, що вказує на вищий ризик інфікування вірусом SARS-CoV2 (AR:65,0 %, OR:26,5 % (95 % CI:11,5 - 61,3), RR:3,6 (95 % CI:1,9 - 7,1). Втрата нюху та смаку (аносмія, агевзія) виступали патогномонічними ознаками COVID-19.

На госпітальному етапі тривалість інтоксикаційного синдрому ≥ 4 діб асоціювала з маркером інфікування вірусом SARS-CoV2: AR:51,0 %, OR:24 (95 % CI: 3,8 – 158,8), RR:2,2 (95 % CI:1,3 - 13,3), а симптом загальної слабкості, який мав хвилеподібний характер був менш толерантним до симптоматичної терапії.

Матеріали розділу 3 висвітлені у таких публікаціях:

1. Іванова ЛА, Гарас МН, Романчук ЛІ, Гук ЛІ. Клінічні та епідеміологічні особливості інфекції COVID-19 у немовлят. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(1):39-43. [doi: 10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.6](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.6)
2. Romanchuk L, Koloskova O, Bilous T, Korotun O. Features of clinical manifestation and treatment of inpatient COVID-19 cases in children. *Pediatr Med Rodz*. 2021;17(4):333-8. doi: [10.15557/PiMR.2021.0053](https://doi.org/10.15557/PiMR.2021.0053)
3. Колоскова ОК, Романчук ЛІ. Особливості клінічного перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей Чернівецької області. В: Матеріали ІІ міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині; 2021 Жов 15-16; Чернівці. Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2021, с. 45-6.
4. Романчук ЛІ. Епідеміологічні особливості у віковому аспекті перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей Чернівецької області. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 289
5. Романчук ЛІ. Епідеміологічні особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей Чернівецької області. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю ІПП-2023: інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії; 2023 Кві 19-20; Київ. Київ; 2023, с. 58-9

РОЗДІЛ 4

ПАРАКЛІНІЧНІ МАРКЕРИ ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ДІТЕЙ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

4.1. Верифікація COVID-19 у госпіталізованих дітей

У рамках нашого дослідження, для підтвердження діагнозу COVID-19 у дітей та подальшого аналізу перебігу захворювання залежно від вікових особливостей, клінічної симптоматики та супутньої терапії нами проведено RT-PCR назофарингіального мазка та конденсату видихуваного повітря. Оцінка отриманих даних дозволила визначити взаємозв'язки між лабораторними показниками та важкістю перебігу інфекції.

Отож, згідно нашого дослідження позитивний результат RT-PCR реєструвався на $5,5 \pm 0,3$ день захворювання у 96,9 % випадків досліджуваних пацієнтів, сумнівний – у 1,6 %. Решта 1,6 % дітей мали клінічні прояви гострого респіраторного захворювання, проте їхній тест був негативним. Згідно даних літератури, від'ємний результат RT-PCR не виключає інфікування вірусу SARS-CoV2 [147]. Це може свідчити про раннє взяття мазка чи про неправильну техніку забору матеріалу, тому через три дні тест повторювався з позитивним результатом, що дозволило включити даних дітей до досліджуваної групи.

Одним із критеріїв виписки пацієнтів зі стаціонару [148] - від'ємний тест RT-PCR, тому його проводили двічі, іноді тричі, в залежності від результату. Отож, перший негативний тест на COVID-19 отримували 79,9 % пацієнтів на $13,6 \pm 0,4$ день захворювання, а 20,1 % дітей залишалися активними вірусоносіями. У пацієнтів, що були позитивними, від'ємний тест реєструвався на $14,7 \pm 0,8$ день захворювання.

Досліджуючи особливості перебігу COVID-19 у дітей, ми встановили той факт, що у 11,3 % дітей, навіть після від'ємного тесту ПЛР, спостерігалася клініка респіраторного захворювання. Так, у 61,6 % пацієнтів реєструвалась пневмонія з ознаками дихальної недостатності і по тривалості складала $8,6 \pm 1,2$ дні.

На момент госпіталізації тривалість хвороби для дітей I групи складала $16,9 \pm 0,5$ днів, для II досліджуваної групи – $11,8 \pm 0,4$ днів ($p < 0,05$), що вказувало на триваліший перебіг COVID-19 у дітей.

З метою встановлення особливостей перебігу гострої респіраторної патології, ми досліджували результати ПЛР в залежності від клінічного діагнозу.

Отож, у I клінічній групі діти з ГРВІ при поступленні демонстрували позитивні результати ПЛР у 92,3 % випадків, з бронхітом – у 100,0 % випадків, з пневмонією – 96,9 % випадків. У середньому через 2,5 дні позитивними на антиген COVID-19 виявилася решта дітей із гострим респіраторним захворюванням – 3,1 % з пневмонією та 8,7 % з ознаками ГРВІ, що дозволило включити цих пацієнтів до досліджуваних груп згідно клінічного діагнозу.

Елімінація збудника у пацієнтів з пневмонією у середньому відбувалася на $15,7 \pm 0,4$ день, при бронхіті – на $12,4 \pm 0,8$ день, при ГРВІ – на $13,5 \pm 0,6$ день.

Проте, в залежності від клінічної патології, ми звернули увагу, що при другому дослідженні RT-PCR, позитивними на COVID-19 залишалися 15,5 % пацієнтів з пневмонією, 14,3 % дітей - з бронхітом та 30,8 % дітей з ГРВІ, що може свідчити про те, що на момент розвитку пневмонії чи бронхіту вірус концентрується у нижніх дихальних шляхах, що ускладнює його виявлення у зразках з верхніх дихальних шляхів.

Позитивний тест на COVID-19 реєструвався більше 90 % у всіх пацієнтів, не залежно від форми захворювання. Однак, другий позитивний результат RT-PCR реєструвався у 27,1 % пацієнтів з легкою формою, у 17,2 % з середньоважкою формою та у 16,7 % важкою формою. Цікавим виявився той факт, що у пацієнтів з легкою формою захворювання спостерігалось триваліше вірусовиділення у порівнянні з іншими формами захворювання.

Частота реєстрації позитивного тесту на COVID-19 у пацієнтів з різними формами важкості COVID-19 показана на рис. 4.1.1).

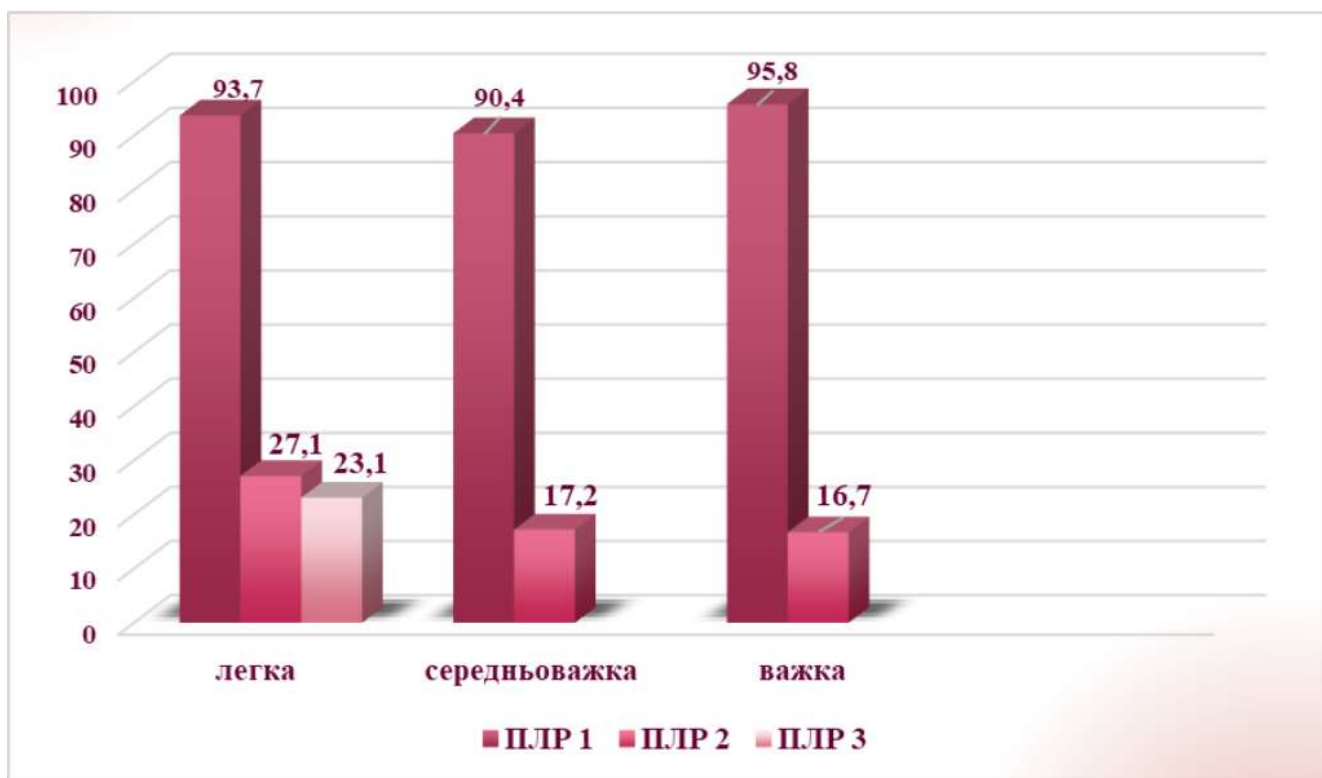


Рис. 4.1.1. Частота реєстрації позитивної полімеразно-ланцюгової реакції у пацієнтів у залежності від форми тяжкості перебігу захворювання.

Отже, результати дослідження підтверджують, що первинне тестування методом RT-PCR, дозволяє виявити вірус SARS-CoV2 у більш, ніж 90 % випадків, не залежно від форми захворювання чи клінічного діагнозу. Однак повторне тестування демонструє значне зниження частоти позитивних результатів, особливо у пацієнтів із середньоважким та важким перебігом COVID-19. Цікаво, що у дітей з легкою формою захворювання вірусовиділення зберігалось частіше (23,1 %), ніж у пацієнтів із середньоважким (17,2 %) та важким (16,7 %) перебігом. Це може свідчити про те, що при легкому перебігу вірус довше персистує у верхніх дихальних шляхах, може довше виділятися в навколишнє середовище та і лікування легких форм супроводжується симптоматичною терапією, у порівнянні з агресивною лікувальною тактикою у випадку більш тяжких форм захворювання. У той же час, при середньоважких і важких формах вірус може швидше переміщуватись в нижні дихальні шляхи або бути елімінованим імунною системою.

Отримані результати можуть мати важливе значення для розуміння епідеміології COVID-19 у дітей, зокрема щодо ризиків передачі вірусу та особливостей його поширення залежно від тяжкості перебігу захворювання. Це також підкреслює необхідність ретельного спостереження за дітьми з легкою формою COVID-19, оскільки вони можуть залишатися потенційним джерелом інфекції навіть після зникнення симптомів.

Оцінка результатів ПЛР зі зворотною транскриптазою легеневого експірату.

З метою пошуків нових діагностичних можливостей малоінвазивного характеру для підтвердження інфікування вірусом SARS-CoV2, нами було проведено незаплановане додаткове дослідження ПЛР конденсату видихуваного повітря. Аналізуючи отримані нами результати, пацієнти досліджуваної групи мали позитивні тести на COVID-19 на $4,98 \pm 0,27$, від'ємний результат отримували на $13,49 \pm 0,38$ день захворювання.

Згідно даних, найчастіше у пацієнтів досліджуваних груп реєструвалось ураження нижніх дихальних шляхів (пневмонія 42,1 % I групи та 38,5 % II групи, $p > 0,05$), бронхіт та ГРВІ відмічались виключно у I клінічній групі.

Отож, за результатами ПЛР конденсату у 40,6 % пацієнтів було підтверджено інфікування вірусом SARS-CoV2, що в принципі співпадало з результатами ПЛР назофарингіального мазка (46,8 %, $p > 0,05$). Щодо частоти реєстрації позитивних тестів на COVID-19 в залежності від клінічної форми захворювання також не виявлено статистичних відмінностей, проте слід відмітити, що наявність позитивного тесту ПЛР легеневого конденсату підвищує ризик розвитку пневмонії у дітей з COVID-19 (AR:36,0 %, OR:4,7 (95 % CI: 2,4-9,2), RR:1,9 (95 % CI: 1,2-3,2). На рис. 4.1.2 показано частоту реєстрації позитивної полімеразно-ланцюгової реакції мазка з носоглотки та конденсату, враховуючи клінічний діагноз пацієнтів.

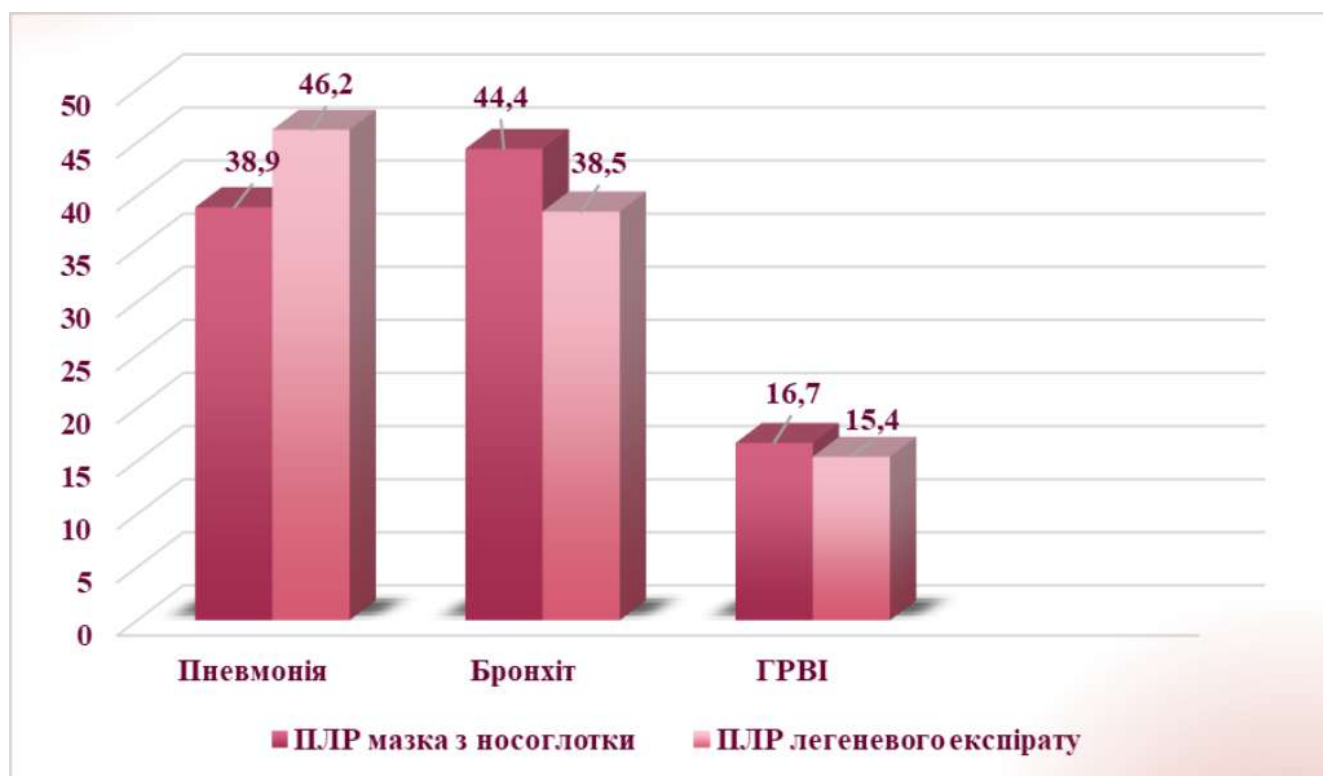


Рис. 4.1.2. Частота позитивних результатів ПЛР у різних біосередовищах з урахуванням нозологічної форми.

Таким чином, з урахуванням наведеного ризику на наявність антигенів до вірусу SARS-CoV2 у легеневому експіраті при підозрі на пневмонію, даний тест вирізняється кращою чутливістю, ніж дослідження мазка з ротоглотки (чутливість тесту становить 69,79 % (95 % CI: 57,25 % - 80,48 %)).

Середнє значення вірусного навантаження для ПЛР експірату складало $32,39 \pm 1,26$, а для ПЛР з носоглотки - $30,86 \pm 1,39$ ($p < 0,05$). У таб. 4.1.1 наведені показники вірусного навантаження для досліджуваних генів.

Таблиця 4.1.1

Середні показники вірусного навантаження для досліджуваних генів у різних біосередовищах, у абс.

	Мазок з носоглотки	Легеневий експірат	p
для гену ORF 1ab	$34,08 \pm 1,06$ (min=28, max=39)	$31,6 \pm 1,48$ (min=20, max=40),	>0,05
для гену N	$33,36 \pm 1,09$ (min=28, max=39)	$30,93 \pm 1,33$ (min=20, max=38)	>0,05
для гену E	$32,6 \pm 1,24$ (min=25, max=38)	$30,06 \pm 1,37$ (min=19, max=38)	>0,05

Орієнтуючись на показник 20 вірусних копій і менше, нами проведено оцінку діагностичної значущості RT-PCR легеневого експірату, порівняно з RT-PCR мазка з носоглотки і встановлено більш інформативну цінність показників конденсату видихуваного повітря: для генів ORF 1ab, E - AR:28,0 %, OR:3,2 (95 % CI: 1,79-5,71), RR:1,77 (95 % CI: 1,29-2,44), для гену N – AR:25,0 %, OR:2,8 (95 % CI: 1,58-4,98), RR:1,66 (95 % CI: 1,22-2,28).

В результаті дослідження у легеновому конденсаті відмічається краща репрезентативність вірусу SARS-CoV2 за рахунок переважання значень у межах 20,0 циклів вірусного навантаження у порівнянні з дослідженням мазка з носоглотки

Порівнюючи отримані результати, нами не виявлено статистичної значущості щодо показників вірусного навантаження при ПЛР легеневого експірату та мазку з носоглотки. Проте, за результатами кількісного значення високого вірусного навантаження (до 20 циклів) та низького (до 40 циклів) можна класифікувати подальші дії щодо пацієнтів. Частка дітей з низьким рівнем вірусного навантаження у легеновому експіраті складала 61,5 % на противагу 33,3 % у назофарингіальному мазку ($p < 0,05$), що може слугувати вагомою причиною скорочення терміну самоізоляції пацієнтів і вважати їх на стадії одужання.

Отож, мазок з ротоглотки, для виявлення вірусу SARS-CoV2 має вищу специфічність у порівнянні з використанням легеневого експірату. Проте дослідження конденсату видихуваного повітря може використовуватися як додатковий метод для оцінки верифікації пневмонічного процесу при COVID-19. Виявлення вірусу у легеновому експіраті може бути маркером розвитку пневмонії. Низький рівень вірусного навантаження може слугувати критерієм для скорочення терміну ізоляції пацієнтів.

4.2. Результати загально-клінічного та біохімічного аналізу крові

Загальний аналіз крові (ЗАК) є одним із базових методів діагностики, який дозволяє оцінити загальний стан організму, наявність запального процесу та інших

патологічних змін. У контексті пандемії COVID-19 дослідження ЗАК у дітей набуло особливого значення, оскільки клінічні прояви захворювання у педіатричній популяції часто є менш вираженими, ніж у дорослих, що ускладнює своєчасну діагностику. У таблиці 4.2.1 наведено аналіз змін основних гематологічних параметрів для обох досліджуваних груп.

Таблиця 4.2.1

Порівняльна характеристика гематологічних показників клінічних груп на момент госпіталізації

Показники крові	Досліджувана група (n - кількість дітей)		p
	I група (n = 124)	II група (n = 88)	
Еритроцити, G/l	4,47±0,06	4,44±0,06	>0,05
Лейкоцити, G/l:	7,2±0,31	9,3±0,44	<0,05
Еозинофіли, %	2,1±0,25	1,9±0,19	>0,05
Паличкоядерні, %	12,9±0,86	13,9±1,11	>0,05
Сегментоядерні, %	44,8±1,31	54,7±1,38	<0,05
Лімфоцити, %	36,7±1,59	26,1±1,62	<0,05
Моноцити, %	3,8±0,21	3,3±0,23	>0,05
Тромбоцити, G/l	281,9±9,64	307,6±12,36	>0,05
Гемоглобін, G/l	136,3±1,43	134,5±1,57	>0,05
Кольоровий показник	0,94±0,03	0,90±0,01	>0,05
Швидкість зсідання еритроцитів, мм/год	5,3±0,27	5,7±0,27	>0,05

Перший забір крові пацієнтам I групи проводили на 5,4±3,8 день захворювання, для II групи – 3,9±2,5 день (p<0,05).

У роботі показано, що перебіг COVID-19 у дітей вирізнявся схильністю до лейкопенії, яка проявлялася статистично достовірним переважанням загальної кількості лейкоцитів у дітей II групи (7,2±0,31 G/l проти 9,3±0,44 G/l, p<0,05) та наявності зменшеної кількості лейкоцитів у загальній лейкоцитарній формулі.

Так, абсолютний вміст лейкоцитів <5,0 G/l у дітей I групи складав 31,7 %, а у дітей II групи – 11,6 % (p<0,05) з відповідними клініко-епідеміологічними ризиками: AR:30,0 %, OR:3,5 (95 % CI:1,7 - 7,4), RR:1,7 (95 % CI:1,0 – 3,1) з чутливістю тесту у 31,70 % (95 % CI:80,42 % - 93,96 %) та специфічністю у 88,4 %. За наявності позитивного результату посттестова ймовірність зростала на 23,21 %, а за негативного тесту – зменшувалась на 6,41 %.

Слід зазначити, що мінімальний вміст лейкоцитів у периферичній крові у дітей обох груп майже не відрізнявся (2,3 G/l та 2,6 G/l відповідно, $p > 0,05$).

Загальна кількість лейкоцитів $\geq 10,0$ G/l у I групі становила 17,89 %, а у II групі була удвічі вищою і сягала 36,05 % ($p < 0,05$) з відповідним клініко-епідеміологічним ризиком переважання даного показника за відсутності COVID-19: AR:23,0 %, OR:2,6 (95 % CI:1,3 – 5,0), RR:1,5 (95 % CI:1,0 – 2,5) з чутливістю у 36,05 % (95 % CI:26,67 % – 46,28 %) та специфічністю тесту у 82,10 % (95 % CI:73,10 % -89,11 %). У разі позитивного результату посттестова ймовірність наявності вірусної інфекції SARS-CoV2 зростала на 16,82 %, а при негативному результаті зменшувалась на 6,21 %. При цьому у процесі лікування, кількість хворих II групи з кількісною часткою лейкоцитів $\geq 10,0$ G/l практично не змінилася і становила 33,34 % ($p > 0,05$), а от у дітей з COVID-19 зросла майже удвічі до 28,4 % ($p < 0,05$). Таким чином, COVID-19 у дітей на початку захворювання характеризувався статистично достовірним переважанням випадків лейкопенії ($< 5,0$ G/l), а відповіддю на лікування слід вважати дворазове зростання субпопуляції дітей з даним показником $> 10,0$ G/l.

Разом із тим у дітей I групи майже у 1,5 рази частіше реєструвався лімфоцитоз, що свідчить на користь вірусної інфекції. Нами встановлено, що у разі підвищення кількості лімфоцитів $\geq 20,0$ %, ризик інфікування вірусом SARS-CoV2 складає AR:24,0 %, OR:2,8 (95 % CI:1,2 – 6,4), RR:1,8 (95 % CI: 1,6-2,1) з чутливістю 90,91 % (95 % CI:83,46 % - 95,76 %) специфічністю тесту 21,95 % (95 % CI:14,23 % - 31,40 %).

Для оцінки ризику приєднання бактеріальної інфекції, ми визначали абсолютне нейтрофільне число (ANC), отримавши наступні результати: при значенні (ANC) ≥ 3 в 1 мкл для пацієнтів I групи AR:37 %, OR:5,1 (95 % CI: 2,4 – 11,1), RR:2,7 (95% CI: 2,3 – 3,2) з чутливістю даного тесту у 89,9 % (95 % CI: 82,23 % – 95,05 %) та специфічністю 36,6 % (95 % CI: 27,17 % - 46,85 %).

Для виявлення залишкових змін у гемограмі та оцінки ефективності терапії, ми оцінювали другі результати гемограми для дітей I групи на $12,3 \pm 0,6$ день від початку захворювання, для II групи – на $8,6 \pm 0,4$ день хвороби ($p < 0,05$), проте в один

і той самий час на момент дослідження і статистичних відмінностей не помітили (таблиця 4.2.2).

Таблиця 4.2.2

**Порівняльна характеристика гематологічних показників у дітей
досліджуваних груп у динаміці лікування, у %**

Показники крові	Досліджувана група (n - кількість дітей)		p
	I група (n=81)	II група (n=44)	
Еритроцити, G/l	4,5±0,07	4,5±0,06	>0,05
Лейкоцити, G/l:	10,5±1,5	9,03±0,4	>0,05
Еозинофіли, %	2,1±0,25	3,6±1,1	>0,05
Паличкоядерні, %	7,5±1,0	7,5±1,1	>0,05
Сегментоядерні, %	47,6±1,6	45,8±2,2	>0,05
Лімфоцити, %	38,8±1,7	38,6±2,0	>0,05
Моноцити, %	3,9±0,2	3,8±0,4	>0,05
Тромбоцити, G/l	313,3±12,2	304,5±11,6	>0,05
Гемоглобін, G/l	138,9±2,1	136,7±2,1	>0,05
Кольоровий показник	1,0±0,1	1,1±0,1	>0,05
Швидкість зсідання еритроцитів, мм/год	4,4±0,1	4,5±0,2	>0,05

Порівнюючи показники рівня лейкоцитів при першому та другому результаті, ми спостерігали підйом білих кров'яних тілець у дітей I групи майже у 1,5 рази, що може свідчити про відновлення роботи імунної системи, приєднання бактеріальної інфекції, і як наслідок, подовження часу перебування у стаціонарі.

Проте оцінюючи значення $ANC \geq 1,5$ в 1 мкл, ми отримали наступні дані: AR:31,0 %, OR:4,07 (95 % CI:1,0-18,1), RR:1,63 (95 % CI:0,4-6,9) з чутливістю даного тесту 8,64 % (95 % CI:3,92-16,0) та специфічністю 97,73 % (95 % CI:93,36 – 99,72).

Аналіз показників газового складу артеріальної крові.

Для об'єктивної оцінки ступеня гіпоксії, гіперкапнії, метаболічного ацидозу у своєму дослідженні ми використовували результати аналізу газів венозної крові. Формування груп порівняння відбувалось за ідентифікацією збудника.

Отож, нами встановлено, що у дітей I групи показник PCO_2 був вищим, у порівнянні з пацієнтами II групи ($47,9 \pm 7,6$ mmHg на противагу $40,9 \pm 1,6$ mmHg, $p > 0,05$), а показники PO_2 у дітей II групи сягали рівня $58,2 \pm 6,5$ mmHg, для I групи

знизились до $41,4 \pm 7,6$ mmHg ($p > 0,05$). Тож вищий ризик низьких показників PO_2 мали діти з COVID-19 у порівнянні до критично важких хворих II групи: AR:26,5 %, OR:2,9 (95 % CI:1,6-5,5), RR:1,8 (95 % CI:1,4-2,2). Оцінюючи середні показники в межах груп загального вмісту кисню (ctO_2), який включає суму його концентрацій у плазмі та у зв'язаному з гемоглобіном стані, ми не виявили статистично значущих відмінностей між групами: $14,04 \pm 1,09$ ml/dl у I групі та $15,43 \pm 0,74$ ml/dl у II групі ($p > 0,05$). Водночас, не зважаючи на відсутність достовірних відмінностей за середніми показниками ctO_2 , нами виявлено статистично значущий ризик зниження загального вмісту кисню (ctO_2) < 14 ml/dl у пацієнтів I групи щодо пацієнтів II групи: AR:26,2 %, OR:2,9 (95 % CI:1,6-5,2), RR:1,7 (95 % CI:1,2-2,4). У таблиці 4.2.3 представлені результати порівняльного аналізу кислотно-лужного стану венозної крові під час надходження дітей до ВАІТ у групах порівняння.

Таблиця 4.2.3

Показники кислотно-лужного стану крові у пацієнтів досліджуваних груп

Показники	I група	II група	p
TCO ₂ , mmol/l	$29,4 \pm 1,4$	$25,8 \pm 1,8$	$> 0,05$
HCO ₃ , mmol/l	$28,8 \pm 3,3$	$22,4 \pm 1,1$	$< 0,05$
BEb, mmol/l	$-0,04 \pm 0,01$	$-1,2 \pm 0,6$	$> 0,05$
Becf, mmol/l	$0,15 \pm 0,05$	$-0,6 \pm 0,3$	$> 0,05$
SBC, mmol/l	$22,9 \pm 0,6$	$22,1 \pm 0,7$	$> 0,05$
%SO ₂ c	$68,9 \pm 5,3$	$71,5 \pm 4,9$	$> 0,05$

Згідно з наведеними даними, середні групові показники кислотно-лужної рівноваги в цілому збігалися, за винятком стандартної концентрації бікарбонатів у венозній крові. Враховуючи, що для венозної крові нормальним рівнем HCO_3 вважається діапазон 22-29 mmol/l, знижений рівень бікарбонатів у пацієнтів II групи свідчить про дефіцит буферних основ та наявність метаболічного ацидозу. Такий стан може бути зумовлений не тільки підвищенням кислотності в організмі, але й надмірною втратою бікарбонатів.

Також в обох групах ми спостерігали дефіцит стандартних бікарбонатів венозної крові за показниками SBC, норма яких знаходиться у межах 38-50 mmHg.

Однак у пацієнтів II групи спостерігалася більш виражена різниця між фактичними та нормальними показниками лугів у крові (Becf), яка у сумі становила $0,75 \text{ mmol/l}$. Аналогічно, показник BEb вказував на більш значний дефіцит лугів у дітей II групи. Крім того, було виявлено чітку тенденцію до переважання гіпоксемічних та гіперкапнічних змін у пацієнтів I групи, які підтверджувалися рівнем сатурації крові ($\%\text{SO}_2\text{c}$) та загальної концентрації вуглекислого газу у венозній крові (TCO_2).

Маючи такі закономірності, нами розраховано показники клініко-епідеміологічного ризику наявності інфекції SARS-CoV2 з важким перебігом у порівнянні з аналогічними пацієнтами, дихальна недостатність у яких спричинена іншими етіологічними чинниками (таб. 4.2.4).

Таблиця 4.2.4

Показники ризику порушень кислотно-лужного стану у дітей, хворих на COVID-19

Показники	Показники ризику		
	AR, %	OR (95 % CI:)	RR (95 % CI:)
Показники ризику порушень кислотно-лужного стану у дітей I групи порівняно до пацієнтів II групи			
pH<7,35	15,6	1,4 (1,1-1,7)	1,8 (1,0-3,3)
$\text{HCO}_3^- > 25 \text{ mmol/l}$	38,7	2,0 (1,2-3,4)	5,4 (2,7-10,7)
Hct>40	36,8	2,6 (2,1-3,1)	4,9 (2,4-10,1)
pO₂<80 mmHg	15,8	1,4 (1,2-1,6)	1,9 (0,8-4,5)
$\text{TCO}_2 < 30 \text{ mmol/l}$	29,2	1,7 (1,0-2,9)	3,4 (1,7-6,8)
Показники ризику порушень кислотно-лужного стану у пацієнтів II групи порівняно до представників I групи			
$\text{Beb} \leq -1 \text{ mmol/l}$	24,7	1,7 (1,3-2,2)	2,7 (1,5-4,9)
$\text{Becf} \leq -0,6 \text{ mmol/l}$	17,9	1,4 (1,1-1,9)	2,1 (1,2-3,6)
$\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mmol/l}$	37,4	1,9 (1,0-3,5)	5,2 (2,4-11,1)

Середні значення респіраторного індексу (RI) у пацієнтів I групи становили $1,8 \pm 0,2 \text{ AU}$, у II групі – $1,2 \pm 0,1 \text{ AU}$ ($p < 0,05$). Для I групи частота реєстрації RI складала 17,6 %, для II групи цей показник становив 40,0 % ($p < 0,05$). Показники ризику для $\text{RI} < 1,2 \text{ AU}$ у пацієнтів II групи у порівнянні до представників I групи склали: AR:27,3 %, OR:3,1 (95 % CI:1,6-5,9), RR:1,6 (95 % CI:1,0-2,7).

Таким чином, для тяжкохворих дітей, госпіталізованих до ВАІТ, показники $\text{HCO}_3^- > 25 \text{ mmol/l}$, $\text{Hct} > 40$, $\text{TCO}_2 > 30 \text{ mmol/l}$ залишаються вірогідними маркерами наявності COVID-19.

Одночасно нами виявлено достовірні ознаки відсутності інфікування вірусом SARS-CoV2 у тяжкохворих дітей, госпіталізованих до ВАІТ, на основі маркерів дефіциту лугів у венозній крові. Тому показники дефіциту бікарбонатів у венозній крові можуть служити додатковими маркерами відсутності COVID-19 у тяжкохворих дітей в умовах ВАІТ з чутливістю від 38 до 66 % та специфічністю 57,9-89 %.

Аналізуючи показники кислотно-лужного балансу, нам вдалося встановити маркери метаболічного ацидозу для пацієнтів I групи у 15,8 %, для дітей II групи – у 28,6 % ($p > 0,05$), метаболічного алкалозу у 57,9 % та 14,3 % спостережень в обох груп відповідно ($p < 0,05$). Показники ризику для метаболічного алкалозу у дітей з COVID-19 порівняно з пацієнтами II групи становили: AR:47,2 %, OR:8,2 (95 % CI:4,1-16,4), RR:2,4 (95 % CI:1,5-4,0).

Аналізуючи методичні підходи до визначення кислотно-лужного дисбалансу респіраторного генезу та отримані дані, встановлено, що у пацієнтів I групи у 47,4 % та 23,8 % хворих II групи ($p < 0,05$) спостерігався метаболічний алкалоз. Тож, показники ризику виникнення респіраторного алкалозу у дітей з тяжким перебігом COVID-19 у порівнянні з пацієнтами II групи склали: AR:26,0 %, OR:2,9 (95 % CI:1,6-5,3), RR:1,6 (95 % CI:1,1-2,4).

Тривалість перебування у ВАІТ для дітей I групи складала $1,95 \pm 0,4$ дні, пацієнти II групи потребували інтенсивної терапії $3,05 \pm 1,1$ дні ($p > 0,05$). Летальності в обох групах не траплялося.

Отже, нами встановлено, що пацієнти II групи мали більш швидкі темпи наростання дихальної недостатності, проте у хворих I групи спостерігався підвищений ризик зниження сатурації крові киснем (OR:3,9 (95% CI:1,8-8,3)).

Дослідження особливостей порушень кислотно-лужної рівноваги у тяжкохворих дітей із дихальною недостатністю, викликаного вірусом SARS-CoV2 та іншими збудниками, показало підвищений ризик розвитку метаболічного

алкалозу (OR:8,2 (95 % CI:4,1-16,4) та респіраторного алкалозу (OR:2,9 (95 % CI: 1,6-5,3) у дітей з COVID-19 порівняно з пацієнтами II групи.

Оцінка результатів окисної модифікації білків (ОМБ) є одним із ключових механізмів клітинного стресу, який виникає в умовах запалення, оксидативного дисбалансу, який супроводжує багато захворювань, включно і COVID-19. Коронавірус SARS-CoV2 запускає каскад запальних реакцій, наслідком якого є надмірне утворення активних форм кисню (АФК), що стає причиною пошкодження структури клітини та порушення роботи антиоксидантної системи. Антиоксидантні ферменти, такі як каталаза та ГПО є ключовими елементами захисту клітин від АФК. Зміни їхньої активності під час COVID-19 можуть відігравати визначальну роль у прогресуванні хвороби та розвитку ускладнень (гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), системне запалення).

У ході дослідження нами вивчено рівень ОМБ сироватки крові та конденсату у пацієнтів з COVID-19 та іншими банальними інфекціями, що дозволило оцінити роль оксидативного стресу у патогенезі захворювання та його зв'язок із тяжкістю перебігу. У таб. 4.2.5 показано рівень білків основного (Е430) та нейтрального (Е370) характеру у пацієнтів з пневмонією досліджуваних груп.

Таблиця 4.2.5

Середні величини продуктів окисної модифікації білків сироватки крові у дітей досліджуваних груп, хворих пневмонією, mmol/g protein

Продукти окисної модифікації білка	Досліджувана група (n=кількість дітей)		p
	I група (n=30)	II група (n=29)	
Основного характеру, Е430, mmol/g protein	61,6±4,4	64,4±4,4	>0,05
Нейтрального характеру, Е370, mmol/g protein	2,44±0,07	2,11±0,1	<0,05

Згідно отриманих даних, у дітей з COVID-19 відбувається активніший протеоліз з накопиченням низькомолекулярних білків нейтрального характеру Е370 для пацієнтів I групи складає 2,44±0,07 mmol/gr protein, тоді як для II групи – 2,11±0,1 mmol/gr protein (p<0,05). Визначаючи ризики потенційного інфікування вірусом SARS-CoV2 нами встановлено, що у пацієнтів із підвищеним рівнем

низькомолекулярних білків $>2,45 \text{ mmol/gr protein}$, шанси складають: AR:35,0 %, OR:4,3 (95 % CI:2,4 – 7,8), RR:2,1 (95 % CI:1,6 – 2,8), а от зниження рівня ОМБ E370 $<2,45 \text{ mmol/gr protein}$ свідчить на користь відсутності інфікування вірусом SARS-CoV2 COVID-19 у пацієнтів I групи (AR:36,0 %, OR:4,6 (95 % CI:2,5 – 8,4), RR:2,1 (95 % CI:1,4 – 2,98). Порівнюючи показники всередині I клінічної групи, встановлено, що частота реєстрації ОМБ 370 $>2,45 \text{ mmol/gr protein}$ у 2,6 разів перевищує низькі показники низькомолекулярних білків (72,4 % проти 27,6 %, $p<0,5$), у пацієнтів II досліджуваної групи частота реєстрації ОМБ 370 $<2,45$ зустрічається у 1,6 разів частіше, що може слугувати маркером виключення COVID-19 у дітей (62,1 % проти 37,9 %, $p<0,05$).

Такі результати у пацієнтів з COVID-19 можна пов'язати з низькою активністю каталази, як компонента системи детоксикації. Так, частота реєстрації каталази $<60 \text{ } \mu\text{mol/min/mg protein}$ у пацієнтів I клінічної групи удвічі переважала кількість пацієнтів II групи (27,9 % і 13,6 %, $p>0,05$). Даний показник володів властивостями клініко-епідеміологічного ризику, шанси інфікування вірусом SARS-CoV2 для пацієнтів складали: AR:23,0 %, OR:2,5 (95 % CI:1,2 – 5,0), RR:1,5 (95 % CI:0,8 – 2,7). У той час, активність каталази $> 60 \text{ } \mu\text{mol/min/mg protein}$ була вищою у дітей з банальними інфекціями (86,4 % проти 72,7 % відповідно, $p>0,05$). Разом із тим, дослідження протеолізу у конденсаті видихуваного повітря свідчило про те, що і у пацієнтів з COVID-19 і у пацієнтів з іншими банальними інфекціями переважали хворі із значним накопиченням протеолізу низькомолекулярних білків E 370 нейтрального характеру. Так, у пацієнтів I клінічної групи рівень ОМБ E370 $<2,42 \text{ mmol/gr protein}$ реєструвався у 31,6 %, у дітей II групи – 23,5 % ($p>0,05$). Частота реєстрації дітей з рівнем ОМБ E370 $>2,45 \text{ mmol/gr protein}$ для I групи становила 68,4 %, для II групи – 76,5 % ($p>0,05$). Такі результати могли свідчити про переважну активацію в респіраторному тракті процесів окисної модифікації білків на тлі відносної зниженої активності каталази і підкреслювали важливість використання саме даного біосередовища для верифікації як запального процесу в цілому, так і пов'язаного з COVID-19 зокрема.

Середній вміст глутатіонпероксидази у пацієнтів досліджуваних груп статистично не вирізнявся. Проте, при концентрації ГПО $<0,44 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg protein}$, частота реєстрації випадків у пацієнтів з COVID-19 складала 16,7 %, у дітей з іншими респіраторними інфекціями – 4,5 % ($p>0,05$). Отриманий результат мав клініко-епідеміологічне значення, оскільки ризик розвитку COVID-19 складав AR:32,0 %, OR:4,3 (95 % CI:1,4 – 12,5), RR:1,7 (0,6 – 4,6).

Таким чином, виразність процесу окисної модифікації білка у вигляді виснаження активності каталази і ГПО, накопичення у сироватці крові білків E370 нейтрального характеру $\geq 2,45 \text{ mmol}/\text{gr protein}$ у 4,4 рази підвищувала ризик інфікованості вірусом SARS-CoV2. Показник активності каталази <60 асоціював із 2,5 рази вищим ризиком інфікування новим коронавірусом. У легеновому експіраті пацієнтів за рівнем накопичення продуктів ОМБ статистичних розбіжностей між групами порівняння не виявлено, але зниження концентрації ГПО у 4 рази переважала у пацієнтів з COVID-19, що асоціювало у 4,3 рази вищим ризиком інфікованості вірусом SARS-CoV2 (рис. 4.2.1)

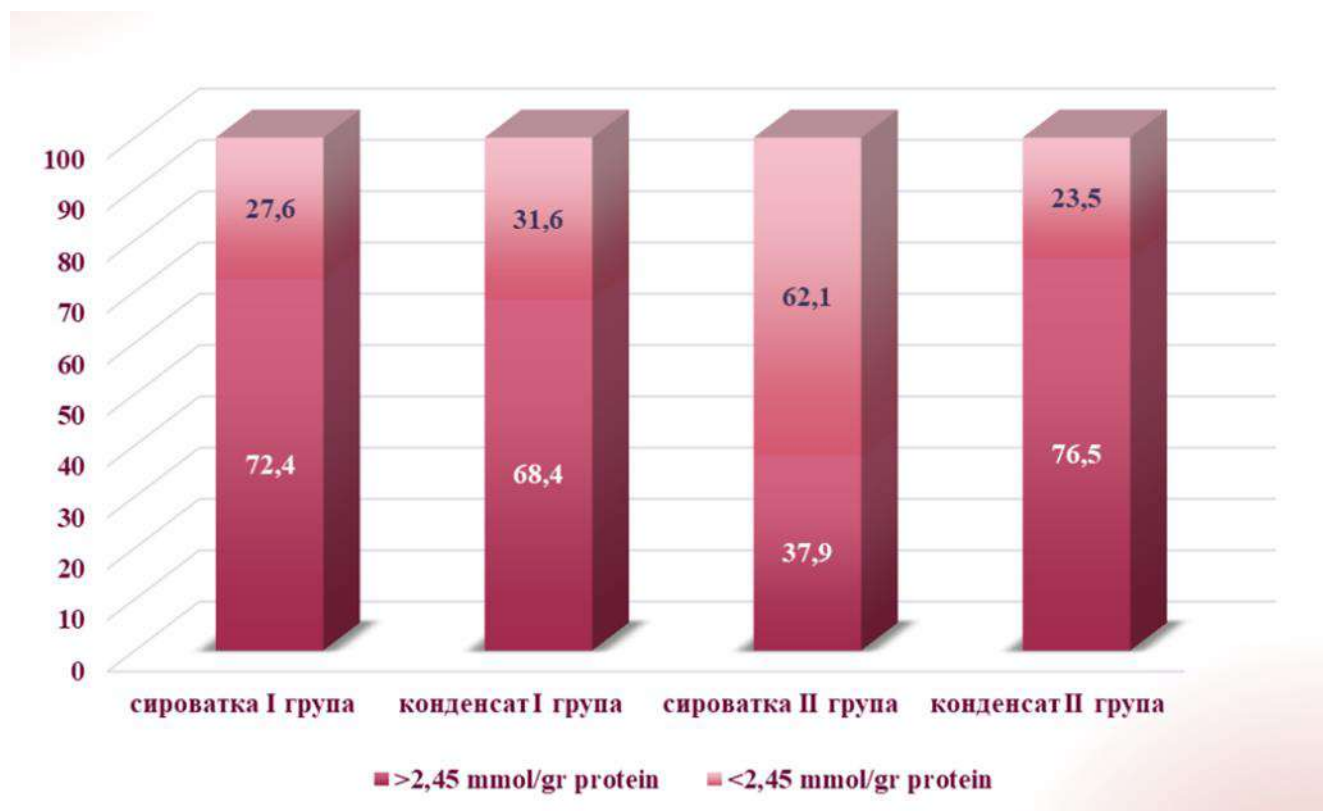


Рис. 4.2.1 Частота реєстрації білків нейтрального характеру у біологічних рідинах в залежності від концентрації

Отже, у дітей з COVID-19 спостерігається підвищений протеоліз з накопиченням низькомолекулярних білків нейтрального характеру, що вказує на більш виражений оксидативний стрес. Аналіз ризиків вказує на можливість захворіти на COVID-19 при підвищеному рівню ОМБ Е 370 $>2,45$ (AR:35,0 %, OR:4,3 (95 % CI:2,4 – 7,8)). Також встановлено, що у пацієнтів з COVID-19 частіше спостерігається низька активність каталази ($<60 \mu\text{mol/min/mg protein}$), яка є ключовим ферментом антиоксидантної системи.

Це може свідчити про недостатність антиоксидантного захисту та сприяти прогресуванню хвороби. Дослідження протеолізу у конденсаті видихуваного повітря показало, що низькомолекулярні білки в однаковій мірі накопичувались в обох групах, що може виступати діагностичним маркером запального процесу, особливо при COVID-19.

4.3. Імунологічні та інфламатометричні показники при COVID-19

Аналіз рівня антимікробних пептидів у з COVID-19 у різних біологічних середовищах, їх діагностичне значення.

Згідно наукових даних, катіонні пептиди відіграють ключову роль у підтримці гомеостазу та забезпеченні першої лінії захисту від інфекцій. Концентрацію дефензинів (HNP 1-3) визначили у сироватці крові та легеневого експірату на 1-й, 4-й та 7-й день лікування. Результати даного дослідження наведені у таб. 4.3.1

Таблиця 4.3.1

Середні показники вмісту дефензинів у біосередовищах дітей досліджуваних груп, (у pg/ml)

	Групи порівняння (n – кількість дітей)		p
	I група (n=34)	II група (n=40)	
Сироватка крові			
I визначення (1 – й день)	3284,47±328,44	3283,77±314,68	>0,05
Конденсат легеневого експірату			
I визначення (1-й день)	412,72±98,38	281,54±22,52	<0,05
II визначення (4-й день)	604,27±319,89	220,8±13,3	<0,05
III визначення (7-й день)	239,75±18,52	203,16±10,11	>0,05

Отож, якщо у сироватці крові середній рівень дефензинів у порівнюваних групах залишався ідентичним, то у конденсаті легеневого експірату ми знайшли цікаві розбіжності. У пацієнтів з COVID-19 впродовж першого тижня стаціонарного лікування спостерігався значно вищий рівень дефензинів, у порівнянні з пацієнтами II групи. На нашу думку, така динаміка показників свідчить не тільки про системну відповідь, але й про локальність змін, які пов'язані з патологічним процесом саме у дихальних шляхах. На основі отриманих даних, можна рекомендувати топічне визначення рівня протимікробних пептидів для оцінки запальних процесів у респіраторній системі, зокрема при коронавірусній хворобі, спричиненої вірусом SARS-CoV2.

На рис. 4.3.1 наведено порівняльний аналіз середніх концентрацій антимікробних пептидів у конденсаті видихуваного повітря у пацієнтів із різним ступенем важкості стану, що визначався маршрутом лікування: перебування у відділенні ВАІТ або у боксованому відділенні крапельних інфекцій



Рис. 4.3.1 Концентрація дефензинів (pg/ml) у конденсаті легеневого експірату залежно від маршрутизації пацієнтів у групах порівняння

Отож, найвищий рівень концентрації антимікробних пептидів у конденсаті видихуваного повітря визначався у дітей з важким перебігом COVID-19, які поступали до ВАІТ. Найнижча концентрація реєструвалась у пацієнтів II групи з помірною формою захворювання, госпіталізованих до інфекційного стаціонару. Діти I групи, госпіталізовані до ВАІТ, мали значно вищий ризик накопичення антимікробних пептидів у легеневому експіраті у кількості понад 300,0 pg/ml у порівнянні з пацієнтами II групи: AR:33,0 %, OR:4,0 (95 % CI:2,14-7,49), RR:1,86 (95 % CI:1,19-2,88).

Отримані результати дозволяють прогнозувати наявність інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV2 у тяжко хворих дітей з ознаками гострого респіраторного захворювання зі специфічністю 80,0 %. Передбачувана цінність позитивного результату становить 71,43 %, а від'ємного – 61,54 %. Посттестова ймовірність наявності COVID-19 при позитивному результаті тесту зростає на 21,43 %, а при від'ємному знижується до 11,54 %. Проте через низьку чутливість тесту до 50,0 %, ми не можемо його рекомендувати на етапі сортування хворих.

Під час дослідження, ми встановили цікаві факти щодо рівня дефензинів у біологічних рідинах пацієнтів залежно від статі (таб. 4.3.2).

Таблиця 4.3.2

Концентрація дефензинів у біосередовищах дітей груп порівняння, залежно від статі, у pg/ml

	Групи порівняння (n-кількість дітей)		p
	I група (n=34)	II група (n=40)	
Сироватка крові			
Хлопчики	3332,88±465,43	3288,2±416,97	>0,05
Дівчатка	3212,89±460,5	3369,27±480,41	>0,05
Конденсат легеневого експірату			
Хлопчики	332,64±48,17	281,14±35,33	>0,05
Дівчатка	789,0±47,33*	282,19±29,84	<0,05
*P<0,05 дI : xI, дII, xII	<0,05	>0,05	

Отримані нами результати щодо вмісту дефензинів у біологічних рідинах дітей обох клінічних груп у залежності від статі показують, що у сироватці крові не спостерігалось вірогідних відмінностей ані між дітьми різної статевої приналежності в межах групи, ані між гендерними підгрупами клінічних груп

порівняння. Однак, не зважаючи на переважання осіб чоловічої статі серед пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV2, у конденсаті видихуваного повітря дівчат з COVID-19 вміст дефензинів був достовірно вищим, ніж у хлопчиків та представників обох гендерних підгруп II групи. Оскільки серед пацієнтів I групи переважали діти пре- та пубертатного віку, такі закономірності можуть бути пов'язані зі статевими гормональними особливостями імунної відповіді на інфекцію.

Таким чином, топічне визначення вмісту дефензинів проведене в конденсаті легеневого експірату, вирізняється кращою діагностичною значимістю, оскільки дозволяє спрогнозувати наявність інфікування COVID-19 та верифікувати важкий характер інфекційно-запального процесу в умовах перевищення його вмісту $>300,0$ pg/ml у порівнянні з сироваткою крові. Цікавою гендерною особливістю інфекційного запалення респіраторного тракту, викликаного вірусом SARS-CoV2, спостерігалась у дівчаток I клінічної групи. Рівень дефензинів у легеновому експіраті у 2,8 разів перевищував показники осіб даної гендерної приналежності з банальними респіраторними інфекціями

Визначення рівня прокальцитоніну та отримані результати

Прокальцитонін є біомаркером бактеріальних інфекцій. Його рівень суттєво підвищується при системних бактеріальних інфекціях (сепсис), проте він залишається в межах норми або незначно підвищується при вірусних інфекціях. Оцінюючи ризики приєднання бактеріальної інфекції, аналіз прокальцитоніну (PCT) для дітей обох груп показав, середні показники рівня PCT для пацієнтів I групи сягали $1,5 \pm 0,1$ ng/ml для дітей I групи, для дітей II групи – $1,7 \pm 0,2$ ng/ml ($p > 0,05$), що статистично не відрізняло групи між собою.

Виходячи з отриманих даних, визначено ризик бактеріальної супер-інфекції у пацієнтів I клінічної групи за умови значення прокальцитоніну $\geq 1,0$ ng/ml: AR:40,0 %, OR:5,4 (95 % CI:2,96 - 9,97), RR:2,29 (95 % CI:1,62-3,23). Даний імунологічний маркер при обраній розподільчій точці у виявленні бактеріальної супер-інфекції на тлі COVID-19 володів наступними показниками діагностичної цінності з чутливістю тесту 67,7 % (95 % CI:57,8 - 72,2) та специфічністю 72,2 %

(95 % CI:62,31 - 80,73). За умов позитивного тесту, ймовірність наявності бактеріальної супер-інфекції на тлі COVID19 зростала на 20,9 %, а за негативного – зменшувалася на 19,09 %.

Виходячи з особливостей розподілу показників сироваткової концентрації прокальцитоніну, яка в діапазоні 0,5 – 2 ng/ml, зазначений показник >1 ng/ml асоціював з тяжким перебігом COVID-19. Встановлено, що вірогідні шанси більш тяжкого перебігу ГРЗ, викликаного вірусом SARS-CoV2 порівняно з іншими банальними збудниками становили: AR:26,0 %, OR:2,9 (95 % CI:1,6 – 5,1), RR:1,6 (95 % CI:1,3 – 2,3). Дана концентрація прокальцитоніну може виступати як тест по верифікації тяжкості перебігу COVID-19 з чутливістю 64,5 % (95 % CI:54,3 % – 73,83 %) та специфічністю тесту у 61, 12 % (95 % CI:50,82 % - 70,74 %). За наявності позитивного тесту ймовірність важкого перебігу COVID-19 зростала на 12,39 %, у разі негативного тесту зменшувалась на 13,26 %. Таким чином, високі показники прокальцитоніну можуть бути використані у визначенні тяжкості перебігу COVID-19. А от низькі показники PCT у межах 0,1 – 0,5 ng/ml траплялися лише у 6,45 % дітей I групи і майже удвічі вищими у дітей II групи (11,11 %, $p>0,05$). Чутливість даного тесту складає 21,0 % (95 % CI:13,49 – 30,29 %), специфічність – 91,67 % (95 % CI:84,32 – 96,33 %).

Визначення Д-димеру та інтерпретація отриманих результатів

COVID-19 викликає сильну системну запальну відповідь, яка активує багато медіаторів запалення, таких як цитокіни. Це може стимулювати продукцію тромбоцитів у кістковому мозку через підвищення рівня тромбopoетину. У свою чергу, ми спостерігали підвищення рівня тромбоцитів у 1,1 рази у дітей I групи ($313,3\pm12,2$ G/l) у той час рівень тромбоцитів у дітей II групи залишався на тому ж рівні, як і при поступленні ($304,5\pm11,6$ G/l).

Таким чином розподіл показника Д-димеру не залежав від збудника, а найвищі його показники вдвічі частіше траплялися у дітей II клінічної групи. Маргінальні значення рівня Д-димеру не відрізнялися у дітей груп порівняння, але частіше траплялися у пацієнтів II клінічної групи, що свідчить про залучення мікросудинного русла в результаті дії інших збудників захворювання .

У контексті COVID-19 D-димер набув особливого значення через схильність захворювання до активації гіперкоагуляції та мікротромбозу. Проте підвищений рівень D-димеру частіше спостерігався у дорослих і асоціювався з ризиком тяжкого перебігу та гіршого прогнозу. У частини дітей, після перенесеної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV2, спостерігався мультисистемний запальний синдром (MIS-C), який теж асоціюють з підвищеними показниками D-димеру. Це вказує на важливість ранньої діагностики ускладнень, оцінки ризиків та оптимізації лікувальних стратегій. Так, середнє значення D-димеру для дітей I групи складало $1469,8 \pm 299,67$ ng/ml, для дітей II групи – $1723,38 \pm 591,2$ ng/ml ($p > 0,05$), що значно перевищували показники норми. У таблиці 4.3.3 наведені показники D-димеру згідно ранжування щодо ризиків тромбозу.

Таблиця 4.3.3

Показники D-димеру, згідно ранжування щодо ризиків тромбозу у дітей досліджуваних груп, у %

Рівень D-димеру	Досліджувана група		p
	I група	II група	
<500 ng/ml	29,5 %	13,6 %	>0,05
500 – 1000 ng/ml	27,9 %	31,8 %	>0,05
1000 – 2000 ng/ml	27,9 %	45,5 %	>0,05
>2000 ng/ml	14,8 %	9,1 %	>0,05

У дітей I групи низький ризик тромбозу виявлявся удвічі частіше, ніж у дітей II групи. А от високий - спостерігався у 1,6 рази частіше у дітей II групи. Проте дуже високий ризик тромбозу у 1,6 рази траплявся у дітей I групи, що співзвучно з даними важкого перебігу COVID-19 у досліджуваних дітей.

Визначення С-реактивного білку та отримані результати

С-реактивний білок є одним із чутливих маркерів системної запальної відповіді, що синтезується печінкою у відповідь на активацію цитокінів, таких як інтерлейкін-6. У педіатричній практиці підвищений рівень СРБ асоціюється з активною фазою запалення, що дозволяє виявити ускладнення та скоригувати лікувальну тактику.

Так, у пацієнтів I групи у 44,7 % виявлявся підвищений СРБ, а у дітей II групи у 50,0 % ($p>0,05$). Рівень СРБ коливався у межах $19,9\pm1,22$ mg/ml для дітей I групи, у II групі показники залишались на рівні $21,68\pm0,9$ mg/ml ($p>0,05$). Враховуючи ризики ускладненого перебігу COVID-19 та інших банальних інфекцій, ми з'ясували, що при рівні СРБ ≥ 24 mg/ml існує потенційно високий ризик виникнення ускладнень для обох груп. Таким чином, рівень СРБ відображає скоріше виразність інфекційно-запального процесу, ніж вказує на приєднання бактеріальних ускладнень у пацієнтів досліджуваних груп.

4.4. Цитогенетичні маркери коронавірусної хвороби COVID-19

Букальний епітелій, як один з основних компонентів слизових оболонок, належить до першої лінії захисту організму від інфекційних агентів і може зазнавати характерних змін внаслідок впливу вірусів.

У результаті пошуку малоінвазивних методів діагностики, що особливо важливо у педіатричній практиці, ми провели цитогенетичне дослідження булакального епітелію. З урахуванням цитопатогенного впливу коронавірусу, представлені в літературі, проведено цитогенетичне дослідження булакальних епітеліоцитів у дітей клінічних груп порівняння. У таб. 3.4.1 представлені результати змін булакального епітелію в досліджуваних групах.

Враховуючи отримані дані, нами встановлено наступне: клітини з протрузіями по типу «розбитого яйця» траплялися майже удвічі частіше серед пацієнтів II групи (AR:22,0 %, OR:2,43 (95 % CI:1,42 – 4,5), RR:1,5 (95 % CI:1,1 – 2,3) зі специфічністю даного тесту у 76,4 % (95 % CI:66,84 % - 84,4 %) та чутливістю 42,9 % (95 % CI:33,01 % - 53,4 %) при позитивному тесті шанси зростають до 14,51 %, при негативному знижуються до 7,23 %, що може слугувати пре-тестом для виключення COVID-19 у дітей. Натомість двоядерні клітини у 1,5 рази частіше визначалися у дітей I групи (70,9 % проти 52,8 %, $p>0,05$). Даний тест складає наступні ризики: AR:19,0 %, OR:2,2 (95 % CI:1,2 – 3,9), RR:1,5 (95 % CI:1,2 – 1,9), а клітини із здвоєнним ядром траплялося тільки у пацієнтів з COVID-19, що свідчить про проліферативні зміни булакального епітелію.

Таблиця 4.3.1

Показники патологічних змін букального епітелію у досліджуваних групах, у %

Зміни букального епітелію	Групи порівняння (n-кількість дітей)		p
	I група (n=124)	II група (n=88)	
Протрузії по типу «пухирця»	89,0	97,2	>0,05
Протрузії по типу «розбитого яйця»	23,6	42,9	<0,05
Ядра атипової форми	81,8	75,0	>0,05
Ядра з коловою насічкою	15,1	16,7	>0,05
Здвоєне ядро	3,9	-	-
Двоядерні клітини	70,9	52,8	>0,05
Каріопікноз	21,8	13,9	>0,05
Каріорексис	25,0	47,2	<0,05
Каріолізис	3,8	-	-
Вакуолізація ядер	55,8	61,1	>0,05
Клітини з конденсацією хроматину	15,5	5,6	>0,05
Апоптозні тіла	9,8	8,3	>0,05
Міжядерний міст	34,6	30,6	>0,05

Частота реєстрації клітин з ядрами атипової форми у пацієнтів обох груп статистично не відрізнялася (для I групи – 81,8 %, для II групи – 75,0 %, $p>0,05$). Проте визначаючи ризики, нами встановлено, що AR:10,0 %, OR:1,5 (95 % CI: 0,7 – 2,95), RR:1,23 (95 % CI:1,1 – 1,4). Чутливість даного тесту складає 81,8 % (95 % CI:72,79 % - 88,84 %) при специфічності 25,0 % (95 % CI:16,88 % - 34,66 %). При позитивному тесті шанси зростають на 2,17 %, при негативному знижуються на 7,87 %.

Цікавим виявся той факт, що процес завершення деструкції ядра частіше траплявся у пацієнтів I групи. Так, каріопікноз, що характеризується ущільненням та зморщенням ядра за рахунок конденсації хроматину, траплявся у 1,6 разів частіше у порівнянні з дітьми II групи (21,8 % проти 13,9 %, $p>0,05$), а конденсація хроматину складала 15,5 %, що перевищували показники пацієнтів II групи утричі (5,6 %, $p>0,05$). Враховуючи ризики розвитку апоптозу клітин, спричиненого вірусом SARS-CoV2, отримали такі дані: AR:15,0 %, OR:1,7 (95 % CI:0,8 – 3,2), RR:1,3 (0,7 – 2,6). Чутливість даного тесту складає 21,8 % (95 % CI:14,12 % - 31,22

%), а специфічність – 86,1 %. За умов позитивного тесту посттестова ймовірність зростала на 11,06 %, при негативному зменшувався на 2,4 %. Ризик запуску каріопікнозу через конденсацію хроматину, що вказує на дію коронавірусу складає: AR:26,0 %, OR:3,1 (95 % CI:1,2 – 8,5), RR:1,6 (95 % CI:0,6 – 3,9) з чутливістю тесту у 15,50 % (95 % CI:9,04 % - 24,11 %) та специфічністю 94,4 % (95 % CI:87,88 % - 98,03 %). У результаті позитивного тесту шанси зростають на 23,46 %, у разі негативного - зменшуються на 2,77 %.

Каріорексис, процес руйнування ядерної оболонки, який передує каріолізису, частіше визначався у пацієнтів II групи – 47,2 % проти 25,0 % дітей I групи ($p < 0,05$), що засвідчує зупинку апоптозного процесу клітин на даному етапі у дітей II групи. Шанси виключення інфікування вірусом SARS-CoV2 складають AR:24,0 %, OR:2,7 (95 % CI:1,5 – 4,9), RR:1,6 (95 % CI:1,1 – 2,4). Чутливість даного тесту складає 47,2 % (95 % CI:37,11 % - 57,46 %) зі специфічністю 75,1 % (95 % CI:65,34 % - 83,12 %). При позитивному результаті тесту шанси зростають на 15,4 %, при негативному зменшуються на 8,69 %. Враховуючи стадії завершення ядерної деградації у загиблій клітині, каріолізис траплявся виключно у дітей I групи (3,8 %).

Зміни, які описані у дослідженні, мають свою діагностичну цінність для визначення інфекції SARS-CoV2: максимальна чутливість (Se) при наявності ядер атипової форми складає 81,1 %, двоядерних клітин - 70,9 %. У той час найбільшу специфічність (Sp) продемонстрував каріопікноз – 86,2 % та наявність клітин з конденсацією хроматину у 94,5 %, що підтверджує дані про властивості вірусу SARS-CoV2 запускати процес системного апоптозу через прямий вплив на клітини, активацію запалення та стресових сигнальних шляхів.

Отже, з урахуванням отриманих даних, можна стверджувати, що пошкодження клітин букального епітелію, що призводить до повного чи часткового розчинення ядерного матеріалу через деструкцію ДНК чи інших ядерних компонентів, частіше трапляється у пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV2.

Також у своєму дослідженні ми визначали частоту цитологічних змін у мазках-відбитках букальних епітеліоцитів в обох групах згідно клінічних діагнозів (таб. 4.3.2)

Враховуючи отримані дані, можна вважати, що клітини з протрузіями по типу «розбитого яйця», які найчастіше зустрічались у пацієнтів II групи, як при пневмонії, так і бронхіті, можуть слугувати як тест виключення на COVID-19: AR:30 %, OR:3,5 (95 % CI:1,8 – 6,8), RR:1,7 (95 % CI:1,1 – 2,8) з чутливістю 42,9 % (95 % CI:33,01 – 53,21) та специфічністю 82,5 % (95 % CI:73,62 % - 83,37 %) та AR:33 %, OR:4,0 (95 % CI:2,1 – 7,5), RR:1,9 (95 % CI:1,2 – 2,9) відповідно.

Таблиця 4.3.2

Частота цитогенетичних змін у мазках-відбитках букальних епітеліоцитів при різній клінічній патології в обох досліджуваних групах, у %

Цитогенетичні зміни	I група	II група	p	I група	II група	p	I група	II група	p
	Пневмонія			Бронхіт			ГРВІ		
Протрузії по типу «пухирця»	87,5	90,9	>0,05	-	100,0	-	83,3	80,0	>0,05
Протрузії по типу «розбитого яйця»	17,5	42,9	<0,05	20,0	50,0	<0,05	41,7	40,0	>0,05
Ядра атипової форми	7,75	54,5	>0,05	100,0	-	-	-	40,0	-
Ядра з коловою насічкою	22,5	9,09	>0,05	20,0	50,0	>0,05	8,3	20,0	>0,05
Здвоєне ядро	5,1	-	-	-	-	-	-	-	-
Двоядерні клітини	-	-	-	60,0	-	-	91,7	60,0	>0,05
Каріопікноз	22,5	18,2	>0,05	20,0	-	-	8,3	20,0	
Каріорексис	17,5	50,0	<0,05	40,0	50,0	>0,05	36,4	40	>0,05
Вакуолізація ядер	52,5	72,7	>0,05	-	50,0	-	75,0	80,0	>0,05
Клітини з конденсацією хроматину	10,0	18,2	>0,05	50,0	-	-	8,3	-	-
Апоптозні тіла	10,3	9,1	>0,05	20,0	-	-	-	-	-
Міжядерний міст	37,5	31,8	>0,05	40,0	25,0	>0,05	45,5	40,0	>0,05

Клітини з ядрами атипової форми частіше зустрічались при пневмоніях у дітей I групи, що може слугувати діагностичним маркером запалення легеневої тканини, при відсутності інших інструментальних досліджень. Так, шанси ризику

виникнення пневмонії, викликаной вірусом SARS-CoV2, складають: AR:26,0 %, OR:2,9 (95 % CI:1,6 – 5,3), RR:1,8 (95 % CI:1,4 – 2,2) з чутливістю даного тесту у 77,5 % (95 % CI:68,06 % - 82,25 %) та специфічністю у 45,5 % (95 % CI:35,51 % - 55,77 %).

Клітини, у яких ядра з коловою насічкою, утрічі частіше виявлялись у пацієнтів з пневмонією І групи (AR:25,0 %, OR:2,9 (95 % CI:1,3 – 6,6), RR:1,5 (95 % CI:0,75 – 3,2) зі специфічністю даного тесту у 90,91 % (95 % CI: 83,46 % - 95,76 %). Для пацієнтів ІІ групи такі цитогенетичні зміни більш характерні для бронхіту. Так шанси виключення запалення бронхів, спричиненого коронавірусом, складають AR:49,0 %, OR:10,0 (95 % CI:4,6 – 21,9), RR:2,4 (95 % CI:1,2 – 4,6) з чутливістю даного тесту 50,0 % (95 % CI:39,83 % - 60,17 %) та специфічністю у 90,91 % (95 % CI:83,46 % - 95,76 %). Двоядерні клітини, найчастіше виявлялися у пацієнтів І групи при бронхіті та ГРВІ. Так, шанси ураження верхніх дихальних шляхів, викликаной вірусом SARS-CoV2 складають AR:43,0 %, OR:7,4 (95 % CI:3,3 – 16,6), RR:3,5 (95 % CI:2,96 – 4,2) з чутливістю 91,7 % (95 % CI:84,37 % - 96,34 %) та специфічністю 40,0 % (95 % CI:30,33 % - 50,28 %).

У кількісному співвідношенні патологічних клітин (таб.4.3.3), групи статистично не відрізнялися, проте аналізуючи отримані дані, можна простежити, що більша кількість патологічно змінених клітин спостерігалась у пацієнтів І групи, окрім клітин з протрузією по типу «розбитого яйця», що мали місце у дітей ІІ групи ($2,5 \pm 0,2$ клітин у мазках відбитках до $2,02 \pm 0,2$ клітин у пацієнтів І групи ($p < 0,05$)). Частота виявлення цитогенетичних змін букальних епітеліоцитів для пацієнтів з COVID-19 становила 44,4 %, при інших банальних інфекціях – 40,1 % ($p > 0,05$), що статистично не відрізняло групи поміж собою.

Таким чином, за частотою виявлення окремих цитогенетичних порушень достовірною відмінністю встановлено для каріорексису і протрузії ядра, які достовірно частіше траплялися у дітей ІІ клінічної групи, зокрема каріорексис у 2,7 разів збільшував шанси на відсутність інфікованістю вірусом SARS-CoV2 і як тест володів специфічністю 75,1 %.

Таблиця 4.3.3

Середні показники патологічних клітин у мазках відбитках у досліджуваних групах, в абс.

Кількість клітин у мазках відбитках	Групи дослідження (n -кількість дітей)		p
	I група (n=55)	II група (n=36)	
Протрузії по типу «пухирця»	2,08±0,1	2,5±0,2	<0,05
Протрузії по типу «розбитого яйця»	1,4±0,2	1,3±0,2	>0,05
Ядра атипової форми	2,7±0,2	2,4±0,2	>0,05
Ядра з коловою насічкою	1,6±0,3	1,5±0,3	>0,05
Здвоєне ядро	1,03±0,03	-	-
Двоядерні клітини	2,1±0,2	1,9±0,2	>0,05
Каріопікноз	1,7±0,2	1,4±0,4	>0,05
Каріорексиз	1,5±0,2	1,8±0,2	>0,05
Каріолізис	1,5±0,5	-	-
Вакуолізація ядер	2,7±0,3	2,2±0,3	>0,05
Клітини з конденсацією хроматину	1,3±0,2	1,0±0,01	>0,05
Апоптозні тіла	1,0±0,01	1,0±0,01	>0,05
Міжядерний міст	1,6±0,2	1,8±0,3	>0,05

Коронавірусна хвороба з помірними показниками діагностичної цінності стосовно верифікації інфікування вірусом SARS-CoV2, то у цьому відношенні певними ризиками володіли двоядерні клітини та клітини подвоєним ядром. Характерною рисою для COVID-19 виступали ознаки завершення деструкції ядра порівняно з пацієнтами II групи, зокрема завершення апоптозу епітеліальних клітин як тест по верифікації інфікування вірусом SARS-CoV2 володів специфічністю у 86,1 %, але недостатній чутливості. Виявлені тенденції збігалися в групах порівняння у хворих і з окремими нозологічними формами перебігу ГРЗ, а отже відображали цитопатогенетичний вплив етіологічного чинника на респіраторний епітелій. Не встановлено також достовірних відмінностей за кількістю патологічних клітин, в яких реєструвалися патологічні зміни.

Резюме

Отже, COVID-19 у дітей супроводжувався відносною лейкопенією, що спостерігалася у 31,7 % випадків, що відповідало наступним показникам клініко-

епідемічного ризику наявності вірусу SARS-CoV2 (AR:30,0 %, OR:3,5 (95 % CI:1,7 – 7,4), RR:1,7 (95 % CI:1,0 – 3,1).

Лімфоцитоз у 1,5 рази частіше спостерігався у пацієнтів І групи і при підвищенні ≥ 20 % його шанси COVID-19 складали AR:24,0 %, OR:2,8 (95 % CI:1,2 – 6,4), RR:1,8 (95 % CI:1,6 – 2,1). Лімфопенія < 20 % асоціювалась з важким перебігом COVID-19, < 10 % вказує на критичний стан та високу ймовірність цитокінового шторму.

Рівень PCT ≥ 1 ng/ml підвищував шанси приєднання бактеріальної інфекції у дітей з COVID-19 (AR:40,0 %, OR:5,4 (95 % CI:2,96 – 9,97), RR:2,29 (95 % 1,62 – 3,23). А дуже високий ризик тромбозу частіше траплявся у дітей І групи, що узгоджується з важким перебігом COVID-19.

Проте, С-реактивний білок, як маркер запалення не становив діагностичної цінності у верифікації COVID-19, оскільки значення СРБ $\geq 24,0$ mg/ml реєструвалося в обох клінічних груп, що демонструє виразність запального процесу у дітей.

Цитогенетичні зміни букального епітелію при COVID-19 мають свою діагностичну цінність. Виявлені морфологічні зміни можуть використовуватися у якості маркерів пошкодження клітинного ядра вірусом SARS-CoV2, а також слугувати додатковими критеріями для диференційної діагностики COVID-19 з іншими респіраторними інфекціями.

Матеріали розділу 4 висвітлені у таких публікаціях:

1. Романчук ЛІ, Колоскова ОК. Дефензини в біосередовищах хворих на COVID-19 дітей: особливості визначення та інтерпретації. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2024;2:92-8. doi: [10.15574/pp.2024.98.92](https://doi.org/10.15574/pp.2024.98.92)
2. Teslitskyi OK, Koloskova OK, Tarnavska SI, Romanchuk LI. Features of blood gas composition and acid-base balance in children with acute respiratory failure caused by the new coronavirus SARS-CoV-2. Світ медицини та біології. 2024;2:161-6. doi: [10.26724/2079-8334-2024-2-88-161-166](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2024-2-88-161-166)

3. Романчук ЛП, Колоскова ОК, Білоус ТМ, Ткачук РВ. Коронавірусна хвороба COVID-19: нові можливості діагностики. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):58-62. doi: 10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.11
4. Романчук ЛП. Біомаркери ускладненого перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей. В: Матеріали VIII щорічної наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2023 Лют 23; Харків. Харків; 2023, с. 24-5.
5. Романчук ЛП. Діагностичні можливості ПЛР легеневого експірату у виявленні коронавірусу SARS-CoV2 у госпіталізованих дітей. В: Матеріали VII наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2022 Лют 24; Харків. Харків; 2022, с. 29-31.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ТАКТИКИ ДІТЕЙ, ІНФІКОВАНИХ ВІРУСОМ SARS-CoV2

COVID-19, викликаний коронавірусом SARS-CoV2, став глобальним викликом для систем охорони здоров'я, науки та суспільства загалом. З початку пандемії у 2019 році було розроблено й впроваджено численні методи лікування, спрямовані на зменшення симптомів, запобігання ускладненням та зниження рівня смертності. Особливу увагу приділяють розробці персоналізованих підходів до терапії з урахуванням тяжкості перебігу захворювання, віку пацієнтів, супутніх патологій та епідеміологічних ризиків.

Лікування COVID-19 включає широкий спектр підходів - від підтримуючої терапії до застосування противірусних препаратів, кортикостероїдів та імуномодуючих засобів. Ускладнення захворювання, такі як гіпоксія, синдром запальної відповіді чи розвиток мультисистемного запального синдрому (MIS-C), вимагають негайного медичного втручання та спеціалізованої допомоги.

Сучасні міжнародні рекомендації, зокрема Всесвітньої організації охорони здоров'я, Центрів контролю та профілактики захворювань у США (CDC, IDSA) [129], а також протоколи національних медичних установ [146-148] постійно оновлюються з огляду на результати клінічних досліджень.

Лікування пацієнтів II досліджуваної групи більшою мірою проводилось симптоматичне з урахуванням ступеню важкості захворювання, наявності ускладнень. При нашаруванні бактеріальних інфекцій використовувались антибактеріальні засоби. Дітям із заявленими нозологічними формами, проводилось лікування згідно чинних протоколів лікування [149-150].

Метою цього розділу є узагальнення основних принципів лікування COVID-19, аналіз ефективності сучасних терапевтичних підходів та оцінка їхньої доцільності в контексті педіатричної популяції.

5.1. Особливості лікування пацієнтів на догоспітальному етапі

Догоспітальний етап надання медичної допомоги дітям з COVID-19 є важливим компонентом у боротьбі з інфекцією, адже саме на цьому етапі здійснюється перша діагностика, призначення лікування та контроль за перебігом захворювання.

У комплексній терапії часто використовувались такі групи препаратів: так звані «противірусні» засоби, антибіотики та жарознижувачі. Призначення «противірусних» препаратів базувалося на припущеннях щодо їхньої ефективності проти SARS-CoV2, хоча дані їхнього впливу на дітей залишаються обмеженими [151]. Антибіотики застосовувались переважно для профілактики або лікування бактеріальних ускладнень, які могли виникати на тлі вірусної інфекції. Жарознижувачі відігравали ключову роль у зменшенні симптомів гарячки, які є однією з найпоширеніших скарг у дітей із COVID-19. Досвід використання даних препаратів на догоспітальному етапі допомагає оцінити ефективність та раціональність їхнього застосування, а також визначити можливі ризики і шляхи оптимізації лікувальних підходів. У таблиці 5.1.1 наведена частота використання лікарських засобів на догоспітальному етапі у дітей груп порівняння.

Таблиця 5.1.1

Частота використання лікарських засобів на догоспітальному етапі у пацієнтів досліджуваних груп з різними нозологіями, у %

Діагноз	I група	II група	p	I група	II група	p	I група	II група	p
	«Противірусні»			Антибіотики			НПЗП		
Пневмонія	36,5	14,6	<0,05	50,0	29,8	<0,05	78,3	93,2	<0,05
Бронхіт	69,2	20,0	<0,05	28,6	14,3	>0,05	100,0	80,0	<0,05
ГРВІ	26,3	-	-	20,5	28,6	>0,05	80,0	66,7	>0,05

У залежності від клінічної форми захворювання, нами встановлено, що діти I групи, у яких діагностовано пневмонію, удвічі частіше приймали «противірусні» препарати ($p < 0,05$), при бронхіті у 3,5 рази, а от при гострій інфекції верхніх

дихальних шляхів з множинними локалізаціями у 26,3 % випадків на відміну від пацієнтів II групи. Тож, пацієнти при отриманні протівірусних препаратів мали підвищену ймовірність пневмонії, спричиненої вірусом SARS-CoV2 у порівнянні з пацієнтами II досліджуваної групи: AR:61,0 %, OR:22,5 (95 % CI: 9,2 – 54,9), RR:7,1 (95 % CI:4,3 – 11,8). При бронхіті така ймовірність складала AR:68,0 %, OR:31,1 (95 % CI:13,7 – 70,8), RR:7,8 (95 % CI:5,2 – 11,6). Середня тривалість прийому «протівірусних» препаратів для дітей I групи складала $3,6 \pm 0,2$ дні, для II групи - $2,8 \pm 0,2$ дні, що також статистично відрізняло групи ($p < 0,05$).

Антибактеріальні засоби, призначення яких було рефлекторним на погіршення самопочуття пацієнтів та відсутністю досвіду лікування COVID-19, у 1,7 разів частіше приймали пацієнти I групи з пневмонією ($p < 0,05$), на відміну від пацієнтів II клінічної групи. При бронхіті діти з COVID-19 удвічі частіше отримували антибіотик у порівнянні з II досліджуваною групою ($p > 0,05$), а от при гострій інфекції верхніх дихальних шляхів з множинними локалізаціями дітям II групи на 8,3 % частіше призначали антибактеріальні препарати у порівнянні з I досліджуваною групою (28,6 % проти 20, 5 %, $p > 0,05$).

У таблиці 5.1.2 наведено класи антибактеріальних засобів, які отримували пацієнти на догоспітальному етапі.

Таблиця 5.1.2

Групи антибактеріальних засобів та частота їх використання у досліджуваних групах, у %

Класи антибіотиків	Групи порівняння (n=кількість дітей)		p
	I група (n=124)	II група (n=88)	
пеніциліни	16,0	11,5	>0,05
макроліди	46,0	53,8	>0,05
цефалоспорини	38,0	34,6	>0,05

Згідно даних, статистичних відмінностей у використанні антибактеріальних засобів різних груп, нами не виявлено. Проте шлях введення антибіотиків мав свої особливості. Пацієнти обох груп, у порівнянні з іншими шляхами введення, найчастіше отримували антибіотик пероральним шляхом. Проте пацієнти II групи

у 96,2 % випадків, а діти з COVID-19 у 78,4 %, що статистично відрізняло обидві групи ($p<0,05$).

Парентеральний шлях введення ліків частіше використовувався для пацієнтів I групи і складав 15,6 % випадків на противагу 5,9 % дітей II групи ($p>0,05$). У 5,9 % пацієнтів I групи лікування розпочиналось прийомом антибіотику перорально з наступним переходом на парентеральний шлях введення ліків, що може вказувати на погіршення загального стану чи неефективність антибактеріальної терапії при COVID-19. Середня тривалість прийому антибактеріальних засобів для дітей I групи становила $4,04\pm0,4$ дні, для II групи – $3,3\pm0,2$ ($p>0,05$).

На відміну антибіотикам та «противірусним» препаратам, жарознижуючі засоби при пневмонічному процесі частіше вживали пацієнти II клінічної групи (93,2 % проти 78,3 %, $p<0,05$), а от при бронхіті пацієнтам I групи НПЗП призначались у 100,0 % випадків, тоді, як дітям II групи на 20,0 % менше (80,0 %, $p<0,05$). При ГРВІ з множинними локалізаціями, спричиненого вірусом SARS-CoV2, жарознижуючі препарати приймали 80,0 % дітей і тільки 66,7 % пацієнтів II клінічної групи ($p>0,05$). Проте, середня тривалість прийому НПЗП для I групи становила $2,9\pm0,1$ %, для II групи – $2,1\pm0,1$ ($p<0,05$). У таб. 5.1.3 показано тривалість прийому вищенаведених фармакологічних препаратів для нозологічних форм захворювання у дітей досліджуваних груп.

Таблиця 5.1.3

Тривалість прийому медикаментозних засобів у залежності від нозологічних форм у дітей досліджуваних груп, у абс.

Діагноз	I група	II група	p	I група	II група	p	I група	II група	p
	«противірусні»			антибіотики			НПЗП		
пневмонія	$3,8\pm0,2$	$3,0\pm0,4$	$>0,05$	$4,6\pm0,5$	$3,6\pm0,4$	$>0,05$	$3,3\pm0,2$	$2,2\pm0,1$	$<0,05$
бронхіт	$2,7\pm0,3$	$2,5\pm0,3$	$>0,05$	$2,8\pm0,3$	$3,3\pm0,5$	$>0,05$	$2,1\pm0,2$	$2,1\pm0,2$	$=0,05$
ГРВІ	$4,0\pm0,4$	-	-	$3,1\pm0,6$	$2,4\pm0,7$	$>0,05$	$2,5\pm0,2$	$1,8\pm0,2$	$<0,05$

За тривалістю прийому лікарських засобів, згідно даних, статистичних відмінностей не встановлено, окрім прийому НПЗП при пневмонії. Цікавим є той факт, що при пневмонічному процесі діти II групи частіше вживали жарознижуючі

засоби, але тривалість споживання НПЗП для пацієнтів I групи була довшою ($p<0,05$). У своєму дослідженні, ми звертали увагу на частоту прийому лікарських засобів на догоспітальному етапі у залежності від констатованої форми важкості захворювання (таб. 5.1.4)

Таблиця 5.1.4

Частота використання лікарських засобів при різних формах захворювання у дітей досліджуваних груп, у %

Форма важкості захворювання	I група	II група	p	I група	II група	p	I група	II група	p
	«Противірусні»			Антибіотики			НПЗП		
Легка	34,8	9,4	<0,05	20,8	18,8	>0,05	84,1	75,0	>0,05
Середня	49,3	17,1	<0,05	50,0	25,5	<0,05	82,0	86,4	>0,05
Важка	26,1	-	-	54,2	37,5	>0,05	81,8	87,5	>0,05

Таким чином, при легкій формі захворювання діти I групи у 3,7 рази частіше приймали так звані «противірусні препарати», що статично відрізняло досліджувані групи одна від одної (для I групи – 34,8 %, для II групи – 9,4 %, $p<0,05$). При середньоважкій формі, частота призначення антивірусних засобів також переважала у пацієнтів I групи у 2,9 разів, порівнюючи з II групою (49,3 % проти 17,1 % відповідно, $p<0,05$). Пацієнти з важкою формою COVID-19 отримували противірусну терапію у 26,1 % випадків.

Призначення антибактеріальних засобів також резонували із важкістю захворювання. За умов середньоважкого перебігу захворювання, пацієнти I групи удвічі частіше (50,0 %) отримували антибіотики, ніж діти II досліджуваної групи (25,5 %, $p<0,05$).

Таким чином, виявлена особливість догоспітальної терапії у групі пацієнтів з COVID-19 пояснювалася більшою тривалістю лихоманки, виразнішою загальною слабкістю та іншими показниками, які асоціюють з можливістю супер-інфекції бактеріальними збудниками та підтверджувалося наявністю позитивного кореляційного зв'язку між частотою призначення антибактеріальних препаратів і тяжкістю захворювання ($r=0,3$, $p=0,001$), наявності пневмонії і призначення

антибіотиків на догоспітальному етапі ($r=0,2$, $p=0,022$). Разом із тим відсутність наведених вище кореляцій у II клінічній групі додатково підтверджувала значно легший клінічний перебіг захворювання у цих дітей, оскільки на хворих з позагоспітальною пневмонією встановлено кореляційний зв'язок лише із призначенням нестероїдних протизапальних препаратів ($r=0,3$, $p=0,009$). Підставою для призначення так званих «противірусних» препаратів у I клінічній групі були ознаки гострого бронхіту ($r=0,2$, $p=0,011$).

Важливо відзначити, що між антибіотикотерапією на догоспітальному етапі і діагнозом гострої вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів з множинними локалізаціями у пацієнтів з COVID-19 існував від'ємний достовірний кореляційний зв'язок ($r=-0,2$, $p=0,013$), що свідчило про адекватне ставлення до етіотропного лікування ГРВІ.

Отже, з даних дослідження встановлено, що пацієнти з COVID-19 отримували інтенсивнішу фармакологічну терапію на догоспітальному етапі, що було зумовлено важчим клінічним перебігом захворювання, тривалішою лихоманкою та ризиком ускладнень. У пацієнтів II групи, у яких спостерігався легший перебіг захворювання, частота використання ліків була нижчою, що свідчить про раціональне призначення терапії при вірусних інфекціях.

5.2. Лікування педіатричних пацієнтів з COVID-19 в умовах інфекційних стаціонарів

Госпітальне лікування COVID-19 є важливим етапом надання медичної допомоги пацієнтам із середньо важкими та важкими формами захворювання, які потребують комплексного спостереження, інтенсивної терапії та профілактики ускладнень. Стратегія стаціонарного лікування базується на мультидисциплінарному підході, що включає підтримуючу терапію, корекцію ускладнень і симптоматичну допомогу.

Особливістю госпітального лікування COVID-19 є не лише врахування вікових фізіологічних особливостей, але й необхідність адаптації терапевтичних схем до менш виразніших клінічних проявів хвороби порівняно з дорослими.

Однак, у важких випадках, зокрема розвитку пневмонії, синдромів системного запального синдрому у дітей (MIS-C), необхідність госпіталізації зростає через високий ризик розвитку ускладнень.

У даному підрозділі ми розглядаємо основні принципи лікування COVID-19 на госпітальному етапі, зокрема вибір лікувальної тактики та організації догляду в умовах стаціонару.

Враховуючи загальний стан пацієнтів та потребу в госпіталізації, діти I групи поступали до клініки на $5,25 \pm 0,3$ день захворювання, пацієнти II групи – на $3,7 \pm 0,2$ день від початку хвороби ($p < 0,05$), що скоріш за все обумовлено погіршенням загального стану. Внаслідок чого, пацієнти I групи у 32,3 % потребували умов інтенсивної терапії, діти II групи госпіталізовувались у ВАІТ тільки у 10,2 % ($p < 0,05$), що свідчить про більш тяжкий перебіг COVID-19 у порівнянні з іншими банальними ГРВІ. Тривалість перебування у ВАІТ для дітей I групи складала $1,3 \pm 0,04$ дні, для II групи – $1,1 \pm 0,03$ дні ($p < 0,05$), що також статистично відрізняло пацієнтів досліджуваних груп. У таб. 5.2.1. показано частоту призначення лікарських засобів в залежності від клінічних форм захворювання у дітей груп порівняння.

Таблиця 5.2.1.

Частота призначення лікарських засобів в залежності від клінічних діагнозів у дітей досліджуваних груп, у %

Лікарські засоби	I група	II група	p	I група	II група	p	I група	II група	p
	пневмонія			бронхіт			ГРВІ		
«Противірусні»	-	10,9	-	35,7	5,0	<0,05	21,7	13,3	>0,05
Антибіотики	96,9	95,7	>0,05	71,4	95,2	<0,05	53,8	73,3	>0,05
НПЗП	46,8	63,0	>0,05	64,3	66,7	>0,05	54,3	53,3	>0,05
Киснева терапія	48,4	11,1	<0,05	23,1	14,3	>0,05	13,9	6,7	>0,05
ГКС	70,9	56,5	>0,05	28,6	55,0	>0,05	26,5	26,7	>0,05
i-ГКС	13,1	37,8	<0,05	28,6	57,1	>0,05	30,0	26,7	>0,05
Антикоагулянти	29,7	8,5	<0,05	14,3	-	-	15,4	-	-
Інфузійна терапія	68,3	58,7	>0,05	35,7	35,0	>0,05	35,3	33,3	>0,05
Імуноглобулін	3,5	-	-	-	-	-	-	-	-

На відміну результатів дослідження щодо прийому лікарських засобів на догоспітальному етапі, характер терапії запалення легеневої тканини в умовах стаціонару був дещо змінений і характеризувався призначенням антибактеріальних препаратів у 96,9 % для дітей I групи та відсутністю призначення так званих «противірусних» препаратів. Хворі на позагоспітальну пневмонію, викликану банальними вірусами, антибіотики призначалися так само у 95,7 % для пацієнтів II групи ($p > 0,05$), проте противірусні препарати отримувала кожна десята дитина (10,9 %).

Загальна тривалість антибіотикотерапії для пацієнтів з пневмонією, спричинена вірусом SARS-CoV2, була довшою і складала $11,4 \pm 0,4$ дні, для дітей II клінічної групи – $8,1 \pm 0,3$ дні ($p < 0,05$). Така ж тенденція спостерігалась і в тривалості антибіотика при бронхіті: для I групи – $9,6 \pm 1,1$ день, для II групи – $6,5 \pm 0,3$ дні ($p < 0,05$). Лише для вірусної інфекції з множинними локалізаціями обох досліджуваних груп прийом антибіотиків статистично не відрізнявся (для I групи – $7,6 \pm 0,7$ днів, для пацієнтів II групи – $6,0 \pm 0,5$ днів, $p > 0,05$).

Також нами зауважено, що пацієнтам I групи у 15,4 % випадків проводилась заміна антибіотика, а для дітей II досліджуваної групи лише у 2,9 % ($p < 0,05$), що може також підтверджувати важкість перебігу коронавірусної хвороби COVID-19. Найчастіше пацієнтам обох груп призначали антибіотики цефалоспоринового ряду: у 87,93 % для I групи, для II групи – 93,6 % ($p > 0,05$).

Нестероїдні протизапальні препарати, з метою нормалізації температури і зменшення больових відчуттів, отримували 46,8 % пацієнтів з пневмонією I групи і 63,0 % дітей із запальним процесом в легенях II клінічної групи ($p > 0,05$). Звертала на себе увагу тактика переважання призначення «противірусних» препаратів за гострого бронхіту у пацієнтів з COVID-19 (35,7 % проти 5,0 % хворих на бронхіт II клінічної групи ($p < 0,05$)). Така тактика не узгоджувалася з клінічними настановами, а скоріше відображало бажання досягти еридикації збудника більш швидкими темпами. При цьому хворі на бронхіт II клінічної групи отримували антибіотики так само часто, як і при пневмонії (95,2 % випадків), а хворі на бронхіт, які входили до I клінічної групи лише у 71,4 % випадків ($p < 0,05$). Жарознижувальну терапію,

діти отримували з однаковою частотою, як у I, так і II клінічних групах (64,3 % проти 66,7 %, $p>0,05$).

Тривалість жарознижуючої терапії для пацієнтів з пневмонією, спричиненою як вірусом SARS-CoV2, так і іншими респіраторними вірусами не відрізнялися і становила $2,4\pm0,2$ дні, при бронхіті тривалість даного лікування становила $2,7\pm0,3$ дні для дітей I групи та $2,0\pm0,3$ дні ($p>0,05$). При ГРВІ множинної локалізації, спричиненої іншими збудниками вірусних інфекцій, прийом жарознижуючих препаратів в середньому тривав $2,0\pm0,3$ дні, а у пацієнтів з COVID-19 – $1,7\pm0,2$ дні ($p>0,02$)

Щодо пацієнтів, які відповідно переносили гостру вірусну інфекцію з множинними локалізаціями, основні лікарські засоби призначалися з однаковою частотою і в I та II групах порівняння. Так звані «противірусні» препарати отримували пацієнти I групи у 21,7 % випадків, у II групі – 13,3 % ($p>0,05$). Жарознижуючі – 54,3 % дітей I клінічної групи, для досліджуваних II групи – 53,3 % ($p>0,05$), проте частота призначення антибіотиків, здавалася необґрунтованою і становила половину випадків (53,8 %) для пацієнтів з COVID-19 та на 20 % вищою для дітей II клінічної групи (73,8 %, $p>0,05$). Тривалість так званої «противірусної» терапії вірусній інфекції з множинними локалізаціями становила: для I клінічної групи – $9,8\pm0,7$ днів, для II групи – $6,5\pm0,5$ днів ($p<0,05$)

Таким чином, в умовах стаціонарного лікування, за рахунок певної невизначеності та соціальної напруженості, які супроводжували пандемію COVID-19, лікування дітей хворих на пневмонію, видавалося обґрунтованим, натомість у пацієнтів хворих бронхітом і ГРВІ, доволі часто використовувалися антибактеріальні препарати і так звані противірусні препарати. Така тенденція пояснювалася значною захворюваністю, навантаженістю на ліжку, напруженням у громаді та підвищеним очікуванням батьків щодо надання медичної допомоги. Разом із тим стан пацієнтів при поступленні відображався на частоті використання кисневої підтримки, яка у хворих на COVID-19 з ознаками пневмонії складала у 4,4 рази частіше (48,4 %), при гострому бронхіті - 23,1 %, при ГРВІ – 13,9 %. Діти II клінічної групи кисневої підтримки потребували значно менше, зокрема при

пневмонії 11,1 % ($p < 0,05$), гострому бронхіті – 14,3 % ($p > 0,05$), при ГРВІ – 6,7 % ($p > 0,05$). Визначаючи ризики ускладненого перебігу пневмонії, асоційованої з вірусом SARS-CoV2, при використанні кисневої терапії, ми встановили наступне: AR: 11,0 %, OR: 1,8 (95 % CI: 0,6 – 5,11), RR: 1,2 (95 % CI: 0,8 – 1,7). Чутливість даного тесту складає 70,8 % (95 % CI: 58,49 % - 81,15 %) зі специфічністю 42,78 % (95 % CI: 20,72 % - 67,03 %). Тривалість оксигенотерапії в обох групах не відрізнялася і становила $1,6 \pm 0,2$ дні, проте пацієнти I групи кисневої терапії потребували удвічі частіше.

Системні глюкокортикостероїди, з патогенетично доведеною дією [153] отримували 70,9 % пацієнтів з пневмонією, спричиненою вірусом SARS-CoV2, а у II групі частота використання ГКС становила 56,6 % дітей ($p > 0,05$). Такі дані могли асоціювати з певними діагностичними утрудненнями і невизначеністю етіологічного діагнозу пацієнтів із запаленням нижніх дихальних шляхів. Так, при гострому бронхіті кожна друга дитина II клінічної групи (55,0 %) отримувала ГКС, що було удвічі більше, ніж у хворих бронхітом, викликаних вірусом SARS-CoV2 (28,6 %, $p < 0,05$), що могло пояснюватись наявністю тяжкого обструктивного синдрому. Частково це підтверджувалося частотою призначення інгаляційних глюкокортикостероїдів, які використовувалися більше ніж у кожного другого пацієнта II групи з гострим бронхітом (57,1 %) та лише 28,6 % пацієнтів. Інфікованих вірусом SARS-CoV2 з аналогічним діагнозом ($p > 0,05$). Разом із тим, кожна четверта дитина I та II групи з ознаками ГРВІ множинної локалізації (26,4 % проти 26,6 %, $p > 0,05$) одержували ГКС, що знову ж таки в умовах психосоціального напруження могло бути відображенням «терапією відчаю».

Тривалість використання системних стероїдів для пацієнтів I групи з пневмонією становила $4,3 \pm 0,6$ дні, для дітей із запаленням легеневої тканини, викликаної іншими респіраторними вірусами – $3,1 \pm 0,4$ дні ($p > 0,05$). При бронхіті у дітей I досліджуваної групи терапія кортикостероїдами становила – $3,5 \pm 0,5$ днів, для пацієнтів II групи – $2,4 \pm 0,3$ дні ($p = 0,05$).

Варто відзначити, що частота застосування інгаляційних ГКС у хворих пневмонією II клінічної групи втричі переважала частоту призначення ГКС

пацієнтам з пневмонічним процесом, спричиненим вірусом SARS-CoV2 (37,8 % проти 13,1 %, $p<0,05$). При цьому у дітей з ознаками ГРВІ у кожному третьому випадку в обох клінічних групах (30,0 % у I групі та 26,7 % у II групі, $p>0,05$) використовувалися дані препарати доволі із суперечливими показами для застосування.

Антикоагулянтна терапія [154] призначалася достовірно частіше при пневмонії, спричиненої вірусом SARS-CoV2 (29,6 % проти 8,5 %, $p<0,05$), а у випадку бронхіту та ГРВІ виключно у представників I клінічної групи (14,3 % та 15,4 % відповідно). Тривалість терапії запобігання утворення тромбів для пацієнтів I групи тривала $7,3\pm0,6$ днів, для II групи – $5,3\pm1,3$ дні ($p>0,05$).

Разом із тим, нами не відмічено принципових розбіжностей за частотою проведення підтримуючої інфузійної терапії у дітей I та II груп порівняння з урахуванням клінічної патології. Оскільки при позагоспітальній пневмонії парентеральна регідrataція проводилася у 68,3 % та 58,7 % випадків ($p>0,05$), при бронхіті – 35,7 % проти 35,0 % ($p>0,05$), при ГРВІ – 35,3 % і 33,3 % ($p>0,05$).

Тривалість дезінтоксикаційної терапії в умовах стаціонару серед дітей з COVID-19 була довшою і складала $2,4\pm0,2$ дні, пацієнти II досліджуваної групи потребували регідrataції всього $1,8\pm0,1$ днів ($p<0,05$). Подовжена тривалість інфузійної терапії у дітей з COVID-19 може свідчити про вищий рівень запального процесу, порушення мікроциркуляції та гіпоксемії, тривалішою інтоксикацією.

Найбільш важким пацієнтам, інфікованим вірусом SARS-CoV2, з клініко-параклінічними маркерами тяжкого перебігу пневмонії у 3,5 % призначався внутрішньовенний імуноглобулін [153]. Тривалість введення внутрішньовенного імуноглобуліну складала $2,6\pm0,3$ дні.

Таким чином, як на лабораторному так і на стаціонарному етапах спостерігалися певні відхилення від дотримання сучасних настанов і протоколів щодо лікування респіраторної патології, спричиненої вірусом SARS-CoV2 та іншими збудниками, що звичайно вимагає перегляду і більш ретельного контролю з боку фармакологічного нагляду.

Разом із тим, слід враховувати ряд чинників, які сприяли у період пандемії не завжди обґрунтованому призначенні груп препаратів, а також варто звернути увагу на відмінності у тяжкості перебігу тих чи інших нозологій у дітей клінічних форм порівняння (таб. 5.2.2).

Таблиця 5.2.2

Частота прийому лікарських засобів у залежності від форми тяжкості захворювання у дітей досліджуваних груп, у %

Препарати	I група	II група	p	I група	II група	p	I група	II група	p
	легка			середня			важка		
«Противірусні»	24,2	9,1	<0,05	6,3	11,4	<0,05	-	-	-
Антибіотики	58,3	87,9	<0,05	92,3	87,2	>0,05	95,8	100,0	>0,05
НПЗП	54,5	57,6	>0,05	55,1	63,0	>0,05	50,0	50,0	>0,05
Киснева терапія	9,1	6,1	>0,05	28,0	8,9	<0,05	86,9	37,5	<0,05
ГКС	30,2	37,5	>0,05	58,0	58,7	>0,05	91,3	75,0	>0,05
i-ГКС	20,5	39,4	>0,05	12,5	43,5	<0,05	29,2	57,1	>0,05
Антикоагулянти	14,6			23,2	4,3	<0,05	48,8	25,0	>0,05
Інфузійна терапія	32,6	31,3	>0,05	64,7	52,2	>0,05	83,3	100,0	<0,05
Імуноглобулін	2,5	-	-	12,8		-	4,5	-	-

Терапія в умовах стаціонару, в залежності від тяжкості захворювання в обох групах, майже не відрізнялася. Проте звертає на себе увагу прийом так званих «противірусних» засобів, особливо за легкого та середньо тяжкого перебігу.

Так, при легкій формі захворювання у 2,7 рази (24,2 %) частіше «противірусні» засоби призначали дітям I групи і тільки у 9,1 % випадків пацієнтам із захворюваннями, спричиненими іншими збудниками ($p < 0,05$). А от при середньоважкій формі, пацієнти II групи майже удвічі частіше приймали «противірусні» засоби (11,4 % проти 6,3 %, $p < 0,05$).

Антикоагулянтна терапія частіше призначалась пацієнтам, у яких діагностувався середньоважкий та важкий стан в обох групах (23,1 % і 4,3 %, $p < 0,05$ та 45,8 % і 25,0 %, $p > 0,05$ відповідно), проте статистично частіше прийому даних препаратів потребували пацієнти I досліджуваної групи. Тривалість прийому

антиагрегантної терапії для дітей з важкою формою COVID-19 складала $7,5 \pm 1,2$ дні [145].

Зважаючи на особливості перебігу COVID-19, ми виокремили декілька груп препаратів, щоб показати особливості тактики ведення дітей, інфікованих вірусом SARS-CoV2, які би вказували на важкість захворювання (рис. 5.2.2)



Рис.5.2.2 Частота призначення окремих видів терапії для дітей I досліджуваної групи, у %

Для порівняння, на рис. 5.2.3 показано частоту використання окремих препаратів у дітей II клінічної групи.



Рис. 5.2.3 Частоти окремих видів терапії для пацієнтів II групи, у %

Отож, частота призначення антибіотикотерапії за різних форм тяжкості мала свої особливості. За легкого перебігу, антибактеріальні засоби у 87,9 % призначались пацієнтам II клінічної групи, натомість пацієнти, інфіковані вірусом SARS-CoV2, на 30,0 % їх отримували менше (58,3 %, $p < 0,05$), що вказує на часткове

дотримання рекомендацій щодо ведення пацієнтів з COVID-19 за умов легкого перебігу.

При середньоважкій та важкій формах захворювання частота призначення антибіотиків для дітей II групи коливалась у межах 87,2 % та 100,0 %, тоді як пацієнти з COVID-19 отримували 92,3 % та 95,8 % відповідно до форми захворювання ($p>0,05$).

Згідно результатів нашого дослідження, діти з легкою формою обох груп лише у межах 10 % потребували кисневої терапії (у I групі – 9,1 %, у II групі – 6,1 %, $p>0,05$). Проте уже утрічі частіше діти з середньоважким перебігом COVID-19 отримували дотацію кисню (28,0 %), натомість діти II клінічної групи лише у 8,9 % ($p<0,05$). Важка форма COVID-19 супроводжувалась дихальною недостатністю та потребою в інтенсивній терапії, тому пацієнти I клінічної групи у 86,9 % випадків отримували зволожений кисень на противагу 37,5 % дітей, хворих іншими банальними інфекціями ($p<0,05$). Враховуючи ризики важкого перебігу COVID-19, ризик потреби у призначенні кисню був таким: AR:53,0 %, OR:11,1 (95 % CI:5,4–22,4), RR:4,0 (95 % CI:3,1–5,3). Дана клінічна подія, як тест верифікації важкого перебігу COVID-19 Чутливість даного тесту складає 86,9 % (95 % CI: 78,65 % - 92,84 %), а специфічність 62,5 % (95 % CI:52,25 % - 71,98 %). За умов позитивного результату шанси підвищувались на 19,86 %, при негативному – знижувались до 32,67 %.

Глюкокортикостероїдна терапія застосовувалась у пацієнтів обох груп, проте для легкого та середнього ступеня важкості майже в однаковій кількості випадків використовувались системні стероїди 30,2 % і 37,5 % ($p>0,05$) та 58,0 % і 58,7 % ($p>0,05$) відповідно. В той час за умов важкого стану пацієнтів з COVID-19, 91,3 % дітей отримували ГКС на противагу дітям з банальним ГРВІ – 75 % ($p>0,05$). Однак шанси важкого перебігу COVID-19, згідно даних, становили: AR:29,0 %, OR:3,5 (95 % CI:1,5–8,0), RR:2,1 (95 % CI:1,9–2,4) з чутливістю даного тесту 91,3 % (95 % CI:83,9 % - 96,05%).

Пацієнтів з респіраторним захворюванням часто турбує катар верхніх дихальних шляхів, що супроводжується закладеністю носа, ринітом, синуситом,

фарингітом та іншими запальними змінами слизової оболонки і спричиняє погіршення якості життя пацієнтів. Основним завданням у лікуванні таких пацієнтів – це полегшення симптомів, зменшення запального процесу та відновлення нормального функціонування слизових оболонок верхніх дихальних шляхів. Частота використання антисептичних засобів для ротоглотки у дітей I клінічної групи складала 20,5 %, а для пацієнтів II групи – 31,8 % ($p>0,05$), що статистично не відрізняло групи. Проте, тривалість даної симптоматичної терапії для дітей з COVID-19 була на 1,5 дні довшою ($5,5\pm0,5$ дні), для дітей з іншими банальними інфекціями і становила $4,6\pm0,2$ дні ($p>0,05$).

Закладеність носа, як одна з найпоширеніших скарг пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV2, потребувала корекції за допомогою назальних крапель. Так, пацієнти I досліджуваної групи отримували терапію судинозвужувальними препаратами впродовж $4,8\pm0,3$ днів, що дозволило значно полегшити носове дихання та зменшити дискомфорт. У пацієнтів II групи тривалість застосування назальних засобів становила $3,5\pm0,2$ дні ($p<0,05$). Порівняльний аналіз показав, що тривалість лікування у I групі була достовірно довшою, що може бути пов'язано із більш вираженим запальним процесом слизової оболонки носа.

Пандемія COVID-19 привернула особливу увагу до ролі макронутрієнтів у підтримці імунної системи та зниженні ризику ускладнень, спричинених вірусною інфекцією. Вітаміни та мінерали є ключовими компонентами, що беруть участь у регуляції імунної відповіді, зменшення запального процесу та підтримці бар'єрних функцій організму. Не зважаючи на численні дослідження, що підтверджують позитивний вплив макронутрієнтів на перебіг вірусних інфекцій, їх ефективність при COVID-19 залишається дискусійною.

Згідно результатів нашого дослідження пацієнти з COVID-19 отримували додаткову макронутрієнтну підтримку вітаміном С у 68,1 % випадків, вітаміном D - у 61,0 % та цинком - у 63,9 %. Проте на тривалість стаціонарного лікування така тактика не мала впливу. Кількість ліжко-днів для дітей I групи складала $15,1\pm0,5$ днів, для пацієнтів II групи – $11,5\pm0,4$ дні ($p>0,05$).

Проте, з урахуванням особливостей ад'ювантної терапії представлялося доцільним порівняти важкість перебігу дітей з COVID-19, які приймали вітамінно-мінеральний комплекс.

При порівнянні частоти реєстрації окремих форм тяжкості перебігу захворювання, принципових відмінностей у таких дітей не траплялося. Так, середньоважкий перебіг COVID-19 мав місце при використанні вітаміну С у 42,1 %, вітаміну D у 41,7 %, цинку у 40,8 % випадків. Натомість при відсутності такої терапевтичної практики, частота реєстрації середньоважкої форми захворювання становила – 44,7 %, 44,7 % та 46,5 % відповідно ($p > 0,05$). Разом із тим, нами показано, що за відсутності статистичної достовірності за середніми показниками частоти реєстрації маргінальних (легкої і важкої) форм тяжкості перебігу COVID-19, все таки відмічені певні показники ризику ймовірності легкої форми захворювання за використання вітаміну D і тяжкої форми перебігу за відсутності такого лікування. А саме - шанси більш легкого перебігу COVID-19 були вищими на фоні прийому вітаміну D: AR:9,0 %, OR:1,4 (95 % CI:0,8-2,6), RR:1,2 (95 % CI:0,8-1,7). Ймовірність тяжкого перебігу COVID-19 за відсутності призначення вітаміну D становила: AR:8,0 %, OR:1,4 (95 % CI:0,7-2,8), RR:1,2 (95 % CI:0,7-2,0). Призначення вітаміну D дозволило підвищити ймовірність легкого перебігу захворювання: ARR:8,36 %, RRR:20,8 %, NNT:4,8 епізоди. Натомість відсутність комплексного лікування пацієнтів з COVID-19 вітаміном D супроводжувалася зростанням шансів важкої форми захворювання: ARR:5,35 %, RRR:22,9 %, NNT:4,4 епізоди.

На рис. 5.2.4 показано частоту реєстрації важкої форми захворювання у пацієнтів, які отримували терапію біодобавками у порівнянні з пацієнтами, які макронутрієнтів не отримували.

Отже, додатковий прийом вітаміну С, D і цинку не впливає на тривалість госпіталізації дітей із COVID-19 та немає статистично значущого впливу на частоту реєстрації легкої, середньоважкої та важкої форм COVID-19. Проте прийом вітаміну D може підвищувати шанси легшого перебігу захворювання та

знижувати ризик важкого COVID-19. Відсутність вживання вітаміну D може бути пов'язана із збільшенням ймовірності важкого перебігу COVID-19.



Рис.5.2.4 Частота реєстрації важкої форми COVID-19 у залежності від вживання мікронутрієнтів, у %

Хоча результати не показали значного впливу мікронутрієнтів на основні клінічні параметри, вітамін D може мати певний захисний ефект [155]. Це питання потребує подальшого вивчення для підтвердження даних висновків та оцінки довгострокового впливу макронутрієнтної підтримки.

Резюме

Проведений аналіз особливостей лікування госпіталізованих дітей на догоспітальному і госпітальному етапі дозволив виявити певні закономірності. Так, на догоспітальному етапі у хворих I групи достовірно частіше використовувалися антибактеріальні та «противірусні» засоби, зокрема при пневмонії та бронхіті. НПЗП дещо більше призначалися дітям II групи при пневмонії, а у хворих COVID-

19 їх призначення переважали при розвитку бронхіту та вірусній інфекції верхніх дихальних шляхів з множинними локалізаціями. При статистично достовірно довшій тривалості пневмонії, нестероїдні протизапальні засоби пацієнти I клінічної групи приймали довше.

Звертали на себе увагу частіше застосування антибіотиків і «противірусних» засобів у дітей I клінічної групи із відносно легким і середньотяжким фенотипом перебігу ГРЗ. Так, «противірусні» препарати хворі на COVID-19, достовірно частіше отримували за легких та середніх форм захворювання, при важкому перебігу ці засоби призначалися кожній 4 дитині I групи, а у II групі не призначалися взагалі. Антибіотики за середньоважкого і важкого перебігу COVID-19 призначалися кожному 2 пацієнту і значно рідше застосовуватися у II клінічній групі. На нашу думку це свідчило про виразніший інтоксикаційний синдром при COVID-19, який спостерігався у дітей на догоспітальному етапі або відображало вірогідно довшу його тривалість.

Інфіковані вірусом SARS-CoV2 мали більшу потребу у проведенні заходів невідкладної допомоги під час госпіталізації у порівнянні з II групою. Так COVID-19 підвищував ризик потреби у таких заходах наступним чином AR:68,0 %, OR: 28,4, RR: 7,59.

В цілому комплекс призначення лікування у стаціонарі відповідав протоколу: за відносно легкого перебігу діти отримували підтримуючу терапію, а у важких випадках - кисневу підтримку, системні ГКС, імуноглобулін та введення глюкозо-сольових розчинів.

На відміну від даних II клінічної групи у дітей з ковідною пневмонією відмічений підвищений ризик потреби у кисневій підтримці, окрім того дана клінічна подія, як тест по верифікації вірусу SARS-CoV2 як етіологічного чинника пневмонії, характеризувався чутливістю 70,8 % при помірній специфічності (42,8 %).

Тривалість використання системних ГКС та антикоагулянтів незначно переважала у дітей з різними клінічними формами перебігу COVID-19 порівняно до дітей II групи.

Особливості лікування дітей із важкою формою ГРЗ полягала у дворазовому переважанню випадків призначення кисневої підтримки у хворих І клінічної групи, натомість так звані «противірусні» засоби при легкій формі COVID-19 призначалися у 2,5 рази частіше ніж у дітей з легким перебігом банальних ГРЗ. Важкий перебіг COVID-19 складав підвищений ризик потреби у кисневій терапії (OR:11,1) та використання системних ГКС (OR:3,5).

Разом із тим не відмічено статистичної значущості при вживанні вітамінів D, С і цинку при важкій формі COVID-19. Проте, при легкому перебігу вітамін D асоціював із показниками зростання шансів неускладненого COVID-19 у кожного п'ятого пацієнта

Матеріали розділу 5 висвітлені у таких публікаціях

1. Колоскова ОК, Косаковський АЛ, Білоус ТМ, Горбатюк ІБ, Романчук ЛІ. Досвід у лікуванні та профілактиці рецидивних респіраторних захворювань у дітей із застосуванням фітотерапевтичного комплексу «Альпікол»: feedback лікарів України. Сучасна педіатрія. Україна. 2021;5:12-22. doi: [10.15574/SP.2021.117.12](https://doi.org/10.15574/SP.2021.117.12)

РОЗДІЛ 6

МАРШРУТ ПАЦІЄНТА ТА КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНИЙ АЛГОРИТМ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ ДИТЯЧОГО ВІКУ З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ (COVID-19)

Коронавірусна інфекція, спричинена вірусом SARS-CoV2, у дітей може мати широкий спектр клінічних проявів – від безсимптомного перебігу до тяжких форм, що супроводжуються дихальною недостатністю, мультисистемним запальним синдромом та іншими ускладненнями. Враховуючи значну варіабельність перебігу захворювання та ризики його несприятливих наслідків, своєчасна і правильна організація маршруту пацієнта є ключовим фактором для ефективного надання медичної допомоги.

Основною метою побудови маршруту пацієнта є забезпечення ранньої діагностики, своєчасного надання відповідної терапії та мінімізація ризику поширення інфекції. Це передбачає чітку взаємодію між первинною, вторинною та третинною ланками медичної допомоги, а також використання сучасних діагностичних і терапевтичних алгоритмів.

Швидка еволюція збудників хронічної інфекції COVID-19, тяжкість клінічного перебігу, наявність атипових форм та висока частота ускладнень серед населення, хворих COVID-19, у сукупності з отриманими результатами власного дослідження стали підґрунтям обґрунтування, розробки та впровадження індивідуалізованого маршруту пацієнта, а також удосконалення клініко-діагностичного алгоритму надання медичної допомоги дітям, інфікованих вірусом SARS-CoV2.

Розробка індивідуалізованого клінічного маршруту пацієнта з коронавірусною хворобою COVID-19 передбачає організаційну взаємодію між закладами охорони здоров'я регіону (госпітального округу), які надають медичну допомогу дітям і підліткам. Етапність такої взаємодії схематично зображена на рис. 6.1.

Рис. 6.1. Етапність організаційної взаємодії між закладами охорони здоров'я , які надують медичну допомогу дітям на рівні госпітального округу

На підставі діючих вітчизняних медико-технологічних документів на засадах доказової медицини, клінічних настанов та даних результатів власного дослідження розроблено та впроваджено в роботу ЗОЗ Чернівецької області, клінічний маршрут пацієнта, віком 0-17 років з коронавірусною інфекцією COVID-19 з етапністю надання їм медичної допомоги (рис. 6.2).

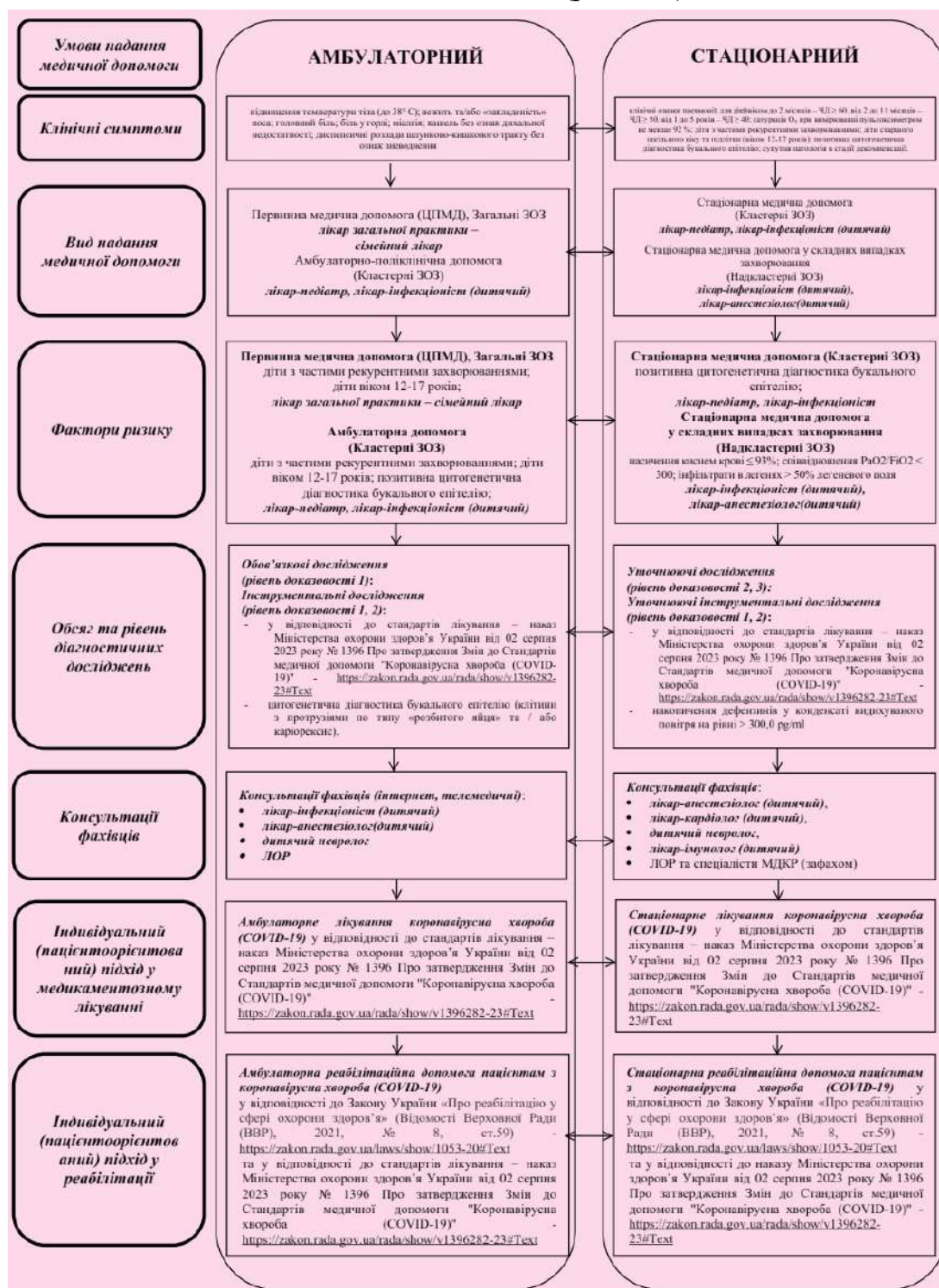


Рис. 6.2. Медико-організаційна технологія формування індивідуалізованого клінічного маршруту пацієнта дитячого віку з COVID-19

Складові клініко-діагностичного алгоритму з надання амбулаторної медичної допомоги дітям при коронавірусній інфекції COVID-19 наведено на рис. 6.3.

ЛЕГКИЙ ПЕРЕБІГ ХВОРОБИ		СЕРЕДНЬОТЯЖКИЙ ПЕРЕБІГ ХВОРОБИ	
Критерії	Лікувальна тактика	Критерії	Лікувальна тактика
- підвищення температури тіла (до 38 °C); - нежить та/або «закладеність» носа; - головний біль; - біль у горлі; - міалгія; - кашель без ознак дихальної недостатності (т.т. - утруднене дихання, збільшення частоти дихальних рухів, як варіант кровохаркання); - диспепсичні розлади шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, діарея) без ознак зневоднення; - відсутність змін психічного стану (порушення свідомості, млявість); спотворення нюху (дисосмія), смаку (дисгевзія) та/або втрата нюху (аносмія), смаку (агевзія); - цитогенетична діагностика бужального епітелію (клітини з конденсацією хроматину та/або каріоліноз та/або каріоліноз)*	- повноцінне харчування та відповідна регідратація; - симптоматичне лікування із застосуванням жарознижуючих засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці (вище 38°C) та наявності болювого синдрому; - призначення протівірусних препаратів прямої дії для пацієнтів дитячого віку груп ризику ГРУПИ РИЗИКУ: - діти з частими рекурентними захворюваннями; - діти підліткового віку (12-17 років) - наявність тяжких супутніх патологій у стадії декомпенсації (декомпенсований цукровий діабет, тяжка хронічна патологія дихальної та серцево-судинної систем, імуносупресивні стани, ниркова недостатність, тощо) Виписка при одужанні під динамічне спостереження за місцем проживання	- клінічні ознаки пневмонії (гарячка, кашель, утруднене та прискорене (для дітей віком до 2 міс. - ЧД$\geq$60, від 2 до 11 міс. - ЧД$\geq$50, від 1 до 5 років - ЧД$\geq$40) дихання; - сатурація O₂ при вимірюванні пульсоксиметром не менше 92 % - цитогенетична діагностика бужального епітелію (клітини з конденсацією хроматину та/або каріоліноз та/або каріоліноз)*	- повноцінне харчування та відповідна регідратація; - симптоматичне лікування із застосуванням жарознижуючих засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці (вище 38°C) та наявності болювого синдрому; - протипоказано використання кортикостероїдів для лікування COVID-19 у пацієнтів, які не потребують кисневої підтримки; - протипоказано використання антибактеріальної терапії або призначається виключно за лабораторного підтвердження; - при утрудненні дихання, рекомендовано перебувати в положенні «лежачи на животі»; ДОДАТКОВА ТЕРАПІЯ - розгляньте застосування «фавіпіравіру»; - призначення протівірусних препаратів прямої дії для пацієнтів груп ризику

Рис. 6.3. Клініко-діагностичний алгоритм надання амбулаторної медичної допомоги при COVID-19

При погіршення загального стану пацієнта вирішується питання щодо його госпіталізації (рис. 6.4).

СЕРЕДНЬОТЯЖКИЙ ПЕРЕБІГ	ТЯЖКИЙ ПЕРЕБІГ ХВОРОБИ
Критерії	
- клінічні ознаки пневмонії (гарячка, кашель, утруднене та прискорене (для дітей віком до 2 міс. - ЧД$\geq$60, від 2 до 11 міс. - ЧД$\geq$50, від 1 до 5 років $\geq$40) дихання); - сатурація O₂ при вимірюванні пульсоксиметром не менше 92 %; - діти з частими рекурентними захворюваннями; - діти підліткового віку (12-17 років); - цитогенетична діагностика бужального епітелію (клітини з конденсацією хроматину та/або каріоліноз та/або каріоліноз)* - наявність тяжких супутніх патологій у стадії декомпенсації – декомпенсований цукровий діабет, тяжка хронічна патологія дихальної та серцево-судинної систем, імуносупресивні стани, ниркова недостатність.	

Рис. 6.4. Клінічні критерії до госпіталізації у хворих дитячого віку з підозрою та / або підтвердженням COVID-19

Примітка* - Колоскова ОК, Білоус ТМ, Романчук ЛІ, Ткачук РВ. Цитогенетична діагностика коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. 2024;13

Клініко-діагностичний алгоритм надання амбулаторної та стаціонарної медичної допомоги при COVID-19 (рис. 6.5., рис. 6.6., рис. 6.7) створено на основі результатів власного дослідження та узгоджуються із вітчизняними медико-технологічних документів на засадах доказової медицини щодо надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) [146-148]:

СЕРЕДНЬОТЯЖКИЙ ПЕРЕБІГ ХВОРОБИ	
Критерії	Лікувальна тактика
- ЧД<10 за 1 хв.; - порушення свідомості (за шкалою AVPU, все крім А); - стан середньої тяжкості і тяжкий – ознаки пневмонії та/або дихальної недостатності (збільшення частоти дихальних рухів вище фізіологічної норми, кровохаркання, показник SpO₂ при вимірюванні пульсоксиметром ≤92 %) при наявності рентгенологічно підтвердженої пневмонії; - наявність клініко-інструментальних даних гострого респіраторного дистрес-синдрому; - наявність клініко-лабораторних даних сепсису та/або септичного шоку (синдром системної запальної відповіді); - наявність клініко-лабораторних даних органної/системної недостатності, окрім дихальної; - пацієнти з перебігом захворювання середньої тяжкості, які мають тяжку супутню патологію (тяжкий перебіг артеріальної гіпертензії, декомпенсований цукровий діабет, імуносупресивні стани, тяжка хронічна патологія дихальної та серцево-судинної систем, ниркова недостатність) у стадії декомпенсації; - цитогенетична діагностика букального епітелію (клітини з конденсацією хроматину та/або каріолікноз та/або каріолізис) * - накопичення дефецинів у конденсаті видихуваного повітря >300,0 pg/ml **	- призначення низькомолекулярних гепаринів, якщо це не протипоказано. ДОДАТКОВА ТЕРАПІЯ - можливість застосування «ремдесевір» або «фавіпіравір». Виписка під динамічне спостереження за місцем проживання зі збереженням потреби у кисневій підтримці – кисневий концентратор.

Рис. 6.5. Стаціонарний етап індивідуалізованого клінічного маршруту пацієнта дитячого віку з коронавірусною інфекцією COVID-19 середнього ступеня важкості

Примітка * - Колоскова ОК, Білоус ТМ, Романчук ЛІ, Ткачук РВ. Цитогенетична діагностика коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. 2024;13

** Колоскова ОК, Білоус ТМ, Романчук ЛІ, Тесліцький ОК, Ткачук РВ, винахідники; Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб отримання потенційно інфікованого конденсату видихуваного повітря. Патент України №151282. 2022 Чер 30.

ТЯЖКИЙ ПЕРЕБІГ ХВОРОБИ	
Критерії	Лікувальна тактика
≥ 1 з наступного: - ≥ 40 за 1 хв. (діти < 5 років); - насичення киснем крові $\leq 93\%$; - співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300\%$; - інфільтрати в легенях $>50\%$ легеневого поля; - накопичення дефензину у конденсаті видихуваного повітря $>300,0 \text{ pg/ml}$ **	- оптимальна підтримуюча терапія в лікарняній палаті (або відділенні/палаті інтенсивної терапії); - киснева підтримка; - системні глюкокортикостероїди (перорально або внутрішньовенно). Можливе застосування дексаметазону або інші кортикостероїди (гідрокортизон, метилпреднізолон); - призначення низькомолекулярних гепаринів, якщо це не протипоказано; - за умови приєднання бактеріальної флори – застосування антибактеріальних та/або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології та результатів дослідження антибіотикочутливості. ДОДАТКОВА ТЕРАПІЯ - можливість застосування «ремдесевір» або «фавіпіравір». Виписка під динамічне спостереження за місцем проживання зі збереженням потреби у кисневій підтримці – кисневий концентратор.

Рис. 6.6. Стаціонарний етап індивідуалізованого клінічного маршруту пацієнта дитячого віку з коронавірусною інфекцією COVID-19 з тяжким перебігом захворювання

ВКРАЙ ТЯЖКИЙ ПЕРЕБІГ ХВОРОБИ	
Критерії	Лікувальна тактика
≥ 1 з наступного: - гострий респіраторний дистрес-синдром; - сепсис; - змінена свідомість; - поліорганна недостатність; - накопичення дефензину у конденсаті видихуваного повітря $>300,0 \text{ pg/ml}$ **	- оптимальна підтримуюча терапія в лікарняній палаті (або відділенні/палаті інтенсивної терапії); - механічна вентиляція легень; - системні глюкокортикостероїди (перорально або внутрішньовенно). Можливе застосування дексаметазону або інші кортикостероїди (гідрокортизон, метилпреднізолон); - призначення низькомолекулярних гепаринів, якщо це не протипоказано; - спеціальна профілактика та лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому; - за умови приєднання бактеріальної флори – застосування антибактеріальних та/або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології та результатів дослідження антибіотикочутливості. ДОДАТКОВА ТЕРАПІЯ - можливість застосування «топілізумаб», 10 % імуноглобулін людини нормальний

Рис. 6.7. Стаціонарний етап індивідуалізованого клінічного маршруту пацієнта дитячого віку з коронавірусною інфекцією COVID-19 з вкрай важким перебігом

Примітка - ** Колоскова ОК, Білоус ТМ, Романчук ЛП, Тесліцький ОК, Ткачук РВ, винахідники; Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб отримання потенційно інфікованого конденсату видихуваного повітря. Патент України №151282. 2022 Чер 30.

Резюме

Отже, створені на основі власних досліджень та узгоджені із вітчизняними протоколами надання медичної допомоги пацієнтам з COVID-19, індивідуалізований клінічний маршрут пацієнта дитячого віку та клініко-діагностичний алгоритм у наданні амбулаторної та стаціонарної медичної допомоги дітям з коронавірусною інфекцією COVID-19 дозволяють підвищити ефективність діагностики, лікування та прогнозування перебігу хвороби, особливо у дітей.

Впровадження індивідуалізованого та оптимізованого клінічного маршруту пацієнта за результатами власного дослідження, клініко-діагностичного алгоритму у наданні амбулаторної та стаціонарної медичної допомоги дітям з коронавірусною інфекцією COVID-19 у окремих ЗОЗ Чернівецької області, обраних науковими базами, підтвердило його медико-соціальну та економічну ефективність - досягнуто скорочення тривалості перебування пацієнта на інфекційному ліжку, з приводу COVID-19 у порівнянні на 45,4 % та середньої тривалості лікування пацієнтів із COVID-19 на 38,9 %.

Матеріали розділу 6 висвітлені у таких публікаціях

1. Колоскова ОК, Білоус ТМ, **Романчук ЛІ**, Ткачук РВ. Цитогенетична діагностика коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. 2024;13;
2. Колоскова ОК, Білоус ТМ, **Романчук ЛІ**, Тесліцький ОК, Ткачук РВ, винахідники; Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб отримання потенційно інфікованого конденсату видихуваного повітря. Патент України №151282. 2022 Чер 30.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пандемія нової коронавірусної хвороби COVID-19, яка охопила світ і забрала біля 7 мільйонів людських життів та мала руйнівний вплив на економіку більшості країн світу, у нашій державі розпочалася з підтвердженого першого випадку інфекції SARS-CoV2 в Чернівецькій області 3 березня 2020 року. Соціальна напруга, у зв'язку невизначеністю прогнозу захворювання, блискавичне поширення вірусу у громаді, надзвичайне навантаження на охорону здоров'я області з одного боку призвела до масової госпіталізації пацієнтів, а з іншого супроводжувалась впровадженням суворих обмежувальних заходів. Педіатричний обласний стаціонар ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна», був визначений як опорна лікарня по наданню медичної допомоги дітям, інфікованих вірусом SARS-CoV2. Виходячи з цього, а також з урахуванням соціально-політичної напруги у суспільстві, видавався важливим провести всебічний аналіз діагностичних маркерів ризику ускладненого перебігу COVID-19 і шанси несприятливого прогнозу у хворих дітей Чернівецької області.

Зважаючи на малоінформативність про нову коронавірусну хворобу COVID-19, мета нашого дослідження полягала в оптимізації діагностики та прогнозу перебігу захворювання, спричиненого вірусом SARS-CoV2 у дитячій популяції Чернівецької області на підставі вивчення комплексу клінічно-епідеміологічних та параклінічних даних госпіталізованих дітей.

Нами визначені завдання:

- провести всебічне клінічно-параклінічне обстеження 120 дітей з коронавірусною хворобою з використанням неінвазивних методів обстеження та наступним клініко-епідеміологічним аналізом основних результатів;
- виявити клініко-патогенетичні особливості перебігу COVID-19 у дітей;
- об'єктивізувати критерії тяжкості перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дитячій популяції;

- визначити вміст і вивчити діагностичну і прогностичну цінність неінвазивних показників (цитоморфологія букального епітелію, біохімічне дослідження конденсату видихуваного повітря) у верифікації активності і типу запального процесу при COVID-19 у дітей різного віку;
- розробити індивідуалізований алгоритм маршрутизації пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV2 та клініко-діагностичний алгоритм надання медичної допомоги пацієнтам дитячого віку з COVID-19.

Об'єктом нашого дослідження стала коронавірусна хвороба COVID-19 у госпіталізованих дітей, які мешкають у Чернівецькій області.

Для реалізації мети нашого дослідження нами використані наступні методи діагностики:

- епідеміологічний аналіз;
- загально-клінічний (збір скарг, анамнезу життя та захворювання);
- параклінічний:
 - ✓ загально-клінічний (гемограма периферичної крові);
 - ✓ біохімічний (маркери окисно-відновної рівноваги, окисної модифікації білків, показники газового складу крові);
 - ✓ інфлуматометричний (рівень прокальцитоніну, Д-димеру, С-реактивного білка);
 - ✓ імунологічний (рівень дефензинів та імуноглобулінів G,M);
 - ✓ цитогенетичний (каріологічні зміни букального епітелію);
- статистичний аналіз.

Дослідження проводилось з використанням різних біосередовищ (сироватка крові, конденсат легеневого експірату, слизова оболонка ротової порожнини, венозна кров).

Враховуючи вік досліджуваних пацієнтів, особлива увага акцентувалась на дотриманні принципів біоетики та доказової медицини з принципами належної клінічної практики та з дотриманням вимог конфіденційності (Закон України №2801-ХІІ «Основи законодавства України про охорону здоров'я (1996-2016 рр.), Генсільської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи

проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 - 2013 pp.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 01.01.1997 p.), Міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1993 p.) наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 p.). Дизайн нашого дослідження розглянутий і схвалений Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол №10 від 17 червня 2021 p., протокол №5 від 16.12.2024 p.). Всі діагностичні маніпуляції не мали підвищеного ризику для суб'єктів дослідження, оскільки проводились з суворим дотриманням правил асептики та антисептики. Клінічні лабораторії, в яких проводились дослідження, відповідали сертифікаційним вимогам.

Робота з пацієнтами та їх батьками включала максимальну інформованість про дослідження. Для підтвердження факту згоди, діти, віком від 14 до 18 років, підписували інформаційний бланк самостійно, за молодших за віком пацієнтів, підписувались батьки чи законні опікуни.

Дисертаційне дослідження проводилось в умовах інфекційних відділень ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» (м. Чернівці) на базі кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету (завідувачка кафедри, д. мед. н., проф. Колоскова О.К.) у розпал епідемії COVID-19 з 2020 p. по 2023 p.

Дизайн наукового дослідження передбачав паралельний проспективний аналіз клінічних та епідеміологічних даних коронавірусної хвороби COVID-19 у дитячій популяції Чернівецького регіону. У дослідженні були залучені 212 дітей з гострим респіраторним захворюванням. Діти віком від 1 до 18 років з проявами респіраторного захворювання, наявним позитивним молекулярним або швидким тестом на SAR-CoV2 (отриманим під час госпіталізації та до 10 дня до моменту госпіталізації), наявності інформаційної згоди на участь у дослідженні сформували І клінічну групу (124 пацієнти, 44,4 % дівчаток, 55,6 % хлопчиків). ІІ клінічна група включала у себе дітей з іншими респіраторними захворюваннями, у яких діагноз COVID-19 лабораторно не підтвердився (88 дітей, 60,2 % дівчатка, 39,8 % хлопчиків).

У дослідженні не приймали участі діти до 12 місяців та старші 18 років, з наявністю хронічних захворювань, вроджених вад розвитку бронхолегеневої системи, генетичних вад, відсутністю інформаційної згоди.

Епідеміологічний аналіз перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 здійснено з липня 2020 р. по червень 2023 р., дослідження клінічних особливостей перебігу COVID-19 з вересня 2020 р. по червень 2023 р.. Для моніторингу та узагальнення епідеміології COVID-19 опрацьовувались дані медичної статистики Чернівецького обласного центру контролю та профілактики хвороб (звіти, інформаційні оперативні щоденні та щотижневі довідки), статистичні дані ВООЗ та Центру громадського здоров'я МОЗУ за час пандемії. Для окремої характеристики динаміки госпіталізацій дітей, інфікованих вірусом SARS-CoV2, залучені дані статистичного відділу ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня»

Характеризуючи особливості епідеміологічного процесу COVID-19 в Україні встановлено хвилеподібний перебіг, з чотирма послідовними епідемічними хвилями пандемії, які пов'язують з варіантами, Alpha, Beta, Delta, Omicron [155-156].

Перші дві хвилі характеризувалися високими показниками рівня захворюваності серед дорослого населення у порівнянні з дітьми [157-159]. Проте вже у наступні хвилі, за появи нових варіантів вірусу (Delta, Omicron) дитяче населення зайняло свою нішу серед інфікованих вірусом SARS-CoV2, частка дітей збільшилась [160-161].

Захворюваність на COVID-19 у педіатрії була недооціненою впродовж перших місяців пандемії через олігосимптомний характер інфекції у дитячій популяції. Зараз прийнято вважати, що діти інфікуються і стають джерелом інфекції так само, як і дорослі. Проте мають менш важкий і менш летальний варіант COVID-19, що може пояснюватися нижчою зрілістю імунної системи, меншою кількістю рецепторів ACE2 та відсутністю супутньої хронічної патології. Хоча, наслідки перенесеного COVID-19 у вигляді мультисистемного запального синдрому дітей і підлітків (MIS-C), часто потребує інтенсивної терапії [162-165].

Чернівецька область не стала виключенням, хвилеподібний характер перебігу COVID-19 характеризував епідеміологічний процес на території Буковинського регіону. Тож, у 2020 році, на початку пандемії загальна кількість дітей, інфікованих вірусом SARS-CoV2, склала 5,8 %, у 2021 р. – 9,1 %, у 2022 р. зросла до 9,8 %, а перше півріччя 2023 р. відзначилось зростанням до 14 % зареєстрованих випадків з COVID-19. Дещо підвищений рівень захворюваності серед дітей Чернівецької області може бути пов'язаний з географічним розташуванням та активними міграційними процесами, спричиненими війною в Україні, через відносну безпечність регіону [166-168]. На момент завершення пандемії, у Чернівецькій області 8,7 % дітей перехворіли гострою респіраторною хворобою COVID-19, у той час, як по Україні кількість дітей, інфікованих вірусом SARS-CoV2, склала 7,5 %.

Зважаючи на особливості епідеміологічного процесу COVID-19, піки захворюваності найчастіше реєструвалися в осінньо-весняний період. Така ситуація спричинена появою нових штамів вірусу з більшою вірулентністю та контагіозністю, а початок навчального року, завершення канікул, послаблення карантинних обмежень тільки створювали сприятливі умови для підвищеного ризику інфікованістю SARS-CoV2 [169-171].

Всебічне розуміння епідеміології COVID-19 у дітей, дозволяє виявити ризики більшої сприйнятливості до вірусу SARS-CoV2 тієї чи іншої вікової категорії [172]. Так, початок пандемії COVID-19 у віковому аспекті серед дітей Чернівецької області також мав свої особливості, проте такі дані збігалися з даними наукових досліджень. У 2020 році найбільш вразливу до вірусу SARS-CoV2 категорію дітей складали підлітки (52,2 %), а вже у 2022 р. спостерігалась тенденція до підвищення рівня захворюваності серед дітей віком від 0 до 6 років. Такі дані пов'язують з появою варіанту Delta, Omicron та високою сприйнятливістю дітей молодшого віку [173-175].

Особливості епідеміології передачі вірусу SARS-CoV2 залишається важливим аспектом для розуміння динаміки поширення COVID-19. Діти, як правило, менш схильні до тяжкого перебігу у порівнянні з дорослими, проте за

безсимптомного перебігу можуть ставати джерелом для оточуючих. Проте, згідно досліджень, повторне інфікування дітей відбувається через дорослих, а не навпаки. Рівень вторинного інфікування після контакту з хворими дорослими в межах родини коливається від 4 % до 17 %, тоді як у дорослих цей показник може досягати 30-40 % [176-177].

Встановлюючи епідеміологічне джерело інфікування, ми виявили, що 54,5 % випадків зараження відбувалось через родинні контакти, у 12,8 % - через соціальні зв'язки, а у 32,7 % випадків не вдалось встановити осередок інфекції, що не суперечить науковим джерелам [178-182].

COVID-19 не тільки мав хвилеподібний характер перебігу захворювання, але й вирізнявся різноманітністю клінічної симптоматики. Клінічні прояви COVID-19 у дітей варіювали від легких симптомів (катару ВДШ, гарячки) до рідкісних, але серйозних ускладнень, таких як MIS-C. Дослідження показують, що діти з хронічними захворюваннями або схильністю до рекурентних інфекцій можуть мати підвищений ризик розвитку тяжкого COVID-19.

Таким чином, на догоспітальному етапі у пацієнтів з ГРЗ, спричиненим вірусом SARS-CoV2, найчастіше турбували лихоманка, як один із ключових проявів вірусного захворювання (AR:31,0 %, OR:4,1, RR:2,5), загальна слабкість, що асоціює з вірусною інтоксикацією та імунною відповіддю організму (AR:52,0 %, OR:31,6, RR:14,66), зниження апетиту, як частина інтоксикаційного синдрому (AR:29,0 %, OR:3,3, RR:1,9), закладеність носа, що вказує на залучення верхніх дихальних шляхів у патологічний процес (AR:31,0 %, OR:3,6, RR:1,9), головний біль (AR:46 %, OR:7,4, RR:2,7) та міалгії, що демонструють інтенсивність генералізованої запальної відповіді організму на дію вірусу (AR:65,0 %, OR:26,5, RR:3,6). Специфічні ознаки COVID-19 - втрата смаку і нюху (аносмія та агевзія), реєструвались виключно у I клінічній групі, у більшості випадків серед підлітків, які можуть ідентифікувати втрату цих відчуттів [183-185].

Погіршення самопочуття, неефективність призначеної терапії спричиняли потребу у госпіталізації. Проте, діти I клінічної групи потрапляли до стаціонарів пізніше ($5,25 \pm 0,3$ день) від початку захворювання, що майже удвічі переважало

термін ушпиталення пацієнтів II групи, що свідчить на користь відносно легшого початку COVID-19 у дітей. Клінічна симптоматика госпітального етапу не відрізнялась від симптомів на догоспітальному етапі, проте звертала на себе увагу тривалість клінічних провів. Так, за тривалості загальної слабкості ≥ 3 днів та інтоксикаційного синдрому понад 4 доби, пацієнти мали підвищені ризики інфікування вірусом SARS-CoV2 (AR:25,0 %, OR:2,8, RR:1,7 та AR:51 %, OR:24, RR:2,2 відповідно). Кашель, як один з частих симптомів ГРЗ, на 3 добу реєструвався частіше у пацієнтів I групи (26,8 %), натомість дана ознака спостерігалась лише у 14,0 % дітей II групи ($p < 0,05$). Дискомфортні відчуття в горлі, гіперемія задньої стінки глотки, ознаки фарингіту середнього ступеня важкості визначали наступні клініко-епідеміологічні ризики розвитку COVID-19 у дітей AR:44,0 %, OR:8,4, RR:2,1. Тривалий больовий синдром, що проявлявся міалгіями, арталгіями у дітей з COVID-19 на госпітальному етапі значно підвищували ризики розвитку респіраторного захворювання, асоційованого з вірусом SARS-CoV2 (AR:65,0 %, OR:26,5, RR:3,6 та AR:57,0 %, OR:29, RR:2,5 відповідно).

Клінічна симптоматика COVID-19, що вирізнялась від інших банальних інфекцій за тривалістю та патогномонічними ознаками складала уявлення про клінічні особливості гострої респіраторної хвороби COVID-19 [186-189].

За рахунок подовженої тривалості клінічних симптомів, термін перебування на стаціонарному лікуванні дітей I клінічної групи складав $11,5 \pm 0,3$ дні, натомість пацієнти II клінічної групи потребували стаціонарного лікування тільки $8,2 \pm 0,3$ дні ($p < 0,05$). Пролонгування часу госпіталізації, відображало і тривалість самого захворювання у пацієнтів обох груп ($16,9 \pm 0,5$ днів для I групи, $11,8 \pm 0,4$ дні для II групи ($p < 0,05$)). Незважаючи на відносно легкий перебіг педіатричного COVID-19, частина дітей з негативним преморбідним фоном чи ускладненим перебігом потребували невідкладної допомоги в умовах стаціонару інтенсивної терапії. Так, діти I групи утричі частіше потребували умов госпіталізації до ВАІТ (32,3 % проти 10,2 %, $p < 0,05$) і відповідно необхідність у невідкладній допомозі підвищувала ризики тяжкого перебігу COVID-19 (AR:66,0 %, OR:28,4, RR:7,59) [190-192]. Окрім

цього, часті рецидивуючі респіраторні інфекції в анамнезі та підлітковий вік 12-18 років також підвищували шанси пацієнтів інфікуватись вірусом SARS-CoV2, (AR:41,0 %, OR:6,39, RR:2,79 та AR:60,0 %, OR:30,94, RR:2,1) [193-195].

Враховуючи нозологічні форми захворювання, які реєструвались у пацієнтів, у дітей I клінічної групи удвічі частіше виявлялась гостра вірусна інфекція з множинними локалізаціями (31,5 % проти 17,1 %, $p<0,05$), бронхіт переважно у дітей II групи (23,9 % і 11,29 % відповідно, $p<0,05$), а позагоспітальну пневмонію підтверджували у пацієнтів обох груп (51,6 % та 53,4 %, $p>0,05$).

Діагностика COVID-19 залишається актуальною навіть зараз, попри величезні діагностичні можливості. Нещодавно у літературі з'явився опис нового методу на основі аналізу імунної хроматографії на золоті (GIGA), який включає виявлення антитіл, націлених на різні епітопи вірусу SARS-CoV2 для покращення ефективності виявлення Ig M та Ig G. Діагностична специфічність та скринінгова чутливість даного тесту складає 99,32 % та 98,8 % відповідно, що значно переважало діагностичні показники хемілюмінісцентного імуноаналізу (83,78 % та 82,14 %, $p<0,001$) [196-197].

У спектрі наших діагностичних можливостей використовувались різні методи діагностики для встановлення маркерів COVID-19. З метою мінімізувати больовий дискомфорт для педіатричних пацієнтів, особлива увага акцентувалась на малоінвазивних методах діагностики, тож, окрім сироватки крові для дослідження, використовувались конденсат видихуваного повітря, букальний епітелій. Для верифікації збудника та кількісної діагностики вірусного навантаження, використання RT-PCR назофарингіального мазка та легеневого експірату показало свою діагностичну цінність. Так, порівнюючи отримані дані щодо RT-PCR мазка з носо- та ротоглотки і легеневого експірату, нами підтверджено, що класичний тест на COVID-19 має вищу специфічність у порівнянні з використанням легеневого конденсату [198]. Проте, у дослідженні щодо верифікації високого вірусного навантаження антигенів SARS-CoV2 конденсат видихуваного повітря демонструє вищі прогностичні можливості щодо особливостей перебігу захворювання (для гену ORF lab та гену E складає AR:25,0

%, OR:3,2, RR:1,77, для гену E – AR:25,0 %, OR:2,8, RR:1,66) з чутливістю для гену ORF 1ab у 83,3 % та специфічністю у 52,2 %, для гену N – 83,3 % та 35,1 % відповідно, для гену E - чутливість 52,61 %, специфічність – 35,2 % у порівнянні з мазком із носоглотки [199]. Тому дослідження легеневого експірату може бути використано для оцінки верифікації пневмонії, оскільки кількість високих циклів вірусного навантаження (20 Ct і менше) частіше реєструється у конденсаті видихуваного повітря. А от низький рівень вірусного навантаження може слугувати маркером елімінації вірусу SARS-CoV2.

Від’ємний тест на COVID-19 у середньому реєструвався на $14,7 \pm 0,8$ добу захворювання, водночас у 21,0 % пацієнтів вірусовиділення зберігалось і після $13,6 \pm 0,4$ доби від початку захворювання [200].

Оцінюючи показники гемограми пацієнтів обох груп достовірних особливостей не виявлено. Проте, у пацієнтів з COVID-19 звертала на себе увагу відносна лейкопенія та відносний лімфоцитоз з відповідними клініко-епідеміологічними ризиками AR:30,0 %, OR:3,5, RR:1,7 та AR:24,0 %, OR:2,8, RR:1,8, що на початку пандемії узгоджувалося з даними літератури [201], проте вже через рік, за рахунок накопиченого досвіду у діагностиці та лікуванні, дані залишаються мінливими, хоча дослідники одностайні у твердженні, що зниження абсолютного числа лейкоцитів та лімфоцитів вказують на тяжкий перебіг COVID-19 [202-203].

Оцінка газового складу крові є важливим діагностичним критерієм для моніторингу стану у дітей з COVID-19, особливо у важких випадках з розвитком пневмонії та ГРДС. Монітуючи стан пацієнтів I групи, нами зареєстровано підвищення показника PCO₂ ($47,9 \pm 7,6$ mmHg) щодо дітей II групи ($40,9 \pm 1,6$ mmHg, $p > 0,05$) і відповідно зниження рівня PO₂ до $41,7 \pm 7,6$ mmHg проти $58,2 \pm 6,5$ mmHg, $p > 0,05$), що вказує на вищий ризик гіпоксії у дітей з COVID-19 (AR:26,5 %, OR:2,9, RR:1,8). Аналіз ризиків порушень кислотно-лужного балансу показав, що діти I групи мали підвищений ризик розвитку метаболічного алкалозу (AR:47,2 %, OR:8,2, RR:2,4) та респіраторного алкалозу (AR:26,0 %, OR:2,9, RR:1,6). У дітей II

групи частіше реєструвався дефіцит буферних основ, що може бути додатковим маркером відсутності COVID-19 у тяжкохворих дітей [204-205].

COVID-19 асоціюється з інтенсивним оксидативним стресом, що призводить до пошкодження клітин та порушення антиоксидантної системи. У результаті нашого дослідження, нами встановлено, що рівень ОМБ E370 нейтрального характеру статистично вищий у пацієнтів з COVID-19 ($2,44 \pm 0,07$ проти $2,11 \pm 0,1$, $p < 0,05$), що може свідчить про підвищений протеоліз та оксидативний дисбаланс. Підвищення рівня ОМБ E370 $> 2,45$ mmol/gr protein у 4,3 рази збільшує шанси реалізації інфекції COVID-19 (AR:35 %, OR:4,3, RR:2,1). Зниження активності антиоксидантних ферментів, зокрема каталази ($< 60,0$ $\mu\text{mol/min/gr protein}$) у 2,5 рази підвищує ризику розвитку COVID-19 (AR:23,0 %, OR:2,5, RR:1,5). Оцінка маркерів оксидативного стресу може бути корисною для визначення тяжкості перебігу COVID-19 та розробки нових методів лікування [206-210].

На даний момент, антимікробні пептиди (дефензини) розглядаються як потенційні терапевтичні агенти у лікуванні інфекційних захворювань [211-216]. Адже володіють не тільки протимікробною, але й противірусною дією. Визначення дефензинів сироватки крові та легеневого експірату показало досить цікаві результати. Так, найвищий рівень концентрації дефензинів виявлявся у конденсаті видихуваного повітря у пацієнтів з COVID19, які знаходились на лікуванні у ВАІТ, тоді як найнижча реєструвалась у пацієнтів II групи з помірною формою захворювання. Діти I групи мали значно вищий ризик накопичення АМП у легеневого експіраті понад 300,0 pg/ml у порівнянні з II групою (AR:33,0 %, OR:4,0, RR:1,86). Отримані результати дозволяють прогнозувати інфікування вірусом SARS-CoV2 у тяжких хворих дітей з гострим респіраторним захворюванням зі специфічністю 80,0 %. Проте через низьку чутливість тесту (50,0 %), його не можна рекомендувати для первинного сортування хворих. Цікавим виявився той факт, що у конденсаті видихуваного повітря у дівчаток рівень АМП у 2,8 разів перевищував значення, у порівнянні з хлопчиками та представниками II групи. Це може бути пов'язано зі статевими гормональними особливостями імунної відповіді [217-219]. Вміст дефензинів понад 300,0 pg/ml у

конденсаті видихуваного повітря може виступати важливим маркером тяжкості COVID-19 [220].

За даними літератури прогностично несприятливими маркерами захворювання є підвищення рівня прокальцитоніну, Д-димеру, С-реактивного білка [221]. Прокальцитонін (PCT) виступає важливим біомаркером для диференціації бактеріальних і вірусних інфекцій. У ході дослідження встановлено, ризик бактеріальної супер-інфекції [222] при рівні PCT $\geq 1,0$ ng/ml для пацієнтів з COVID-19 складає AR:40,0 %, OR:5,4, RR:2,29 з чутливістю даного тесту 67,7 % та специфічністю 72,2 %. Вибрана розподільча точка також асоціюється з тяжчим перебігом ГРЗ, викликаного вірусом SARS-CoV2 у порівнянні з іншими збудниками (AR:26,0 %, OR:2,9, RR:1,6). Такі дані корелюють з даними літературних наукових джерел [223-224].

COVID-19 активує системну запальну відповідь, яка стимулює продукцію тромбоцитів та підвищення Д-димеру. Особливостей їх середніх показників серед груп порівняння не виявлено, що вказує на підвищення Д-димеру при будь-якому типі запалення і не являється специфічним маркером тромбоемболічних подій [225]. Проте встановлено, що дуже високий ризик тромбозу (Д-димер > 2000 ng/ml) у 1,6 рази частіше траплявся у пацієнтів з COVID-19 і асоціював з важким перебігом COVID-19.

COVID-19 супроводжується сильною запальною реакцією, що у свою чергу призводить до підвищення маркерів запалення. СРБ - чутливий маркер запалення, проте достовірної різниці показників досліджуваних груп, щоб виокремити ризики специфічні для COVID-19, не встановлено.

Вірус SARS-CoV2 чинить системну дію на весь макроорганізм. Оскільки букальний епітелій складає першу лінію захисту організму, з метою виявлення маркерів цитогенетичної дії вірусу SARS-CoV2, дослідження мазків-відбитків букального епітелію включено до переліку методів діагностики. В результаті встановлено, що у пацієнтів II групи удвічі частіше виявлялися клітини з протрузіями по типу «розбитого яйця» у порівнянні з пацієнтами I групи (42,9 % проти 23,6 %, $p < 0,05$). Разом з клітинами із незавершеним процесом руйнування

ядра – каріорексисом (47,2 % проти 25,0 %, $p<0,05$) можуть слугувати маркером виключення інфікування вірусом SARS-CoV2 (AR:22,0 %, OR:2,43, RR:1,5 зі специфічністю у 76,4 % та чутливістю даного тесту у 42,9 %).

Варто відмітити, що процес деструкції ядра (каріопікноз) в 1,6 разів частіше траплявся у пацієнтів I групи (21,8 % проти 13,9 %, $p<0,05$), а клітини з конденсацією ядра утричі переважали наявність аналогічних клітин пацієнтів II клінічної групи (15,5 % і 5,6 % відповідно, $p<0,05$), які запускали каскад апоптичних змін у клітині (AR:26,0 %, OR:3,1, RR:1,6). Даний тест не володів достатньою чутливістю, проте специфічність складала 94,4 %. Ще одна особливість, на якій варто акцентувати увагу, у дітей I клінічної групи спостерігався завершений процес деструкції ядра [226], у той час у дітей II клінічної групи він завершувався на стадії каріорексису, що може також виступати маркером виключення COVID-19. Даних літератури для підтвердження наших результатів немає, тому вбачаємо перспективу у продовженні цього напрямку роботи [227].

Лікувальна тактика пацієнтів з COVID-19 – це багатокомпонентний процес, оскільки залежить від форми важкості захворювання, вікових особливостей та наявності супутньої патології. У педіатричній практиці, важлива не лише етіотропна і патогенетична терапія, але й підтримка загального стану організму, мінімізація ризиків ускладнення та запобігання розвитку тяжкого перебігу. Провівши аналіз отриманих даних встановлено, що на догоспітальному етапі діти I групи частіше приймали антибактеріальні засоби та так звані «противірусні» засоби, особливо при констатації пневмонії та бронхіту. Нестероїдні протизапальні препарати найчастіше отримували пацієнти з пневмонією II групи та діти з ГРВІ та бронхітами I групи. За середньоважкого та важкого перебігу COVID-19 антибіотики призначали кожному другому пацієнту. Відповідно наявність інфікування вірусом SARS-CoV2 підвищувала потребу в інтенсивній терапії (AR:68,0 %, OR:28,4, RR:7,59) [228-232].

На госпітальному етапі, лікування здійснювалося згідно вітчизняного протоколу: для відносно легких форм захворювання призначали підтримуючу

терапію, за наявності важких випадків – киснева терапія, системні глюкокортикостероїди, імуноглобуліни, антибіотики [233-236]. Пацієнти I групи частіше потребували респіраторної підтримки, а наявність пневмонії на фоні COVID-19 підвищував ризик у її необхідності. Тож, тяжчий перебіг педіатричного COVID-19 підвищував ризик потреби кисневої терапії (OR:11,1) та використання глюкокортикостероїдів (OR:3,5) [237-240].

Симптоматична терапія, яка має на меті покращення якості життя під час захворювання, була менш ефективною для дітей з COVID-19 у порівнянні з пацієнтами II групи. Такі дані підтверджувалися зменшенням міалгій (ARR:70,0 %, RRR:53,5 %, NNT:1,6), регресом гіперемії зіву (ARR:44,1 %, RRR:39,2, NNT:1,9), швидшою деблокадою носового дихання (ARR:44,6 %, RRR:52,7, NNT:1,9) та ефективнішим лікуванням кашлю (ARR:38,7 %, RRR:39,6, NNT:2,5).

Згідно наукових досліджень, вітамін D своїм впливом на імунну систему та маючи протизапальні властивості, знижує ризик захворювання гострими респіраторними інфекціями. За результатами клінічних випробувань, пацієнти з низьким рівнем вітаміну D мають вищі шанси важкого перебігу COVID-19 [241-242]. Оцінюючи результати власного дослідження, виявлено зростання шансів покращення загального самопочуття у пацієнтів з COVID-19 з легким перебігом.

Розробка та впровадження алгоритму маршрутизації та клінічно-діагностичного алгоритму для пацієнтів з COVID-19 є ключовим компонентом ефективної медичної допомоги. Чітко структуровані підходи діагностики, класифікації та лікуванню ускладнень, зниженню навантаження на систему охорони здоров'я та покращення прогнозу захворювання. Маршрутизація пацієнтів з COVID-19 базується на ранній ідентифікації випадків, оцінці тяжкості стану та відповідному розподілі хворих між амбулаторним та стаціонарним рівнями щодо надання медичної допомоги. Застосування діагностичних тестів дозволяє не лише підтвердити діагноз COVID-19, але й оцінити ризики розвитку тяжких ускладнень. Комбіноване використання цих методів дозволяє не лише точно діагностувати COVID-19 за умов обмежених ресурсів, а й прогнозувати перебіг захворювання, що критично важливо для вибору тактики лікування. Чіткий алгоритм терапевтичної

тактики знижує ризик ускладнень, дозволяє уникнути невиправданого використання антибіотиків та інших препаратів, ефективність яких не доведена.

ВИСНОВКИ

У дисертації отримано нові науково обґрунтовані дані, які дозволяють оптимізувати діагностику і прогнозування коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей на підставі всебічного клініко-епідеміологічного аналізу результатів проспективного дослідження особливостей пандемії серед дитячого населення Чернівецької області.

1. Показано динамічне зростання ураженості дитячого населення Чернівецької області вірусом SARS-CoV2 (від 5,8 % у 2020 році, 9,8 % у 2022 році, до 14 % у першому півріччі 2023 року) відносно офіційно зареєстрованих випадків COVID-19 у громаді, що характеризувалося піками в осінньо-весняні періоди року та перевищенням показників частки хворих дітей відносно усіх зареєстрованих випадків у 2022 році в Україні (7,5 %). Чинниками ризику ураженості дітей вірусом SARS-CoV2 виступають схильність до рекурентних респіраторних захворювань в анамнезі (AR: 41,0 %, RR: 2,04, OR: 6,39), а також вік від 12 до 18 років (AR:60,0 %, RR:2,79, OR:30,94).

2. Порівняно до перебігу ГРЗ, спричинених банальними респіраторними патогенами, прогностичними щодо інфікування дітей новим коронавірусом SARS-CoV2 є наступні клінічні ознаки: лихоманка (AR:31,0 % OR:4,1, RR: 2,3, загальна слабкість (AR:52,0 %, OR:31,6, RR:14,66), інтоксикаційний синдром ≥ 4 діб (AR:51,0 %, OR:24, RR:2,2), анорексія (AR:29,0 %, OR:3,3, RR:1,9), порушення носового дихання (AR:31,0 %, OR:3,6, RR:1,9), головний біль (AR:46,0 %, OR:7,4, RR:2,7).

3. У госпіталізованих дітей інфекція, спричинена вірусом SARS-CoV2, удвічі частіше перебігає як гостра вірусна інфекція з множинними локалізаціями (31,5 %) проти 17,1 % при інших збудниках ($p < 0,05$), але діти з COVID-19 при поступленні до стаціонару утричі частіше потребують інтенсивної терапії в умовах ВАІТ (32,26 % проти 10,22 %, $p < 0,05$), через частішу потребу у заходах невідкладної допомоги (AR:66,0 %, RR:7,59, OR:28,4). При цьому тривалість госпіталізації хворих на COVID-19 переважає над такою при інших ГРБІ ($11,5 \pm 0,3$

проти $8,2 \pm 0,3$ доби, ($p < 0,05$), так само як і тривалість гострого періоду захворювання ($16,9 \pm 0,5$ проти $11,8 \pm 0,4$ доби, $p < 0,05$). Кожна п'ята хвора на COVID-19 дитина (21,0 %) залишається вірусоносієм ще на $13,6 \pm 0,4$ день захворювання, а повна елімінація збудника з організму відбувається в середньому на $14,7 \pm 0,8$ добу хвороби.

4. Дослідження конденсату легеневого експірату щодо верифікації високого вірусного навантаження антигенів SARS-CoV2 володіє кращими прогностичними (для гену ORF 1ab та гену E - AR:28,0 %, OR:3,2, RR:1,77, для гену N – AR:25,0 %, OR:2,8, RR:1,66) та діагностичними можливостями (для гену ORF 1ab - чутливість 83,3 %, специфічність 52,2 %; для гену N - чутливість 83,3 %, специфічність - 35,1 %; для гену E – чутливість 52,61 %, специфічність - 35,2 %,) порівняно до дослідження мазка з носо- і ротоглотки. Букальні епітеліоцити з ядрами атипової форми підвищують ймовірність пневмонії, викликаной вірусом SARS-CoV2 (AR:26,0 %, OR:2,9, RR:1,8) та володіють чутливістю 77,5 % і специфічністю 45,5 %. У легеновому експіраті вміст дефензинів $>300,0$ pg/ml асоціюється з прогнозом тяжкого перебігу COVID-19 у дітей (AR:33,0 %, OR:4,0, RR:1,86) зі специфічністю 80,0 %. Показники газового складу периферичної крові $\text{HCO}_3^- > 25$ mmol/l, $\text{Hct} > 40$, $\text{TCO}_2 > 30$ mmol/l є вірогідними маркерами наявності COVID-19 у дітей, а ймовірність розвитку в них метаболічного алкалозу характеризується AR:47,2 %, OR:8,2, RR:2,4. Ознаки виснаження активності каталази і накопичення низькомолекулярних нейтральних продуктів окисної модифікації білків у конденсаті легеневого експірату підвищують шанси інфекції SARS-CoV2 при рівню ОМБ E 370 $> 2,45$ (AR:35,0 %, OR:4,3, RR:2,1).

5. Створені алгоритм маршрутизації та клінічно-діагностичний алгоритм пацієнтів з COVID-19 дозволяють оптимізувати діагностику, лікування та раціональне використання медичних ресурсів, покращити прогноз пацієнтів за рахунок персоналізованого підходу до терапії. Імплементация даних алгоритмів дозволила скоротити тривалість пацієнта з COVID-19 на інфекційному ліжку на 45,4 %, а середню тривалість лікування – на 38,9 %.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

У клінічній практиці застосування запропонованого клініко-епідеміологічного підходу з визначенням діагностичної цінності анамнестичних, клінічних, лабораторних маркерів COVID-19 у дітей дозволить значно підвищити ефективність лікувально-діагностичного процесу та протиепідемічних заходів.

Для практикуючих лікарів створені алгоритм маршрутизації та удосконалено клінічно-діагностичний алгоритм, що дозволяє підвищити ефективність надання медичної допомоги та контролю над гострим респіраторним захворюванням, спричиненим вірусом SARS-CoV2

Розроблені для практичного застосування диференційовані підходи щодо використання найбільш інформативного матеріалу з метою визначення вірусного навантаження (RT-PCR легеневого конденсату) та інших специфічних для SARS-CoV2 лабораторних маркерів (цитологічні зміни букального епітелію, дефензини легеневого експірату) .

Застосування удосконаленого клініко-діагностичного алгоритму та алгоритму маршрутизації пацієнтів з COVID-19 підвищить ефективність ранньої діагностики та стратифікації ризиків ускладненого перебігу.

З практичної точки зору, отримані результати оцінки ефективності лікувальних тактик при різних клінічних фенотипах (легкого, середньотяжкого та тяжкого) педіатричного COVID-19 дозволяють визначити об'єм підтримуючої терапії, врахувати ефективність окремих лікувальних засобів для уникнення поліпрагмазії і раціонального вибору індивідуалізованої лікувальної тактики.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Johns Hopkins University & Medicine. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Internet]. Johns Hopkins University & Medicine; 2023[cited 2024 Dec 19]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020[cited 2024 Dec 19]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Крамарьов СО, Серякова ІЮ, Євтушенко ВВ, Камінська ТМ. Порівняльна характеристика третьої хвилі коронавірусної хвороби в дітей з попередніми спалахами захворюваності. Сучасна педіатрія. Україна. 2022;4:5-14. doi [10.15574/SP.2022.124.5](https://doi.org/10.15574/SP.2022.124.5)
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). About COVID-19 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2024[cited 2024 Dec 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/covid/about/index.html>
5. Woodruff RC, Campbell AP, Taylor CA, Chai SJ, Kawasaki B, Meek J, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. Pediatrics [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 27];149(1):e2021053418. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9213563/pdf/peds_2021053418.pdf doi: [10.1542/peds.2021-053418](https://doi.org/10.1542/peds.2021-053418)
6. Fernandes DM, Oliveira CR, Guerguis S, Eisenberg R, Choi J, Kim M, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Clinical Syndromes and Predictors of Disease Severity in Hospitalized Children and Youth. J Pediatr. 2021;230:23-31. doi: [10.1016/j.jpeds.2020.11.016](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.11.016)
7. Hoste L, Prytula A, Dehoorne J, De Bruyne R, Van Biervliet S, De Waele K, et al. Comparison of SARS-CoV-2 seroconversion in children with chronic diseases with healthy children and adults during the first waves of the COVID-19 pandemic. Front Pediatr [Internet]. 2023[cited 2024 Dec 14];11:1210181. Available from:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10440688/pdf/fped-11-1210181.pdf>
doi: [10.3389/fped.2023.1210181](https://doi.org/10.3389/fped.2023.1210181)

8. Антипкін ЮГ, Лапшин ВФ, Уманець ТР, Камінська ТМ, Банадига НВ, Колоскова ОК, та ін. Аналіз поширеності COVID-19 серед дитячого населення України в перший рік пандемії. Здоров'я дитини. 2023;18(1):1-5. doi: [10.22141/2224-0551.18.1.2023.1551](https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1551)
9. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Postgrad Med J. 2020;96(1142):753-8. doi: [10.1136/postgradmedj-2020-138234](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138234)
10. Powell AA, Dowell AC, Moss P, Ladhani SN. Current state of COVID-19 in children: 4 years on. J Infect [Internet]. 2024[cited 2024 Dec 25];88(5):106134. Available from: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(24\)00068-9/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(24)00068-9/fulltext) doi: [10.1016/j.jinf.2024.106134](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106134)
11. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181-92. doi: [10.1038/s41579-018-0118-9](https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9)
12. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020;5(4):536-44. doi: [10.1038/s41564-020-0695-z](https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z)
13. Overduin M, Kervin TA, Tran A. Progressive membrane-binding mechanism of SARS-CoV-2 variant spike proteins. iScience [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 14];25(8):104722. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9251956/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.isci.2022.104722](https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104722)
14. Eymieux S, Rouillé Y, Terrier O, Seron K, Blanchard E, Rosa-Calatrava M, et al. Ultrastructural modifications induced by SARS-CoV-2 in Vero cells: a kinetic analysis of viral factory formation, viral particle morphogenesis and virion release. Cell Mol Life SCI. 2021;78(7):3565-76. doi: [10.1007/s00018-020-03745-y](https://doi.org/10.1007/s00018-020-03745-y)

15. Tang B, Bragazzi NL, Li Q, Tang S, Xiao Y, Wu J. An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCoV). *Infect Dis Model.* 2020;5:248-55. doi: [10.1016/j.idm.2020.02.001](https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.02.001)
16. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-74. doi: [10.1038/s41577-020-0311-8](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8)
17. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):656-7. doi: [10.1016/s1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30232-2)
18. Fu J, Zhou B, Zhang L, Balaji KS, Wei C, Liu X, et al. Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Mol Biol Rep.* 2020;47(6):4383-92. doi: [10.1007/s11033-020-05478-4](https://doi.org/10.1007/s11033-020-05478-4)
19. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral SCI.* 2020;12(1):1-5. doi: [10.1038/s41368-020-0074-x](https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x)
20. Zhu Y, Sharma L, Chang D. Pathophysiology and clinical management of coronavirus disease (COVID-19): a mini-review. *Front Immunol [Internet].* 2023[cited 2024 Dec 27];14:1116131. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10461092/pdf/fimmu-14-1116131.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2023.1116131](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1116131)
21. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020;94(7):e00127-20. doi: [10.1128/jvi.00127-20](https://doi.org/10.1128/jvi.00127-20)
22. Öztürk R, Taşova Y, Ayaz A. COVID-19: pathogenesis, genetic polymorphism, clinical features and laboratory findings. *Turk J Med SCI.* 2020;50(SI-1):638-57. doi: [10.3906/sag-2005-287](https://doi.org/10.3906/sag-2005-287)
23. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: A Preliminary Study From 56 COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2249-51. doi: [10.1093/cid/ciaa460](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa460)

24. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
25. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30628-0)
26. Seguin A, GaliCler L, Boutboul D, Lemiale V, Azoulay E. Pulmonary Involvement in Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Chest*. 2016;149(5):1294-301. doi: [10.1016/j.chest.2015.11.004](https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.004)
27. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. *Physiology (Bethesda)*. 2020;35(5):288-301. doi: [10.1152/physiol.00019.2020](https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2020)
28. Puhach O, Meyer B, Eckerle I. SARS-CoV-2 viral load and shedding kinetics. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):147-61. doi: [10.1038/s41579-022-00822-w](https://doi.org/10.1038/s41579-022-00822-w)
29. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020;20(5):453-4. doi: [10.1080/14737159.2020.1757437](https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1757437)
30. Sola AM, David AP, Rosbe KW, Baba A, Ramirez-Avila L, Chan DK. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Children Without Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *JAMA Pediatr*. 2021;175(2):198-201. doi: [10.1001/jamapediatrics.2020.4095](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.4095)
31. Viner RM, Ward JL, Hudson LD, Ashe M, Patel SV, Hargreaves D, et al. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2021;106(8):802-7. doi: [10.1136/archdischild-2020-320972](https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320972)
32. Zimmermann P, Curtis N. 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*. 2021;106(5):429-39. doi: [10.1136/archdischild-2020-320338](https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320338)

33. Hofstätter N, Hofer S, Duschl A, Himly M. Children's Privilege in COVID-19: The Protective Role of the Juvenile Lung Morphometry and Ventilatory Pattern on Airborne SARS-CoV-2 Transmission to Respiratory Epithelial Barriers and Disease Severity. *Biomedicines*. 2021;9(10):1-16. doi: [10.3390/biomedicines9101414](https://doi.org/10.3390/biomedicines9101414)
34. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Halloran ME, Dean NE. Household Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 14];3(12):e2031756. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7737089/> doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.31756](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.31756)
35. Li B, Deng A, Li K, Hu Y, Li Z, Shi Y, et al. Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant. *Nat Commun* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 26];13(1):460. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8786931/pdf/41467_2022_Article_28089.pdf doi: [10.1038/s41467-022-28089-y](https://doi.org/10.1038/s41467-022-28089-y)
36. Akaishi T, Ishii T. Coronavirus disease 2019 transmission and symptoms in young children during the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Delta variant and Omicron variant outbreaks. *J Int Med Res* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 18];50(5):3000605221102079. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9150257/pdf/10.1177_03000605221102079.pdf doi: [10.1177/03000605221102079](https://doi.org/10.1177/03000605221102079)
37. Covid second wave in India: Percentage of young infected in second wave same, but more serious. *The Times of India* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 27]. Available from: <https://timesofindia.indiatimes.com/india/covid-19-percentage-of-young-infected-in-second-wave-same-but-more-serious/articleshow/82153956.cms>
38. Singanayagam A, Hakki S, Dunning J, Madon KJ, Crone MA, Koycheva A, et al. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a

- prospective, longitudinal, cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(2):183-95. doi: [10.1016/s1473-3099\(21\)00648-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00648-4)
39. Posfay-Barbe KM, Andrey DO, Virzi J, Cohen P, Pigny F, Goncalves AR, et al. Prevalence of Immunoglobulin G (IgG) Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Evaluation of a Rapid MEDsan IgG Test in Children Seeking Medical Care. *Clin Infect Dis.* 2021;72(7):192-5. doi: [10.1093/cid/ciaa1702](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1702)
40. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med.* 2021;385(7):585-94. doi: [10.1056/nejmoa2108891](https://doi.org/10.1056/nejmoa2108891)
41. Jung C, Kmiec D, Koepke L, Zech F, Jacob T, Sparrer KMJ, et al. Omicron: What Makes the Latest SARS-CoV-2 Variant of Concern So Concerning? *J Virol* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 14];96(6):e0207721. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8941872/pdf/jvi.02077-21.pdf> doi: [10.1128/jvi.02077-21](https://doi.org/10.1128/jvi.02077-21)
42. Jassat W, Abdool Karim SS, Mudara C, Welch R, Ozougwu L, Groome MJ, et al. Clinical severity of COVID-19 in patients admitted to hospital during the omicron wave in South Africa: a retrospective observational study. *Lancet Glob Health.* 2022;10(7):961-9. doi: [10.1016/s2214-109x\(22\)00114-0](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(22)00114-0)
43. Mansourian M, Ghandi Y, Habibi D, Mehrabi S. COVID-19 infection in children: A systematic review and meta-analysis of clinical features and laboratory findings. *Arch Pediatr.* 2021;28(3):242-8. doi: [10.1016/j.arcped.2020.12.008](https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.12.008)
44. Shen KL, Yang YH, Jiang RM, Wang TY, Zhao DC, Jiang Y, et al. Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement (condensed version of the second edition). *World J Pediatr.* 2020;16(3):232-9. doi: [10.1007/s12519-020-00362-4](https://doi.org/10.1007/s12519-020-00362-4)
45. Cai J, Wang X, Zhao J, Ge Y, Xu J, Tian H, et al. Comparison of Clinical and Epidemiological Characteristics of Asymptomatic and Symptomatic SARS-CoV-2 Infection in Children. *Virol Sin.* 2020;35(6):803-10. doi: [10.1007/s12250-020-00312-4](https://doi.org/10.1007/s12250-020-00312-4)

- 46.Ladhani SN, Amin-Chowdhury Z, Davies HG, Aiano F, Hayden I, Lacy J, et al. COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England. *Arch Dis Child*. 2020;105(12):1180-5. doi: [10.1136/archdischild-2020-320042](https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320042)
- 47.Li GX, Gopchandani K, Brazer N, Tippet A, Choi C, Hsiao HM, et al. Clinical Features and Outcomes of Pediatric and Adult Patients Hospitalized for Coronavirus Disease 2019: A Comparison Across Age Strata. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2024[cited 2024 Dec 28];11(8):ofae443. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11342389/pdf/ofae443.pdf> doi: [10.1093/ofid/ofae443](https://doi.org/10.1093/ofid/ofae443)
- 48.Stoicescu ER, Lovrenski J, Iacob R, Cerbu S, Iacob D, Iacob ER, et al. COVID-19 in Infants and Children under 2 Years-Could Lung Ultrasound Score Be Correlated with Biomarkers and Symptoms? *Biomedicine* [Internet]. 2023[cited 2024 Dec 14];11(10):2620. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10604022/pdf/biomedicines-11-02620.pdf> doi: [10.3390/biomedicines11102620](https://doi.org/10.3390/biomedicines11102620)
- 49.Butt AA, Dargham SR, Tang P, Chemaitelly H, Hasan MR, Coyle PV, et al. COVID-19 disease severity in persons infected with the Omicron variant compared with the Delta variant in Qatar. *J Glob Health* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 23];12:05032. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9253930/pdf/jogh-12-05032.pdf> doi: [10.7189/jogh.12.05032](https://doi.org/10.7189/jogh.12.05032)
- 50.Butt AA, Dargham SR, Loka S, Shaik RM, Chemaitelly H, Tang P, et al. Coronavirus Disease 2019 Disease Severity in Children Infected With the Omicron Variant. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):361-7. doi: [10.1093/cid/ciac275](https://doi.org/10.1093/cid/ciac275)
- 51.Jackson WM, Price JC, Eisler L, Sun LS, Lee JJ. COVID-19 in Pediatric Patients: A Systematic Review. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2022;34(1):141-7. doi: [10.1097/ana.0000000000000803](https://doi.org/10.1097/ana.0000000000000803)
- 52.Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaeufemia FJ, Otheo E, Moraleda C, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children

- in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2021;175(3):316-7. doi: [10.1001/jamapediatrics.2020.1346](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1346)
53. Batu ED, Özen S. Implications of COVID-19 in pediatric rheumatology. *Rheumatol Int.* 2020;40(8):1193-213. doi: [10.1007/s00296-020-04612-6](https://doi.org/10.1007/s00296-020-04612-6)
 54. Bertran M, Amin-Chowdhury Z, Davies HG, Allen H, Clare T, Davison C, et al. COVID-19 deaths in children and young people in England, March 2020 to December 2021: An active prospective national surveillance study. *PLoS Med* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 29];19(11):e1004118. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9642873/pdf/pmed.1004118.pdf> doi: [10.1371/journal.pmed.1004118](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004118)
 55. Marcus N, Frizinsky S, Hagin D, Ovadia A, Hanna S, Farkash M, et al. Minor Clinical Impact of COVID-19 Pandemic on Patients With Primary Immunodeficiency in Israel. *Front Immunol* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 18];11:614086. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7840610/pdf/fimmu-11-614086.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2020.614086](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.614086)
 56. Connelly JA, Chong H, Esbenshade AJ, Frame D, Failing C, Secord E, et al. Impact of COVID-19 on Pediatric Immunocompromised Patients. *Pediatr Clin North Am.* 2021;68(5):1029-54. doi: [10.1016/s2352-4642\(21\)00198-x](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(21)00198-x)
 57. Molteni E, Sudre CH, Canas LS, Bhopal SS, Hughes RC, Antonelli M, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(10):708-18. doi: [10.1016/s2352-4642\(21\)00198-x](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(21)00198-x)
 58. Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, Fowler TA, Falconer CL, Murphy OB, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2469-79. doi: [10.1093/cid/ciaa556](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa556)
 59. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Geneva: WHO; 2020[cited 2024 Dec 26]. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

60. Yu H, Guo Y, Xiang Y, Sun C, Yang T. Data-driven discovery of clinical routes for severity detection of COVID-19 pediatric cases. *IET Cyber-Systems and Robotics*. 2020;2(4):205-6. doi: [10.1049/iet-csr.2020.0037](https://doi.org/10.1049/iet-csr.2020.0037)
61. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-51. doi: [10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003)
62. García-Salido A, Leoz-Gordillo I, Martínez de Azagra-Garde A, Nieto-Moro M, Iglesias-Bouzas MI, García-Teresa MÁ, et al. Children in Critical Care Due to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Experience in a Spanish Hospital. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(8):576-80. doi: [10.1097/pcc.0000000000002475](https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000002475)
63. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *J Pediatr*. 2020;223:14-9. doi: [10.1016/j.jpeds.2020.05.006](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.006)
64. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 14];174(10):e202430. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7270880/> doi: [10.1001/jamapediatrics.2020.2430](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2430)
65. Kainth MK, Goenka PK, Williamson KA, Fishbein JS, Subramony A, Barone S, et al. Early Experience of COVID-19 in a US Children's Hospital. *Pediatrics* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 29];146(4):e2020003186. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7546093/pdf/PEDS_2020003186.pdf doi: [10.1542/peds.2020-003186](https://doi.org/10.1542/peds.2020-003186)
66. Storch-de-Gracia P, Leoz-Gordillo I, Andina D, Flores P, Villalobos E, Escalada-Pellitero S, et al. Clinical spectrum and risk factors for complicated disease course

- in children admitted with SARS-CoV-2 infection. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020;93(5):323-33. doi: [10.1016/j.anpedi.2020.07.025](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.07.025)
67. Pasternack D, Singh RK, Minocha PK, Farkas JS, Ramaswamy P, Better D, et al. Characteristics of Cardiac Abnormalities in Pediatric Patients With Acute COVID-19. *Cureus* [Internet]. 2023[cited 2024 Dec 26];15(3):e36093. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10097430/pdf/cureus-0015-00000036093.pdf> doi: [10.7759/cureus.36093](https://doi.org/10.7759/cureus.36093)
68. Harwood R, Yan H, Talawila Da Camara N, Smith C, Ward J, Tudur-Smith C, et al. Which children and young people are at higher risk of severe disease and death after hospitalisation with SARS-CoV-2 infection in children and young people: A systematic review and individual patient meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 11];44:101287. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8832134/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.eclinm.2022.101287](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101287)
69. Gale C, Sharkey D, Fitzpatrick KE, Mactier H, Morelli A, Nakahara M, et al. Characteristics and outcomes of neonates hospitalised with SARS-CoV-2 infection in the UK by variant: a prospective national cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2024;109(3):279-86. doi: [10.1136/archdischild-2023-326167](https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-326167)
70. Simsek Uzunoglu S, Akca H. Systematic Review: Clinical Symptoms and Laboratory and Radiology Findings in Children with COVID-19. *Niger J Clin Pract*. 2021;24(9):1259-67. doi: [10.4103/njcp.njcp_577_20](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_577_20)
71. Alzahrani MM, Alaraifi AK, Aldosari LH, Hijazi LO, Alsaab FA. Clinical manifestations of COVID-19 versus other upper respiratory tract infections in pediatric patients. *Saudi Med J*. 2023;44(1):74-9. doi: [10.15537/smj.2023.44.1.20220439](https://doi.org/10.15537/smj.2023.44.1.20220439)
72. Wei H, Wei F, Peng X, Liu P, Tang L, Liu Y, et al. Clinical characteristics and risk factors of severe COVID-19 in hospitalized neonates with omicron variant infection: a retrospective study. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2024[cited 2024 Dec 23];50(1):176. Available from:

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11404035/pdf/13052_2024_Article_1751.pdf doi: [10.1186/s13052-024-01751-5](https://doi.org/10.1186/s13052-024-01751-5)

73. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. *J Immunol*. 2013;191(10):4895-901. doi: [10.4049/jimmunol.1302005](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302005)
74. Beisswenger C, Bals R. Functions of antimicrobial peptides in host defense and immunity. *Curr Protein Pept SCI*. 2005;6(3):255-64. doi: [10.2174/1389203054065428](https://doi.org/10.2174/1389203054065428)
75. Chennupati SK, Chiu AG, Tamashiro E, Banks CA, Cohen MB, Bleier BS, et al. Effects of an LL-37-derived antimicrobial peptide in an animal model of biofilm *Pseudomonas sinusitis*. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23(1):46-51. doi: [10.2500/ajra.2009.23.3261](https://doi.org/10.2500/ajra.2009.23.3261)
76. Muniz LR, Knosp C, Yeretssian G. Intestinal antimicrobial peptides during homeostasis, infection, and disease. *Front Immunol* [Internet]. 2012[cited 2024 Dec 16];3:310. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3466489/pdf/fimmu-03-00310.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2012.00310](https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00310)
77. Brogden KA. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat Rev Microbiol*. 2005;3(3):238-50. doi: [10.1038/nrmicro1098](https://doi.org/10.1038/nrmicro1098)
78. Yamaguchi Y, Ouchi Y. Antimicrobial peptide defensin: identification of novel isoforms and the characterization of their physiological roles and their significance in the pathogenesis of diseases. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol SCI*. 2012;88(4):152-66. doi: [0.2183/pjab.88.152](https://doi.org/0.2183/pjab.88.152)
79. Vordenbäumen S, Timm D, Bleck E, Richter J, Fischer-Betz R, Chehab G, et al. Altered serum levels of human neutrophil peptides (HNP) and human beta-defensin 2 (hBD2) in Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Int*. 2011;31(9):1251-4. doi: [10.1007/s00296-010-1702-0](https://doi.org/10.1007/s00296-010-1702-0)
80. Smith KJ, Gwyer Findlay E. Expression of antimicrobial host defence peptides in the central nervous system during health and disease. *Discov Immunol* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 22];1(1):kyac003. Available from:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10917193/pdf/kyac003.pdf> doi:
[10.1093/discim/kyac003](https://doi.org/10.1093/discim/kyac003)

81. Xu J, Li F, Li C, Guo X, Landersdorfer C, Shen HH, et al. iAMPcN: a deep-learning approach for identifying antimicrobial peptides and their functional activities. *Brief Bioinform* [Internet]. 2023[cited 2024 Dec 14];24(4):bbad240. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10359087/pdf/bbad240.pdf> doi: [10.1093/bib/bbad240](https://doi.org/10.1093/bib/bbad240)
82. Zhu Y, Hao W, Wang X, Ouyang J, Deng X, Yu H, et al. Antimicrobial peptides, conventional antibiotics, and their synergistic utility for the treatment of drug-resistant infections. *Med Res Rev*. 2022;42(4):1377-422. doi: [10.1002/med.21879](https://doi.org/10.1002/med.21879)
83. Schneider T, Kruse T, Wimmer R, Wiedemann I, Sass V, Pag U, et al. Plectasin, a fungal defensin, targets the bacterial cell wall precursor lipid II. *Science*. 2010;328(5982):1168-72. doi: [10.1126/science.1185723](https://doi.org/10.1126/science.1185723)
84. Arnett E, Seveau S. The multifaceted activities of mammalian defensins. *Curr Pharm Des*. 2011;17(38):4254-69. doi: [10.2174/138161211798999348](https://doi.org/10.2174/138161211798999348)
85. Nguyen LT, Haney EF, Vogel HJ. The expanding scope of antimicrobial peptide structures and their modes of action. *Trends Biotechnol*. 2011;29(9):464-72. doi: [10.1016/j.tibtech.2011.05.001](https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2011.05.001)
86. Ebenhan T, Gheysens O, Kruger HG, Zeevaart JR, Sathekge MM. Antimicrobial peptides: their role as infection-selective tracers for molecular imaging. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014[cited 2024 Dec 23];2014:867381. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4163393/pdf/BMRI2014-867381.pdf> doi: [10.1155/2014/867381](https://doi.org/10.1155/2014/867381)
87. Mahlapuu M, Håkansson J, Ringstad L, Björn C. Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2016[cited 2025 Jan 05];6:194. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2016.00194/full> doi: [10.3389/fcimb.2016.00194](https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00194)

88. Wilmes M, Sahl HG. Defensin-based anti-infective strategies. *Int J Med Microbiol*. 2014;304(1):93-9. doi: [10.1016/j.ijmm.2013.08.007](https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.08.007)
89. Routsias JG, Marinou D, Mavrouli M, Tsakris A, Pitiriga V. Serum β -Defensin 2, A Novel Biomarker for the Diagnosis of Acute Infections. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2023[cited 2024 Dec 21];13(11):1885. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10252252/pdf/diagnostics-13-01885.pdf> doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111885>
90. Chen Y, Li C. Prognostic and stratified value of adrenomedullin in community acquired pneumonia patients in emergency department. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2014;26(2):115-9. doi: [10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.02.012](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.02.012)
91. Ramazi S, Mohammadi N, Allahverdi A, Khalili E, Abdolmaleki P. A review on antimicrobial peptides databases and the computational tools. *Database (Oxford)* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 11];2022:baac011. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9216472/pdf/baac011.pdf> doi: <https://doi.org/10.1093/database/baac011>
92. Liu S, He LR, Wang W, Wang GH, He ZY. Prognostic value of plasma human β -defensin 2 level on short-term clinical outcomes in patients with community-acquired pneumonia: a preliminary study. *Respir Care*. 2013;58(4):655-61. doi: [10.4187/respcare.01827](https://doi.org/10.4187/respcare.01827)
93. Bahar AA, Ren D. Antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013;6(12):1543-75. doi: [10.3390/ph6121543](https://doi.org/10.3390/ph6121543)
94. Yasin B, Wang W, Pang M, Cheshenko N, Hong T, Waring AJ, et al. Theta defensins protect cells from infection by herpes simplex virus by inhibiting viral adhesion and entry. *J Virol*. 2004;78:5147-56. doi: [10.1128/JVI.78.10.5147-5156.2004](https://doi.org/10.1128/JVI.78.10.5147-5156.2004)
95. Bin Hafeez A, Jiang X, Bergen PJ, Zhu Y. Antimicrobial Peptides: An Update on Classifications and Databases. *Int J Mol SCI* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 18];22(21):11691. Available from:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8583803/pdf/ijms-22-11691.pdf> doi: [10.3390/ijms222111691](https://doi.org/10.3390/ijms222111691)

96. Sinha S, Cheshenko N, Lehrer RI, Herold BC. Np-1, a rabbit alpha-defensin, prevents the entry and intercellular spread of herpes simplex virus type 2. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003;47:494-500. doi: [10.1128/AAC.47.2.494-500.2003](https://doi.org/10.1128/AAC.47.2.494-500.2003)
97. Sender V, Hentrich K, Henriques-Normark B. Virus-Induced Changes of the Respiratory Tract Environment Promote Secondary Infections With *Streptococcus pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 18];11:643326. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8019817/pdf/fcimb-11-643326.pdf> doi: [10.3389/fcimb.2021.643326](https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.643326)
98. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84. doi: [10.1016/j.biocel.2006.07.001](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001)
99. Bargnoux AS, Morena M, Badiou S, Dupuy AM, Canaud B, Cristol JP. Carbonyl stress and oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Ann Biol Clin (Paris).* 2009;67(2):153-8. doi: [10.1684/abc.2009.0295](https://doi.org/10.1684/abc.2009.0295)
100. Andrassy M, Igwe J, Autschbach F, Volz C, Remppis A, Neurath MF, Schleicher E, et al. Posttranslationally modified proteins as mediators of sustained intestinal inflammation. *Am J Pathol.* 2006;169(4):1223-37. doi: [10.2353/ajpath.2006.050713](https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.050713)
101. Djordjević VB, Zvezdanović L, Cosić V. Oxidative stress in human diseases. *Srp Arh Celok Lek.* 2008;136(2):158-65. doi: [10.2298/sarh08s2158d](https://doi.org/10.2298/sarh08s2158d)
102. Bhatti FUR, Kim SJ, Yi AK, Hasty KA, Cho H. Cytoprotective role of vitamin E in porCIne adipose-tissue-derived mesenchymal stem cells against hydrogen-peroxide-induced oxidative stress. *Cell Tissue Res.* 2018;374(1):111-20. doi: [10.1007/s00441-018-2857-3](https://doi.org/10.1007/s00441-018-2857-3)
103. Yang M. Redox stress in COVID-19: Implications for hematologic disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 23];35(3):101373.

Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9374492/pdf/main.pdf>
doi: [10.1016/j.beha.2022.101373](https://doi.org/10.1016/j.beha.2022.101373)

104. Suhail S, Zajac J, Fossum C, Lowater H, McCracken C, Severson N, et al. Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. *Protein J.* 2020;39(6):644-56. doi: [10.1007/s10930-020-09935-8](https://doi.org/10.1007/s10930-020-09935-8)
105. Bartolini D, Stabile AM, Bastianelli S, Giustarini D, Pierucci S, Busti C, et al. SARS-CoV2 infection impairs the metabolism and redox function of cellular glutathione. *Redox Biol* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 23];45:102041. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8190457/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.redox.2021.102041](https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102041)
106. Chen KK, Minakuchi M, Wuputra K, Ku CC, Pan JB, Kuo KK, et al. Redox control in the pathophysiology of influenza virus infection. *BMC Microbiol* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 09];20(1):214. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7370268/pdf/12866_2020_Article_1890.pdf doi: [10.1186/s12866-020-01890-9](https://doi.org/10.1186/s12866-020-01890-9)
107. Toke O. Antimicrobial peptides: new candidates in the fight against bacterial infections. *Biopolymers.* 2005;80(6):717-35. doi: [10.1002/bip.20286](https://doi.org/10.1002/bip.20286)
108. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, et. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol.* 2021;93(2):1057-69. doi: [10.1002/jmv.26398](https://doi.org/10.1002/jmv.26398)
109. Wolf J, Abzug MJ, Anosike BI, Vora SB, Waghmare A, Sue PK, et al. Updated Guidance on Use and Prioritization of Monoclonal Antibody Therapy for Treatment of COVID-19 in Adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2022;11(5):177-85. doi: [10.1093/jpids/piab124](https://doi.org/10.1093/jpids/piab124)
110. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, et al. Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(1):34-48. doi: [10.1093/jpids/piaa115](https://doi.org/10.1093/jpids/piaa115)

111. Phan T, Ribeiro RM, Edelstein GE, Boucau J, Uddin R, Marino C, et al. Modeling suggests SARS-CoV-2 rebound after nirmatrelvir-ritonavir treatment is driven by target cell preservation coupled with incomplete viral clearance. *J Virol* [Internet]. 2025[cited 2025 Jan 05];20(20):e01623-24. Available from: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/jvi.01623-24> doi: [10.1128/jvi.01623-24](https://doi.org/10.1128/jvi.01623-24)
112. Yang Z, Xu Y, Zheng R, Ye L, Lv G, Cao Z, et al. COVID-19 Rebound After VV116 vs Nirmatrelvir-Ritonavir Treatment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2024[cited 2024 Dec 30];7(3):e241765. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2816033> doi: [10.1001/jamanetworkopen.2024.1765](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.1765)
113. Reis S, Metzendorf MI, Kuehn R, Popp M, Gagyor I, Kranke P, et al. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2023[cited 2024 Nov 21];11(11):CD015395. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10688265/pdf/CD015395.pdf> doi: [10.1002/14651858.CD015395.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD015395.pub3)
114. Taylor A, Best EJ, Walls T, Webb R, Bhally H, Bryce A, et al. COVID-19-related hospitalizations among Aotearoa, New Zealand children during the Omicron era of SARS-CoV-2. *IJID Reg* [Internet]. 2024[cited 2024 Dec 19];12:100408. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11344009/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.ijregi.2024.100408](https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2024.100408)
115. Willis ZI, Oliveira CR, Abzug MJ, Anosike BI, Ardura MI, Bio LL, et al. Guidance for prevention and management of COVID-19 in children and adolescents: A consensus statement from the Pediatric Infectious Diseases Society Pediatric COVID-19 Therapies Taskforce. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2024;13(3):159-85. doi: [10.1093/jpids/piad116](https://doi.org/10.1093/jpids/piad116)
116. Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers. Emergency Use Authorization (EUA) of Covid-19 convalescent plasma for treatment of hospitalized patients with Covid-19 [Internet]. Food and Drug

- Administration; 2021[cited 2024 Dec 13]. 6 p. Available from: <https://www.fda.gov/media/141478/download>
117. ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(5):622-35. doi: [10.1016/S1473-3099\(21\)00751-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00751-9)
 118. RECOVERY Collaborative Group. Higher dose corticosteroids in patients admitted to hospital with COVID-19 who are hypoxic but not requiring ventilatory support (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2023;401(10387):1499-507. doi: [10.1016/S0140-6736\(23\)00510-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00510-X)
 119. Cao Y, Han Y, Wu J, Sun J, Dai Y, Qiao G, et al. During the Omicron Pandemic Wave, the Severe Systemic Inflammatory Status of COVID-19 Indicated a Higher Risk of In-Hospital Mortality and Mediated the Clinical Efficacy of Corticosteroids. *Infect Drug Resist.* 2023;16:7377-87. doi: [10.2147/IDR.S432679](https://doi.org/10.2147/IDR.S432679)
 120. Wang M, Zhu Q, Fu J, Liu L, Xiao M, Du Y. Differences of inflammatory and non-inflammatory indicators in Coronavirus disease-19 (COVID-19) with different severity. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 28];85:104511. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7448737/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.meegid.2020.104511](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104511)
 121. Wu Z, Cao Y, Liu Z, Geng N, Pan W, Zhu Y, et al. Study on the predictive value of laboratory inflammatory markers and blood count-derived inflammatory markers for disease severity and prognosis in COVID-19 patients: a study conducted at a university-affiliated infectious disease hospital. *Ann Med* [Internet]. 2024[cited 2024 Dec 20];56(1):2415401. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11504162/pdf/IANN_56_2415401.pdf doi: [10.1080/07853890.2024.2415401](https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2415401)
 122. Pirracchio R, Venkatesh B, Legrand M. Low-Dose Corticosteroids for Critically Ill Adults With Severe Pulmonary Infections: A Review. *JAMA.* 2024;332(4):318-28. doi: [10.1001/jama.2024.6096](https://doi.org/10.1001/jama.2024.6096)

123. Odhiambo JO, Shah J, Kunyiha N, Makasa C, Riunga F. Outcomes of different steroid dosing regimens in critical Covid-19 pneumonia at a Kenyan hospital: A retrospective cohort study. PLoS One [Internet]. 2024[cited 2024 Dec 17];19(8):e0307265. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11335146/pdf/pone.0307265.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0307265](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0307265)
124. Cilloniz C, Guzzardella A, Calabretta D, Gabarrus A, Marcos MA, Torres A. Outcomes of corticosteroid therapy in patients with viral community-acquired pneumonia. *Pneumonia (Nathan)*. 2024;16(1):21. doi: [10.1186/s41479-024-00146-8](https://doi.org/10.1186/s41479-024-00146-8)
125. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet*. 2022;399(10339):1941-53. doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)00519-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00519-0)
126. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. DisCoVeRy Study Group. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(2):209-21. doi: [10.1016/S1473-3099\(21\)00485-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00485-0)
127. Amstutz A, Speich B, Mentré F, Rueegg CS, Belhadi D, Assoumou L, et al. Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2023;11(5):453-64. doi: [10.1016/S2213-2600\(22\)00528-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00528-8)
128. Patrick-Brown TDJH, Barratt-Due A, Trøseid M, Dyrhol-Riise AM, Nezvalova-Henriksen K, Kåsine T, et al. The effects of remdesivir on long-term symptoms in patients hospitalised for COVID-19: a pre-specified exploratory analysis. *Commun Med (Lond)* [Internet]. 2024[cited 2024 Dec 24];4(1):231. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11557865/pdf/43856_2024_Article_650.pdf doi: [10.1038/s43856-024-00650-4](https://doi.org/10.1038/s43856-024-00650-4)

129. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2024;78(7):250-349. doi: [10.1093/cid/ciac724](https://doi.org/10.1093/cid/ciac724)
130. Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19 «Жива» клінічна настанова. Вибрані положення. Ліки України. 2021;6:6-9.
131. Denic S, Showqi S, Klein C, Takala M, Nagelkerke N, Agarwal MM. Prevalence, phenotype and inheritance of benign neutropenia in Arabs. *BMC Blood Disord* [Internet]. 2009[cited 2024 Dec 17];9:3. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2669077/pdf/1471-2326-9-3.pdf> doi: [10.1186/1471-2326-9-3](https://doi.org/10.1186/1471-2326-9-3)
132. Katsaras G, Koutsi S, Psaroulaki E, Gouni D, Tsitsani P. Neutropenia in Childhood - A Narrative Review and Practical Diagnostic Approach. *Hematology Reports*. 2024; 16(2):375-89. doi: [10.3390/hematolrep16020038](https://doi.org/10.3390/hematolrep16020038)
133. Walkovich K, Boxer LA. How to approach neutropenia in childhood. *Pediatr Rev*. 2013;34(4):173-84. doi: [10.1542/pir.34-4-173](https://doi.org/10.1542/pir.34-4-173)
134. Нікольський ІС. Імунопатогенез та імунотерапія COVID-19. Український ревматологічний журнал. 2022;3-4:9-15. doi: [10.32471/rheumatology.2707-6970.89.17366](https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.89.17366)
135. Слесаренко СВ, Гузенко БВ, Соєць ЛО. Прокальцитонін як біомаркер діагностики бактеріального сепсису в обпечених хворих. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2011;4:43-7. doi: [10.25284/2519-2078.4\(57\).2011.108623](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(57).2011.108623)
136. Kim SJ, Hwang SO, Kim YW, Lee JH, Cha KC. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis/septic shock in the emergency department; a study based on Sepsis-3 definition. *Am J Emerg Med*. 2019;37(2):272-6. doi: [10.1016/j.ajem.2018.05.047](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.05.047)
137. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 29];56(2):106051. Available from:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7286278/pdf/main.pdf>.

doi:

[10.1016/j.ijantimicag.2020.106051](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106051)

138. Yu HH, Qin C, Chen M, Wang W, Tian DS. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res.* 2020;195:219-25. doi: [10.1016/j.thromres.2020.07.047](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.047)
139. Мецишен ІФ. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові. *Буковинський медичний вісник.* 1998;2(1):156-8.
140. Магальяс ВМ, Міхєєв АО, Роговий ЮЄ, Щербініна АВ, Турчинець ТГ, Чіпко ТМ. Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. Чернівці: БДМА; 2001. 42 с.
141. Aryal B, Tillotson J, Ok K, Stoltzfus AT, Michel SLJ, Rao VA. Metal-induced oxidative stress and human plasma protein oxidation after SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep [Internet].* 2023[cited 2024 Dec 22];13(1):2441. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9916496/pdf/41598_2023_Article_29119.pdf doi: [10.1038/s41598-023-29119-5](https://doi.org/10.1038/s41598-023-29119-5)
142. Foshati S, Mirjalili F, Rezazadegan M, Fakoorziba F, Amani R. Antioxidants and clinical outcomes of patients with coronavirus disease 2019: A systematic review of observational and interventional studies. *Food Sci Nutr.* 2022;10(12):4112–25. doi: [10.1002/fsn3.3034](https://doi.org/10.1002/fsn3.3034)
143. Власова ОВ. Клініко-патогенетичне значення екологічних чинників для формування перебігу і наслідків неонатального сепсису: удосконалення діагностики та лікувально-профілактичних заходів [автореферат]. Чернівці; 2021. 44 с.
144. Chiwandire N, Jassat W, Groome M, Kufa T, Walaza S, Wolter N, et al. Changing Epidemiology of COVID-19 in Children and Adolescents Over Four Successive Epidemic Waves in South Africa, 2020-2022. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2023;12(3):128-34. doi: [10.1093/jpids/piad002](https://doi.org/10.1093/jpids/piad002)
145. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome

- Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 25];34(3):e00228-20. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8142517/pdf/CMR.00228-20.pdf> doi: 10.1128/CMR.00228-20
146. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження протоколу "Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19). Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.04.2020 № 762 (Із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я від 17.05. 2023 № 913) [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2020[цитовано Гру 21]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0913282-23#Text>
 147. Стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)», затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 березня 2020 року № 722 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 17 вересня 2020 року № 2122), зі змінами - <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0722282-20#n65>
 148. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02 серпня 2023 року № 1396 Про затвердження Змін до Стандартів медичної допомоги "Коронавірусна хвороба (COVID-19)" - <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1396282-23#Text>
 149. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та гострих респіраторних інфекціях. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16.07.2014 № 499 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2014[цитовано Гру 21]. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2019/11/2014_499ykpmd_gri.pdf
 150. Міністерство охорони здоров'я України. Стандарти медичної допомоги «Позалікарняні пневмонії у дітей». Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02 серпня 2022 року № 1380. Київ: МОЗ України; 2022. 26 с.

151. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Гарас МН, Горбатюк ІБ, Іванова ЛА, Романчук ЛІ, та ін. Доцільність противірусної терапії при застуді у дітей в епоху пандемії COVID-19. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(1):44-52. doi: [10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.7](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.7)
152. Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y, Koziol-White C, Ostrom R, Tliba O. Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40(1):38-49. doi: [10.1016/j.tips.2018.11.002](https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.11.002)
153. Maldonado E, Tao D, Mackey K. Antithrombotic Therapies in COVID-19 Disease: a Systematic Review. *J Gen Intern Med.* 2020;35(9):2698-706. doi: [10.1007/s11606-020-05906-y](https://doi.org/10.1007/s11606-020-05906-y)
154. Huang Y, Liu F, Lai J, Jiang S, Tan X, Chen L, et al. The adjuvant treatment role of ω -3 fatty acids by regulating gut microbiota positively in the acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2024[cited 2024 Dec 17];35(1):2299107. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/09546634.2023.2299107?needAccess=true> doi: [10.1080/09546634.2023.2299107](https://doi.org/10.1080/09546634.2023.2299107)
155. Sharif N, Opu RR, Khan A, Alzahrani KJ, Banjer HJ, Alzahrani FM, et al. Impact of Zinc, Vitamins C and D on Disease Prognosis among Patients with COVID-19 in Bangladesh: A Cross-Sectional Study. *Nutrients* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 26];14(23):5029. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9737649/pdf/nutrients-14-05029.pdf> doi: [10.3390/nu14235029](https://doi.org/10.3390/nu14235029)
156. Wurm J, Ritz N, Zimmermann P. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: Evolving epidemiology, immunology, symptoms, diagnostics, treatment, post-COVID-19 conditions, prevention strategies, and future directions. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2024[cited 2024 Dec 23]:S0091-6749(24)01216-8. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091-6749\(24\)01216-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091-6749(24)01216-8) doi: [10.1016/j.jaci.2024.11.012](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.11.012)

157. Wang Ch, Horby WP, Hayden GF, Gao FG. A novel coronavirus outbreak of global health concern, *The Lancet*. 2020;395(10223):470-3. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
158. Fernández-Rojas MA, Luna-Ruiz Esparza MA, Campos-Romero A, Calva-Espinosa DY, Moreno-Camacho JL, Langle-Martínez AP, et al. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: Symptomatic profiles and presymptomatic people. *Int J Infect Dis*. 2021;104:572-9. doi: [10.1016/j.ijid.2020.12.086](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.086)
159. Kufa T, Jassat W, Cohen C, Tempia S, Masha M, Wolter N, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2 infection and SARS-CoV-2 positive hospital admissions among children in South Africa. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022;16(1):34-47. doi: [10.1111/irv.12916](https://doi.org/10.1111/irv.12916)
160. Saienko OS, Chemych MD. Clinical and epidemiological features of the course of coronavirus infection depending on the period of illness. *Інфекційні хвороби*. 2024;3:28-34. doi: [10.11603/1681-2727.2024.3.14874](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.3.14874)
161. Martins MM, Prata-Barbosa A, da Cunha AJLA. Update on SARS-CoV-2 infection in children. *Paediatr Int Child Health*. 2021;41(1):56-64. doi: [10.1080/20469047.2021.1888026](https://doi.org/10.1080/20469047.2021.1888026)
162. Hassoun A, Prasad N, Pugh S, Merced I, Abularrage J, Sharma M. Parental Coronavirus Disease 2019 Testing of Hospitalized Children: Rethinking Infection Control in a Pandemic. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(5):564-5. doi: [10.1093/jpids/piaa103](https://doi.org/10.1093/jpids/piaa103)
163. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Incidence Rates and Clinical Outcomes of SARS-CoV-2 Infection With the Omicron and Delta Variants in Children Younger Than 5 Years in the US. *JAMA Pediatr*. 2022;176(8):811-3. doi: [10.1001/jamapediatrics.2022.0945](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.0945)
164. Hernández-Sampelayo T, Gómez-Pavón J, González Del Castillo J, Martín-Delgado MC, Martín Sánchez FJ, Martínez-Sellés M, et al. COVID in Pediatric Age: an opinion paper. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35(4):333-43. doi: [10.37201/req/012.2022](https://doi.org/10.37201/req/012.2022)

165. Marks KJ, Whitaker M, Agathis NT, Anglin O, Milucky J, Patel K, et al. Hospitalization of Infants and Children Aged 0-4 Years with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 2020-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(11):429-36. doi: [10.15585/mmwr.mm7111e2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7111e2)
166. Задорожна ВІ, Шагінян ВР, Сергєєва ТА, Винник НІ. Розвиток епідемічного процесу COVID-19 в Україні. *Превентивна медицина. Теорія і практика.* 2023;1(1):16-23.
167. Пікуль КВ, Ільченко ВІ, Сизова ЛМ. Коронавірусна інфекція SARS-CoV-2 у дітей. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.* 2021;21(1):198-202. doi: [10.31718/2077-1096.21.1.198](https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.1.198)
168. Колоскова ОК, Крамарьов СО, Білоус ТМ, Іванова ЛА, Камінська ТМ, Незгода ІІ, та ін. Особливості перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей України. *Актуальна інфектологія.* 2021;9(2):10-8. doi: [10.22141/2312-413X.9.2.2021.236219](https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.2.2021.236219)
169. Bankers L, O'Brien SC, Tapay DM, Ho E, Armistead I, Burakoff A, et al. SARS-CoV-2 Disease Severity and Cycle Threshold Values in Children Infected during Pre-Delta, Delta, and Omicron Periods, Colorado, USA, 2021-2022. *Emerg Infect Dis.* 2024;30(6):1182-92. doi: [10.3201/eid3006.231427](https://doi.org/10.3201/eid3006.231427)
170. Yang Y, Guo L, Yuan J, Xu Z, Gu Y, Zhang J, MM, et al. Viral and antibody dynamics of acute infection with SARS-CoV-2 omicron variant (B.1.1.529): a prospective cohort study from Shenzhen, China. *The Lancet Microbe.* 2023;4(8):632-41. doi: [10.1016/S2666-5247\(23\)00139-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00139-8)
171. Tiecco G, Storti S, Degli Antoni M, Focà E, Castelli F, Quiros-Roldan E. Omicron Genetic and Clinical Peculiarities That May Overturn SARS-CoV-2 Pandemic: A Literature Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 20];23(4):1987. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8876558/pdf/ijms-23-01987.pdf> doi: [10.3390/ijms23041987](https://doi.org/10.3390/ijms23041987)

172. Stower H. Clinical and epidemiological characteristics of children with COVID-19. *Nat Med.* 2022;26(4):465. doi: [10.1038/s41591-020-0846-z](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0846-z)
173. Bhuiyan MU, Stiboy E, Hassan MZ, et al. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2021;39(4):667-77. doi: [10.1016/j.vaccine.2020.11.078](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.078)
174. Романчук ЛІ. Епідеміологічні особливості у віковому аспекті перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей Чернівецької області. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 289.
175. Романчук ЛІ. Епідеміологічні особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей Чернівецької області. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю ІППІ-2023: інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії; 2023 Кві 19-20; Київ. Київ; 2023, с. 58-9.
176. Torjesen I. Covid-19: Omicron variant is linked to steep rise in hospital admissions of very young children. *BMJ* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 29];376:o110. Available from: <https://www.bmj.com/content/376/bmj.o110.long> doi: [10.1136/bmj.o110](https://doi.org/10.1136/bmj.o110)
177. Zhu Y, Xia Y, Pickering J, Bowen AC, Short KR. The role of children in transmission of SARS-CoV-2 variants of concern within households: an updated systematic review and meta-analysis, as at 30 June 2022. *Euro Surveill* [Internet]. 2023[cited 2024 Dec 23];28(18):2200624. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10161681/pdf/eurosurv-28-18-3.pdf> doi: [10.2807/1560-7917.ES.2023.28.18.2200624](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.18.2200624)
178. Іванова ЛА, Гарас МН, Романчук ЛІ, Гук ЛІ. Клінічні та епідеміологічні особливості інфекції COVID-19 у немовлят. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(1):39-43. doi: [10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.6](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.6)

179. Chu VT, Yousaf AR, Chang K, Schwartz NG, McDaniel CJ, Lee SH, et al. Household Transmission of SARS-CoV-2 from Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385(10):954-6. doi: [10.1056/NEJMc2031915](https://doi.org/10.1056/NEJMc2031915)
180. Guo CX, He L, Yin JY, Meng XG, Tan W, Yang GP, et al. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19. *BMC Med* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 20];18(1):250. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7408975/pdf/12916_2020_Article_1719.pdf doi: [10.1186/s12916-020-01719-2](https://doi.org/10.1186/s12916-020-01719-2)
181. Sah P, Fitzpatrick MC, Zimmer CF, Abdollahi E, Juden-Kelly L, Moghadas SM, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 21];118(34):e2109229118. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8403749/pdf/pnas.202109229.pdf> doi: [10.1073/pnas.2109229118](https://doi.org/10.1073/pnas.2109229118)
182. Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, Beatrice G, Saccomani MD, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatr Res*. 2021;89(4):733-7. doi: [10.1038/s41390-020-1015-2](https://doi.org/10.1038/s41390-020-1015-2)
183. Gerashchenko GV, Hryshchenko NV, Melnichuk NS, Marchyshak TV, Chernushyn SY, Demchyshina IV, et al. Genetic characteristics of SARS-CoV-2 virus variants observed upon three waves of the COVID-19 pandemic in Ukraine between February 2021-January 2022. *Heliyon* [Internet]. 2024[cited 2024 Dec 16];10(4):e25618. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10877268/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.heliyon.2024.e25618](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25618)
184. Pokorska-Śpiewak M, Pawłowska M, Ciechanowski P, Peregrym M, Dobrzeńska A, Sobolewska-Pilarczyk M, et al. Differences in Clinical Presentation of COVID-19 in Children Hospitalized During Domination of Early (BA.1, BA.2) and Late (BA.5, BA.2.75, BQ.1 and XBB.1.5) SARS-CoV-2 Omicron Subvariants. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43(2):149-54. doi: [10.1097/inf.00000000000004167](https://doi.org/10.1097/inf.00000000000004167)

185. Martínez-García JJ, Luna-Méndez JE, Alarid-Coronel D, Lares-Payan A, Picasso-López DE, León-Sicairos NM, et al. Clinical and epidemiological characteristics of COVID-19 in children: experience in two hospitals. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2021;78(6):506-14. doi: [10.24875/bmhim.20000250](https://doi.org/10.24875/bmhim.20000250)
186. Shah K, Upadhyaya M, Kandre Y, Pandya A, Saraf V, Saxena D, et al. Epidemiological, clinical and biomarker profile of pediatric patients infected with COVID-19. *QJM.* 2021;114(7):476-95. doi: [10.1093/qjmed/hcab206](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab206)
187. Seriakova I, Yevtushenko V, Kramarov S, Palatna L, Shpak I, Kaminska T. Clinical course of COVID-19 in hospitalized children of Ukraine in different pandemic periods. *Eur Clin Respir J* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 27];9(1):2139890. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9621244/pdf/ZECR_9_2139890.pdf doi: [10.1080/20018525.2022.2139890](https://doi.org/10.1080/20018525.2022.2139890)
188. Zhu Y, Almeida FJ, Baillie JK, Bowen AC, Britton PN, Brizuela ME, et al. International Pediatric COVID-19 Severity Over the Course of the Pandemic. *JAMA Pediatr.* 2023;177(10):1073-84. doi: [10.1001/jamapediatrics.2023.3117](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2023.3117)
189. Salako A, Odubela O, Musari-Martins T, Ezemelue P, Gbaja-Biamila T, Opaneye B, et al. Prevalence and Presentation of Paediatric Coronavirus Disease 2019 in Lagos, Nigeria. *Int J Pediatr* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 27];2021:2185161. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2021/2185161> doi: [10.1155/2021/2185161](https://doi.org/10.1155/2021/2185161)
190. Romanchuk L, Koloskova O, Bilous T, Korotun O. Features of clinical manifestation and treatment of inpatient COVID-19 cases in children. *Pediatr Med Rodz.* 2021;17(4):333-8. doi: [10.15557/PiMR.2021.0053](https://doi.org/10.15557/PiMR.2021.0053)
191. Колоскова ОК, Романчук ЛІ. Особливості клінічного перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей Чернівецької області. В: Матеріали ІІ міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині; 2021 Жов 15-16; Чернівці. Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2021, с. 45-6.

192. Shane AL, Sato AI, Kao C, Adler-Shohet FC, Vora SB, Auletta JJ, et al. A Pediatric Infectious Diseases Perspective of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(5):596-608. doi: [10.1093/jpids/piaa099](https://doi.org/10.1093/jpids/piaa099)
193. Blanchard-Rohner G, Didierlaurent A, Tilmanne A, Smeesters P, Marchant A. Pediatric COVID-19: Immunopathogenesis, Transmission and Prevention. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 14];9(9):1002. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8473426/pdf/vaccines-09-01002.pdf> doi: [10.3390/vaccines9091002](https://doi.org/10.3390/vaccines9091002)
194. Bhuiyan MU, Stiboy E, Hassan MZ, Chan M, Islam MS, Haider N, et al. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2021;39(4):667-77. doi: [10.1016/j.vaccine.2020.11.078](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.078)
195. Zhang L, Peres TG, Silva MVF, Camargos P. What we know so far about Coronavirus Disease 2019 in children: A meta-analysis of 551 laboratory-confirmed cases. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(8):2115-27. doi: [10.1002/ppul.24869](https://doi.org/10.1002/ppul.24869)
196. Jamalidoust M, Jalil M, Ashkan Z, Sharifi M, Hemmati R, Dashti AS, et al. COVID 19 infection clinical features in pediatric patients in Southwestern Iran: a cross-sectional, multi-center study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2023[cited 2024 Dec 28];23(1):828. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10675973/pdf/12879_2023_Article_8720.pdf doi: [10.1186/s12879-023-08720-z](https://doi.org/10.1186/s12879-023-08720-z)
197. Романчук ЛІ, Колоскова ОК, Білоус ТМ, Ткачук РВ. Коронавірусна хвороба COVID-19: нові можливості діагностики. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):58-62. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.11](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.11)
198. Романчук ЛІ. Діагностичні можливості ПЛР легеневого експірату у виявленні коронавірусу SARS-CoV2 у госпіталізованих дітей. В: Матеріали

- VII наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2022 Лют 24; Харків. Харків; 2022, с. 29-31.
199. Siegel DA, Reses HE, Cool AJ, Shapiro CN, Hsu J, Boehmer TK, et al. Trends in COVID-19 Cases, Emergency Department Visits, and Hospital Admissions Among Children and Adolescents Aged 0-17 Years - United States, August 2020-August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(36):1249-54. doi: [10.15585/mmwr.mm7036e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7036e1)
 200. Tagarro A, Cjobos-Carrascosa E, Villaverde S, Sanz-Santaeufemia FJ, Grasa C, Soriano-Arandes A, et al. EPICO-AEP Working Group. Clinical spectrum of COVID-19 and risk factors associated with severity in Spanish children. *Eur J Pediatr.* 2022;181(3):1105-15. doi: [10.1007/s00431-021-04306-6](https://doi.org/10.1007/s00431-021-04306-6)
 201. Yao X, Xu H, Du Q, Lu X, Wang Q. A novel method for detecting SARS-CoV-2 IgM and IgG based on the gold immune chromatography assay. *Sci Rep* [Internet]. 2025[cited 2025 Jan 08];15(1):4995. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11811196/pdf/41598_2025_Article_89012.pdf doi: [10.1038/s41598-025-89012-1](https://doi.org/10.1038/s41598-025-89012-1)
 202. De Arcos-Jiménez JC, Quintero-Salgado E, Martínez-Ayala P, et al. Population-Level SARS-CoV-2 RT-PCR Cycle Threshold Values and Their Relationships with COVID-19 Transmission and Outcome Metrics: A Time Series Analysis Across Pandemic Years. *Viruses* [Internet]. 2025[cited 2025 Jan 09];17(1):103. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11768943/pdf/viruses-17-00103.pdf> doi: [10.3390/v17010103](https://doi.org/10.3390/v17010103)
 203. Teslitskyi OK, Koloskova OK, Tarnavska SI, Romanchuk LI. Features of blood gas composition and acid-base balance in children with acute respiratory failure caused by the new coronavirus SARS-CoV-2. *Світ медицини та біології.* 2024;2:161-6. doi: [10.26724/2079-8334-2024-2-88-161-166](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2024-2-88-161-166)
 204. Ferrari D, Milic J, Tonelli R, Ghinelli F, Meschiari M, Volpi S, et al. Machine learning in predicting respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia- Challenges, strengths, and opportunities in a global health emergency. *PLoS One*

- [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 20];15(11):e0239172. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7660476/pdf/pone.0239172.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0239172](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239172)
205. Georgieva E, Ananiev J, Yovchev Y, et al. COVID-19 Complications: Oxidative Stress, Inflammation, and Mitochondrial and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14876. Published 2023 Oct 4. doi:10.3390/ijms241914876
 206. Wieczfinska J, Kleniewska P, Pawliczak R. Oxidative Stress-Related Mechanisms in SARS-CoV-2 Infections. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:5589089. Published 2022 Mar 8. doi:10.1155/2022/5589089
 207. Alam MS, Czajkowsky DM. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress: Pathophysiological insight into thrombosis and therapeutic opportunities. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022;63:44-57. doi:10.1016/j.cytogfr.2021.11.001
 208. Widders A, Broom A, Broom J. SARS-CoV-2: The viral shedding vs infectivity dilemma. *Infect Dis Health.* 2020;25(3):210-5. doi: [10.1016/j.idh.2020.05.002](https://doi.org/10.1016/j.idh.2020.05.002)
 209. Kosmeri C, Koumpis E, Tsabouri S, Siomou E, Makis A. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatr Blood Cancer.* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 09];67(12):e28745. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7646039/pdf/PBC-67-e28745.pdf> doi: [10.1002/pbc.28745](https://doi.org/10.1002/pbc.28745)
 210. Badal S, Thapa Bajgain K, Badal S, Thapa R, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 12];135:104715. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7723460/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.jcv.2020.104715](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104715)
 211. Sava CN, Bodog TM, Niulas LR, Iuhas AR, Marinau CP, Negrut N, et al. Biomarker Changes in Pediatric Patients With COVID-19: A Retrospective Study

- from a Single Center Database. *In Vivo*. 2022;36(6):2813-22. doi: [10.21873/invivo.13019](https://doi.org/10.21873/invivo.13019)
212. Busana M, Giosa L, Cressoni M, Gasperetti A, Di Girolamo L, Martinelli A, et al. The impact of ventilation-perfusion inequality in COVID-19: a computational model. *J Appl Physiol* (1985). 2021;130(3):865-76. doi: [10.1152/jappphysiol.00871.2020](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00871.2020)
 213. Fazio S, Affuso F, Bellavite P. A Review of the Potential Roles of Antioxidant and Anti-Inflammatory Pharmacological Approaches for the Management of Mild-to-Moderate Symptomatic COVID-19. *Med Sci Monit* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 18];28:e936292. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8917781/pdf/medscimonit-28-e936292.pdf> doi: [10.12659/MSM.936292](https://doi.org/10.12659/MSM.936292)
 214. Cecchini R, Cecchini AL. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med Hypotheses* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 22];143:110102. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7357498/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.mehy.2020.110102](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110102)
 215. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
 216. Tokatli MR, Sisti LG, Marziali E, Nachira L, Rossi MF, Amantea C, et al. Hormones and Sex-Specific Medicine in Human Physiopathology. *Biomolecules* 2022;12(3):413. doi: [10.3390/biom12030413](https://doi.org/10.3390/biom12030413)
 217. Романчук ЛІ, Колоскова ОК. Дефензини в біосередовищах хворих на COVID-19 дітей: особливості визначення та інтерпретації. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 2024;2:92-8. doi: [10.15574/pp.2024.98.92](https://doi.org/10.15574/pp.2024.98.92)
 218. Magor-Elliott SRM, Alamoudi A, Chamley RR, Xu H, Wellalagodage T, McDonald RP, et al. Altered lung physiology in two cohorts after COVID-19

- infection as assessed by computed cardiopulmonography. *J Appl Physiol* (1985). 2022;133(5):1175-91. doi: [10.1152/japplphysiol.00436.2022](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00436.2022)
219. Xu C, Wang A, Marin M, Honnen W, Ramasamy S, Porter E, et al. Human Defensins Inhibit SARS-CoV-2 Infection by Blocking Viral Entry. *Viruses* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 23];13(7):1246. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8310277/pdf/viruses-13-01246.pdf> doi: [10.3390/v13071246](https://doi.org/10.3390/v13071246)
 220. Zhu CL, Wang Y, Liu Q, et al. Dysregulation of neutrophil death in sepsis. *Front Immunol*. 2022;13:963955. Published 2022 Aug 18. doi:10.3389/fimmu.2022.963955
 221. Ahmed S, Jafri L, Hoodbhoy Z, Siddiqui I. Prognostic Value of Serum Procalcitonin in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(1):77-84. doi: [10.5005/jp-journals-10071-23706](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23706)
 222. Waris A, Din M, Iqbal N, et al. Evaluation of serum procalcitonin level as a biomarker for disease severity in COVID-19 patients. *New Microbes New Infect* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 21];43:100922. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8302477/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.nmni.2021.100922](https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100922)
 223. Hussain A, Singh L, McAlister Iii J, et al. Serum Procalcitonin as a Predictive Biomarker in COVID-19: A Retrospective Cohort Analysis. *Cureus* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 22];14(8):e27816. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9452059/pdf/cureus-0014-00000027816.pdf> doi: [10.7759/cureus.27816](https://doi.org/10.7759/cureus.27816)
 224. Costa JZ, Casagrande PP, Costa FV, Kola M, Martins RP. Elevated D-dimer as a marker of thromboembolic events in pediatric patients with Covid-19: a systematic review. *International J. Cardiovasc. Sci* [Internet]. 2023[cited 2024 Dec 21];36:e20230039. Available from: https://ijcscardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/2359-4802-ijcs-36-e20230039/2359-4802-ijcs-36-e20230039.x24864.pdf doi: [10.36660/ijcs.20230039](https://doi.org/10.36660/ijcs.20230039)

225. Романчук ЛІ. Біомаркери ускладненого перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей. В: Матеріали VIII щорічної наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2023 Лют 23; Харків. Харків; 2023, с. 24-5.
226. Kao CM. Overview of COVID-19 Infection, Treatment, and Prevention in Children. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2024[cited 2024 Dec 15]; 13(2):424. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10817068/pdf/jcm-13-00424.pdf> doi: [10.3390/jcm13020424](https://doi.org/10.3390/jcm13020424)
227. Popp M, Stegemann M, Riemer M, Metzendorf MI, Romero CS, Mikolajewska A, et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021[cited 2024 Dec 21];10(10):CD015025. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8536098/pdf/CD015025.pdf> doi: [10.1002/14651858.CD015025](https://doi.org/10.1002/14651858.CD015025)
228. Felsenstein S, Hedrich CM. SARS-CoV-2 infections in children and young people. *Clin Immunol* [Internet]. 2020[cited 2024 Dec 22];220:108588. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7474910/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.clim.2020.108588](https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108588)
229. Li J, Thoon KC, Chong CY, Maiwald M, Kam KQ, Nadua K, et al. Comparative Analysis of Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection in Children. *Ann Acad Med Singap.* 2020;49(8):530-7.
230. Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med.* 2020;23(4):268-71. doi: [10.34172/aim.2020.09](https://doi.org/10.34172/aim.2020.09)
231. Wurm J, Uka A, Bernet V, Buettcher M, Giannoni E, Kottanattu L, et al. The changing clinical presentation of COVID-19 in children during the course of the pandemic. *Acta Paediatr.* 2024;113(4):771-7. doi: [10.1111/apa.17061](https://doi.org/10.1111/apa.17061)
232. Soriano-Arandes A. COVID-19 clinical manifestations in children: What is the impact of the different SARS-CoV-2 variants and do we need to distinguish

- between different respiratory viruses? *Acta Paediatr.* 2024;113(4):640-2. doi: [10.1111/apa.17149](https://doi.org/10.1111/apa.17149)
233. Bhumbra S, Malin S, Kirkpatrick L, Khaitan A, John CC, Rowan CM, et al. Clinical Features of Critical Coronavirus Disease 2019 in Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(10):948-53. doi: [10.1097/pcc.0000000000002511](https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000002511)
 234. Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, Lopez AA, Sauvé LJ, Vallance BA, et al. Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis.* 2021;103:246-56. doi: [10.1016/j.ijid.2020.11.163](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.163)
 235. Levy ER, Blumenthal J, Chiotos K. Coronavirus disease 2019 in children. *Curr Opin Infect Dis.* 2021;34(5):500-9. doi: [10.1097/qco.0000000000000762](https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000762)
 236. Stephenson T, Shafran R, Ladhani SN. Long COVID in children and adolescents. *Curr Opin Infect Dis.* 2022;35(5):461-7. doi: [10.1097/qco.0000000000000854](https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000854)
 237. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, Zhang AXD, O'Mahoney LL, Stephenson TJ, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect.* 2022;84(2):158-70. doi: [10.1016/j.jinf.2021.11.011](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.11.011)
 238. Munro APS, Faust SN. COVID-19 in children: current evidence and key questions. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33(6):540-7. doi: [10.1097/qco.0000000000000690](https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000690)
 239. Singh T, Heston SM, Langel SN, Blasi M, Hurst JH, Fouda GG, et al. Lessons From COVID-19 in Children: Key Hypotheses to Guide Preventative and Therapeutic Strategies. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):2006-13. doi: [10.1093/cid/ciaa547](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa547)
 240. Miraglia Del Giudice M, Indolfi C, Dinardo G, Decimo F, Decimo A, Klain A. Vitamin D status can affect COVID-19 outcomes also in pediatric population. *PharmaNutrition* [Internet]. 2022[cited 2024 Dec 11];22:100319. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9562619/pdf/main.pdf>. doi: [10.1016/j.phanu.2022.100319](https://doi.org/10.1016/j.phanu.2022.100319)

241. Shah K, Varna VP, Pandya A, Saxena D. Low vitamin D levels and prognosis in a COVID-19 pediatric population: a systematic review. QJM. 2021;114(7):447-53. doi: [10.1093/qjmed/hcab202](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab202)

ДОДАТКИ А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДЕСИРТАЦІЇ

Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Romanchuk L, Koloskova O, Bilous T, Korotun O. Features of clinical manifestation and treatment of inpatient COVID-19 cases in children. *Pediatr Med Rodz.* 2021;17(4):333-8. doi: [10.15557/PiMR.2021.0053](https://doi.org/10.15557/PiMR.2021.0053) *(здобувачці належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації)*
2. Іванова ЛА, Гарас МН, Романчук ЛІ, Гук ЛІ. Клінічні та епідеміологічні особливості інфекції COVID-19 у немовлят. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(1):39-43. doi: [10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.6](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.6) *(здобувачка провела систематизацію результатів дослідження, їх інтерпретацію та долучалася до підготовки публікації)*
3. Романчук ЛІ, Колоскова ОК, Білоус ТМ, Ткачук РВ. Коронавірусна хвороба COVID-19: нові можливості діагностики. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):58-62. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.11](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.11) *(здобувачці належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації)*
4. Романчук ЛІ, Колоскова ОК. Дефензини в біосередовищах хворих на COVID-19 дітей: особливості визначення та інтерпретації. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2024;2:92-8. doi: [10.15574/pp.2024.98.92](https://doi.org/10.15574/pp.2024.98.92) *(здобувачці належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації)*
5. Teslitskyi OK, Koloskova OK, Tarnavska SI, Romanchuk LI. Features of blood gas composition and acid-base balance in children with acute respiratory failure caused by the new coronavirus SARS-CoV-2. *Світ медицини та біології.* 2024;2:161-6. doi: [10.26724/2079-8334-2024-2-88-161-166](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2024-2-88-161-166) *(здобувачка провела систематизацію результатів дослідження, їх інтерпретацію та долучалася до підготовки публікації)*

6. Колоскова ОК, Косаковський АЛ, Білоус ТМ, Горбатюк ІБ, Романчук ЛІ. Досвід у лікуванні та профілактиці рецидивних респіраторних захворювань у дітей із застосуванням фітотерапевтичного комплексу «Альпікол»: feedback лікарів України. Сучасна педіатрія. Україна. 2021;5:12-22. doi: [10.15574/SP.2021.117.12](https://doi.org/10.15574/SP.2021.117.12) (здобувачка провела систематизацію даних та долучалася до підготовки публікації)

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Колоскова ОК, Романчук ЛІ. Особливості клінічного перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей Чернівецької області. В: Матеріали ІІ міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині; 2021 Жов 15-16; Чернівці. Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2021, с. 45-6. (здобувачці належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації)
2. Романчук ЛІ. Епідеміологічні особливості у віковому аспекті перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей Чернівецької області. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 289. (здобувачці належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації)
3. Романчук ЛІ. Діагностичні можливості ПЛР легеневого експірату у виявленні коронавірусу SARS-CoV2 у госпіталізованих дітей. В: Матеріали VII наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2022 Лют 24; Харків. Харків; 2022, с. 29-31. (здобувачці належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації)
4. Романчук ЛІ. Біомаркери ускладненого перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей. В: Матеріали VIII щорічної наук.-практ. конф. молодих

вчених з міжнар. участю Проблеми сьогодення в педіатрії; 2023 Лют 23; Харків. Харків; 2023, с. 24-5. *(здобувачці належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації)*

5. Романчук ЛІ. Епідеміологічні особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей Чернівецької області. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю ІПП-2023: інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії; 2023 Кві 19-20; Київ. Київ; 2023, с. 58-9. *здобувачці належить провідна роль в опрацюванні результатів дослідження, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації)*

Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Romanchuk LI, Koloskova OK. Peculiarities of the coronavirus infection clinical course caused by SARS-COV2 in children population (literary review). Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(4):59-66. doi: 10.24061/1727-4338.XXII.4.86.2023.09 *(здобувачці належить провідна роль в опрацюванні наукових джерел, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації)*
2. Ткачук РВ, Колоскова ОК, Гарас МН, Білоус ТМ, Романчук ЛІ. Особливості респіраторних проявів COVID-19 на тлі супутньої онкологічної патології у педіатричній практиці (спостереження з практики). Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(2):84-7. doi: 10.24061/1727-4338.XXII.2.84.2023.14 *(здобувачка провела літературний пошук та підготовку публікації)*
3. Tkachuk RV, Koloskova OK, Garas MN, Bilous TM, Romanchuk LI. Combined course of acute respiratory coronavirus disease in a child with type 1 diabetes: a clinical case. Сучасна педіатрія. Україна. 2022;6:88-91. doi: 10.15574/SP.2022.126.88 *(здобувачка провела літературний пошук та долучалася до підготовки публікації)*
4. Tkachuk RV, Koloskova OK, Garas MN, Bilous TM, Romanchuk LI, Sichkar IB, et al. Respiratory symptoms of COVID-19 in an adolescent patient with WHIM

- syndrome: a clinical case. *Здоров'я дитини*. 2022;17(6):304-8. doi: 10.22141/2224-0551.17.6.2022.1533(здобувачка провела літературний пошук та долучалася до підготовки публікації)
5. Колоскова ОК, Ткачук РВ, Гарас МН, Білоус ТМ, Романчук ЛІ, Сорочан ДІ. Синдром Гієна – Барре, спровокований субклінічним перебігом COVID-19, у підлітковому віці: клінічний випадок. *Здоров'я дитини*. 2022;17(1):43-7. doi: 10.22141/2224-0551.17.1.2022.1491(здобувачка провела літературний пошук долучалася до підготовки публікації)
 6. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Романчук ЛІ, Ткачук РВ. Цитогенетична діагностика коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. 2024;13 (здобувачці належить провідна роль в опрацюванні наукових джерел, їх систематизації, інтерпретації та підготовці публікації, розсилка інформаційних листів до науково-літературних осередків країни)
 7. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Романчук ЛІ, Тесліцький ОК, Ткачук РВ, винахідники; Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб отримання потенційно інфікованого конденсату видихуваного повітря. Патент України №151282. 2022 Чер 30. (здобувачці належить провідна роль в опрацюванні наукових джерел та підготовці підтверджуючих документів)

ДОДАТОК Б

«Затверджую»

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

2021/р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Спосіб прогнозування перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей
2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний
(назва закладу, автор)
університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Колоскова О.К., Романчук Л.І.
3. Джерело інформації: Стаття:Клінічні та епідеміологічні особливості інфекції COVID-19 у немовлят // Л.А. Іванова, М.Н. Гарас, Л.І. Романчук, Л.І. Гук// Клінічна та експериментальна патологія 2021. Т.20, №1 (75). С.39-43.
4. Дата, коли впроваджено 01.11.2021р
5. Загальна кількість спостережень: 35
6. Результати застосування методу за період з 01.09 по 01.11
 позитивні (кількість спостережень) 35
 невизначені (кількість спостережень) —
 негативні (кількість спостережень) —
7. Ефективність впровадження: покращення контролю рівня глікемії, у хворих на бронхіальну астму, дітей шкільного віку з метою оптимізації лікування.
8. Заключення, пропозиції: впровадити в роботу ЛМЗ

Підпис

(відповідальний за впровадження)





АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 137

1. Назва пропозиції для впровадження: **Спосіб оптимізації лікування пацієнтів дитячого віку з застудою у період пандемії COVID-19**
2. Заклад-розробник, його поштова адреса:
Буковинський державний медичний університет (58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб)
3. Автори: Колоскова Олена Костянтинівна, Білоус Тетяна Михайлівна, Гарас Микола Нестерович, Горбатюк Інна Борисівна, Іванова Лорина Алімівна, Романчук Леся Іванівна, Ткачук Роман Васильович.
4. Джерело інформації: Доцільність противірусної терапії при застуді у дітей в епоху пандемії COVID-19 / О.К. Колоскова, Т.М. Білоус, М.Н. Гарас, І.Б. Горбатюк, Л.А. Іванова, Л.І. Романчук, Р.В. Ткачук. Клінічна та експериментальна патологія. 2021. Т.20, №1 (75). С.44-52.
5. Місце впровадження ОЖМТ, Чернівці, Буковинська обласна дитяча клінічна лікарня
6. Загальна кількість спостережень: 26
7. Результати застосування методу за період з 15.04.21 по 01.11.22
 позитивні (кількість спостережень) 25
 невизначені (кількість спостережень) 1
 негативні (кількість спостережень) —
8. Ефективність впровадження: Оптимізація принципів лікування пацієнтів дитячого віку з застудою у період пандемії COVID-19
9. Зауваження: немає
10. Помітки, пропозиції: впровадити в лікувальну практику дитячих лікарень

Підпис _____

(відповідальний за впровадження)


 «Затверджую»
Генерал-лейтенант мед. наук
В.П. Яковлев
 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)

“ 31 ” 08 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Оптимізація діагностики коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей
2. Ким і коли запропонований: Буковинський державний медичний
 (назва закладу, автор)
університет, 58000, м.Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та
дитячих інфекційних хвороб, Романчук Л.І., Колоскова О.К.
3. Джерело інформації: Стаття: Коронавірусна хвороба COVID-19: нові
можливості діагностики// Л. І. Романчук, О. К. Колоскова, Т. М. Білоус, Р. В.
Ткачук// Клінічна та експериментальна патологія 2022. Т.21, №1 (79). С.58-62.
4. Дата, коли запроваджено 31.08.2023р.
5. Загальна кількість спостережень: 25
6. Результати застосування методу за період з 01.06.2023 по 31.08.2023
 позитивні (кількість спостережень) 25
 невизначені (кількість спостережень) —
 негативні (кількість спостережень) —
7. Ефективність впровадження: покращення ефективності діагностики
коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей з метою оптимізації лікування.
8. Заключення, пропозиції: впровадити в клініку

Підпис зав. відділення педіатрії Соловйова К.О.
 (відповідальний за впровадження)





АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № _____

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Спосіб оптимізації інтенсивної терапії дистрес-синдрому, як прояв COVID-19 у дітей різного віку.
2. Ким і коли запропонований, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет (58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб).
3. Автори: Колоскова Олена Костянтинівна, Білоус Тетяна Михайлівна, Романчук Леся Іванівна, Ткачук Роман Васильович, Гарас Микола Нестерович, Сажин Сергій Іпполітович.
4. Джерело інформації: Стаття: Тяжкий респіраторний дистрес-синдром, як прояв COVID-19 у дітей: досвід інтенсивної терапії у педіатричній клініці. /Р.В. Ткачук, О.К. Колоскова, М.Н. Гарас, Т.М. Білоус, Л.І. Романчук/ Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Педіатрія сьогодення» Присвяченої Міжнародному дню педіатра та Дню медичного факультету №3, 18-21 листопада 2022 року, м. Київ. С. 134-138. УДК 616-053.2(06)
5. Дата, коли впроваджено 01.06.2023р
6. Загальна кількість спостережень: _____
7. Результати застосування методу за період з 01.04 по 01.06 позитивні (кількість спостережень) 40
 невизначені (кількість спостережень) —
 негативні (кількість спостережень) —
8. Ефективність впровадження: покращення підходу оптимальної протективної інтенсивної стратегії лікування дистрес-синдрому, як прояв COVID-19 у дітей різного віку з метою запобігання розвитку небажаних ускладнень.
9. Зауваження: немає
впроваджено в КПВ
10. Помітки, пропозиції: _____

Підпис _____

(відповідальний за впровадження)

“Затверджено”
Директор КНП «МДКЛ»
Івано-Франківської міської ради
Ольга БОЙЧУК
“ 01.10.2024р.”

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 884

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): Спосіб покращення диференційної діагностики респіраторної патології у дітей.
2. Ким і коли запропонований, його поштова адреса:
Буковинський державний медичний університет (58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб).
3. Автори: Колоскова Олена Костянтинівна, Білоус Тетяна Михайлівна, Романчук Леся Іванівна, Ткачук Роман Васильович.
4. Джерело інформації: Стаття: Combined course of acute respiratory coronavirus disease in a child with type 1 diabetes: a clinical case. / Tkachuk R.V., Koloskova O.K., Garas M.H., Bilous T.M., Romanchuk L.I./ Сучасна педіатрія. 29 жовтня 2022, №6 (126), - Р 88-91.
5. Дата, коли впроваджено 01.10.2024р.
6. Загальна кількість спостережень: 32
7. Результати застосування методу за період з 01.08 по 01.10.2024р.
позитивні (кількість спостережень) 32
невизначені (кількість спостережень) —
негативні (кількість спостережень) —
8. Ефективність впровадження: покращення своєчасної диференційної діагностики запального процесу легеневої паренхіми з метою верифікування від поза-респіраторної патології.
9. Зауваження: немає
10. Помітки, пропозиції: впровадити в ЛПЗ



Підпис: Ольга БОЙЧУК
(в.п. відповідальний за впровадження)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 146

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи): **Спосіб покращення діагностики інфекційного ураження респіраторної системи у дітей.**
 2. Ким і коли запропонований, його поштова адреса:
Буковинський державний медичний університет (58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб).
 3. Автори: Колоскова Олена Костянтинівна, Білоус Тетяна Михайлівна, **Ткачук Роман Васильович**, Гарас Микола Нестерович, Романчук Леся Іванівна, Горбатюк Інна Борисівна, Буринюк-Глов'як Христина Петрівна.
 4. Джерело інформації: Патент №151282, МПК А61В 5/097 (2006.01). Спосіб отримання потенційно інфікованого конденсату видихуваного повітря. *О.К. Колоскова, Т.М. Білоус, Л.І. Романчук, О.К. Тесліцький, Р.В. Ткачук*; заявник і патентовласник Буковинський державний медичний університет і автори. - № у 2022 00196; заявлено 17.01.2022; опубліковано 30.06.2022; бюлетень №26.
 5. Дата, коли впроваджено 06.09.24 - 02.12.24
 6. Загальна кількість спостережень: 42
 7. Результати застосування методу за період з 06.09.24 по 02.12.24
 позитивні (кількість спостережень) 42
 невизначені (кількість спостережень) 0
 негативні (кількість спостережень) 0
 8. Ефективність впровадження: оптимізація отримання потенційно інфекційного біологічного матеріалу для своєчасної діагностики запального процесу легеневої паренхіми з метою об'єктивізованого верифікування нозологічних форм.
 9. Зауваження: немає
 10. Помітки, пропозиції: Варто розглянути в лікувальних та лікувально-профілактичних заходах дітей.
- Підпис [signature]
(відповідальний за впровадження)



ЧЕРНІВЕЦЬКА ОБЛАСНА РАДА
ОБЛАСНЕ КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
“ЧЕРНІВЕЦЬКА ОБЛАСНА ДИТЯЧА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ”
вул. Руська, 207 А, м. Чернівці, 58023 тел.: (0372) 575676
e-mail: knpodkl@gmail.com Код ЄДРПОУ 43291042

Довідка

Адміністрація ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» повідомляє про наступне: у роботу інфекційних відділень з 12 грудня 2022 р. впроваджено результати дисертаційного дослідження здобувача кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ЗВО «Буковинський державний медичний університет» Романчук Л.І. (тема: «Клінічно-епідеміологічний аналіз та прогнозування коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей Чернівецької області») на здобуття ступеня - доктор філософії за спеціальністю 228 Педіатрія і за результатами впровадження отримано медико-соціальну та економічну ефективність - досягнуто скорочення тривалості перебування пацієнта на інфекційному ліжку, з приводу COVID-19 на 45,4 % та середньої тривалості лікування пацієнтів із COVID-19 на 38,9 %.

Генеральний директор



Василь ПАВЛЮК

09.12.2024 р.