

ЛЬВІВСЬКИЙ НАУКОВИЙ ФОРУМ

МАТЕРІАЛИ

ХІІІ МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ



ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ ДОСЛІДЖЕНЬ В НАУКОВІЙ ТА ОСВІТНІЙ ДІЯЛЬНОСТІ

9-10 листопада 2024 року

ЛЬВІВСЬКИЙ НАУКОВИЙ ФОРУМ

МАТЕРІАЛИ

**XIII МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ**

**ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ ДОСЛІДЖЕНЬ
В НАУКОВІЙ ТА ОСВІТНІЙ ДІЯЛЬНОСТІ**

9-10 листопада 2024 року

**Львів
2024**

Лосенко Наталія Володимирівна
студентка 5 курсу

Колесник Яна Володимирівна
PhD, доцент кафедри інфекційних хвороб,
дитячих інфекційних хвороб та фтизіатрії

Харківський національний медичний університет

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ COVID-19 У ДІТЕЙ, СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ COVID-19 ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ

Актуальність. З моменту, коли у світі з'явився такий вірус, як Covid-19, увага медичних працівників була сконцентрована на дорослих людях – бо саме ця група має високі ризики важких ускладнень та летальності. Але, з розповсюдженням вірусу і зростання кількості випадків саме серед дітей, стало зрозуміло, що перебіг Covid-19 у них має певні особливості. Хоча в більшості випадків перебіг носить легкий характер, є одиничні випадки, коли захворювання може призвести до важких наслідків, один з них – мультисистемний запальний синдром. Особливо треба приділяти увагу дітям з групи ризику, які більше схильні до важкого прогресування Covid-19 та до виникнення в подальшому важких ускладнень. Розуміння особливостей перебігу – є полем для розробки ефективних методів вчасної діагностики, лікування та профілактики цього захворювання.

Мета. Розглянути особливості патогенезу та основні принципи діагностики та лікування SARS-CoV-2 і його можливих ускладнень у розрізі педіатричної практики.

Матеріали та методи. У ході написання роботи був проведений аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури, наукових статей, пов'язаних з цією темою, на платформах Pubmed, Google Scholar та JCI .

Результати та обговорення. На самому початку пандемії існувала думка, що Covid-19 є небезпечним саме для дорослих людей, особливо в похилому віці, але подальші події вказували на те, що дитяче населення також схильне до захворювання і його перебіг має певні особливості. Відсоток інфікованих дітей складає 2-4 % від загальної захворюваності на SARS-CoV-2 [1].

SARS-CoV-2 – рнк-вірус, відноситься до сімейства Coronaviridae, передається від людини до людини повітряно-крапельним шляхом. Білок шипа вірусу (S) – одночасно є як ключем до інфікування людини, так і основним антигеном гуморального імунітету, який, до речі, використовують для виготовлення вакцин. Основним рецептором в організмі людини, до якого цей білок має спорідненість – це ангіотензинперетворюючий фермент 2 (АПФ2) Мутації цього білка пов'язані з високою афінністю до АПФ2 – що є основою появи нових штамів (таких як Дельта). АПФ2 присутній у будові епітеліальних тканин верхніх дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту та ендovasкулярному епітелії. Деякі джерела вказують на те, що експресія АПФ2 в епітелії дихальних шляхів збільшується в залежності від віку – що вказує на превалювання респіраторної симптоматики у дорослих. У дітей навпаки спостерігається більш висока резистентність

АПФ2 на пневмоцитах, що в певному сенсі є захистом системи ангіотензину під час гострого Covid-19 [1].

І у дітей, і у дорослих спостерігаються схожі клітинні, гуморальні та мукозальні адаптивні відповіді на Covid-19, але важливо відмітити певні відмінності: різниця у функції тимуса, який у дорослих піддається віковій та акцидентальній інволюції та наявність у дітей більш вираженого перехрестного реактивного імунітету проти інших видів коронавірусу [3]. Ще одна теорія, яку розглянули під час австралійського дослідження: було проведене спостереження за декількома сім'ями з позитивним результатом на SARS-CoV-2, яке виявило, що у більшості дітей не було виявлено певну нуклеїнову кислоту, яка визначається за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) – і у цих дітей, відповідно, були мінімальні прояви захворювання, на відміну від їх батьків, у яких ця нуклеїнова кислота була виявлена - вони мали більш виражену клінічну картину. Ця теорія знайшла підтвердження у проведених у подальшому дослідженнях [1].

У більшості дітей з Covid-19 захворювання протікає в легкій формі, а безсимптомна форма спостерігається у 15-42 % дітей. Однак точність оцінки обмежена низьким рівнем виявлення випадків з малою кількістю симптомів. Діти з наявністю клінічної картини найчастіше виявляють декілька симптомів, які не відрізняються від сезонних респіраторних інфекцій, - частіше це головний біль та нездужання (до 67%), лихоманка (55%) та кашель (45%), рідше виникають біль у горлі та ринорея (10-20%) [5]. Також можлива поява симптомів з боку шлунково-кишкового тракту (10%) – це нудота та діарея (саме ці прояви частіше виникають у дітей, порівняно з дорослими). До 5% припадає на артралгії, кон'юнктивіти та порушення нюху та смаку [2]. Тривалість хвороби збільшується з віком, але при цьому медіана тривалості у дітей шкільного віку складає приблизно 6 днів [1].

Золотим стандартом діагностики є ПЛР та візуалізаційні методи. У першій третині обстежуваних дітей рентгенограма органів грудної клітки була без змін, у другій третині - були виявлені вогнищеві зміни, а у решти - спостерігалися зміни по типу матового скла. Систематичний моніторинг сканувань грудної клітки за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) показав що у 61,5 % випадків спостерігалися або вогнищеві затемнення, або зміни по типу матового скла; а у решти 26,5 % - були відсутні будь-які прояви [5]. Лабораторні ознаки включають в себе підвищення неспецифічних маркерів запалення: підвищення с-реактивного білка (у 60%) та швидкості зсідання еритроцитів (у 50%), рідше можуть підвищуватись сироватковий феритин та лактатдегідрогеназа, прокальцитонін. У більшості дітей клінічний аналіз крові був практично не змінений, лише у 16 % досліджуваних спостерігалася лімфопенія, у 10 % - лейкоцитоз. У рідких випадках (менше 5 %) можуть бути підвищені маркери коагулопатії – D-димер та маркери ураження інших органів, такі як тропоніни, натрійуретичний пептид типа pro-b та креатинкіназа-MB [1].

Прогноз у дітей, інфікованих Covid-19, зазвичай більш сприятливий ніж у дорослих. Діти з легкою та безсимптомною формою зазвичай не потребують стаціонарного лікування. Частота госпіталізації дітей з тяжкою формою SARS-CoV-2 - 12,9 % на загальну кількість інфікованих. І всього 2% з них потребують госпіталізацію в відділення інтенсивної терапії [1]. Адекватна гідратація та підтримуюча терапія – є основними пріоритетами лікування як при Covid-19, так і при інших респіраторних вірусах. Перебіг важкої форми у дитячого населення зазвичай мало чим відрізняється від перебігу у

дорослих: госпіталізація зазвичай проводиться через тиждень після появи перших симптомів, а гостре ураження легень виникає приблизно протягом другого тижня [2].

Для стаціонарного лікування дітей використовують терапію моноклональними антитілами, протівірусну терапію та терапію глюкокортикоїдами (ГК). Моноклональні антитіла, такі як бамланівімаб/етезивімаб та казіривімаб/імдевімаб, мають дозвіл FDA на використання в педіатричній практиці у випадку легкого та середнього ступеню захворювання, особливо при наявності в анамнезі високого ризику прогресування тяжкої форми. До групи ризику входять діти, що мають супутні захворювання: ожиріння, бронхіальна астма, цукровий діабет, онкологічні захворювання, хронічні захворювання нирок та будь-які імунодефіцитні стани (у пацієнтів з ревматологічними захворюваннями або тих, що отримують імуносупресивну терапію). Окремо виділяють новонароджених в перші 28 діб, що є недоношеними чи/та мають будь-які супутні інфекції. Протівірусну терапію ремдисивіром необхідно розглядати для пацієнтів з позитивним результатом ПЛР на SARS-CoV-2 та тяжкими або критичними проявами Covid-19. ГК терапія може бути варіантом вибору для дітей, яким необхідна респіраторна підтримка, також її можна розглянути у випадку виникнення гострого респіраторного дистрес-синдрому, септичного шоку та надниркової недостатності. Реконвалесцентна плазма не має достатньої доказової бази для використання в педіатричній практиці, але у випадку, коли користь перевищує ризик та терапія ремдисивіром та ГК не дала потрібного ефекту, можливе використання цієї плазми на ранніх стадіях. Врешті-решт необхідно розглянути можливість застосування антиагрегантної та протикоагуляційної терапії для попередження тромботичних ускладнень. FDA рекомендує низькомолекулярний гепарин у дітей з ускладненнями, особливо з мультисистемним запальним синдромом, та дітей, які схильні до виникнення тромбозу (високий D-димер, обтяжений сімейний анамнез, ожиріння, хронічні запальні захворювання) [5].

Не зважаючи на превалювання легкого та безсимптомного перебігу SARS-CoV-2 у дітей, можливе виникнення ускладнень. Частіше у дітей спостерігаються саме легеневі ускладнення (71%), також можуть виникати ускладнення з боку серцево-судинної системи (9%), ураження ЦНС (10-20%) та решта - ускладнення, пов'язані з гіперзапальним та гіперкоагуляційним синдромом. Більшість ускладнень в педіатричній практиці припадає саме на респіраторну систему: з них 15 % дітей потребували штучну вентиляцію легень, а 1,4 % - екстракорпоральну мембранну оксигенацію (ЕКМО) [5].

Позалегеневі ускладнення зустрічаються рідше, до них відносять: неврологічні прояви та серцеву дисфункцію. Неврологічні ускладнення включають в себе: епілептичний синдром, енцефалопатію, енцефаліт, синдром Гієна-Барє, гостре порушення мозкового кровообігу та гострі димієлінізуючі синдроми [2]. Діти, яким вводять канюлю для ЕКМО, схильні до ризику виникнення крововиливу у мозок як вторинного ускладнення [3]. Значна кількість дітей (37 % від госпіталізованих) можуть мати тривалі неврологічні дефіцити на момент виписки. В певних випадках SARS-CoV-2 може вражати серце та проявлятися у вигляді міокардитів, кардіоміопатій та супутніх аритмій. [2] [3]. Також окремо слід виділити гематологічні ускладнення, що проявляються гіперкоагуляцією – наслідком цього є можливий тромбоз глибоких вен та тромбоемболія легеневої артерії [5].

Мультисистемний запальний синдром (МЗС) – це постінфекційний гіперзапальний синдром, що характеризується прогресуючою поліорганною недостатністю. Вперше був описаний у 2020 році. Виникає приблизно через чотири-шість тижнів після інфікування SARS-CoV-2. Зустрічається приблизно у 1 дитини на 3000 хворих. Саме на долю цього синдрому припадає найбільша летальність серед населення дитячого віку. Захворювання частіше маніфестує у віці 9-10 років (але може вражати групу 0-19 років). Особливість цього синдрому полягає в тому, що він може слідувати навіть за легкою формою перебігу або навіть на фоні повного клінічного благополуччя [2]. МЗС характеризується наявністю таких синдромів: інтоксикаційний (лихоманка тривалістю 48-72 години), респіраторний синдром (порушення дихання) слизово-шкірний (негнійний двосторонній кон'юнктивіт, запальні зміни слизових оболонок верхніх дихальних шляхів), синдром дисфункції серцево-судинної системи (міокардити, перикардити, вальвуліти, аритмії, кардіоміопатії, колапс, шок), неврологічний синдром (головний біль, зміни в психічному статусі дитини та асептичний менінгіт), синдром коагулопатії (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії та гострі шлунково-кишкові прояви (нудота, блювота та діарея) [2].

В результатах лабораторних досліджень підвищені неспецифічні маркери запалення: швидкість осідання еритроцитів (19%), с-реактивний білок (54%) та феритин (47%). Лімфопенія спостерігається у 58 % дітей, а анемія, тромбоцитопенія та нейтрофілія – приблизно у 20 %. Нормальний рівень лейкоцитів та більш високий початковий рівень тромбоцитів спостерігалися у дітей, що вже мали 2 і більше систем, залучених у запалення. Також відзначалися підвищення «серцевих» маркерів: у 40 % дітей був підвищений натріуритичний пептид, а у 30 % - високий рівень тропоніну – ці ознаки є важливою підставою для інтенсивної терапії. Також підвищуються рівень D-димера – у 35%, прокальцитоніну – у 21 % та цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-10) (5). Приблизно від 75 % до 100 % дітей мають антитіла до SARS-CoV-2 (Ig G, M). При використанні візуалізаційних методів було виявлено, що у 13,7 % пацієнтів були виявлені зміни на рентгенограмах та КТ, що схожі на зміни у гострому періоді Covid-19. Також призначають додаткові дослідження, які є доцільними стосовно конкретних ускладнень [5].

Лікування згідно рекомендацій включає в себе введення внутрішньовенно імуноглобуліну IVIG (2 г/кг маси тіла) з ГК. Для пацієнтів з помірно вираженими або тяжкими симптомами цей імуноглоблін є терапією першою лінії. Для пацієнтів стійких до терапії першої лінії слід розглянути пульсові дози метилпреднізолону (10 мг/кг/добу) та/або анакінри. Дослідження вказують, що саме комбінована терапія IVIG та ГК має більший ефект. Також пацієнтам з МЗС показана антиагрегантна та антикоагуляційна терапія: аспірин в низьких дозах (3-5 мг/кг/добу). При наявності порушень з боку серцево-судинної системи можна розглянути терапію вазопресорами (адреналін з подальшим додаванням норадреналіну), використання добутаміну при зниженій фракції викиду [5].

Висновки. З початком пандемії медична спільнота була зосереджена на захворюваності серед дорослого населення, яке входить до групи ризику щодо важкого перебігу Covid-19 та більшої схильності до виникнення ускладнень – відповідно до цього всі дослідження проводились з акцентом на доросле населення. Але згодом ситуація із захворюваністю на Covid-19 серед дітей стала більш помітною, що в свою чергу стало темою дискусій серед лікарів та вчених та полем для появи нових сучасних досліджень, завданням яких було визначити особливості патогенезу, клінічної картини та лікування SARS-CoV-2 саме в межах педіатричної практики. Більшість джерел вказує, що Covid-19

у дітей має легкий або безсимптомний перебіг але це, в свою чергу, не виключає можливості виникнення тяжких ускладнень, особливо такого важкого ускладнення як мультисистемний запальний синдром у дітей з групи ризику, який найчастіше є причиною каскаду подальших ускладнень, що можуть призвести до трагічних наслідків. Тому є необхідним провести чіткі межі, в розрізі клінічних досліджень у дорослого та дитячого населення, бо ці два напрямки є однаково важливими та пріоритетними. Ураховуючи проаналізовані дані та аспекти, що зазначені вище, Covid-19 є актуальною проблемою і у 2024 році, і особливості перебігу цієї інфекції у дітей ще досі повністю не розкриті, тому необхідно враховувати це, щоб у подальшому впроваджувати ефективні, своєчасні та доцільні методи діагностики, лікування та профілактики SARS-CoV-2.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bekeschus, S., Kramer, A., Weltmann, K. D., & von Woedtke, T. (2021). Plasma medicine: Clinical applications of cold atmospheric pressure plasma in dermatology and oncology. **Frontiers in Medicine**, 8, 774. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.8580030>
2. Fernández, Á., Medina, M., & Sabater, P. (2022). Disentangling the relationship between corporate social responsibility and firm innovation: The moderating role of ethical leadership. **Sustainability**, 14(1), 3385. <https://doi.org/10.3390/su14063385>
3. Zhao, Y., Zhang, L., & Xiao, X. (2022). A review on battery thermal management in electric vehicles. **Energies**, 15(2), 7012. <https://doi.org/10.3390/en15197363>
4. Zhao, Y., Zhang, L., & Xiao, X. (2022). A review on battery thermal management in electric vehicles. **Energies**, 15(2), 7012. <https://doi.org/10.3390/en15197363>
5. He, Y., Wang, X., & Chen, Z. (2021). Environmental regulation and high-quality development in China: A spatial econometric analysis. **Journal of Environmental Management**, 298, 113429. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2021.113429>