

ДОЦІЛЬНІСТЬ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЗАСТУДІ У ДІТЕЙ В ЕПОХУ ПАНДЕМІЇ COVID-19

О.К. Колоскова, Т.М. Білоус, М.Н. Гарас, І.Б. Горбатюк, Л.А. Іванова, Л.І. Романчук, Р.В. Ткачук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:

діти, коронавірусна хвороба COVID-19, протівірусна терапія.

Клінічна та експериментальна патологія 2021. Т.20, №1 (75). С.44-52.

DOI:10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.7

E-mail:

koloskov.ek@gmail.com

Мета роботи – для покращення результатів ведення хворих на COVID-19 дітей вивчити особливості перебігу цієї інфекції у госпіталізованих хворих дитячого віку залежно від характеру їх лікування на догоспітальному етапі.

Матеріал та методи. Методом простої випадкової вибірки обстежено 263 дітей, які хворіли на коронавірусну хворобу COVID-19, в умовах інфекційного відділення Обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці. До першої клінічної групи увійшли 68 пацієнтів, які на етапі амбулаторного лікування отримували у складі симптоматичної терапії препарати з протівірусною активністю (середній вік – $6,5 \pm 0,74$ років, частка хлопчиків – 54,4%), а до групи порівняння – 195 дітей, які не отримували протівірусних засобів (середній вік – $6,4 \pm 0,41$ років, частка хлопчиків – 50,8%).

Результати. Більшість пацієнтів, хворих на COVID-19, поступають на стаціонарне лікування з ознаками середньо-тяжкого порушення загального стану. Температурна реакція у хворих, які не отримували протівірусних препаратів на догоспітальному етапі, нормалізується пізніше (у середньому на 5-ту добу лікування) та, починаючи з 10-го дня госпіталізації, повторно зростає через розвиток ускладнень коронавірусної хвороби COVID-19, зокрема посилення інфекційно-запального процесу. У дітей, хворих на COVID-19, відбуваються зміни гемостазу у вигляді зростання абсолютного вмісту у крові тромбоцитів, скорочення часу рекальцифікації плазми та збільшення вмісту D-димеру у плазмі ($p < 0,05$). Призначення в амбулаторних умовах дітям, хворим на COVID-19, протівірусної терапії супроводжується зниженням абсолютного ризику наявності позитивного ПЛР-тесту на 14-й день хвороби на 25,0%.

Висновки. Отже, призначення в амбулаторних умовах дітям, хворим на COVID-19, протівірусної терапії характеризується децю швидкою нормалізацією температурної реакції, клінічних ознак та елімінацією вірусу (зниженням абсолютного ризику наявності позитивного ПЛР-тесту на 25,0%), а також менш виразними гіперкоагуляційними порушеннями.

Ключевые слова:

дети, коронавирусная болезнь COVID-19, противовирусная терапия.

Клиническая и экспериментальная патология 2021. Т.20, №1 (75). С.44-52.

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПРОСТУДЕ У ДЕТЕЙ В ЭПОХУ ПАНДЕМИИ COVID-19

А.К. Колоскова, Т.М. Белоус, М.Н. Гарас, И.Б. Горбатюк, Л.А. Иванова, Л.И. Романчук, Р.В. Ткачук

Цель работы – для улучшения результатов ведения больных COVID-19 детей изучить особенности течения данной инфекции у госпитализированных больных детского возраста в зависимости от характера их лечения на догоспитальном этапе.

Материал и методы. Методом простой случайной выборки обследовано 263 детей, которые болели коронавирусной болезнью COVID-19, в условиях инфекционного отделения областной детской клинической больницы г. Черновцы. В первую клиническую группу вошли 68 пациентов, на этапе амбулаторного лечения получавших в составе симптоматической терапии препараты с противовирусной активностью (средний возраст – $6,5 \pm 0,74$ лет, доля мальчиков – 54,4%), а в группу сравнения – 195 детей, не получавших противовирусных средств (средний возраст – $6,4 \pm 0,41$ лет, доля мальчиков – 50,8%).

Результаты. Большинство пациентов с COVID-19 поступают на стационарное лечение с признаками среднетяжелого нарушения общего состояния. Температурная реакция у больных, не получавших противовирусных препаратов на догоспитальном этапе, нормализуется позже (в среднем на пятый день лечения) и, начиная с 10-го дня госпитализации, повторно растет из-за развития осложнений коронавирусной болезни COVID-19, в частности усиления

інфекційно-воспалительного процесу. У дітей, хворих COVID-19, проходять змінення гемостаза в формі зростання абсолютного вмісту в крові тромбоцитів, скорочення часу рекальцифікації плазми та збільшення вмісту D-димера в плазмі ($p < 0,05$). Назначення в амбулаторних умовах дітям, хворим COVID-19, протівовірусної терапії супроводжується зменшенням абсолютного ризику наявності позитивного ПЦР-тесту на 14-й день хвороби на 25,0%.

Висновки. Следователно, назначення в амбулаторних умовах дітям, хворим COVID-19, протівовірусної терапії характеризується декількома прискореною нормалізацією температурної реакції, клінічних ознак та елімінацією вірусу (зменшенням абсолютного ризику наявності позитивного ПЦР-тесту на 25,0%), а також менше вираженими гіперкоагуляційними порушеннями.

EXPEDIENCY OF ANTIVIRAL THERAPY AT CHILL IN CHILDREN DURING PANDEMIC COVID-19

O.K. Koloskova, T.M. Bilous, M.N. Garas, I.V. Horbatiuk, L.A. Ivanova, L.I. Romanchuk, R.V. Tkachuk

Purpose - to study particular properties of the course of the infection among hospitalized children depending on the nature of their treatment provided in pre-hospitalization period in order to improve the results of treatment of children with COVID-19.

Material and methods. In a random sample 263 children with COVID-19, admitted to the Department of infectious diseases of the Regional Children's Clinical Hospital of Chernivtsi, have been examined. The first clinical group includes 68 patients that received antiviral treatment as a part of symptomatic therapy (average age $6,5 \pm 0,74$ years, male ratio 54,4%), and the comparison group - 195 children that did not receive antiviral activity treatment (average age $6,4 \pm 0,41$ years, male ratio 50,8%).

Results. Most patients with COVID-19 presented signs of moderate to severe medical state when admitted to hospital. Patients that did not receive any antiviral therapy in the pre-hospitalization period showed delayed body temperature normalization response (on average on the 5th day of the treatment) and, starting from the day 10 of hospitalization, experienced elevated body temperature again caused by infectious and inflammatory process as a result of COVID-19 complications. Changes concerning hemostasis include an increase of absolute count of platelets in the blood, reduction in plasma recalcification time and increase of plasma D-dimer levels ($p < 0,05$). Administration of antiviral therapy to the children with Covid-19 in the outpatient setting is accompanied with absolute risk reduction of a positive PCR test 25% on the 14th day of the disease.

Conclusions. Therefore, administration of antiviral therapy to the children with Covid-19 in the outpatient setting is characterized with slightly faster temperature normalization response, better clinical signs, virus elimination (minimization of the possibility of a positive PCR test 25%), as well as less excessive hypercoagulable disorder.

Key words:

children, coronavirus disease COVID-19, antiviral therapy.

Clinical and experimental pathology 2021. Vol.20, №1 (75). P.44-52.

Вступ

Більше року у світі триває оголошена ВООЗ 11 березня 2020 року пандемія, викликана коронавірусною хворобою COVID-19, а також швидким поширенням випадків ГРВІ – SARS-CoV-2. І хоч відомо, що вірусні захворювання мають самообмежувальний характер, ускладнення, які викликає ця хвороба, почасти мають смертельні наслідки, що обумовлено не лише особливостями нового вірусу, але і характеристиками відповіді на інфекцію організму хазяїна. До чинників, які посилюють ризик летальних наслідків, наразі відносять вік, імунологічні дисфункції, наявність супутніх захворювань, стрес та інші фактори.

У сучасній літературі, яка більшою мірою висвітлює вказану проблему у дорослих, показано, що у хворих дітей COVID-19 перебігає з переважанням легких і середньотяжких форм. Проте факти засвідчують про те, що зі зменшенням віку пацієнтів ризик несприятливих наслідків

захворювання може зростати [1-2]. Слід зауважити також, що попри те, що діти становлять невелику частку хворих, проте перші педіатричні випадки цієї потенційно небезпечної інфекції, описані в наукових джерелах, були зафіксовані ще в січні 2020 року [3-4].

Уже накопичені результати, які підтверджують, що інфекція, викликана SARS-CoV-2, у педіатричних когортах у 5,9% спостережень характеризується тяжкими симптомами та навіть летальністю в підлітковому віці [5]. Отже, наразі оприлюднені фактичні дані засвідчують про те, що у когортах педіатричних пацієнтів трапляється невідповідність між клінічними даними та прогнозом несприятливих наслідків коронавірусної хвороби COVID-19 [6], невизначеними залишаються клінічні паралелі з дорослими хворими, що при швидкому поширенні останнім часом ГРВІ-CoV-2 серед дітей, вимагає подальших клініко-епідеміологічних досліджень у когортах дитячого віку з метою формування чітких

клінічних рішень та рекомендацій, на що вказують дослідники [7].

За даними офіційної статистики, станом на 3 березня 2021 року, в Україні показник захворюваності на COVID-19 становив 3583,3 на 100 тис. населення, показник смертності – 69,3 на 100 тис. населення, а летальність – 1,9%. По Чернівецькій області ці показники становили відповідно 6238,1 на 100 тис. населення, 114,5 на 100 тис. населення та 1,8%. За весь час пандемії в області захворіло на коронавірусну хворобу COVID-19, станом на 3 березня 2021 року, 56128 осіб, одужало 45419 осіб, кількість летальних випадків становила 1030, зокрема медичних працівників – 2619 осіб. За весь період пандемії в області підтверджених випадків COVID-19 у дітей віком від 0 до 9 років в абсолютному показнику було 1370, що становить 2,4% від кількості хворих у Чернівецькій області, а юнаків від 10 до 19 років – 2969 осіб, що у 2,2 раза більше, ніж серед дітей від народження до 9 років.

Оскільки, за даними сучасних спостережень, підтвердження інфекції COVID-19 у дітей вимагає госпіталізації до спеціалізованих клінік через сімейні спалахи, а також можливість швидкого погіршення стану дитини, до даного аналізу ми залучили стаціонарні клінічні випадки з урахуванням терапії, яка застосовувалася дітям в амбулаторних умовах.

Мета роботи

Для покращення результатів ведення хворих на COVID-19 дітей вивчити особливості перебігу цієї інфекції у госпіталізованих хворих дитячого віку залежно від характеру їх лікування на догоспітальному етапі.

Матеріал та методи дослідження

Методом простої випадкової вибірки обстежено 263 дітей, які хворіли на коронавірусну хворобу COVID-19, в умовах інфекційного відділення обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці. Усім дітям проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження. Середній вік обстежених становив $6,4 \pm 0,36$ років, частка хлопчиків – 51,7% і, відповідно, дівчат – 48,3%, тривалість захворювання на амбулаторному етапі до поступлення на стаціонарне лікування сягала $4,3 \pm 0,38$ доби.

Обстежені діти на амбулаторному етапі отримували симптоматичну терапію, починаючи з перших проявів респіраторного захворювання, яка у більшості випадків включала нестероїдні протизапальні препарати та/або противірусні засоби, ефективність яких на сьогодні обговорюється, зокрема щодо інтерферону-альфа [8]. Зокрема, 47,5% отримували на амбулаторному етапі нестероїдні протизапальні засоби, 25,9% – противірусні засоби (з яких 21,7% – препарати з групи інтерферонів, 43,5% – індуктори інтерферону, 34,8% – інші інтерфероногени, переважно рослинні або гомеопатичні).

Виходячи із особливостей застосування препаратів із противірусною активністю, обстежених дітей розподіляли на дві клінічні групи порівняння.

До першої клінічної групи увійшли 68 пацієнтів, які отримували у складі симптоматичної терапії препарати із противірусною активністю (середній вік – $6,5 \pm 0,74$ років, частка хлопчиків – 54,4%, сільських мешканців – 73,5%), а до групи порівняння – 195 дітей, які не отримували противірусних засобів (середній вік – $6,4 \pm 0,41$ років, частка хлопчиків – 50,8%, сільських мешканців – 63,1%). Загальні характеристики клінічних груп були співставлювані.

Обстеження, верифікація клінічного діагнозу, оцінка тяжкості перебігу та лікування хворих на коронавірусну хворобу COVID-19 проводилися відповідно до Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» № 762 від 02.02.2020 р. зі змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 852 від 10.04.2020, № 1653 від 21.07.2020, № 2116 від 17.09.2020, № 2583 від 11.11.2020, № 2693 від 20.11.2020, № 3094 від 31.12.2020.

Результати аналізували з використанням методів описової статистики. Для абсолютних величин визначали середню арифметичну вибірки (M), величину стандартної похибки (m), максимальні та мінімальні значення. При оцінці вірогідності різниці показників вираховували коефіцієнт Стьюдента (t). За вірогідні відмінності брали різницю при $p < 0,05$. Під час проведення популяційного аналізу оцінювали атрибутивний (AP) і відносний ризик (BP), а також співвідношення шансів (СШ) з обчисленням довірчих інтервалів для відносного ризику та відношення шансів (95 % ДІ).

Результати та їх обговорення

Важливим епідеміологічним дослідженням вважали вивчення можливого джерела інфікування обстежених дітей, враховуючи залежну від віку сприйнятливості до вірусу SARS-CoV-2 у дітей та дорослих [9]. Показано, що найчастіше можливим джерелом інфікування вірусом SARS-CoV-2 виступали внутрішньородинні контакти, оскільки вказівки на наявність хворих родичів у родині мали місце у 63,2% дітей I групи та 61,5% представників II групи ($p > 0,05$). Водночас у третині випадків (у 33,8% у I групі та 36,9% у II групі) джерело інфікування дитини встановити не вдалося. На можливість інфікування у громадських місцях вказували лише 2,9% хворих I групи та 1,5% дітей II групи ($p > 0,05$).

Виявлено, що пацієнти I клінічної групи поступали на стаціонарне лікування у середньому на $4,3 \pm 0,38$ добу захворювання, а пацієнти II групи – на $3,8 \pm 0,24$ добу хвороби ($p > 0,05$).

При поступленні до стаціонару (у середньому на $4,4 \pm 0,39$ добу) під час проведення ПЛІР тестування на SARS-CoV-2 у представників I клінічної групи позитивний результат отримано у 79,4% пацієнтів, сумнівний – у 14,7%, негативний – у 5,9% дітей. У представників II клінічної групи у середньому на $3,6 \pm 0,19$ добу отримано такі відповідні результати: 81,5%, 10,3% і 8,2% (в усіх випадках $p > 0,05$). У динаміці стаціонарного лікування на чотирнадцятий день від початку хвороби ($14,1 \pm 1,25$ доби для дітей I групи та $13,7 \pm 0,64$ доби для дітей II групи) проводили

тестування на SARS-CoV-2 методом полімеразної ланцюгової реакції, результати якого наведені на рисунку 1.

У роботі показано, що під впливом призначеної на амбулаторному етапі противірусної терапії у пацієнтів покращувалися шанси швидшої елімінації вірусу SARS-CoV-2 у середньому на 14 добу від початку захворювання порівняно до дітей, які такої терапії не отримували. Зокрема, зниження абсолютного (ЗАР) та відносного ризику (ЗВР) наявності позитивного ПЛІР-тесту у хворих І групи порівняно до дітей ІІ групи: ЗАР=25,0%, =37,4% (95% ДІ: 27,9-47,6), при мінімальній кількості хворих, яких слід пролікувати для отримання позитивного ефекту 2,7 (95% ДІ: 0,45-8,16).

Перебіг коронавірусної хвороби COVID-19 проявлявся переважно у вигляді гострого респіраторного захворювання (застиуди) у 57,4% дітей І групи та 63,1% хворих ІІ групи, другим за частотою клінічним діагнозом виявилася позалікарняна пневмонія у 32,3% та 27,2% хворих відповідно (в усіх випадках $p>0,05$). Водночас ознаки мультисистемного запального синдрому, спричиненого інфекцією SARS-CoV-2, мали місце тільки у дітей, які не отримували противірусного лікування на амбулаторному етапі, у 1,5% випадків. Також не виявлено відмінностей за частотою гострого бронхіту у представників клінічних груп порівняння, який траплявся у 10,3% та 8,2% випадках відповідно ($p>0,05$).

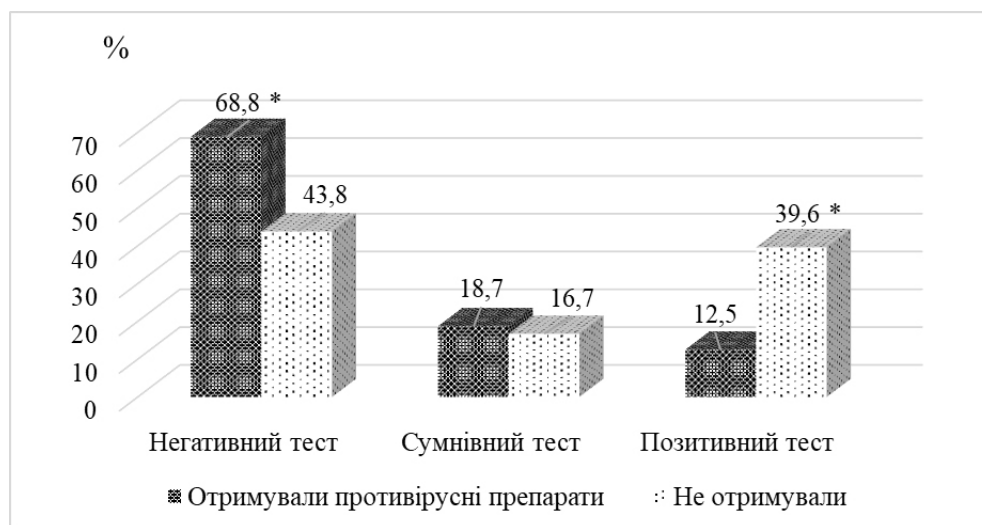


Рис. 1. Результати ПЛІР-тесту на SARS-CoV-2 у динаміці стаціонарного лікування

Слід зауважити, що пацієнти, які не отримували противірусних засобів, в анамнезі частіше хворіли на ГРЗ, зокрема п'ять і більше епізодів гострих респіраторних інфекцій упродовж календарного року мало місце у 22,0% дітей, а серед дітей І клінічної групи зазначена частота ГРЗ мала місце у 7,1% спостережень ($p<0,05$). Можливо, часта респіраторна захворюваність сприяла більш тяжкому перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у хворих ІІ групи.

Наприклад, переважна більшість пацієнтів, хворих на COVID-19, ушпиталювалися з ознаками середньотяжкого ступеня порушення загального стану, причому частка таких дітей переважала серед хворих, які отримували противірусну терапію на догоспітальному етапі порівняно до пацієнтів ІІ групи (94,1% проти 75,9% відповідно, $p<0,01$). Разом із тим, тяжке порушення загального стану значно частіше реєструвалося у представників ІІ клінічної групи і становило 12,8% проти 4,4% у І групі ($p<0,05$). Отже, показники клініко-епідеміологічного ризику тяжкого ступеня порушення загального стану при поступленні до стаціонару хворих на COVID-19 дітей асоціювали з відсутністю противірусного лікування на догоспітальному етапі: СШ=3,2 (95% ДІ: 1,04-9,79), ВР=1,6 (0,55-4,45), АР=0,27.

У зв'язку з тяжкістю загального стану 13,2%

дітей І групи та 17,4% дітей ІІ групи потребували динамічного цілодобового спостереження в умовах відділення анестезіології та інтенсивної терапії Обласної дитячої клінічної лікарні. Середня тривалість лікування в умовах відділення інтенсивної терапії збігалася в обох клінічних групах і становила відповідно $2,4\pm 0,60$ доби та $2,7\pm 1,53$ доби ($p>0,05$). Проте частка дітей, яка отримувала інтенсивне лікування упродовж двох діб і більше, серед пацієнтів ІІ групи у відповідному відділенні становила 50,0%, для І групи така частка сягала 33,3% ($p<0,05$), а ризик отримувати таке інтенсивне лікування становив: СШ=2,0 (95% ДІ: 1,13-3,54), ВР=1,4 (1,00-1,97), АР=0,17.

Проведено динамічний аналіз виразності окремих скарг та клінічних симптомів коронавірусної хвороби COVID-19 у дітей у процесі стаціонарного лікування у відділеннях госпітальної бази Чернівецької області. Слід зазначити, що принципових розбіжностей у виразності скарг та клінічних симптомів у групах дітей, створених за принципом наявності чи відсутності застосування противірусних препаратів на госпітальному етапі, нами не виявлено. Водночас траплялися певні тенденції та закономірності, які на наш погляд, потребують уваги клініцистів при наданні медичної

допомоги таким хворим. Зокрема, у перший день госпіталізації відчуття слабкості відзначали у 88,2% хворих I групи та 89,6% дітей II групи, головний біль – 7,4% та 10,3% пацієнтів відповідно, біль у животі – у 1,5% та 2,6% хворих, а ознаки нейротоксикозу і блювання мали місце виключно у представників II клінічної групи відповідно в 1,5% та 3,6% (в усіх випадках $p > 0,05$). Скарги на загальну слабкість на п'яту добу стаціонарного лікування пред'являли 28,8% хворих I групи проти 36,4% дітей II групи, а на 7-му добу лікування зберігалася аналогічна тенденція, оскільки цей симптом визначали хворі у 17,3% та 19,6% спостережень відповідно ($p > 0,05$).

Пацієнти I клінічної групи на першу добу стаціонарного лікування відзначали зниження апетиту аж до анорексії у 63,7% випадків, на третю добу – в 45,5% випадків, а на 7-му добу – ще у 7,7% спостережень. Аналогічні скарги у II клінічній групі у зазначені терміни стаціонарного лікування становили відповідно 66,0%, 47,3%, 9,0% ($p > 0,05$). На головний біль у перший день стаціонарного лікування у I та II клінічних групах скаржилися відповідно 7,4% та 10,3% хворих, а на третю добу цефалгії відзначали тільки 1,9% хворих II клінічної групи.

На п'яту добу стаціонарного лікування в обох клінічних групах 3,4% хворих відзначали наявність міалгії, а артралгії визначалися лише в 0,6% дітей II клінічної групи ($p > 0,05$).

На рис. 2 наведений порівняльний аналіз частоти окремих скарг та клінічних симптомів на п'яту добу стаціонарного лікування у клінічних групах дітей, які отримували або не отримували препарати протівірусного спрямування на догоспітальному етапі. Отже, як впливає з наведених даних, клінічний перебіг коронавірусної хвороби COVID-19 мав тенденцію до легшого перебігання у дітей, які на догоспітальному етапі отримували протівірусні засоби. Водночас слід зазначити, що у цих дітей не траплялося у жодному випадку ознак нейротоксикозу, ознаки інтоксикаційного синдрому наприкінці першого тижня лікування траплялися в 1,8 раза рідше, біль у горлі турбував 1,7% проти 2,5%, а з третього дня не було вже скарг на біль у животі.

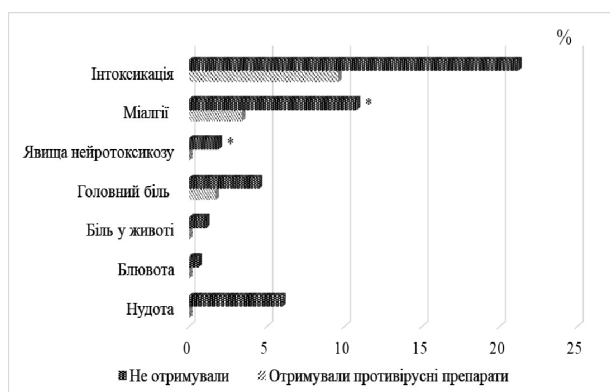


Рис. 2. Частота окремих ознак клінічної картини у дітей груп порівняння

На рисунку 3 наведений динамічний аналіз температурної реакції у дітей клінічних груп порівняння упродовж стаціонарного лікування у спеціалізованих відділеннях ОКНП Чернівецька Обласна дитяча клінічна лікарня. Як впливає з наведених даних, у дітей, які на догоспітальному етапі отримували протівірусні засоби, нормалізація температури тіла відбувалася більш швидкими темпами і, починаючи з другої доби стаціонарного лікування, не перевищувала показники норми. Натомість у дітей групи порівняння температурна реакція нормалізувалася пізніше, з п'ятої доби, але починаючи з десятої доби лікування відбувалося значне зростання температурної реакції, що пов'язували із посилення запального процесу внаслідок розвитку ускладнень, можливо, бактеріальної етіології.

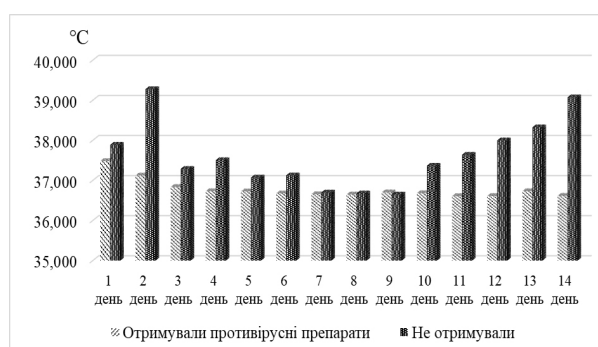


Рис. 3. Результати температурної реакції дітей груп порівняння у динаміці стаціонарного лікування

Це узгоджувалося із результатами динамічного аналізу показників лейкограми периферичної крові, наведеними у табл. 1.

Отже, у середньому на десятий день стаціонарного лікування у клінічній групі дітей, хворих на коронавірусну хворобу COVID-19, які на догоспітальному етапі не отримували препаратів антивірусного спрямування, відбувалося посилення виразності інфекційно-запального процесу, можливо, за рахунок приєднання бактеріальної інфекції, що виражалось у достовірному переважанні абсолютного вмісту лейкоцитів у периферичній крові порівняно до дітей, які на догоспітальному етапі отримували протівірусну терапію.

Слід зазначити, що при первинному обстеженні дітей при поступленні їх до стаціонару відзначалися статистично значущі відмінності у сироватковому вмісті С-реактивного протеїну. Зокрема, у I групі цей прозапальний маркер у середньому становив $82,96 \pm 11,56$ мг/л, а у II групі – $116,28 \pm 13,46$ мг/л ($p < 0,05$), що відображало виразнішу тяжкість запального синдрому та мало підтвердження у роботах інших дослідників [10].

На рис. 4 наведені результати вивчення абсолютного вмісту тромбоцитів у периферичній крові дітей клінічних груп порівняння, з якого впливає, що у процесі динамічного спостереження та лікування в умовах стаціонару у хворих на COVID-19 дітей обох клінічних груп визначалося

Таблиця 1

Лейкограма периферичної крові у динаміці стаціонарного лікування

	Лейкоцити, Г/л	Еозинофіли, %	Паличко-ядерні, %	Сегментоядерні, %	Лімфоцити, %	Моноцити, %
1 день стаціонарне лікування						
I група	7,6±0,47	2,3±0,44	9,6±0,94	37,6±2,00	45,8±2,27	4,0±0,34
II група	8,2±0,58	2,0±0,12	10,5±0,62	39,9±1,27	43,5±1,37	3,8±0,18
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
10 день стаціонарне лікування						
I група	7,3±0,36	3,2±0,36	4,4±0,48	36,7±2,20	50,3±2,52	4,5±0,38
II група	9,9±1,03	3,1±0,29	5,1±0,34	37,8±1,67	49,2±1,76	4,7±0,49
p	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
14 день стаціонарне лікування						
I група	8,5±1,27	1,8±0,48	6,3±2,95	36,0±8,32	52,0±6,42	4,0±0,41
II група	9,6±0,86	3,2±0,59	6,0±0,59	41,1±3,01	43,6±3,35	4,0±0,38
p	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

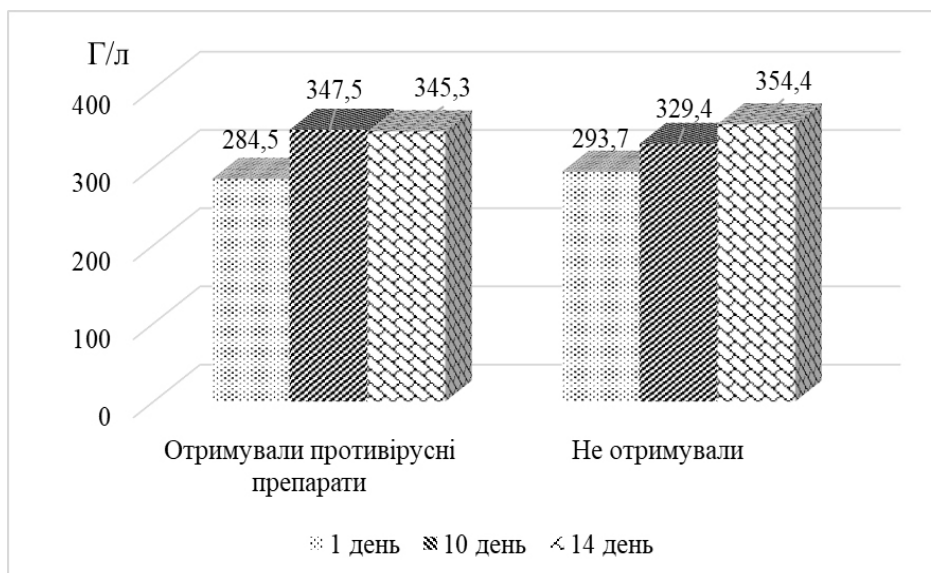


Рис. 4. Уміст тромбоцитів у периферичній крові дітей груп порівняння у динаміці стаціонарного лікування

зростання вмісту кров'яних пластинок, що могло засвідчити про схильність до гіперкоагуляції та узгоджувалося з даними літератури [11].

Висловлене вище припущення підтвердилося при дослідженні вмісту D-димеру у плазмі крові як маркера тромбоутворення та фібринолізу, у результаті якого показано, що середній вміст D-димеру у плазмі дітей I групи становив 201,0±17,84 нг фібрин-екв. од., а в дітей II групи – 896,3±27,89 нг фібрин-екв. од. (p<0,05). Це співпадає з роботами дослідників, присвяченими тромботичній мікроангіопатії у дітей, хворих на COVID-19 [12]. Результати проведення коагулограми дали змогу встановити, що час рекальцифікації плазми підтверджував наявність гіперкоагуляційних порушень у хворих обох груп та становив 15,4±1,25 сек у хворих I групи та 24,9±4,53 сек у дітей II групи (p<0,05). Виявлені нами особливості коагулограми співпадали з результатами, представленими дослідженнями інших авторів [13], у яких, як і в нашій роботі, окремі показники

коагулограми, що проводилася у середньому на 8-му добу захворювання, знаходилися у межах референтних нормальних значень. Наприклад, вміст фібриногену в крові сягав у дітей I групи 3,8±0,56 г/л та 3,4±0,39 г/л (p>0,05), МНВ (INR, міжнародне нормалізоване відношення) – відповідно 1,2±0,04 та 1,1±0,02 (p>0,05), протромбіновий індекс – 89,4±2,38 та 89,4±3,34 (p>0,05), активований частковий тромбопластиновий час сягав 28,9±5,71 сек та 25,8±2,17 сек (p>0,05), що засвідчує про різноспрямовані процеси активації коагуляційного гемостазу при коронавірусній хворобі COVID-19.

Висновки

1.Більшість пацієнтів, хворих на COVID-19, поступають на стаціонарне лікування з ознаками середньо-тяжкого порушення загального стану, з достовірним переважанням хворих, які отримували протівірусне лікування в амбулаторних умовах (94,1% проти 75,9%, p<0,01). Натомість за відсутності

такого лікування зростає шанс тяжкого порушення загального стану при госпіталізації (співвідношення шансів =3,2 (95% ДІ: 1,04-9,79), відносний ризик =1,6 (95%ДІ: 0,55-4,45), атрибутивний ризик =0,27.

2. Температурна реакція у хворих, які не отримували протівірусних препаратів на догоспітальному етапі, нормалізується пізніше (у середньому на 5-ту добу лікування) та, починаючи з 10 дня госпіталізації, повторно зростає через розвиток ускладнень коронавірусної хвороби COVID-19, зокрема посилення інфекційно-запального процесу.

3. Призначення в амбулаторних умовах дітям, хворим на COVID-19, протівірусної терапії супроводжується зниженням абсолютного ризику наявності позитивного ПЛР-тесту на 14-ту добу хвороби на 25,0%, відносного ризику – на 37,4% (95% ДІ: 27,9-47,6), при мінімальній кількості хворих, яких слід пролікувати для отримання позитивного ефекту, – 2,7 (95% ДІ: 0,45-8,16).

4. У дітей, хворих на COVID-19, відбуваються зміни гемостазу у вигляді зростання абсолютного вмісту у крові тромбоцитів, скорочення часу рекальцифікації плазми та збільшення вмісту D-димеру у плазмі, що має достовірне переважання ($p < 0,05$) за відсутності використання на догоспітальному етапі препаратів з групи протівірусних засобів та засвідчує про наявність гіперкоагуляційних порушень.

Перспективи подальших досліджень

Вбачаємо у вивченні віддалених наслідків COVID-19 у групах дітей, які в амбулаторних умовах отримували протівірусну терапію, та тих, які її не отримували.

Список літератури:

1. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663-5. doi: 10.1056/NEJMc2005073
2. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* [Internet]. 2020[cited 2021 Apr 10];145(6):e20200702. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.full.pdf> doi: 10.1542/peds.2020-0702
3. Zhang YH, Lin DJ, Xiao MF, Wang JC, Wei Y, Lei ZX, et al. 2019-novel coronavirus infection in a three-month-old baby. *Chin J Pediatr*. 2020;58(3):182-4. doi: 10.3760/cma.j.is.sn.0578-1310.2020.03.004
4. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
5. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-51. doi: 10.3760/cma.j.is.sn.0254-6450.2020.02.003
6. Sinha IP, Harwood R, Semple MG, Hawcutt DB, Thursfield R, Narayan O, et al. COVID-19 infection in children. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):446-7. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30152-1

7. Cui X, Zhang T, Zheng J, Zhang J, Si P, Xu Y, et al. Children with coronavirus disease 2019: A review of demographic, clinical, laboratory, and imaging features in pediatric patients. *J Med Virol*. 2020;92(9):1501-10. doi: 10.1002/jmv.26023
8. Kelvin AA, Halperin S. COVID-19 in children: the link in the transmission chain. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):633-4. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30236-X
9. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, Melendez-Torres GJ, Ward J, Hudson L, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2021;175(2):143-56. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.4573
10. Wang M, Zhu Q, Fu J, Liu L, Xiao M, Du Y. Differences of inflammatory and non-inflammatory indicators in Coronavirus disease-19 (COVID-19) with different severity. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2020[cited 2021 Mar 31];85:104511. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7448737/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.meegid.2020.104511
11. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Beniot J, Ballot RA, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem*. 2020;81:1-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.05.012
12. Diorio C, McNeerney KO, Lambert M, Paessler M, Anderson EM, Henrickson SE, et al. Evidence of thrombotic microangiopathy in children with SARS-CoV-2 across the spectrum of clinical presentations. *Blood Adv*. 2020;4(23):6051-63. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003471
13. Kang Y, You Z, Wang K, Dong Z, Zhang J, Qiu Y, et al. A retrospective view of pediatric cases infected with SARS-CoV-2 of a middle-sized city in mainland China. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020[cited 2021 Mar 31];99(51):e23797. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7748305/pdf/medi-99-e23797.pdf> doi: 10.1097/md.00000000000023797

References

1. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663-5. doi: 10.1056/NEJMc2005073
2. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* [Internet]. 2020[cited 2021 Apr 10];145(6):e20200702. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.full.pdf> doi: 10.1542/peds.2020-0702
3. Zhang YH, Lin DJ, Xiao MF, Wang JC, Wei Y, Lei ZX, et al. 2019-novel coronavirus infection in a three-month-old baby. *Chin J Pediatr*. 2020;58(3):182-4. doi: 10.3760/cma.j.is.sn.0578-1310.2020.03.004
4. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
5. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-51. doi: 10.3760/cma.j.is.sn.0254-6450.2020.02.003
6. Sinha IP, Harwood R, Semple MG, Hawcutt DB, Thursfield R, Narayan O, et al. COVID-19 infection in children. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):446-7. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30152-1
7. Cui X, Zhang T, Zheng J, Zhang J, Si P, Xu Y, et al. Children with coronavirus disease 2019: A review of demographic, clinical, laboratory, and imaging features in pediatric patients. *J Med Virol*. 2020;92(9):1501-10. doi: 10.1002/jmv.26023

8. Kelvin AA, Halperin S. COVID-19 in children: the link in the transmission chain. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):633-4. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30236-X
9. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, Melendez-Torres GJ, Ward J, Hudson L, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2021;175(2):143-56. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.4573
10. Wang M, Zhu Q, Fu J, Liu L, Xiao M, Du Y. Differences of inflammatory and non-inflammatory indicators in Coronavirus disease-19 (COVID-19) with different severity. *Infect Genet Evol [Internet].* 2020[cited 2021 Mar 31];85:104511. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7448737/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.meegid.2020.104511
11. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Beniot J, Ballot RA, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem.* 2020;81:1-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.05.012
12. Diorio C, McNeerney KO, Lambert M, Paessler M, Anderson EM, Henrickson SE, et al. Evidence of thrombotic microangiopathy in children with SARS-CoV-2 across the spectrum of clinical presentations. *Blood Adv.* 2020;4(23):6051-63. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003471
13. Kang Y, You Z, Wang K, Dong Z, Zhang J, Qiu Y, et al. A retrospective view of pediatric cases infected with SARS-CoV-2 of a middle-sized city in mainland China. *Medicine (Baltimore) [Internet].* 2020[cited 2021 Mar 31];99(51):e23797. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7748305/pdf/medi-99-e23797.pdf> doi: 10.1097/md.00000000000023797

Відомості про авторів:

Колоскова О.К. – д.мед.н., професор, зав. кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Білоус Т.М. – д.мед.н., доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Гарас М.Н. – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Горбатюк І.Б. – к.мед.н., асистент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Іванова Л.А. – д.мед.н., професор кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Романчук Л.І. – асистент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Ткачук Р.В. – аспірант кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Колоскова Е.К. – д.мед.н., профессор, зав. кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Белоус Т.М. – д.мед.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Гарас М.Н. – к.мед.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Горбатюк И.Б. – к.мед.н., ассистент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Иванова Л.А. – д.мед.н., профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Романчук Л.И. – ассистент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Ткачук Р.В. – аспирант кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Koloskova O.K. – D.Med.Sc., Prof., Head of the Department of Pediatrics and Pediatric infectious diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Bilous T.M. – D.Med.Sc., Assoc.Prof. of the Department of Pediatrics and Pediatric infectious diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Garas M.N. – PhD, MD Assoc.Prof. of the Department of Pediatrics and Pediatric infectious diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Horbatiuk I.B. – PhD, MD Ass. Prof. of the Department of Pediatrics and Pediatric infectious diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Ivanova L.A. – D.Med.Sc., Prof. of the Department of Pediatrics and Pediatric infectious diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Romanchuk L.I. – Ass. Prof. of the Department of Pediatrics and Pediatric infectious diseases, Bukovinian State

Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Tkachuk R.V. – Postgraduate, Department of Pediatrics and Pediatric infectious diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 10.01.2021 р.

Рецензент – проф. Нечитайло Ю.М.

*© О.К. Колоскова, Т.М. Білоус, М.Н. Гарас, І.Б. Горбатюк, Л.А. Іванова, Л.І. Романчук,
Р.В. Ткачук, 2021*

