

Г.О. Литвин, М.В. Стасів

ПАНДЕМІЯ COVID-19 ТРИВАЛІСТЮ У ДВА РОКИ: ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ПЕДІАТРИЇ ТА ШЛЯХИ ЇХ ВИРІШЕННЯ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета роботи – проаналізувати та узагальнити дані провідних наукових організацій та медичних спільнот щодо етіології, епідеміології, патогенезу, клінічного перебігу COVID-19 у дітей, порівнюючи з дорослими; дати сучасні рекомендації стосовно діагностики, лікування та профілактики COVID-19 у дітей.

Узагальнено найновішу інформацію про зміну етіологічної структури нової коронавірусної інфекції впродовж 2 років пандемії, поширення хвороби світом, міжнародні епідеміологічні засади, клінічні симптоми, можливі ускладнення хвороби у педіатричній практиці.

Зусиллями світової медичної спільноти розроблено та удосконалено лабораторну діагностику SARS-CoV-2-інфекції. Описано діагностичні критерії різних варіантів перебігу хвороби у дітей, враховуючи загальноклінічні, імунологічні, біохімічні та інструментальні методи. Висвітлено етапи пошуку етіотропної, патогенетичної, імуномодулювальної терапії та впровадження її у практику. Окреслено лікування ускладнень, використання оксигенотерапії при гострому респіраторному дистрес-синдромі, включаючи ЕКМО при критичній гіпоксемії як рятівну технологію. Акцентовано увагу на ураженні різних органів та систем у гострій фазі хвороби, враховуючи цитокіновий шторм, та на віддалених наслідках COVID-19, таких як мультисистемний запальний синдром. Наведено етапи розвитку вакцин з різним вектором дії проти SARS-CoV-2 та впровадження їх у педіатричну практику.

Ключові слова: діти, COVID-19, ГРДС, ЕКМО, МЗС, вакцинація.

Коронавірусна інфекція (лат. *Contagiosum*, англійською *Coronaviral infections*) – це група гострих інфекційних захворювань, що спричинені патогенними для людини коронавірусами.

Еволюція коронавірусів

У 30-х роках коронавіруси вперше були ідентифіковані у тварин, захворювання яких проявилось високо-

контагіозним і нерідко смертельним бронхітом у курей. Через 30 років коронавіруси були встановлені як етіологічні чинники інфекцій респіраторного тракту у людей. Вперше коронавіруси виділені зі змивів з носової порожнини в 1965 р. та описані англійськими вірусологами Д. Тайрелом та М. Біноєм. Надалі їм присвоєно назви коронавірус людини 229Е і OC43. Також фрагменти респіраторного HCoV були виділені з калу немовлят із гастроентеритом і некротичним ентероколітом.

У 1968 р. визнано нову родину – *Coronaviridae*.

Hamre D. P. J. систематизував та описав поширеність і можливість розвитку хвороби, зумовленої вірусом HCoV 229E та OC43. Ці штами є причиною інфікування дихальних шляхів та розвитку запалення середнього вуха. HCoV 229E спричиняє нетяжкі прояви хвороби у вигляді нежитю. На противагу HCoV OC43 зумовлює тяжкий ступінь і характеризується ринореєю, болем у горлі, кашлем приблизно у 50 % пацієнтів. Під симптомів настає на 3-4-му дні після інокуляції вірусу. HCoV 229E та OC43 у 13 % пацієнтів асоційований з астмою. Рідше HCoV 229E та OC43 уражають нижні відділи дихальних шляхів, спричиняючи бронхіт, бронхіоліт, пневмонію, частіше ці прояви характерні для немовлят, дітей і дорослих з імуносупресією.

У 2003 р., після виникнення тяжкого гострого респіраторного синдрому (*Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS*), який поширився з Азії по всьому світу, ВООЗ опублікувала пресреліз про виділення в кількох лабораторіях збудника цього захворювання. Надалі він отримав назву SARS коронавірус (SARS-CoV). Спалах атипової пневмонії тривав з листопада 2002 по липень 2003 р. Дослідження показали, що цей вірус оминув міжвидовий бар'єр, перейшовши із пальмових куниць (цибетових котів) на людину. З 2004 р. у світі не було зареєстровано жодного випадку захворювання на SARS-CoV.

Найбільш поширені коронавіруси людини (229E, NL63, OC43 і HKU1) зазвичай спричиняють легкі або

помірні захворювання верхніх дихальних шляхів. Вірусологи доклали значних зусиль щодо вивчення структури та властивостей коронавірусів після кожного нового спалаху атипової пневмонії. Наприкінці 2004 р. було відкрито четвертий коронавірус людини – коронавірус New Haven (NL63 або NL). Коронавірус людини – HKU1 відкрито дослідниками з університету Гонконга у 2005 р.

У вересні 2012 р. було ідентифіковано шостий штам коронавірусу людини у Саудівській Аравії, що отримав назву «коронавірус людини Близького Сходу» (*middle east respiratory syndrome coronavirus* – MERS-CoV). Він може поширюватися від людини до людини, може спричиняти тяжкі ураження нижніх дихальних шляхів зі смертністю від 20 до 43 %. MERS-CoV поширився на 27 країн [1].

Коронавіруси – РНК позитивні, одноланцюжкові, несегментовані віруси, оточені оболонкою, яка представлена Spike-протеїнами, що під електронним мікроскопом мають вигляд корони. Оболонка з ворсинками прикріплюється до віріону за допомогою вузького стебла і розширюється до дистального кінця, нагадуючи сонячну корону під час затемнення (звідси і назва родини). У складі оболонки є 3 структурні білки: мембранний, трансмембранний, гемаглютиніни.

Коронавіруси поділяються на чотири роди: альфа-, бета-, гамма- та дельта коронавіруси.

Рід *Coronavirus* об'єднує більше десятка вірусів, що спричиняють захворювання у людей та тварин. Згідно з аналізом побудови вірусу, в межах роду бета-CoV розпізнаються чотири лінії (A, B, C і D). На відміну від інших ліній бета-CoV, віруси лінії A також кодуєть білок, який називається гемаглютинінестераза (HE), який функціонально подібний до білка S. Лінія A включає OC43 і HKU1, вірус мишачого гепатиту (*Mouse Hepatitis Virus* – MHV), вірус гемаглютинуючого енцефаломієліту свиней (*Pig's Hemagglutinating Encephalomyelitis* – PHEV), також коронавіруси коней, кроликів, верблюдів, великої рогатої худоби та антилоп. Лінія B включає SARS-CoV, SARS-подібні віруси походження кажанів і пальмових цвєт, а також деякі CoV, що походять від кажанів. Лінія C включає MERS-CoV та деякі віруси, отримані від кажанів. Лінія D містить тільки коронавірус, отриманий від кажанів. На відміну від альфа- та бета-CoV, гамма-CoV складаються, в основному, з пташиних коронавірусів (наприклад, *Infectious Bronchitis Virus* – IBV), а також CoV, виділених із водних тварин, китів і дельфінів. CoV, які походять від диких птахів та свиней, групуються у дельта-CoV.

За рецепторною специфічністю коронавіруси поділяються на 3 антигенні групи:

1 група – людський коронавірус HCoV-229E і віруси, що уражають свиней, собак, котів та кроликів;

2 група – людський коронавірус HCoV-OC43 та віруси мишей, пацюків, свиней, великої рогатої худоби та індиків;

3 група – кишкові коронавіруси людини HCoV-NL63 і HCoV-HKU1, віруси курей та індиків.

Три інші коронавіруси людини – MERS-CoV, SARS-CoV і SARS-CoV-2 – є причиною тяжких інфекцій дихальних шляхів, часто з летальними наслідками.

Водночас можна виявити подібні до SARS-CoV віруси у кажанів, які, як відомо, здатні заражати клітини людини без адаптації, що дає можливість SARS-CoV відновитись. Науковці припускали, що цей феномен причетний до виникнення нового вірусу SARS-CoV-2.

Наприкінці 2019 р. спалах нової коронавірусної хвороби в місті Ухань, провінція Хубей в Китаї (COVID-19) швидко поширився, а кількість випадків захворювання в інших країнах світу стрімко зростала. Вірус став глобальною загрозою. Згодом китайські вчені виділили новий коронавірус – 2019 nCoV, який на 70 % схожий за генетичною послідовністю на вірус SARS-CoV, що викликає тяжкий гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Згодом встановили генетичну послідовність геному нового вірусу, який спричинив COVID-19.

30 січня 2020 р. Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила міжнародну надзвичайну ситуацію через коронавірус. З 11 березня коронавірусна інфекція стала міжконтинентальною проблемою – розвинулася пандемія.

Коронавірусна хвороба 2019 (англ. *Coronavirus Disease 2019 SARS-CoV-2* англ. *Acute Respiratory Disease*) – вірусне антропонозне захворювання з групи гострих респіраторних вірусних інфекцій, яке характеризується ураженням дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, гарячковим синдромом, аносмією, агевзією, кон'юнктивітом.

Етіологія COVID-19

SARS-CoV-2 належить до родини *Coronaviridae*, роду *Beta-coronavirus*, та підроду *Sarbecovirus* (лінія B). SARS-CoV-2 має певну мінливість форми – від круглої до овальної. Кожен віріон SARS-CoV-2 має діаметр 50–200 нанометрів. Геном SARS-CoV-2 – це одноланцюгові РНК(+) віруси, навколо нуклеокапсиду яких знаходиться білкова мембрана із зовнішньою оболонкою, що містить ліпіди. На поверхні віріону містяться шипоподібні відростки довжиною 20 нм – пепломери, які мають форму булави, що розширюється на дистальному кінці.

РНК кодує 4 основні структурні білки вірусу: S-білок – глікопротеїн, який формує шипи на поверхні вірусних часток; М-білок – мембранний; N-білок – нуклеокапсидний; Е-білок – оболонковий. Білки N та S є основними імуногенними білками CoV. Як вказують генетичні дані,

збудник COVID-19 зв'язується з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2 у людини [2]. Одним із важливих відкриттів стало й те, що 2019-nCoV використовує той самий рецептор клітинного входу – ангіотензинперетворювальний фермент II (ACE2) – як і SARS-CoV. SARS-CoV-2, на відміну від SARS-CoV, здатний до щільнішої взаємодії з протеїном ACE2, що і забезпечує його ефективніше проникнення в клітину-мішень.

Незважаючи на швидке вивчення геному вірусу та численні клінічні дослідження, науковці отримали новий виклик. 28 квітня 2020 р. опубліковано перші підсумки щодо здатності вірусу до мутації. Впродовж пандемії SARS-CoV-2 зазнавав мутацій: синонімічною мутацією T8782C та несинонімічною мутацією C28144T.

У зв'язку зі змінами вірусу та його поширенням на різні континенти ВООЗ ввела нові назви вірусів у порядку їх виявлення. «Альфа» вірус виявлено в Британії. «Бета» – у Південній Африці, «гамма» – в Бразилії. Два нові індійські варіанти коронавірусу називали «дельта» та «каппа».

Варіанти SARS-CoV-2 зі специфічними генетичними маркерами, які були пов'язані зі змінами, що можуть викликати підвищену трансмісивність, вірулентність, зниження нейтралізації антитілами, отриманими шляхом природної інфекції або вакцинації, володіють меншою здатністю до виявлення та зниженою ефективністю до терапевтичних засобів і вакцинації.

На жаль, мутації вірусу SARS-CoV-2 не завершилися.

Епідеміологія COVID-19

Хвороба передається від людини до людини. Зараження настає навіть від безсимптомних осіб та хворих на COVID-19 з незначними клінічними ознаками через краплі слини або безпосередній контакт. Основний механізм передачі – повітряно-краплинний через аерозолі, а також можливий і фекально-оральний. Передача вірусу здійснюється на відстані 1-2 м, у разі тривалого тісного контакту з хворим в одному приміщенні. Описаний і контактно-побутовий шлях передачі SARS-CoV-2 через предмети побуту, контаміновані цим вірусом. Водночас дискутується аліментарний механізм передачі [3]. Сучасні дані свідчать про те, що людина, інфікована SARS-CoV-2, може заражати інших ссавців, включаючи собак, котів і норок. Однак залишається нез'ясованим, чи будуть заражені ссавці джерелом збудника для людей.

SARS-CoV-2 чутливий до ультрафіолетового випромінювання та нагрівання. При температурі 56 °C впродовж 30 хв інактивується. Для руйнування збудника використовуються ліпідні розчинники, такі як 75 % етанол, хлорвмісний дезінфікувальний засіб, пероксиоцтова кислота та хлороформ, за винятком хлоргексидину. SARS-CoV-2, SARS-CoV та MERS-CoV мають подібні

фізико-хімічні властивості. Продовжуються досліджується температури, що впливає на інактивацію SARS-CoV-2. Поверхня з неіржавної сталі, яка витримана при температурі повітря 54,5 °C (130 °F), призводить до інактивації 90 % SARS-CoV-2 приблизно за 36 хв. Вірус зберігає свою життєдіяльність при низькій температурі, навіть нижче 0 °C [4].

Патогенез

Воротами входження збудника при COVID-19 в більшості випадків є дихальні шляхи, кон'юнктива, рідше травний канал. Для інфікування клітин вірус використовує не лише рецептор ACE2, а й інші клітинні структури, зокрема з TMPRSS2 – мембрано-зв'язувальну серинову протеазу з маловідомою біологічною функцією. При інфікуванні протеаза TMPRSS2, або фурін активує протеїн S SARS-CoV-2 шляхом розриву кількох пептидних зв'язків між S1 та S2 доменами протеїну S. S білок – це тримерний злитий білок класу I, що складається з двох функціональних субодиниць, відповідальних за зв'язування з рецептором (субодиниця S1) і злиття мембрани (субодиниця S2).

Настає приєднання вірусу до плазматичної мембрани клітини-мішені, в подальшому протеїн N та вірусна РНК потрапляють у цитоплазму клітини-мішені, де вірус реплікується [3].

Wrapp D. та інші після детального вивчення 3-D моделі SARS-CoV-2 встановили, що протеїн S (SARS2-S) є головним чинником у процесі інфікування вірусом клітин людини. Він відповідає за взаємодію з рецептором на поверхні клітини-хазяїна та за входження вірусу в клітину-мішень. Білок S є гомотримером, тобто утворюється трьома однаковими субодиницями, а кожна субодиниця має два домени – S1 і S2. Зовнішня частина субодиниці (з N-кінця) утворює зовнішній ектодомен, до якого з C-кінця прилягає трансмембранний «якір» та короткий C-кінцевий внутрішній «хвіст». Кожен S1-домен має один рецептор-зв'язувальний домен (*receptor binding domain*, RBD), який зв'язується з мембранним протеїном клітини – ангіотензин-перетворювальним ферментом 2 (ACE2). Тому кожен протеїн S (тример) має три рецептор-зв'язувальні домени SARS-CoV-2, на відміну від SARS-CoV, здатний до щільнішої взаємодії з протеїном ACE2, що і забезпечує його ефективніше проникнення в клітину-мішень. Цей процес відповідає першій фазі патогенезу. На цій стадії у більшості пацієнтів зупиняється розвиток інфекції, спричиняючи легкий перебіг захворювання.

Cantuti-Castelvetri L. повідомляє про те, що крім добре відомого на клітинах хазяїна ACE2-рецептора вірусів SARS-CoV та SARS-CoV-2 (хоча їх тропізм відрізняється), є ще інший клітинний рецептор нейтропілін-1 (NRP1), який значно підсилює інфекційність SARS-CoV-2 і, мож-

ливо, пояснює його тропізм не тільки до дихальної і травної систем, а й до інших органів та систем, і характеризується нетиповістю перебігу COVID-19. Рецептор нейтропілін 1, взаємодіючи з ендотеліальним фактором росту, відіграє важливу роль в ангиогенезі та васкуляризації. NRP1 значною мірою присутній у респіраторному і ольфакторному епітелії та в ендотеліальних клітинах. Патоморфологічно виявлено велику кількість вірусу в NRP1 ендотеліальних клітинах капілярів та середнього розміру кровеносних судинах нюхових цибулин. Експериментально доведено зв'язок NRP1 рецептора для потрапляння SARS-CoV-2 в ЦНС [5].

Однією з основних ланок патогенезу є рецептор ангіотензин-перетворювального ферменту II, який SARS-CoV-2 використовує для потрапляння в клітини-мішені. ACE2 рецептори вірусу сконцентровані в невеликій популяції альвеолярних клітин типу II (AT2), основною функцією яких є синтез сурфактанту.

Швидкий процес реплікації вірусу на рівні легень може спровокувати апоптоз клітин із судинним витоком і вивільненням прозапальних білків. Одночасне зниження експресії ACE2 може змінити ренін-ангіотензинову систему з підвищенням рівня ангіотензину-2, що збільшує запалення та проникність судин, викликаючи набряк легень. У легенях SARS-CoV-2 уражає переважно пневмоцити та макрофаги, активуючи їх. Синдром активації макрофагів залежить від стану імунної відповіді пацієнта і полягає в цитолітичній активності лімфоцитів. Клінічні ознаки гемофагоцитарного синдрому (ГФС) характерні для гіперзапальних синдромів або синдрому бурі цитокінів. Гіперзапальний синдром є тим самим патофізіологічним станом на кінцевому етапі, який виникає внаслідок розрізненого ініціювання тригерів неконтрольованого запалення. Гіперзапальний синдром спричинений бурєю цитокінів (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, GCSF, IP 10, MCP-1, MIP-1, і TNF- α), та недостатність легеневого сурфактанту є найважливішими ланками у розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому, пневмонії, легеневої недостатності з наступною можливістю формування фіброзу [6].

Уражається система мононуклеарних фагоцитів (СМФ), розвивається лімфопенія, пригнічується синтез інтерферону. Водночас зменшується частка Т-клітин (Т-хелперів і Т-клітин пам'яті), а рівень наївних Т-клітин-хелперів підвищується, що спостерігається при тяжкому захворюванні.

Як правило, вірусне навантаження SARS-CoV-2 підвищується протягом першого тижня клінічної картини, а потім поступово знижується. Однак у деяких пацієнтів спостерігається погіршення стану, яке супроводжується зниженням вірусного навантаження та погіршенням параметрів запалення. На підставі досліджень виявля-

но, що на 7–10-й день клінічних ознак підвищуються рівні IgG та IgM проти антигенів вірусу, а також прогресує знижується вірусне навантаження. Збереження високого вірусного навантаження та перебільшеної запальної відповіді при тяжкому ураженні легень і поліорганній дисфункції пояснюють поєднанням вірус-опосередкованих цитопатичних ефектів та імуноопосередкованого пошкодження. Механізми менш тяжкого ураження дихальних шляхів, спричиненого COVID-19 у дітей порівняно з дорослими пояснили Parisi GF. та інші [7]. Функція вродженого імунітету з переважанням природних клітин-кілерів і набута імунологічна пам'ять проти різних респіраторних інфекційних процесів впливають на здатність імунної відповіді проти бета-коронавірусу, знижуючи його вплив на організм. Так само наявність більшої кількості В- і Т-лімфоцитів, що спостерігається у дітей, може запобігти надмірній запальній відповіді, забезпечуючи менш тяжкий перебіг захворювання, особливо при пневмонії. З мікробіологічного контексту наявність додаткових вірусних інфекцій, супутніх до SARS-CoV-2, трапляється частіше у дітей, ніж у дорослих, і, ймовірно, відіграє захисну роль, пригнічуючи процес реплікації. Крім того, конкурентний ефект нормальної мікробіоти дихальних шляхів може зменшити колонізацію та ріст вірусу і вплинути на появу або тяжкість інфекції.

Дисфункція ендотелію і хронічне запалення, які супроводжуються гіперкоагуляцією, підвищенням рівня фібриногену, зниженням процесів фібринолізу й антикоагуляції, що й зумовлює утворення тромбів, значніші у дорослих. На судинному рівні ендотеліальна функція та коагуляція краще збережені у дітей, що зменшує можливість судинних змін або легеневих тромботичних явищ.

Частий розвиток тромбоемболічних ускладнень призводить до викиду великої кількості брадикиніну, який спричиняє вихід рідини у навколосудинний простір, викликаючи набряк. Брадикинін посилює проникність гематоенцефалічного бар'єру, що призводить до частих енцефалопатій, психотичних розладів [8].

Порушення коагуляції при COVID-19 все ще потребує поглибленого вивчення, проте є свідчення, що тромботичний розлад згортання частіше реєструється у тяжких випадках. D-димер є одним з важливих маркерів згортання крові і має більшу діагностичну цінність для встановлення її ступеня тяжкості, а тромбоцитопенія значніша при септичному шоці. Кровотеча не є частим ускладненням COVID-19 порівняно зі значною частотою тромботичних явищ, тому широко рекомендується стандартна антикоагулянтна терапія.

Крім дихального епітелію, рецептори ACE2 також експресуються у верхніх відділах стравоходу, ентеро-

цитах клубової кишки. Ураження ентероцитів кишки призводить до гіперсекреції рідини та розвитку діарейного синдрому. Також уражаються клітини міокарда, проксимальні трубчасті клітини нирки та уротеліальні клітини сечового міхура. Розподіл експресії рецептора АПФ-2 на поверхні клітин альвеолярного епітелію типу II, серцевих, ниркових, кишкових та ендотеліальних клітинах відповідає ураженими органами-мішенями та клінічною картиною COVID-19 [9].

У дітей із SARS-CoV-2-інфекцією, ускладненою тяжкою дихальною недостатністю, спостерігається коагулопатія, підвищені рівні D-димера та рівень венозної тромбоемболії. Цей процес частково забезпечується механізмом системного розладу, у зв'язку з відкладанням у дрібних кровоносних судинах IgA і компонента системи комплементу, як це і відбувається при геморагічному васкуліті. Цьому процесу також сприяють ACE2-рецептори SARS-CoV-2, NRP1 та ендотеліальний фактор росту, які відіграють важливу роль у васкуляризації.

Розуміння гуморальної імунної відповіді на інфекцію SARS-CoV-2 відіграватиме вирішальну роль у розробці вакцин і втручань на основі антитіл. Є повідомлення про системну і слизову реакцію антитіл у реконвалесцентів, які перенесли захворювання різного ступеня тяжкості. У той час, як оцінка нейтралізації та ефекторних функцій, опосередкованих антитілами, виявила поліфункціональні реакції антитіл у сироватці, у зразках промивних вод з носа були очевидні лише надійна нейтралізація та фагоцитоз. Нейтралізація сироватки та ефекторні функції корелювали з величиною системної відповіді IgG, специфічної для SARS-CoV-2, тоді як нейтралізація слизової оболонки була пов'язана з назальним SARS-CoV-2-специфічним IgA. Експерименти з виснаженням антитіл підтверджують механістичну релевантність цих кореляцій. Асоціації між реакцією назального IgA, нейтралізацією вірусу на слизовій оболонці та менш тяжким захворюванням свідчать про важливість оцінки імунітету слизової оболонки у більших природних когортах інфекцій. Подальша характеристика відповідей антитіл може визначити їх здатність сприяти захисту від інфекції або зниження ризику госпіталізації, інформуючи про стратегії оцінки охорони здоров'я та зусилля з розробки вакцин.

IgA активний проти кількох патогенів, включаючи ротавірус, поліовірус, вірус грипу та SARS-CoV-2. Він захищає епітеліальні бар'єри від патогенних мікроорганізмів і модулює надмірні імунні реакції при запальних захворюваннях. У ранній специфічній гуморальній відповіді SARS-CoV-2 переважає поява антитіл IgA, які значною мірою сприяють нейтралізації вірусу. Відсутність анти-SARS-CoV-2 IgA та секреторного IgA (sIgA) може бути причиною тяжкого перебігу COVID-19, неефективної вакцинації та можливою причиною тривало-

го виділення вірусу у пацієнтів з первинним дефіцитом антитіл, включаючи осіб із селективним дефіцитом IgA. На відміну від інших первинних дефіцитів антитіл, селективний дефіцит IgA реєструється у більшості пацієнтів із безсимптомним перебігом хвороби і часто є нерозпізнаним [10].

Клінічні ознаки

Звісно, одним із перших важливих завдань перед медичною спільнотою стала потреба виділити основні клінічні симптоми. Першим було з'ясовано, що уражає всі вікові групи, у більшості уражає дорослих. Ступінь тяжкості COVID-19 та летальність безпосередньо корелюють зі зростанням віку хворих та кількістю супутніх захворювань. Прояви COVID-19 у дітей та дорослих відрізняються. Перебіг коронавірусної інфекції у дітей за клінічними характеристиками схожий на ГРВІ. Водночас діти становлять одну з важливих ланок в епідемічному процесі, у зв'язку з невиразною клінічною картиною, що може сповільнити діагностику COVID-19 та спричинити зростання захворюваності у суспільстві.

Клінічний спектр дитячої COVID-19 дуже широкий – від безсимптомного до критично тяжкого захворювання. Серед обстежених дітей із SARS-CoV-2-інфекцією виявлено безсимптомні, легкі, середньотяжкі, тяжкі та критичні випадки, які становили 29,5, 56,4, 12,9, 1,2 і 0 % відповідно [11].

Найпоширенішими ознаками та симптомами у дітей та підлітків є гарячка і кашель, біль голови, біль у горлі, міалгія, задишка, нудота, біль у животі, блювота та діарея. Ураження ентероцитів SARS-CoV-2 та вплив вірусу на мікробіом кишки призводять до гіперсекреції рідини та розвитку діарейного синдрому. За даними досліджень, діарея є однією з поширених ознак COVID-19, яка реєструється у дітей і стає причиною госпіталізації.

Інші клінічні ознаки, пов'язані з ураженням очей, шкіри, нирок, нервової системи у вигляді аносмії, агевзії, менінгітів, рідко трапляються у дітей з COVID-19, або деякі з них гірше діагностуються у зв'язку з віком дитини.

За даними останніх досліджень, підтверджено, що діти зазвичай мають легкі симптоми SARS-CoV-2-інфекції. У США станом на 24 лютого 2022 р. діти віком до 18 років становили 17,6 % від загальної кількості випадків COVID-19. Проте, встановлено, що у різні епідемічні періоди COVID-19 від 3,5 до 7 % пацієнтів дитячого віку потребували госпіталізації і смертність становила близько 0,1 % [12]. Причиною госпіталізації були інтоксикаційний, абдомінальний та респіраторний синдроми. У 65 % дітей спостерігались загальні ознаки, характерні для гострої респіраторної вірусної інфекції; у понад 50 % пацієнтів відзначались фебрильна гарячка, у 38 % – кашель, у 21 % – діарея.

Найчастіше тяжкість стану госпіталізованих дітей із SARS-CoV-2-інфекцією обумовлювалася пневмонією, яка є одним з найтипівіших ускладнень. Пневмонія, зазвичай, розвивається вже за 5-7 днів від початку хвороби: з вогнищевої швидко розвивається зливна. В легенях SARS-CoV-2 уражає переважно пневмоцити та макрофаги, активуючи їх, та може призвести до поліорганної недостатності. Головними ускладненнями, що спричиняють летальність у дітей, є розвиток респіраторного дистрес-синдрому з ознаками ГФС, характерних для гіперзапальних синдромів, або синдрому бурі цитокінів.

Превалуючими клінічними ознаками пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2, у дітей є тахіпное та гарячка, водночас кашель не є одним із провідних симптомів пневмонії при COVID-19. Аускультативна картина не відображає інтенсивності ураження легень. Проте при КТ легень виявляють безліч тіней та ознаки матового скла.

Серед проявів COVID-19 у дітей та молодих дорослих відзначено аритмії, міокардит, перикардит. Аритмії включають шлуночкову та передсердну тахікардію, а також атріовентрикулярну блокаду першого ступеня. Хоча аритмії, зазвичай, зникають самостійно без необхідності лікування, у деяких випадках призначали профілактичні антиаритмічні засоби. Вкрай рідко у дітей реєструвалася рецидивна шлуночкова тахікардія з гіпертрофічною кардіоміопатією. Однак серцево-судинні ускладнення є рідкісними для дітей і частіше виявляються при мультисистемному запальному синдромі (МЗС).

Серцево-судинні ураження дітей із МЗС розвивалися переважно у здорових осіб шкільного віку та підлітків з ознаками, схожими на хворобу Кавасакі. У них часто спостерігалися кардіогенний шок (53 %), зміни ЕКГ (27 %), дисфункція міокарда (52 %) та розширення коронарних артерій (15 %) [13]. Медиками з Індії описано випадки ураження серцево-судинної системи при COVID-19 у дітей з вадами серця. Діти із серцево-судинними захворюваннями становлять групу ризику смерті при інфікуванні SARS-CoV-2. Для запобігання можливості розвитку цього процесу необхідні відповідні профілактичні заходи: виявлення дітей із вадами серця та вакцинація [12].

Дані про тромбоз у дітей із SARS-CoV-2 мізерні. У глобальному когортному дослідженні тромботичні ускладнення у госпіталізованих пацієнтів дитячого віку зі SARS-CoV-2-інфекцією розвивалися від 0,7 до 1,1 %. У цій педіатричній групі значення D-димеру було недостатньо специфічним для прогнозування тромботичних ускладнень.

Найчастіше місце тромбозу – легені (21 %). Ризик ішемічного інсульту при інфекції SARS-CoV-2 (0,82 %) та тромбозу глибоких вен при МЗС (4,3 %) був нижчим у дітей, ніж у дорослих. Незважаючи на те, що тромбо-

тичні або тромбоемболічні явища рідкісні у дітей з COVID-19 та МЗС, необхідна настороженість щодо групи ризику дітей з COVID-19 та МЗС, із супутніми захворюваннями та схильністю до тромбозів [14]. Підлітковий вік та попередні фактори ризику тромбозу можуть бути розглянуті для антикоагулянтної профілактики дітям із COVID-19 [15].

Мультисистемний запальний синдром

У країнах з високим рівнем захворюваності на нову коронавірусну хворобу з'явилася інформація про незвичний синдром гарячки та запального синдрому у дітей. У всіх пацієнтів діагностовано гарячку та неспецифічні симптоми, включаючи блювання, біль у животі та діарею, висипання, ін'єкції кон'юнктиви. Все більше повідомлялося про такі тяжкі й грізні ускладнення, як хвороба Кавасакі (ХК), Кавасакі-подібний синдром та мультисистемний запальний синдром, *Multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C), міокардит, кардіогенний шок. Перший опис випадку хвороби Кавасакі, асоційованої з COVID-19 був описаний у червні 2020 р. в Америці, штаті Каліфорнія. За даними науковців США, під МЗС спостерігали при зниженні активності COVID-19. Середній інтервал між початком симптомів COVID-19 та початком МЗС становив 25 днів (від 6 до 51-го дня) [16].

Усе частіше науковці описували синдром, схожий на хворобу Кавасакі. У групі досліджуваних пацієнтів у всіх були класичні ознаки ХК, повні чи неповні, проте, діагностовано чіткі відмінності від типової ХК. Ці обставини спонукають до прискіпливої уваги до цього синдрому, який розвивається після перенесеної коронавірусної інфекції та становить нове захворювання. При дослідженнях встановлено деяку відмінність: по-перше, середній вік – більший, ніж при класичній ХК; по-друге, як частота, так і тяжкість ураження міокарда різко відрізняються від класичної ХК; по-третє, частіше (81 %) супроводжується болем у животі та/або проносом. Цитокіновий шторм при цьому синдромі супроводжувався виявленням підвищеного рівня СРБ, феритину та цитокінів (особливо IL-1, TNF α та IL-6) і клінічно проявлявся серцевою недостатністю, пневмонією, шлунково-кишковими, неврологічними та нирковими розладами [17].

Автозапальна хвороба, схожа на ХК, пов'язана з інфекцією SARS-CoV-2 (Kawa-COVID-19), відрізняється від класичної, оскільки виникає у дітей віком більше 5 років і супроводжується тяжким міокардитом та/або перикардитом. Вік дітей, підвищений рівень феритину є прогностично несприятливими умовами перебігу хвороби та потреби лікування у відділенні інтенсивної терапії.

Реалізація передбачення тяжкого інфекційного процесу у дітей можлива при вивченні рівнів прозапальних

і протизапальних цитокінів, прокальцитоніну та С-реактивного протеїну, тропоніну. Ряд авторів вважає, що показники феритину, D-димеру, фібриногену та коагулограми є маркерами тяжкості процесу. Клінічними предикторами тяжкості процесу є гарячка, блювання, біль у животі та діарея, висипання по тілу, у 80 % пацієнтів з МЗС були шлунково-кишкові розлади [18]. Ще одним з факторів розвитку МЗС є гіпогамма-глобулінемія, нейтрофільний лейкоцитоз, зростання показників сечовини, креатиніну, підвищення печінкових ферментів, а також гіпонатріємія.

Поява мультисистемного запалення спонукала науковців до встановлення клінічних та лабораторних критеріїв синдрому. За визначенням Британського Коледжу: MIS-C або *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome* (PIMS) – це мультисистемний запальний синдром у дітей та підлітків, який діагностують у осіб віком 0-19 років з гарячкою ≥ 3 днів і наявністю щонайменше двох з наступних ознак:

1) висип, двобічний негнійний кон'юнктивіт або ознаки запалення слизових оболонок чи шкіри (порожнина рота, кисті та ступні);

2) гіпотензія або шок;

3) ознаки порушень з боку міокарда, перикардит, вальвуліт, коронарна патологія (ознаки ЕХО-КГ, підвищений рівень тропоніну/мозкового натрійуретичного пептиду);

4) ознаки коагулопатії (протромбіновий час, активований частковий тромбoplastиновий час, підвищений рівень D-димера);

5) гострі симптоми з боку травного каналу (діарея, блювання, біль у животі);

6) підвищені маркери запалення (ШОЕ, С-реактивний білок, прокальцитонін);

7) при підтвердженні COVID-19 (позитивні результати ПЛР, серологічних досліджень або антигенного тесту) або вірогідний контакт із пацієнтом з COVID-19;

8) за відсутності жодних інших інфекційних причин розвитку запалення (виключено бактерійний сепсис, синдром токсичного шоку стафілококового або стрептококового генезу) [19]France. PARTICIPANTS: 21 children and adolescents (aged ≤ 18 years).

МЗС, асоційований із SARS-CoV-2, на початку її появи потребував значних діагностичних зусиль, оскільки симптоми хвороби подібні до різних інфекційних хвороб, зокрема, менінгококова інфекція, скарлатина, єрсиніоз, сальмонельоз, сепсис та інші. Зазвичай МЗС розвивався через 1-1,5 міс. після перенесеної COVID-19 у легкій або безсимптомній формі.

Гарячка, абдомінальний, набряковий синдром і синдром екзантеми з'являлися поступово. Температура тіла у дітей з МЗС коливалась від фебрильної до гіпертермії,

яка не піддавалася корекції антипіретиками. Спостерігали поліморфний висип: дрібноточковий, плямисто-папульозний, геморагічний з наступною появою лущення. Абдомінальний синдром проявлявся блюванням, діареєю та інтенсивним болем у животі, що було підставою до госпіталізації, а в деяких випадках – до оперативного втручання. В подальших обстеженнях при УЗО виявлявся випіт в черевній порожнині, наростали лабораторні ознаки запалення: лейкоцитоз, високі значення СРП, ШОЕ. Виявлено високі рівні IgG проти SARS-CoV-2.

Діагностика

На початку пандемії COVID-19 ВООЗ розробила некомерційні лабораторні протоколи, більшість з яких була призначена для діагностики за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі зі зворотною транскрипцією (rRT-PCR – *reverse transcription real-time polymerase chain reaction*). Виявлення РНК або її фрагментів SARS-CoV-2 методом ПЛР є одним із важливих критеріїв діагностики, незважаючи на можливість хибно-негативних результатів у 15-30 %.

Для підвищення чутливості діагнозу COVID-19 дослідниками розроблено комбінований аналіз IgM-IgG до SARS-CoV-2 методом ІФА. Поєднання виявлення нуклеїнової кислоти SARS-CoV-2 методом ПЛР і тестування IgM, IgG є більш чутливим та точним підходом для діагностики хибно-негативних результатів на нуклеїнову кислоту [20].

Проведено оцінку кінетики антитіл IgM, IgA та IgG до SARS-CoV-2 у пацієнтів з підтвердженою (rRT-PCR) COVID-19 інфекцією. Виявлено, що поява IgA є швидкою, тривалою і наростання його значення досягає максимуму на 3-му тижні. Відповідь IgA є більш стійкою, ніж відповідь IgM. Потрібні подальші дослідження функцій специфічних для вірусу антитіл та їх захисної ефективності з часом.

Кінетика антитіл при COVID-19 показала швидке збільшення як IgM, так і IgG через 6-7 днів від появи симптомів хвороби. Водночас IgG був позитивним у 100 % обстежених осіб на 12-й день, тоді як IgM виявлявся позитивним на 14-й день, проте у 88 % осіб показник інтенсивності IgM був вищим, ніж IgG. Важливо, що, на відміну від дорослих, діти з COVID-19 переважно генерують IgG-антитіла, специфічні до спайкового білка SARS-CoV-2, орієнтуючись переважно на S2 субоддиницю, але не на нуклеокапсидний білок.

Попередні дані підтверджують роль імунохроматографічного аналізу IgG/IgM *Rapid Test* (PRIMA Lab SA) як тестування, яке може доповнювати молекулярні тести при скринінгу SARS-CoV-2. Тест може набути особливої актуальності при скороченні часу, необхідного для скерування пацієнтів у зону лікарні з наявним або відсутнім COVID.

Системне вироблення антитіл проти SARS-CoV-2 розвивається переважно у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. При цьому дуже високі титри IgA спостерігають у пацієнтів із тяжким гострим респіраторним дистрес-синдромом, тоді як легке захворювання може бути пов'язане з тимчасовою продукцією SARS-CoV-2-специфічних антитіл, які стимулюють секрецію IgA до SARS-CoV-2 слизовою оболонкою.

Загальноклінічні та біохімічні дослідження крові вказують на нижчу середню кількість лейкоцитів, нейтрофілів, нижчий рівень D-димеру та нормальний показник прокальцитоніну у дітей із середньотяжкою COVID-19 [11]. Середні значення лейкоцитів, нейтрофілів, СРП, прокальцитоніну, D-димеру, феритину, фібриногену були найвищими у дітей з МЗС, асоційованим із SARS-CoV-2. Крім того, у дітей з МЗС виявляли тромбозопенію, зниження протромбінового індексу, подовження протромбінового часу, зниження рівня альбуміну. Ці показники корелюють із тяжкістю хвороби і є діагностичними критеріями погіршення стану.

Інструментальні методи діагностики

На початку пандемії пневмонію, спричинену SARS-CoV-2 у дітей, яка не супроводжувалася типовими клінічними ознаками, діагностували на підставі змін, виявлених на КТ грудної клітки. Це дослідження активно впроваджувалось як скринінг при COVID-19 у зв'язку з можливістю швидкого прогресування патологічного процесу. Проте в подальшому використання УЗО легень виявляло не менш діагностично-цінні критерії інтерстиційного набряку, пневмонії та консолидацій. В одному з численних досліджень ідентифіковано двобічні ознаки, включаючи порушення плевральної лінії: фрагментацію та невеликі субплевральні ущільнення, розсіяні та зливні В-лінії, консолидації з повітряними бронхограмами та плевральний випіт. УЗО є нешкідливим, інформаційним та більш доступним методом, впровадженням для діагностики уражень легень при COVID-19, як на догоспітальному етапі, навіть до появи клінічних проявів, так і у пацієнтів з тяжкими формами хвороби, яких неможливо переміщати, вагітних жінок та пацієнтів у райони з високим рівнем передачі інфекції. Комбінація ультразвукового обстеження з клінічними та лабораторними результатами в окремих випадках може допомогти у ранній діагностиці, ухваленні терапевтичних рішень та подальшому моніторингу пневмонії COVID-19 як у дітей, так і у дорослих [21].

Лікування

Поява нової коронавірусної інфекції стала викликом не тільки для інфекціоністів, але й для лікарів різних спеціальностей, та вимагала глобальних (як наукових, так і економічних) зусиль для відкриття нових препаратів, підходів до діагностики та затвердження відповідних

протоколів лікування. Протягом усієї пандемії підходи до лікування COVID-19 неодноразово змінювалися. SARS-CoV-2-інфекція перебігає у різних клінічних варіантах, від легкого або асимптомного до критично тяжкого, ускладненого ГРДС та тромбоемболією. На початку всіх інфекційних спалахів нових хвороб, таких як SARS, пташиний та свинячий грип, гарячка Ебола, протималарійні препарати стали першими засобами у боротьбі з цими хворобами. Пандемія SARS-CoV-2 не стала винятком. Одними з перших препаратів, які використовувалися для лікування у дорослих, були хлорохін та гідроксихлорохін. Враховуючи токсичність протималарійних засобів, побічні ефекти та відсутність доказів їх ефективності американське управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (*Food and Drug Administration – FDA*), заборонило первинний екстрений дозвіл на використання цих медикаментів для лікування COVID-19. Препаратом відчаю став івермектин. Проте, в Британському медичному журналі з'явилися повідомлення про неоднозначну і нез'ясовану ефективність цього препарату при лікуванні COVID-19. Зростала кількість публікацій про випадки отруєння івермектином у людей, які займались самолікуванням.

З початку пандемії до клінічних протоколів вводили, а потім виключали, велику кількість медичних препаратів через недоведену їх ефективність. Ситуація, яка склалася, спонукала до розробки етіотропного лікування.

Наступним засобом, який дав бажаний терапевтичний ефект у лікуванні SARS-CoV-2-інфекції, став ремдесивір (GS-5734), який відомий з 2014 р. Згідно з даними лабораторних досліджень, ремдесивір ефективний щодо низки вірусів, зокрема щодо збудників MERS та SARS. Ремдесивір як експериментальний препарат застосовували під час епідемії гарячки Ебола в Західній Африці у 2014-2016 рр. Проте, внаслідок тривалих клінічних досліджень упродовж 2014-2019 рр. при лікуванні гарячки Ебола в країнах Африканського континенту, довели його меншу ефективність, на відміну від моноклональних антитіл. Водночас, ці клінічні дослідження дозволили оцінити профіль безпеки цього лікарського засобу.

Ремдесивір – синтетичний протівірусний препарат, який належить до групи нуклеозидних аналогів. Є інгібітором РНК-полімерази з потужною протівірусною активністю *in vitro* та ефективністю на тваринних моделях COVID-19 [22].

Медичною спільнотою світу здійснено рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багаточентрове дослідження використання ремдесивіру у дорослих, яке опубліковано 21 липня 2020 р. У дослідження увійшли пацієнти з 73 клінічних центрів, які хворіли на

тяжку нову коронавірусну інфекцію, підтверджену виявленням РНК SARS-CoV-2 методом ПЛР та рентгенологічною діагностикою пневмонії з $SpO_2 \leq 94\%$, а також пацієнти, які потребували додаткової неінвазивної оксигенації та за допомогою ШВЛ або ЕКМО. Протипоказаннями до призначення ремдесивіру було перевищення верхньої межі норми аланінамінотрансферази або аспартатамінотрансферази у понад 5 разів, порушення функції нирок, вагітність чи грудне вигодовування. Це дослідження вказало, що використання ремдесивіру зменшило прояви основних клінічних симптомів тяжкої COVID-19 та пришвидшило терміни одужання. У 82 % пацієнтів, які перебували на ШВЛ/ЕКМО, та у 89 % осіб, які перебували на неінвазивній оксигенації, настало клінічне одужання. У половини з них спостерігали тяжку фонову патологію [23].

Незважаючи на те, що SARS-CoV-2 менше уражає дітей, тяжкі пневмонії, ГРДС, ураження нервової системи, нирок розвиваються і у пацієнтів дитячого віку. Тому постало нагальне питання щодо можливості застосування цього препарату у дітей.

У листопаді 2020 р. було опубліковано дослідження з використанням ремдесивіру у дітей, в якому підтверджено його позитивний ефект у дітей, середній вік яких становив 5 років (мін – 4 місяці, мах – 11,6 років). Третина з них потребувала госпіталізації у відділення інтенсивної терапії.

На початку пандемії в умовах стресу перед лікарями, які спостерігали за погіршенням стану пацієнтів, постало ще одне запитання про доцільність антибіотикотерапії (АБТ) у лікуванні пацієнтів дитячого віку з пневмонією, спричиненою SARS-CoV-2.

Призначення антибіотикотерапії було не завжди доцільним. Поліпрагмазія стосовно АБТ у цей період пандемії пов'язана з нечіткими діагностичними критеріями позалікарняної пневмонії (ПП) та пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2. Це доведено канадськими дослідниками, які представили, що АБТ у їх дослідженні призначали в середньому у 74,6 %. Призначення антибіотиків було нижчим у дітей (відношення шансів поширеності призначення (OR) 0,10, 95 % ДІ 0,03-0,33), порівняно з дорослими. АБТ призначали частіше зі збільшенням віку хворого (OR 1,45 за 10-річне збільшення, 95 % ДІ 1,18-1,77) та зі збільшенням частки пацієнтів, які потребують штучної вентиляції легень (OR 1,33 на 10 % збільшення, 95 % ДІ 1,15-1,54). Водночас розрахункова бактерійна супутня інфекція склала лише 8,6 % (95 % ДІ 4,7-15,2 %) з 31 дослідження. Три чверті пацієнтів з COVID-19 отримували антибіотики, призначення яких значно перевищувало поширеність бактерійної ко-інфекції. Перевищення доцільності використання антибактерійних препаратів у пацієнтів з COVID-19 значне.

Бактерійні патогени, що їх виділяють із дихальних шляхів пацієнтів із ПП, ідентичні таким при COVID-19. Водночас необхідно взяти до уваги пошкодження легень внаслідок тяжкої імунної дисфункції, пов'язаної з проникненням вірусу в тканини, і гіперцитокінемії, що є фактором розвитку суперінфекції. Проте раннє емпіричне застосування азитроміцину не дало очікуваного результату, що, можливо, пояснюється високою резистентністю збудників до цього препарату. Згідно з низкою досліджень, вторинна бактерійна пневмонія на тлі COVID-19 розвивалась у великій кількості спостережень – досягаючи 30 %. Мікробіологічний аналіз здійснювали не в усіх випадках, але збільшення рівня прокальцитоніну $>0,5$ нг/мл із великою ймовірністю вказувало на вторинну інфекцію. Частота розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії (ВАП) на тлі штучної вентиляції легень (ШВЛ), за даними різних авторів, варіює в межах 30-75 % і залежить від країни і регіону. Суперінфекції розвивались у 0-17 % таких пацієнтів. Значні розбіжності можуть бути пов'язані з різними методами визначення і можливостями виділяти культури з різних локусів. Медики припустили, що ранні асоційовані бактерійні пневмонії спричинені звичайними патогенами, такими як *S. pneumoniae*, *H. influenzae*.

У дослідженні Kim та співавторів повідомляли про ко-інфекцію SARS-CoV-2 з іншими збудниками. При цьому їх методологія стосувалася визначення атипичних збудників, таких як *Chlamydia pneumoniae* і *Mycoplasma pneumoniae*, проте в досліджених пацієнтів не було виявлено ко-інфекції атипичними патогенами. Однак пацієнти з хронічним обструктивним синдромом і хворі зі супутніми захворюваннями, які перебували в інших медичних установах, раніше отримували АБТ, перебували на ШВЛ чи тривалий час знаходились в стаціонарі з іншого приводу, можуть мати ризик поєднаної інфекції з безліччю додаткових патогенів, схильні до підвищеного ризику розвитку бактерійних суперінфекцій, асоційованих із внутрішньолікарняними збудниками, що відображають екологію мікробного середовища в лікарні або відділенні реанімації та інтенсивної терапії. На думку науковців, дорослим пацієнтам доцільна емпірична АБТ.

На протипагу Nori та співавторів з Бронкса (м. Нью-Йорк, США) встановили невідповідність обраної емпіричної терапії у 71 % випадків. Дослідники зазначили, що п'ятьма найчастішими респіраторними ізолятами були *Staphylococcus aureus* (рівномірно розподілені між чутливими і стійкими до метициліну штамми), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.* і *Escherichia coli* [24].

Незважаючи на те, що у пацієнтів дитячого віку COVID-19 превалюють легкі та середньотяжкі форми, проте від 2,5 до 5 % дітей потребували госпіталізації,

від 0,8 до 1 % дітей з тяжким перебігом – вимагали лікування у відділенні інтенсивної терапії. При цьому більшість пацієнтів не потребують АБТ. Можлива бактерійна ко-інфекція із SARS-CoV-2 у дітей вимагає детального вивчення вакцинного статусу пацієнта. Зважаючи на відмінності між протоколами вакцинації різних країн, підходи до АБТ відрізняються. Дітям, які повністю імунізовані кон'югованими вакцинами проти *Haemophilus influenzae* типу b та *Streptococcus pneumoniae* призначають ампіцилін; альтернативою може бути призначення цефтріаксону або цефотаксиму. Дітям, не повністю імунізованим проти *Haemophilus influenzae* типу b та *Streptococcus pneumoniae*, як стартова емпірична терапія показане застосування цефтріаксону або цефотаксиму. Тому дані про вакцинний статус є вкрай необхідними при виборі АБТ.

Світовою медичною спільнотою розробляються різні схеми лікування, до яких входять не лише вищезгадані лікарські засоби, а й препарати з протизапальною дією, здатні впливати на різні ланки патогенезу COVID-19.

Зважаючи на дифузне ураження легень із розвитком ГРДС, необхідним є призначення стероїдних гормонів. Глюкокортикоїди можуть зменшувати опосередковане запалення пошкодження легень і тим самим зменшити прогресування дихальної недостатності та смерті. Беззаперечним є призначення стероїдних гормонів при тяжких пневмоніях, ГРДС, токсичному шоці.

Ці твердження мають наукове обґрунтування у когортному дослідженні, яке проводилося у *Massachusetts Medical Society*, де встановлено, що у групах порівняння пацієнтів, яким призначався дексаметазон, з групою, яка отримувала терапію без застосування стероїдів, смертність була нижчою. Вживання пацієнтів, які перебували на ШВЛ і отримували дексаметазон, було вдвічі вищим, ніж без призначення дексаметазону [25].

Науковці дійшли висновку про необхідність призначення стероїдних препаратів при тяжких ураженнях легень. Водночас, у зв'язку з імуносупресивною дією стероїдів, призначених при середньотяжких формах хвороби, подовжується віремія, що може спричинити подальше ураження органів і систем.

Оскільки головним органом-мішенню при COVID-19 є легені, то саме ГРДС є основною причиною погіршення стану пацієнтів та їх госпіталізації у відділення інтенсивної терапії. Швидкий розвиток тяжкої дихальної недостатності і гіпоксемії зумовлює застосування різних методик респіраторної терапії, а у випадку їх неефективності вимагає екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО) як варіант останньої можливої рятівної технології. ЕКМО слід розглядати як варіант терапії у пацієнтів, в яких традиційні методи респіраторної під-

тримки, включаючи механічну вентиляцію легень на животі, не забезпечують адекватної оксигенації крові.

Згідно з даними EuroELSO [26], частота використання ЕКМО під час пандемії COVID-19 становила 0,5-1 % від всіх госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії пацієнтів. В Європі станом на 7 травня 2020 р. 1068 дорослих пацієнтів потребували підтримки за допомогою ЕКМО. Хоча випадки пневмонії через SARS-CoV-2 реєструвались у немовлят, дітей та молодих людей, ці пацієнти, як правило, мали добрі результати і рідко потребували екстракорпоральної підтримки життя. За даними дослідження EuroELSO, яке було проведено 28 січня 2021 року, в країнах Європи офіційно зареєстровано лише десять випадків лікування ЕКМО у дітей, тоді як у дорослих пацієнтів зареєстровано понад 1000 випадків ЕКМО. Станом на 20 квітня 2022 р. кількість дітей, які отримували ЕКМО, зростає до 47 дітей, 17 з яких хворіли на ГРДС [27]. За даними Zabrocki L.A., Brogan T.V., Statler K.D. та інших щодо виживання дітей, то результати лікування ЕКМО в педіатричній популяції є кращими, ніж у дорослих, і становлять в середньому 57 %.

Предикторами летальності у хворих, які потребували ЕКМО, вважають механічну вентиляцію, що перевищує 2 тижні до початку ЕКМО, поліорганну недостатність, а також коморбідні стани. Тому важливо, щоб рішення про початок ЕКМО було ухвалене вчасно, до появи дисфункції інших життєво важливих систем організму. Щодо найчастіших ускладнень, які розвиваються у дітей на ЕКМО, то більшість авторів вказують на загрозливі кровотечі, які є наслідком антикоагулянтної терапії. Згідно з даними Н. J. Dalton та інші, кровотечі мали місце у 70,2 % дітей на ЕКМО, включаючи внутрішньочерепні крововиливи у 16 % хворих, що було пов'язано з вищим добовим ризиком смертності [28]. Про когнітивні порушення у дітей повідомляється в огляді J. Ju-Ming Wong та інших, де зазначається, що серед немовлят, які перенесли ЕКМО, більше третини мали когнітивні порушення. В іншому огляді John C Lin повідомляє, що серед дітей, які перенесли ЕКМО, 42 % мали когнітивні розлади.

Поєднання неінвазивної або інвазивної оксигенації з використанням стероїдних гормонів при ГРДС зменшує летальність у дітей від 50 до 90 % [25].

Ураження ендотелію та запальний процес при COVID-19 супроводжується: гіперкоагуляцією, зниженням процесів фібринолізу, зумовлюючи тромботичні ускладнення як венозного, так і артеріального кровообігу [29]. Незважаючи на те, що ці ускладнення у дітей реєструються не часто, призначення антикоагулянтної терапії у дітей із SARS-CoV-2-інфекцією потребує ретельного спостереження та моніторингу лабораторних показників, пов'язаних з можливістю ризику розвитку

тромбозів: загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів, коагулограми, D-димера.

Антикоагулянтна терапія при COVID-19 у дітей має певні особливості. Значної уваги стосовно антикоагулянтної терапії потребують діти з факторами ризику розвитку тромбозу: тромбофілії або венозної тромбоемболії в анамнезі, наявність венозної тромбоемболії у батьків, пубертатний вік, гострі онкогематологічні захворювання, ознаки венозного застою або серцевої недостатності, гостра інфекція, загострення хронічного захворювання, ожиріння, значне зневоднення, операція, опіки або травма в анамнезі, автоімунні захворювання, тривала іммобілізація пацієнта, наявність внутрішньовенних катетерів [14]. У дослідженнях визначено фактори, які істотно пов'язані з тромбозом: вік ≥ 12 років, рак, наявність центрального венозного катетера та МЗС.

До пацієнтів цієї групи належать хворі, які отримували антикоагулянтну терапію до госпіталізації, пацієнти з високо підозрюваною або діагностованою ВТЕ, високим рівнем D-димера, з порушеними параметрами згортання, включаючи пролонгований ПЧ, пролонгований АЧТЧ, або знижений/підвищений фібриноген, пацієнти із значним підвищенням маркерів запалення, та/або з поліорганною недостатністю.

У дослідженнях доведено, що раннє призначення гепарину в терапевтичних дозах не вплинуло на тяжкість хвороби у дорослих з COVID-19. На думку Zaffanello M. та співавторів, у когортному дослідженні дітей з тяжким COVID-19 та МЗС препаратом, який застосовували найчастіше, був гепарин (42 %) [14].

У наступному дослідженні запропоновано введення низьких доз низькомолекулярного гепарину (НМГ) підшкірно двічі на добу як антикоагулянтну тромбопрофілактику (за відсутності протипоказань), поєднуючи її з механічною тромбопрофілактикою у дітей, які перебувають у стаціонарі з тяжким COVID-19 та МЗС, асоційованим із SARS-CoV-2. Одним з лабораторних критеріїв щодо такої поєднаної тромбопрофілактики є значне підвищення рівня D-димера, а також клінічні фактори ризику для венозних тромботичних ускладнень (ВТУ). Дітям з клінічно нестабільною формою або з тяжкою нирковою недостатністю запропоновано використання нефракціонованого гепарину (НФГ) шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії з метою тромбопрофілактики.

НМГ є препаратами вибору для фармакологічної тромбопрофілактики у пацієнтів, які мають фактори високого ризику розвитку ВТУ. Профілактичне застосування еноксапарину (для дітей віком < 2 міс.: 0,75 мг/кг 2 рази на добу підшкірно, для дітей віком від 2 міс. до 18 років: 0,5 мг/кг 2 рази на добу підшкірно). Упродовж терапії необхідна корекція дози еноксапарину для до-

сягнення рівня активності анти-Ха від 0,2 до $< 0,5$ од./мл через 4 год після введення дози. Водночас у пацієнтів з дуже високим ризиком розвитку тромбозів треба розглянути підвищення дози до терапевтичної (1 мг/кг/добу підшкірно кожні 12 год). Нормальна функція нирок і відсутність протипоказань, включаючи активну кровотечу, кількість тромбоцитів < 25 Г/л, гострий інсульт, потребують інвазивної процедури протягом наступних 24 год. Коригувати дозу необхідно під контролем значення анти-Ха [30].

На думку вчених, нестабільні стани, які пов'язані з розвитком шоку, гіпотонії, значної гіпоксемії, виявлення у лабораторних показниках не тільки підвищення, а й зниження фібриногену у зв'язку з розвитком легеневої внутрішньосудинної коагулопатії потребують як НФГ, так і НМГ, що дає можливість усунути вірусну інфекцію, запалення та тромбоз. Водночас науковці наголошують на необхідності ретельного врахування ризику кровотечі у кожної дитини, зокрема при використанні як профілактичної, так і терапевтичної антикоагулянтної терапії.

Рішення про початок тромболітичної терапії у дітей, які мають ризик розвитку тромбозу, ухвалюється консильярно за участю фахівців різних спеціальностей та індивідуально для кожної дитини. За наявності показань до тромболітичної терапії фахівці рекомендують НМГ або нефракційний гепарин. Застосування пероральних антикоагулянтів прямої дії не рекомендоване через обмежені дані щодо їх застосування у дітей при COVID-19.

Призначення імуномодулювальної терапії для лікування дітей з тяжкими формами SARS-CoV-2 та МЗС відіграє життєво важливе значення. Тривалі дослідження про використання імуноглобуліну у дозі (2 г/кг) у дорослих з тяжкою COVID-19 показали успішне блокування значних запальних змін, прогресування розвитку хвороби та зниження смертності. Проте, таких глобальних досліджень про застосування IVIG у дітей немає. З літературних джерел відомо, що призначення IVIG при тяжких формах COVID-19 та значному цитокіновому штормі мало позитивний ефект, проте дози відрізнялися і становили від 1 до 2 г/кг маси тіла. Одна серія випадків показала, що виживання пацієнтів із COVID-19 з гострим респіраторним дистрес-синдромом не покращувалося завдяки IVIG. Подальші наукові дослідження доказали ефективність IVIG у новонароджених (1 г/кг/добу протягом 2 днів або 400 мг/кг/добу протягом 5 днів) [31].

Використання IVIG у дітей з МЗС, асоційованим із SARS-CoV-2, має суттєвий терапевтичний ефект як при дворазовому, так і при одноразовому введенні препарату. Більшої дози та повторного введення IVIG потребували діти, яким МЗС діагностовано на другому тижні від початку клінічних симптомів. Введення IVIG у дозі 2 г/кг має значний терапевтичний ефект при ураженні коро-

нарних судин і запобігає їх ураженню. Водночас, на думку інших науковців, поєднання IVIG зі стероїдними гомонами має кращий терапевтичний ефект у пацієнтів з гіповолемічним шоком [32]. Однак, є інша думка щодо лікування МЗС, асоційованого із SARS-CoV-2, з використанням тільки стероїдів з позитивним результатом.

Для лікування, зменшення тривалості клінічних ознак і запобігання розвитку тяжких форм SARS-CoV-2-інфекції у дорослих і підлітків, пацієнтів з імуносупресією, окрім IVIG, рекомендовано використання моноклональних антитіл (МА). МА – це антитіла, що виробляються ідентичними імунними клітинами, які клоновані з однієї клітини-попередника та є специфічними до одного антигена. Вони можуть вироблятися проти будь-якого природного антигена, нейтралізуючи його. Наприкінці 2020 р. U.S. FDA опублікував пресреліз із використання МА у лікуванні та запобіганні розвитку тяжких форм коронавірусної інфекції. МА впливають на білки шипоподібних відростків оболонки SARS-CoV-2. Їх механізм дії полягає у блокуванні прикріплення вірусу до мембрани клітини, що унеможлиблює потрапляння SARS-CoV-2 у клітини людини, нейтралізує дію вірусу та сприяє запобіганню розвитку хвороби, зменшуючи характер і тривалість її клінічних проявів. Ця комбінована терапія володіє значною нейтралізаційною дією проти циркулюючих варіантів SARS-CoV-2: B.1.1.7 – альфа, B.1.351 – бета, B.1.617.2 – дельта, B.1.429 – епсилон, і P.1 – гамма. O'Brien M.P. та інші у своєму науковому дослідженні встановили, що використання комбінації цих препаратів в амбулаторних пацієнтів із COVID-19 знижує частоту госпіталізації або смерті на 70 % у зв'язку зі швидким зниженням вірусного навантаження.

В Україні дозволено застосування МА, які представлені бамланівімабом та етесівімабом, у підлітків старших 12 років з вагою не менше 40 кг, які мають високий ризик розвитку тяжкої форми хвороби та позитивний ПЛР-тест на SARS-CoV-2 [33].

Зважаючи на те, що COVID-19 у дітей перебігає у легкій та середньої тяжкості формах, тому поліпрагмазія у лікуванні є неприпустимою. Пацієнти дитячого віку в більшості випадків потребують симптоматичного лікування, яке включає жарознижувальні препарати при гарячці, адекватне харчування і підтримку водного балансу.

Вакцинація

З моменту виникнення пандемії COVID-19 науковці всього світу намагаються стримати її поширення.

У час значних можливостей до міждержавних та міжконтинентальних міграцій населення критично важливими факторами для обмеження інфекції є вакцинація, якісне тестування та дотримання протиепідемічних заходів. Швидка розробка та впровадження вакцинації

проти SARS-CoV-2 зумовлена економічним та науковим потенціалом 21 століття.

Все частіше для профілактики інфекційних захворювань використовують мРНК-вакцини, для створення яких достатньо мати секвенований і розшифрований геном вірусу, а не власне сам вірус.

мРНК-вакцина проти COVID-19 у своєму складі містить молекули матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК), яка кодує шипоподібний білок оболонки SARS-CoV-2. Усередині клітини мРНК взаємодіє з генетичним механізмом клітини і він синтезує закодований у ній вірусний білок. Потім цей білок виходить на поверхню клітини та імунна система організму починає на нього реагувати, в процесі цієї реакції виробляється імунна відповідь на вірусний білок [34].

Вакцина Pfizer-BioNTech розроблена німецькою біотехнологічною компанією BioNTech спільно з американським фармакологічним концерном Pfizer. Після клінічних досліджень у багатьох країнах світу використання мРНК-вакцини проти SARS-CoV-2 не виявила серйозних побічних ефектів після її введення. Цю вакцину внесли до списку для екстреного використання ВООЗ. МОЗ України дозволило її використання у дітей з 12-річного віку [35].

Типові побічні ефекти вакцини Pfizer у дітей практично ті ж, що і в дорослих – підвищена втомлюваність, підйом температури, біль у м'язах чи місці ін'єкції. Частіше такі скарги виникають після введення її другої дози та минають через 1-3 дні.

Науковцями не встановлено чіткого причинно-наслідкового зв'язку між вакцинацією мРНК-вакцинами та серцевими ускладненнями. Проте, медики виявили, що вакцина Pfizer може зумовлювати розвиток міокардиту, але частота такого ускладнення є вкрай низькою (кількість випадків міокардиту складає від 54 на 2,5 млн щеплених до 134 на 5 млн щеплених). При діагностованому міокардиті у 77 % осіб він мав легкий та швидкоминучий перебіг, лише у 2 % вакцинованих виявлено тяжкий його перебіг. За даними CDC, міокардит розвинувся у 6 випадках на 100 000 підлітків чоловічої статі у віці 12-17 років. Також CDC повідомляє, що у більшості осіб, в яких розвинувся міокардит, настало швидке одужання.

Національна технічна група експертів з питань імунпрофілактики розробила рекомендації щодо щеплення підлітків в Україні. Внаслідок цього МОЗ ухвалило відповідний наказ № 2234 від 13 жовтня 2021 р. Вакцинації від коронавірусної інфекції підлягають діти віком від 12 років, в яких проведена обов'язкова вакцинація згідно з Національним календарем щеплень (форма 063/о). За відсутності усіх необхідних щеплень і відсутності протипоказань до них, дитина має зробити необхідні щеплення і тільки після цього матиме можливість вакцинуватися проти COVID-19 [35].

Водночас у США продовжувалося вивчення застосування вакцини у молодшій віковій групі. У листопаді 2021 р. Walter E.B. та іншими було опубліковано оригінальне дослідження щодо оцінки вакцини BNT162b2 від COVID-19 у дітей від 5 до 11 років. Доведено безпечність, імуногенність та ефективність введення двох доз вакцини з інтервалом у 21 день дітям віком від 5 до 11 років. У дослідженнях виявили, що імунна відповідь після щеплення ефективно запобігає COVID-19 у понад 90 % випадків. З 3 100 щеплених дітей у жодному випадку не спостерігали серйозних побічних ефектів. У США дозволено вакцину Pfizer для використання у дітей з 5 років [36].

Вакцинація, крім запобігання тяжким формам хвороби, госпіталізації та смерті зменшує ймовірність передачі SARS-CoV-2, що стримує поширення інфекції.

Вакцина Moderna – це мРНК-вакцина, розроблена американською фармацевтичною компанією Moderna.

Препарат внесено до списку вакцин для екстреного використання ВООЗ у дорослих. Застосування вакцини було ефективним – 86 % через 2-12 тиж після вакцинації та 84 % через 13-24 тиж. Ефективність вакцини збереглася серед груп ризику тяжкої форми COVID-19.

Вакцина AstraZeneca (Covishield) – це векторна вакцина, розроблена Оксфордським університетом та британсько-шведською біофармацевтичною компанією AstraZeneca.

У вакцині AstraZeneca використовується модифікований аденовірус, що містить специфічний білок SARS-CoV-2, який викликає імунну відповідь. ChAdOx1 nCoV-

19 краще переносять люди похилого віку, ніж молодші, і має подібну імуногенність у всіх вікових групах після введення повторної дози. Ефективність цієї вакцини встановлена для всіх вікових груп і осіб із супутніми захворюваннями [37].

Вакцина CoronaVac – це інактивована вакцина, розроблена китайським фармацевтичним підприємством Sinovac Biotech, що спеціалізується на виробництві вакцин проти гепатиту та грипу.

Ця вакцина містить інактивовані вірус. Організм реагує на нього та виробляє імунітет. Схоже працюють вакцини проти поліомієліту, грипу.

Результати двох фаз випробувань вакцини свідчать про те, що інактивована вакцина SARS-CoV-2 ефективно запобігає COVID-19, її тяжким формам та смерті.

3 2021 р. Han B. зі співавторами встановили безпечність використання CoronaVac у дітей та підлітків віком 3-17 років. У дітей титри нейтралізуючих антитіл, індуковані дозою 3,0 мкг, були вищими, ніж при дозі 1,5 мкг. Результати підтверджують використання дози 3,0 мкг із дворазовою схемою імунізації для подальших досліджень у дітей та підлітків [38].

У зв'язку з можливими мутаціями вірусу, наукові дослідження стосовно клініко-патогенетичних особливостей перебігу COVID-19 та профілактики продовжуються. Вакцинація дітей є надважливим профілактичним заходом щодо обмеження поширення хвороби. Позаяк COVID-19 у дітей перебігає з незначною клінічною симптоматикою, вони займають одне з чільних місць у поширенні хвороби.

Література

1. Nassar, M.S., Bakhrebah, M.A., Meo, S.A., Alsuabeyl, M.S., & Zaher, W.A. (2018). Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: epidemiology, pathogenesis and clinical characteristics. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 22 (15), 4956-4961. https://doi.org/10.26355/eurrev_201808_15635
2. Ramanathan, K., Antognini, D., Combes, A., Paden, M., Zakhary, B., Ogino, M., Maclaren, G., & Brodie, D. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 2020 (January), 19-21.
3. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu, N.H., Nitsche, A., Müller, M.A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181 (2), 271-280. e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
4. Biryukov, J., Boydston, J. A., Dunning, R.A., Yeager, J.J., Wood, S., Ferris, A., Miller, D., Weaver, W., Zeitouni, N.E., Freeburger, D., Dabisch, P., Wahl, V., Hevey, M.C., & Altamura, L.A. (2021).

SARS-CoV-2 is rapidly inactivated at high temperature. *Environmental Chemistry Letters*, 19 (2), 1773-1777. <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01187-x>

5. Cantuti-Castelvetri, L., Ojha, R., Pedro, L.D., Djannatian, M., Franz, J., Kuivanen, S., van der Meer, F., Kallio, K., Kaya, T., Anastasina, M., Smura, T., Levanov, L., Szivovicza, L., Tobi, A., Kallio-Kokko, H., Österlund, P., Joensuu, M., Meunier, F.A., Butcher, S.J., ... Simons, M. (2020). Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*, 370 (6518), 856-860. <https://doi.org/10.1126/science.abd2985>

6. Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A., Gallenga, C., Ross, R., Frydas, I., & Kritas, S. (2020). Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 34 (2), 327-331. <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>

7. Parisi, G.F., Indolfi, C., Decimo, F., Leonardi, S., & Miraglia del Giudice, M. (2020). COVID-19 Pneumonia in Children: From Etiology to Management. *Frontiers in Pediatrics*, 8. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.616622>

8. Garvin, M.R., Alvarez, C., Miller, J.I., Prates, E.T., Walker, A.M., Amos, B.K., Mast, A.E., Justice, A., Aronow, B., & Jacobson, D. (2020). A mechanistic model and therapeutic interventions for covid-19 involving a ras-mediated bradykinin storm. *ELife*, 9, 1-16. <https://doi.org/10.7554/eLife.59177>
9. Копча, В. С. (2021). Особливості Імунозалежних Проявів При Covid-19. *Інфекційні Хвороби*, 2(2), 4–16. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.2.12159>
10. Quinti, I., Mortari, E.P., Fernandez Salinas, A., Milito, C., & Carsetti, R. (2021). IgA Antibodies and IgA Deficiency in SARS-CoV-2 Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11(April), 1-5. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.655896>
11. Berksoy, E., Kanik, A., Çiçek, A., Bardak, Ş., Elibol, P., Demir, G., Yılmaz, N., Nalbant, T., Gökalp, G., & Yılmaz Çiftdoğan, D. (2021). Clinical and laboratory characteristics of children with SARS-CoV-2 infection. *Pediatric Pulmonology*, 56 (12), 3674-3681. <https://doi.org/10.1002/ppul.25654>
12. Jone, P.-N., John, A., Oster, M.E., Allen, K., Tremoulet, A.H., Saarel, E.V., Lambert, L.M., Miyamoto, S.D., & de Ferranti, S.D. (2022). SARS-CoV-2 Infection and Associated Cardiovascular Manifestations and Complications in Children and Young Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 145 (19). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001064>
13. Rodriguez-Gonzalez, M., Castellano-Martinez, A., Cascales-Poyatos, H.M., & Perez-Reviriego, A.A. (2020). Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. In *World Journal of Clinical Cases* (Vol. 8, Issue 21). <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i21.5250>
14. Zaffanello, M., Piacentini, G., Nosetti, L., Ganzarolli, S., & Franchini, M. (2021). Thrombotic risk in children with COVID-19 infection: A systematic review of the literature. *Thrombosis Research*, 205 (January), 92-98. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.07.011>
15. Aguilera-Alonso, D., Murias, S., Martínez-De-Azagra Garde, A., Soriano-Arandes, A., Pareja, M., Otheo, E., Moraleda, C., Tagarro, A., & Calvo, C. (2021). Prevalence of thrombotic complications in children with SARS-CoV-2. *Archives of Disease in Childhood*, 106 (11), 1129-1132. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321351>
16. Feldstein, L.R., Rose, E.B., Horwitz, S.M., Collins, J.P., Newhams, M.M., Son, M.B.F., Newburger, J.W., Kleinman, L.C., et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*, 383 (4), 334-346. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021680>
17. Bertoncelli, D., Guidarini, M., Della Greca, A., Ratti, C., Falcinella, F., Iovane, B., Luigi Dutto, M., Caffarelli, C., & Tchana, B. (2020). Covid19: Potential cardiovascular issues in pediatric patients. *Acta Biomedica*, 91 (2), 177-183. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i2.9655>
18. Pereira, M.F.B., Litvinov, N., Farhat, S.C.L., Eisenkraft, A.P., Gibelli, M.A. B.C., de Carvalho, W.B., Fernandes, V.R., et al. (2020). Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with covid-19 and multisystem inflammatory syndrome. *Clinics*, 75, 1-7. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2209>
19. Toubiana, J., Poirault, C., Corsia, A., Bajolle, F., Fourgeaud, J., Angoulvant, F., Debray, A., et al. (2020). Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 369, m2094. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2094>
20. Xie, J., Ding, C., Li, J., Wang, Y., Guo, H., Lu, Z., Wang, J., Zheng, C., Jin, T., Gao, Y., & He, H. (2020). Characteristics of patients with coronavirus disease (COVID-19) confirmed using an IgM-IgG antibody test. *Journal of Medical Virology*, 92 (10), 2004-2010. <https://doi.org/10.1002/jmv.25930>
21. Soldati, G., & Demi, M. (2022). What Is COVID 19 Teaching Us about Pulmonary Ultrasound? *Diagnostics*, 12 (4), 838. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040838>
22. Malin, J.J., Suárez, I., Priesner, V., Fätkenheuer, G., & Rybniker, J. (2020). Remdesivir against COVID-19 and Other Viral Diseases. *Clinical Microbiology Reviews*, 34 (1). <https://doi.org/10.1128/CMR.00162-20>
23. Paladugu, S., & Donato, A.A. (2020). Remdesivir improved time to recovery in adults hospitalized with COVID-19 and lower respiratory tract involvement. *Annals of Internal Medicine*, 173 (2), JC4. <https://doi.org/10.7326/ACPJ202007210-005>
24. Nori, P., Cowman, K., Chen, V., Bartash, R., Szymczak, W., Madaline, T., Punjabi Katiyar, C., Jain, R., et al. (2021). Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 42 (1), 84-88. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.368>
25. The RECOVERY Collaborative Group. (2020). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*, 693-704.
26. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436ELSO>, E. (n.d.). *European Survey on ECMO in COVID-19 pts at 7/05/20*. Available in: <https://www.Euroelso.Net/Covid-19/Covid-19-Survey/>. Accessed at 10 de Mayo de 2020.
27. ECLS. *Registry Dashboard of ECMO-Supported COVID-19 Patient Data*. <https://www.Elso.Org/Registry/FullCOVID-19RegistryDashboard.aspx>
28. Dalton, H.J., Reeder, R., Garcia-Filion, P., Holubkov, R., Berg, R.A., Zuppa, A., Moler, F.W., et al. (2017). Factors associated with bleeding and thrombosis in children receiving extracorporeal membrane oxygenation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 196 (6), 762-771. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1945OC>
29. Hottz, E.D., Azevedo-Quintanilha, I.G., Palhinha, L., Teixeira, L., Barreto, E.A., Pão, C.R.R., et al. (2020). Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood*, 136 (11), 1330-1341. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007252>
30. Karimi, M., Bozorgi, H., Zarei, T., Bordbar, M., Amanati, A., Safaei, A., & De Sanctis, V. (2020). Antithrombotic prophylaxis in children and adolescent patients with sars-cov-2 (Covid-19) infection: A practical guidance for clinicians. *Acta Biomedica*, 91 (4), 1-8. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i4.10720>
31. De Rose, D.U., Piersigilli, F., Ronchetti, M.P., Santisi, A., Bersani, I., Dotta, A., Danhaive, O., & Auriti, C. (2020). Novel Coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what we know so far. *Italian Journal of Pediatrics*, 46 (1), 56. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0820-x>
32. Kabeerdoss, J., Pilonia, R.K., Karkhele, R., Kumar, T.S., Danda, D., & Singh, S. (2021). Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatology International*, 41 (1), 19-32. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>
33. МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ. (n.d.). *Наказ МОЗ України від 20.09.2021 № 1979 "Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».* <https://Moz.Gov.Ua/Article/Ministry-Mandates/Nakaz-Moz-Ukraini-Vid-20092021--1979-pro-Vnesennja-Zmin-Do-Protokolu--Nadannja-Medichnoi-Dopomogi-Dlja-Likuvannja--Koronavirusnoi-Hvorobi-Covid-19?Preview=1>
34. Banerji, A., Wickner, P.G., Saff, R., Stone, C.A., Robinson, L.B., Long, A.A., Wolfson, A.R., et al. (2021). mRNA Vaccines to

Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9 (4), 1423-1437. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.047>

35. Міністерство Охорони Здоров'я України. (n.d.). *В Україні рекомендували щепити від COVID-19 дітей 12+ за наявності усіх рутинних щеплень*. <https://Moz.Gov.Ua/Article/News/29> Жовтня 2021.

36. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/> (n.d.). *FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Children 5 through 11 Years of Age*. October 29, 2021.

37. Ramasamy, M.N., Minassian, A.M., Ewer, K.J., Flaxman, A.L., Folegatti, P.M., Owens, D.R., Voysey, M., et al. (2020). Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet*, 396 (10267), 1979-1993. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1)

38. Han, B., Song, Y., Li, C., Yang, W., Ma, Q., Jiang, Z., Li, M., et al. (2021). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 21 (12), 1645-1653. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00319-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00319-4)

THE TWO-YEAR COVID-19 PANDEMIC: PROBLEMATIC ISSUES IN PEDIATRICS AND WAYS TO SOLVE THEM

H.O. Lytvyn, M.V. Stasiv

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

SUMMARY. Based on a systematic review is a comprehensive search, data on the evolution of coronavirus infection of the XX century, taking into account etiological factors, clinical manifestations and diagnostic possibilities. The latest information on changes in the etiology of new coronavirus infection (COVID-19) during 2 years of the pandemic, the spread of the disease worldwide, international epidemiological principles, clinical symptoms, possible complications of the disease in pediatric practice.

The laboratory diagnostics of SARS-CoV-2 has been developed and improved by the efforts of the world medical community. The diagnostic criteria of different variants of the disease in children are described, taking into account general clinical, immunological, biochemical and instrumental methods of diagnosis. The phases of searching for etiological, pathogenetic, immunomodulatory therapy and its implementation in practice are highlighted. The treatment of complications, the use of oxygen therapy in acute respiratory distress syndrome, including ECMO in critical hypoxemia as a rescue technology. Emphasis is placed on the damage to various organs and systems in the acute phase of the disease, given the cytokine storm and the long-term effects of SARS-CoV-2, such as multisystem inflammatory syndrome. The stages of development of vaccines with different vectors of action against SARS-CoV-2 and their introduction into pediatric practice are given.

Today, there is a lot of information and research on COVID-19 in adults as opposed to children. That is why the review is devoted to SARS-CoV-2 infection in pediatric practice.

Key words: children; COVID-19; ARDS; ECMO; MIS-C; vaccination.

Відомості про авторів:

Литвин Галина Орестівна – к. мед. н., доцентка, завідувачка кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; e-mail: golytvyn2012@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6902-1024>

Стасів Марія Володимирівна – асистентка кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; e-mail: mariatanchuk@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7110-0557>

Information about the authors:

Lytvyn H. O. – PhD, Associate Professor, Head at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; e-mail: golytvyn2012@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6902-1024>

Stasiv M. V. – assistant Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; e-mail: mariatanchuk@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7110-0557>

Конфлікту інтересів немає.

The authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 10.05.2022 р.