

УДК 616.9-036.8:616-06

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.1.9>

ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ЗАПАЛЬНОГО СИНДРОМУ, АСОЦІЙОВАНОГО З SARS-COV-2, У ДІТЕЙ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

Мялюк Оксана Петрівна,

кандидат біологічних наук,
завідувач кафедри фундаментальних дисциплін
КЗВО «Рівненська медична академія» РОР
ORCID: 0000-0002-5090-6607

Коробко Лариса Ростиславівна,

кандидат медичних наук, доцент,
декан медико-фармацевтичного факультету
КЗВО «Рівненська медична академія» РОР
ORCID: 0000-0001-8054-1461

Габор Галина Григорівна,

кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри функціональної
і лабораторної діагностики
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
ORCID: 0000-0003-4704-4273

Герасименко Людмила Борисівна,

кандидат педагогічних наук, доцент,
доцент кафедри фундаментальних дисциплін
КЗВО «Рівненська медична академія» РОР
ORCID: 0000-0002-8635-5288

Литвин Ігор Леонтійович,

спеціаліст вищої категорії, викладач-методист
Фахового медичного коледжу
КЗВО «Рівненська медична академія» РОР
ORCID: 0000-0002-3262-3670

Гостра картина перебігу COVID-19, що має ознаки хвороби Кавасакі і синдрому токсичного шоку, гіперреактивного запалення, що призводить до поліорганної недостатності та шоку, позначається як мультисистемний запальний синдром (МЗС) у дітей, асоційований з COVID-19. На другому-третьому тижні розвивається комплекс важких симптомів. Лікарських препаратів для лікування дітей менше, ніж у дорослих, через вікові обмеження. Тому своєчасна діагностика дітей з коронавірусною інфекцією та МЗС, асоційованим з COVID-19, є актуальною і необхідною складовою вчасного і ефективного лікування. Дослідження виконане у клініко-діагностичній лабораторії. Пацієнти були поділені на дві групи: перша група – 7 дітей віком від 2 до 11 років з підтвердженим діагнозом МЗС, асоційованим з COVID-19, і які приймали ампіцилін (200 мг/кг/добу на 4 введення протягом 7 діб) і друга група – 8 дітей віком від 2 до 10 років з підтвердженим діагнозом МЗС, асоційованим з COVID-19 і прийомом цефтріаксону (100 мг/кг/добу у 2 введення протягом 7 діб). Контрольна група – 8 пацієнтів з дослідних груп до початку антибіотикотерапії. У дослідних групах відзначалося зниження кількості лейкоцитів, проте нормальних значень на 7 добу досягнули показники лише у другій групі, така ж ситуація була і з кількістю нейтрофілів, що виявилось статистично достовірним. Запальний процес мав тенденцію до спаду, оскільки показники ШОЕ, СРБ і рівень прокальцитоніну знизились, але у другій дослідній групі це було більш виражено. Згідно з нашим дослідженням застосування цефтріаксону у дітей із МЗС асоційованим з вірусом SARS-CoV-2 є більш ефективним, адже його використання корегувало лабораторні показники у бік норми.

Ключові слова: мультисистемний запальний синдром, асоційований з SARS-CoV-2, діти, цефтріаксон, ампіцилін, лейкоцитоз, нейтрофіліоз, тромбоцитопенія.

Oksana Mialiuk, Larysa Korobko, Halyna Habor, Lyudmyla Herasymenko, Ihor Lytvyn. Laboratory characteristics of a multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 in children and their correction

The acute course of COVID-19 with features of Kawasaki disease and toxic shock syndrome, hyperreactive inflammation leading to multiple organ failure and shock is referred to as multisystem inflammatory syndrome (MIS) in children associated with COVID-19. In the second or third week, a complex of severe symptoms develops. Medicines for the treatment of children are less than for adults due to age restrictions. Therefore, timely diagnosis of children with coronavirus infection and MIS associated with COVID-19 is a relevant and necessary component of timely and effective treatment. The study was performed in a clinical and diagnostic laboratory. The patients were divided into two groups: the first group – 7 children aged 2 to 11 years with a confirmed diagnosis of MIS associated with COVID-19 and who received ampicillin (200 mg/kg/day for 4 injections over 7 days) and the second group – 8 children aged 2 to 10 years with a confirmed diagnosis of MIS associated with COVID-19 and receiving ceftriaxone (100 mg/kg/day in 2 administrations for 7 days). The control group – 8 patients from the experimental groups before the start of antibiotic therapy. A decrease in the number of leukocytes was noted in the experimental groups, but the indicators reached normal values on the 7th day only in the second group, the same situation was with the number of neutrophils, which turned out to be statistically reliable. The inflammatory process tended to decline, as ESR, C-reactive protein, and procalcitonin levels decreased, but this was more pronounced in the second experimental group. According to our study, the use of ceftriaxone in children with MIS associated with the SARS-CoV-2 virus is more effective, because its use corrected laboratory parameters towards the norm.

Key words: multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2, children, ceftriaxone, ampicillin, leukocytosis, neutrophilia, thrombocytopenia.

Вступ. Нині кількість наукових даних про коронавірусну інфекцію у дорослих накопичено достатньо, а у дітей таких досліджень набагато менше, адже в цілому клінічні прояви COVID-19 зазвичай неважкі в порівнянні з дорослими [1]. Серед дітей грудного віку зареєстровано відносно невелику кількість підтверджених випадків COVID-19, і у них також захворювання протікало у легкій формі [2]. Незважаючи на це, описані випадки гострої картини захворювання, що мають ознаки хвороби Кавасаки і синдрому токсичного шоку, гіперреактивного запалення, що призводить до поліорганної недостатності та шоку [3; 4]. Цей варіант клінічного перебігу позначається як мультисистемний запальний синдром (МЗС) у дітей, асоційований з COVID-19.

Систематичні огляди ВООЗ регулярно оновлюються. 23 листопада 2021 р. ВООЗ опублікувала оновлені рекомендації (англійською мовою) щодо ведення випадків синдрому мультисистемного запалення у дітей, пов'язаного з COVID-19 (MIS-C). Ці рекомендації розроблено за результатами трьох оглядових досліджень, з охопленням 885 пацієнтів [5].

По мірі накопичення знань дуже багато стереотипів, що стосуються захворюваності дітей коронавірусною інфекцією змінилися. Діти теж досить часто залучаються до інфекційного процесу, вони часто переносять COVID-19 у легкій або безсимптомній формі. Вважається, що цей факт є однією з причин МЗС. На другому-третьому тижні розвивається комплекс важких симптомів Лікарських препаратів для лікування дітей менше, ніж у дорослих через вікові обмеження [6]. Тому своєчасна діагностика дітей з коро-

навірусною інфекцією та МЗС, асоційованим з COVID-19, є актуальною і необхідною складовою вчасного і ефективного лікування.

Мета дослідження. Дослідити лабораторні особливості МЗС, асоційованого з вірусом SARS-CoV-2, у дітей та можливості їх ефективної корекції антибіотиками.

Матеріали та методи. Дослідження виконане у клініко-діагностичній лабораторії КНП «Центральна міська лікарня» РМР за період 2021–2022 рр. Пацієнти були поділені на дві групи: перша група – 7 дітей віком від 2 до 11 років з підтвердженим діагнозом МЗС, асоційованим з COVID-19, що підтверджувався історіями хвороби, і які приймали ампіцилін (200 мг/кг/добу на 4 введення протягом 7 діб), і друга група – 8 дітей віком від 2 до 10 років з підтвердженим діагнозом МЗС, асоційованим з COVID-19, і прийомом цефтріаксону (100 мг/кг/добу у 2 введення протягом 7 діб). Контрольна група – 8 пацієнтів з дослідних груп до початку антибіотикотерапії. Варто відзначити, що ми не брали до уваги всю іншу фармакотерапію у щоденниках історії хвороби у даних груп людей, але вона була однаковою. Дослідження проводилося за письмової згоди батьків. Достовірність різниці значень визначали за критерієм Ст'юдента. Якщо р-значення знаходилося у межах до 0,05, існував твердий доказ того, що альтернативна гіпотеза вірна, результат вважався статистично значущим.

Результати. Аналізуючи лабораторні показники, у 95% пацієнтів виявили лабораторні признаки вираженого запального процесу: високий рівень СРБ, ШОЕ, феритину, прокальцитоніну. Рівень СРБ коливався в межах 74,2мг/л і

Таблиця 1

Лабораторні показники у дітей з діагнозом МЗС асоційованим з коронавірусною інфекцією до і після антибіотикотерапії

Показники	Контроль	1-ша дослідна група	2-га дослідна група
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	22,4 (16,2;29,8)	13,6* (9,25;15,2)	10,3* (9,4;12,9)
Нейтрофіли, 10 ⁹ /л	12,1 (9,2;14,4)	8,8 (6,5;10,9)	6,4* (5,8;9,2)
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	96,4 (86,2;99,8)	146,4 (132,2;165,8)	196,4* (186,2;204,7)
ШОЕ, мм/год	36,4 (26,2;43,8)	21,4 (16,2;23,5)	16,3* (13,3;18,8)
СРБ, мг/л	76,4 (74,2;91,8)	36,3* (24,1;41,3)	19,2* (14,2;24,4)
Прокальцитонін, нг/мл	17,1 (16,2;20,4)	13,1 (10,3;14,4)	11,1* (9,2;12,7)
Феритин, нг/мл	2922,2 (1695,2;3829,8)	1621,4* (1293,3;1927,8)	1441,8* (1183,7;1726,6)
Д-димер, нг/мл	3772,4 (2693,3;4926,6)	2771,3* (1645,3;2976,4)	2371,2* (1391,1;2472,3)

Примітка. * – відмінність між контролем і дослідними групами.

91,8 мг/л, ШОЕ від 26,2 мм/год до 43,8 мм/год. Відмічалось значне зростання рівня феритину 3829,8 нг/мл, прокальцитонін досягав 20,4 нг/мл. Ці ознаки розвитку гіперреактивного запалення свідчать на користь припущення, що дитячий МЗС є еквівалентом цитокинового шторму у дорослих. У загальному аналізі крові були виявлені також значні зміни: лейкоцитоз, нейтрофіліоз, лімфопенія, тромбоцитопенія. Виявлено коагулопатію: у всіх пацієнтів значне збільшення Д-димеру від 2693,3 нг/мл до 4926,6 нг/мл, що є маркером підвищеного тромбоутворення.

У дослідних групах відзначалося зниження кількості лейкоцитів, проте нормальних значень на 7 добу досягнули показники лише у другій групі, така ж ситуація була і з кількістю нейтрофілів, що виявилось статистично достовірним (Таблиця 1.). Рівень тромбоцитів зріс у першій групі на 51,9% ($p \geq 0,05$), а у другій – на 103,7% ($p \leq 0,05$) стосовно контрольної групи. Запальний процес мав тенденцію до спаду, оскільки показ-

ники ШОЕ, СРБ і рівень прокальцитоніну знизились, проте у другій дослідній групі це було більш виражено, що дає нам змогу стверджувати про кращу ефективність прийому цефтріаксона у лікуванні МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2. Варто відмітити зниження рівня Д-димера: у першій групі на 26,5%, а у другій – на 37,1%, що було статистично достовірним стосовно контролю. Вище зазначене дозволяє нам припустити, що антибіотикотерапія, хоч і опосередковано, але знижує процеси тромбоутворення і цефтріаксон є перспективнішим.

Висновки. Отже, згідно з нашим дослідженням застосування цефтріаксону у дітей із МЗС, асоційованим з вірусом SARS-CoV-2, є більш ефективним, адже його використання корегувало лабораторні показники у бік норми. Проте варто провести експеримент, збільшивши число вибірки і внести корегувальний коефіцієнт інших лікарських препаратів, що використовувалися при даній патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Liguoro I. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020. № 179(7). P. 1029–1046.
2. Salvatore C. M. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020. № 4(10). P. 721–727.
3. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic / Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. *Lancet*. 2020. № 395(10237). P. 1607–1608.
4. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection / Kaushik A., Gupta S., Sood M., Sharma S., Verma S. *Pediatr Infect Dis J*. 2020. № 39(11). P. 340–346.
5. URL: www.WHO.int/publications/item/multisysteminflammatorysyndromeinchildrenandadolescentswithCovid-19/WorldHealthOrganization/ScientifBrief.
6. Neuro-COVID-19 With or Without the Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C): A Single-Center Study : COVID-19: Neurologic Manifestations in Children / A. A. Bentes, W. R. Dos Santos Junior, N. L. Pessoa [et al.]. *Journal of molecular neuroscience*. 2023. P. 1–9. URL: <https://doi.org/10.1007/s12031-023-02109-y>.

REFERENCES

1. Liguoro, I., Pilotto, C., Bonanni, M., Ferrari, M. E., Pusiolo, A., Nocerino, A., Vidal, E., & Cogo, P. (2020). SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *European journal of pediatrics*, 179(7), 1029–1046. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03684-7>

2. Salvatore, C. M., Han, J. Y., Acker, K. P., Tiwari, P., Jin, J., Brandler, M., Cangemi, C., Gordon, L., Parow, A., DiPace, J., & DeLaMora, P. (2020). Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *The Lancet. Child & adolescent health*, 4(10), 721–727. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30235-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30235-2)
3. Riphagen, S., Gomez, X., Gonzalez-Martinez, C., Wilkinson, N., & Theocharis, P. (2020). Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)*, 395(10237), 1607–1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
4. Kaushik, A., Gupta, S., Sood, M., Sharma, S., & Verma, S. (2020). A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *The Pediatric infectious disease journal*, 39(11), e340–e346. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002888>
5. www.WHO.int/publications/item/multisysteminflammatorysyndromeinchildrenandadolescentwithCovid-19/ WorldHealthOrganization/ScientifBrief
6. Bentes, A. A., Dos Santos Junior, W. R., Pessoa, N. L., Costa, T. A., Oliveira, G. F. G., Diniz, L. M. O., Torres, B. R., Teixeira, D. C., Mendes, R. B., Avelar, A. B. A., Campos, M. A., Kroon, E. G., & Drumond, B. P. (2023). Neuro-COVID-19 With or Without the Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C): A Single-Center Study : COVID-19: *Neurologic Manifestations in Children. Journal of molecular neuroscience : MN*, 1–9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s12031-023-02109-y>