



Надрага О.Б., Добрянський Д.О., Литвин Г.О., Покровська Т.В., Хирівський А.Л.
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Клініко-лабораторні аспекти COVID-19 у новонароджених. Аналіз тяжкого клінічного випадку

Резюме. Актуальність. Від початку епідемії COVID-19 до 1 січня 2024 р. в Україні, за офіційними даними, виявлено більш ніж 5,5 млн підтверджених випадків захворюваності на коронавірусну інфекцію COVID-19, серед них приблизно 6 % — це діти віком до 18 р. **Мета:** поліпшення менеджменту новонароджених дітей на підставі досліджень різної за тяжкістю інфекції, спричиненої SARS-CoV-2. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 11 новонароджених дітей (7 хлопчиків і 4 дівчинки) з діагнозом SARS-CoV-2, який було підтверджено методом ПЛР. Аналізували перебіг хвороби, результати лабораторних та інструментальних досліджень. **Результати.** Подано аналіз клінічних даних і результатів лабораторних та інструментальних досліджень, лікування новонароджених з підтвердженою COVID-19. Встановлено, що в усіх випадках діти заразилися від хворих на SARS-CoV-2 матерів. Наведено частоту симптомів захворювання, виявлено невідповідність між респіраторними симптомами та змінами, встановленими під час ультразвукового обстеження легень, у більшості дітей — анемію, підвищений вміст у крові D-димеру і водночас нетяжкий перебіг хвороби. Середня тривалість захворювання до моменту госпіталізації становила $3,70 \pm 1,48$ дня, а тривалість лікування у стаціонарі — $4,01 \pm 1,22$ дня. Винятком був перебіг захворювання у дитини N., стан якої був дуже тяжким, вона потребувала тривалої оксигенотерапії, штучної вентиляції легень та призначення ремдесивіру. Опис цього випадку наведено у статті. **Висновки.** У більшості новонароджених дітей, які перебували під спостереженням, перебіг коронавірусної хвороби, спричиненої SARS-CoV-2, визначався такими симптомами, як млявість, гіпертермія, утруднене дихання носом, діарея, і змінами, виявленими лише при лабораторних та інструментальних дослідженнях: анемією, порушенням у системі згортання крові, підвищеною щільністю паренхіми легень. Водночас перебіг недуги у немовлят цього віку може бути і дуже тяжким, з ураженням паренхіми легень, пневмонією, COVID-19-асоційованою коагулопатією, ускладнюються генералізованою бактерійною інфекцією, що наведено у клінічному випадку.

Ключові слова: COVID-19; SARS-CoV-2; новонароджені; діти

Актуальність

За офіційними даними центру Джона Гопкінса, станом на 1 жовтня 2023 року в Україні зареєстровано понад 5 млн 700 тис. випадків COVID-19 [1], дітей до 18 років приблизно 3,1–5,9 % від загальної кількості інфікованих. У середньому 2,5 % дітей, в яких було виявлено SARS-CoV-2, потребували госпіталізації, а 0,8 % — лікування в умовах відділення інтенсивної терапії [2]. Частота госпіталізацій у стаціонари була най-

вищою серед дітей віком 0–4 роки і сягала 4,6 %. Основними ускладненнями SARS-CoV-2, які спричиняють несприятливий перебіг недуги у дітей, є гострий респіраторний дистрес-синдром, поліорганна недостатність і мультисистемний запальний синдром. Проблема, якій присвячена ця стаття, залишається актуальною, оскільки випадки COVID-19 продовжують реєструвати в Україні, захворюваність протягом зими 2023/24 рр. зростає; за даними Центру громадського здоров'я МОЗ

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Надрага Олександр Богданович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: nadraga09@gmail.com; тел.: +380 (32) 275-76-32, +380 (50) 678-22-63

For correspondence: Alexandr Nadraga, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: nadraga09@gmail.com; тел.: +380 (32) 275-76-32, +380 (50) 678-22-63

Full list of authors information is available at the end of the article.

України, з 2 жовтня по 28 січня зареєстровано 133 724 випадки захворювання на COVID-19 [3].

Мета: поліпшення менеджменту новонароджених дітей на підставі досліджень різної за тяжкістю інфекції, спричиненої SARS-CoV-2.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 11 новонароджених дітей (7 хлопчиків і 4 дівчинки), які лікувалися у педіатричному відділенні Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ» з діагнозом SARS-CoV-2. Встановлено, що усі діти заразилися від матерів, хворих на SARS-CoV-2, які не були вакциновані проти COVID-19. Інфікування немовлят відбулося у ранньому постнатальному періоді, діагноз було підтверджено виявленням РНК вірусу SARS-CoV-2 у матеріалі мазків із носоглотки методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), що проводилося у Львівському обласному центрі контролю та профілактики хвороб МОЗ України. За його даними, у період, протягом якого проводилося дослідження, циркулював альфа-варіант SARS-CoV-2 (B.1.1.7).

Результати

Усі діти народилися доношеними, гестаційний вік у середньому становив $39,83 \pm 2,12$ тижня, з масою тіла при народженні $3223,56 \pm 244,3$ г. Усі новонароджені були вакциновані БЦЖ.

Діти інфікувалися від матерів, хворих на SARS-CoV-2. У 40 % випадків захворювання у матері було діагностовано до і під час пологів, а у 60 % — у післяпологовому періоді. Це зумовило відсутність специфічних IgG у крові новонароджених дітей. Середній вік пацієнтів на момент госпіталізації становив $19,33 \pm 7,56$ дня (8–28 днів). Основними симптомами хвороби були гіпертермія (підвищення температури тіла більш ніж $38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$), яка з урахуванням догоспітального етапу лікування і перебування у стаціонарі тривала від 2 до 10 днів (у середньому $3,70 \pm 1,48$ дня), а також знижений апетит, млявість, утруднене дихання носом, покашлювання та діарея (табл. 1). Водночас загальний стан дітей під час огляду лікарем приймального відділення

у більшості випадків був оцінений як середньої тяжкості. Позитивна динаміка в процесі лікування наставала досить швидко, і тривалість перебування у стаціонарі у середньому становила $4,01 \pm 1,22$ дня (від 3 до 8).

Незважаючи на те, що розподіл симптомів за частотою у новонароджених з COVID-19 подібний до такого у пацієнтів старшого віку, у них частіше виявляють шлунково-кишкові розлади, переважно не пов’язані з респіраторними симптомами. Усі новонароджені не мали ознак дихальних розладів, не потребували штучної вентиляції легень (ШВЛ) й оксигенотерапії, а показник сатурації під час дихання кімнатним повітрям не був нижчим від 96 %. Водночас у 5 дітей (50 %) під час інструментального обстеження (рентгенографія й ультразвукове обстеження легень) виявлено інтерстиційно-набрякові зміни й альвеолярну консолидацію у різних зонах легень. Привертала увагу диспропорція між незначною експресією респіраторних симптомів у дітей, які перебували під спостереженням, та змінами, встановленими під час ультразвукового обстеження легень.

У 40 % хворих новонароджених у загальному аналізі крові за зниженим рівнем гемоглобіну й еритроцитів виявлено анемію. Хоча загальна кількість лейкоцитів протягом першої доби від часу госпіталізації у середньому становила $7,50 \pm 1,09 \times 10^9/\text{л}$, лейкопенію виявлено у трьох хворих (30 %), а найнижча загальна кількість лейкоцитів була $2,74 \times 10^9/\text{л}$. Загальна кількість тромбоцитів становила $301,52 \pm 31,17 \times 10^{12}/\text{л}$, у двох хворих кількість тромбоцитів була зниженою, в однієї дитини були лабораторні ознаки панцитопенії. Відносний вміст нейтрофілів і лімфоцитів у більшості дітей відповідав віковим нормам. Так, кількість нейтрофілів у середньому становила $32,45 \pm 3,58\%$, лімфоцитів — $57,23 \pm 4,49\%$. Рівні АЛТ, АСТ майже в усіх дітей не перевищували вікові норми, вміст АЛТ у середньому становив $27,46 \pm 4,69$ Од/л, АСТ — $33,95 \pm 6,06$ Од/л (табл. 2).

Концентрація D-димеру у 50 % дітей на момент госпіталізації перевищувала нормальні показники для новонароджених ($< 1,7$ мг/л) [6]. У середньому цей показник становив $2,19 \pm 0,09$ мг/л, однак високі рівні

Таблиця 1. Частота симптомів у дітей, які були під спостереженням (не увійшли показники дитини N.), %

Симптоми	Частота симптомів у дітей, які були під спостереженням	Частота симптомів у дітей аналогічного віку згідно з даними літератури [4, 5]
Відсутні клінічні симптоми	0	16-19
Лихоманка	100	48-59
Кашель	30	39-56
Нежить, утруднене носове дихання	70	7-20
Задишка, диспное, апное	0	8-12
Діарея	50	7-21,4
Блювання	10	2-9
Млявість	70	5-18
Висипання на шкірі	0	< 1

D-димеру не поєднувалися з клінічними симптомами коагулопатії.

Лише в однієї новонародженої дитини (дівчинки N.) перебіг захворювання був тяжким і нетиповим для дітей раннього віку. Це наведено у клінічному випадку.

Дівчинка N. народилася від першої доношеної вагітності, перших фізіологічних пологів з масою тіла при народженні 3750 г, її стан оцінений за шкалою Апгар у 8/8 балів.

Прикладена до грудей через 10 хв після народження, контакт «шкіра до шкіри» в пологовому залі тривав приблизно 2 години. Невідомо, чи під час контакту з дитиною мама одягала маску. З анамнезу з'ясовано, у матері під час вагітності було діагновено хронічний пієлонефрит у стадії неповної ремісії, гідронефроз правої нирки 1-го ст., а за 7 днів до пологів розвинулися клінічні симптоми COVID-19, який було підтверджено позитивними результатами ПЛР до SARS-CoV-2.

На другу добу життя стан дитини погіршився, температура тіла підвищилась до 37,5 °С, з'явилась тахікардія, задишка на фоні неспокою, періоральний ціаноз, знизилась сатурація (SpO₂ під час дихання кім-

натним повітрям коливалась у межах 94–96 %). Результат дослідження назофарингеальних мазків дитини на перший день життя на SARS-CoV-2 методом ПЛР виявився позитивним (виявлено РНК SARS-CoV-2 у матеріалі з дихальних шляхів також на 3, 11 та 14-й день життя; тест був негативний лише на 25-й день від народження). Дитину у триденному віці для подальшого лікування переведено у відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ». Її стан було оцінено як тяжкий, вона отримувала кисень через маску, у подальшому, через наростання ознак респіраторного дистресу і серцево-судинної недостатності, потребувала ШВЛ й інотропної підтримки гемодинаміки добутамином.

У загальних аналізах крові (табл. 3) із шостого дня життя дитини спостерігався лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, протягом перших двох тижнів — тромбоцитопенія та зниження гематокриту. У динаміці спостерігалось підвищення кількості тромбоцитів, зниження загальної кількості лейкоцитів, однак у лейкоцитарній формулі утримувалась вища від вікової норми відносна кількість гранулоцитів.

Таблиця 2. Результати загального аналізу, біохімічних досліджень крові дітей, які перебували під спостереженням (не увійшли показники дитини N.)

Показник	Середнє значення (M)	Стандартна помилка (SE)	Перцентилі	
			25 %	75 %
Еритроцити (× 10 ¹² /л)	4,10	0,35	3,33	4,99
Гемоглобін, г/л	124,10	9,17	95,75	148,00
Загальна кількість лейкоцитів (× 10 ⁹ /л)	7,50	1,09	3,77	10,80
Відносна кількість нейтрофілів, %	32,45	3,58	23,25	40,80
Відносна кількість лімфоцитів, %	57,23	4,79	42,80	70,25
Тромбоцити (× 10 ⁹ /л)	301,50	31,17	206,00	365,00
АЛТ, Од/л	27,46	4,69	14,48	36,13
АСТ, Од/л	33,95	6,08	21,20	46,20
D-димер, мг/л	2,20	0,60	0,33	4,27
IgM SARS-CoV-2	0,03	0,01	0,01	0,05
IgG SARS-CoV-2	0,22	0,09	0,10	0,37

Таблиця 3. Результати загального аналізу крові дитини N.

Показник	Дні життя						
	2	6	8	15	25	28	39
Гемоглобін, г/л	148	120	120	113	143	131	129
Лейкоцити (× 10 ⁹ /л)	6	15,57	13,4	12,13	15,53	8,73	4,2
Еритроцити (× 10 ¹² /л)	4,02	3,35	3,6	3,71	4,87	4,51	3,97
Паличкоядерні, %	13	13	10	10	8	9	2
Нейтрофіли, %	60	50	47	87	58	38	57
Лімфоцити, %	26	31	47	25	29	51	28
Моноцити, %	0	3	4	0	5	0	12
Тромбоцити (× 10 ⁹ /л)	–	16	42	120	250	299	281

За результатами біохімічних досліджень крові (табл. 4) виявляли значно підвищений рівень медіаторів запалення — С-реактивного протеїну та прокальцитоніну, а також гіпонатріємію та підвищений вміст сечовини за наявності нормальних рівнів активності ферментів печінки та незміненого вмісту білірубину у сироватці крові. Системний рівень прозапального цитокіну ІЛ-6 визначали лише один раз. Відповідний показник становив 14,6 пг/мл, що більш ніж у 3 рази перевищувало референтні показники для новонароджених. Привертала також увагу відсутність підвищених рівнів специфічних ІgM й ІgG у крові до SARS-CoV-2 на 6-й день хвороби.

При бактеріологічних дослідженнях, на 8-й день лікування в стаціонарі та декілька разів у динаміці, з крові, інтубаційної трубки, слизової зіву виділяли *Kl. pneumoniae*, водночас при госпіталізації у посіві крові на стерильність мікроорганізми виявлені не були. Підозра на генералізовану бактерійну інфекцію була показанням для проведення люмбальної пункції на 10-й день стаціонарного лікування. Ліквор прозорий, витікав нечастими краплями, цитоз $8,0 \times 10^6/\text{л}$ (лімфоцити), рівні білка, глюкози були в нормі, глобулінові реакції негативні, при посіві росту бактерій не було.

Дослідження показників згортання крові у хворої N. виявило зміну лише деяких показників, які на сьогодні вважають маркерами розвитку COVID-19-асоційованої коагулопатії. Це високий рівень D-димеру (1,99–3,12 мг/л) і тромбоцитопенія ($16\text{--}120 \times 10^9/\text{л}$),

що утримувалися протягом перших двох тижнів життя дитини, а також підвищений рівень фібриногену на 8-му добу життя (3,6 г/л). Протромбіновий час й активований тромбoplastиновий час відповідали віковій нормі. Протягом перших 8 днів життя також виявляли підвищений протромбіновий індекс (табл. 5).

Під час ультразвукового обстеження у лівій легені було видно потовщення А-лінії плеври та значна кількість В-ліній, що є ознаками інтерстиційного набряку; справа, у зоні R-5 — ділянки (до 1,2 см) субплевральної консолідації (рис. 1, 2).

На рентгенограмах грудної клітки була явною знижена пневматизація верхніх і нижніх відділів обох легень. За даними ЕхоКГ діагностовано відкриту артеріальну протоку і відкрите овальне вікно.

Погіршення стану дитини, зростання тяжкості ди-хальних розладів, явні ознаки ураження паренхіми легень за даними УЗД і рентгенографії органів грудної клітки трактували як дуже тяжкий перебіг хвороби. Відповідно на 5-ту добу життя дитині було призначено ремдесивір у дозі 5 мг/кг, починаючи з наступного дня, протягом 5 днів лікування продовжили у дозі 2,5 мг/кг.

За час лікування у стаціонарі дитина отримувала декілька курсів антибіотиків. Протягом перших дев'яти днів — флоразид (100 мг/кг/добу) з аміцилом (15 мг/кг/добу), надалі меронем (60 мг/кг/добу) з ванкоміцином (20 мг/кг/добу), останнім 7-денним курсом було призначено цефепім (50 мг/кг/добу). Призначався гепарин (під контролем показника міжнародного нор-

Таблиця 4. Результати біохімічних досліджень крові дитини N.

Показник	Дні життя				
	2	6	8	15	33
Загальний білірубін сироватки крові, мкмоль/л	98,6	17,1	–	–	5,6
АЛТ, Од/л	27,5	13,7	–	–	24,8
АСТ, Од/л	67,5	69,4	–	–	33,4
СРП, мг/л	–	192	48	96,76	12
Прокальцитонін, нг/мл	18,01	–	54,88	15,87	–
Сечовина, ммоль/л	3,4	18,8	–	14,6	5,81
Креатинін, мкмоль/л	56,9	90,9	–	78,4	28,8
Натрій, ммоль/л	141,8		124,4	130,2	132,3

Таблиця 5. Результати досліджень системи згортання крові дитини N.

Показник	День життя				
	6	8	11	14	24
Протромбіновий час, с	10,8	10,9	11,1	11,6	11,4
Протромбіновий індекс, од.	150	150	99	87	92
Фібриноген, г/л	1,7	3,6	2,2	2,4	–
Активованний частковий тромбoplastиновий час, с	–	–	25,7	33,2	27,3
Міжнародне нормалізоване відношення	0,83	0,83	0,89	0,9	1,0
D-димер, мг/л	3,12	3,95	–	1,99	1,18

малізованого відношення), етамзилат, дексаметазон (протягом 5 днів у дозі 1 мг/кг/добу), тричі переливали еритромасу.

Дівчинка перебувала на стаціонарному лікуванні протягом 34 днів, на ШВЛ і височастотній осциляторній ШВЛ — 14 днів.

Клінічний діагноз: пневмонія, зумовлена SARS-CoV-2, гострий респіраторний дистрес-синдром, ДН III ст., ССН II ст., пізній неонатальний сепсис, постінфекційна енцефалопатія.

З 23-го дня лікування у стаціонарі стан дитини поступово поліпшувався, зменшувалися дихальні розлади, відмічалася позитивна динаміка за результатами лабораторних й інструментальних досліджень, артеріальна протока до моменту виписки перестала функціонувати. У віці 35 днів у задовільному стані виписана зі стаціонару.

Обговорення

Реальні показники захворюваності на COVID-19 у дітей раннього віку можуть бути занижені через значну частоту у них легкого та безсимптомного перебігу хвороби; дані про безсимптомний перебіг інфекції у дітей і немовлят вперше були наведені ще на ранніх стадіях пандемії, це переважно з'ясовували при обстеженні сімейних осередків захворювання [7]. За даними багаточислового дослідження SARSTerPED, проведеного у Польщі, у якому було понад 300 немовлят, безсимптомний перебіг COVID-19 встановлено в 11 % інфікованих дітей [8].

Захист новонародженого від коронавірусної інфекції залежить від природженого імунітету та наявності материнських антитіл, отриманих дитиною трансплентарно. У проспективному дослідженні, проведеному в університеті США, виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між титрами антитіл у крові матерів, які перенесли SARS-CoV-2 під час вагітності, і рівнями антитіл у пуповинній крові новонароджених. Водночас у всіх дітей у динаміці спостерігалось зниження титру антитіл, тоді як кількість антитіл у їхніх матерів залишалася стабільною або навіть зростала [9].

Поствакцинальна імунна відповідь вагітних мало вивчена. За даними групи ізраїльських авторів, вакци-

нація у третьому триместрі вагітності спричиняє швидке наростання IgG до S-білка. Антитіла проникають через плацентарний бар'єр, і їх кількість у плода досягає материнських титрів протягом 15 днів після вакцинації першою дозою вакцини. Водночас співвідношення між кількістю материнських антитіл до SARS-CoV-2 та кількістю антитіл в новонароджених відповідає показнику після перенесеної інфекції [10].

Іншими можливими чинниками, що зумовлюють легший і здебільшого малосимптомний перебіг SARS-CoV-2 у дітей першого місяця життя, є:

— вікові особливості рецепторів до ангіотензинперетворювального ферменту (ACE2-рецепторів), які вірус використовує для проникнення у клітини. У дітей раннього віку кількість ACE2-рецепторів є меншою, і вони мають меншу зв'язувальну активність. Рецептори ACE2 експресуються клітинами тканин легень, кишечника, нирок, слизової оболонки носа і ротової порожнини; встановлено, що експресія ACE2-рецепторів у новонароджених в клітинах епітелію тонкої кишки переважає експресію в альвеолоцитах легень [11]. Ангіотензинперетворювальні ферменти підтримують тонус кровоносних судин, а у разі розвитку COVID-19 беруть участь у локальній запальній реакції;

— вигодовування дитини грудним молоком матерями, які перенесли COVID-19, оскільки їх молоко містить антитіла IgA до антиспайкового білка SARS-CoV-2 і специфічний IgG;

— позитивний вплив вакцинації живими вакцинами, а саме вакцинації проти туберкульозу (БЦЖ-вакциною). Перехресний захисний ефект вакцини БЦЖ (щодо захворювань, не пов'язаних з туберкульозом) можна пояснити теорією «навченого імунітету» — нещодавно виявленою програмою імунної пам'яті, яка характеризується непостійною епігенетичною трансформацією макрофагів, що призводить до збільшення продукції запальних цитокінів і, відповідно, до підсилення імунних реакцій [12].

У більшості дітей першого місяця життя, які перебували під нашим спостереженням, перебіг коронавірусної хвороби, спричиненої SARS-CoV-2, визначено як нетяжкий. Основними симптомами були гіпертермія, млявість й утруднене дихання носом. Під час ульт-

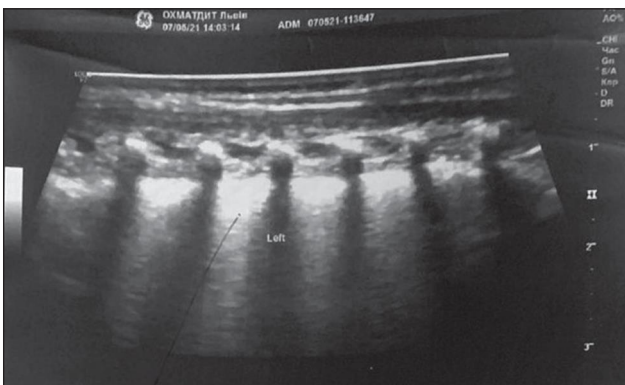


Рисунок 1. Ультразвукові ознаки потовщення плеври й інтерстиційний набряк у лівій легені дитини N.

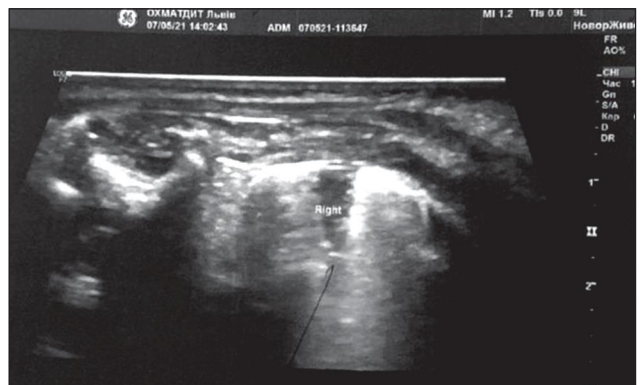


Рисунок 2. Ультразвукові ознаки субплевральної консолідації у правій легені дитини N.

тразвукового дослідження виявлено зміни легеневої тканини, які не супроводжувались симптомами ураження нижніх дихальних шляхів. Також було виявлено анемію та підвищений вміст D-димеру (за відсутності інших ознак коагулопатії). Середня тривалість захворювання до моменту госпіталізації у 10 новонароджених становила $3,70 \pm 1,48$ днів, а тривалість лікування у стаціонарі — $4,01 \pm 1,22$ днів.

Водночас можливим є дуже тяжкий, нетиповий для новонароджених дітей перебіг інфекції, спричиненої SARS-CoV-2, з розвитком вірусно-бактерійного ураження паренхіми легень, коагулопатії, що ілюструє наведений нами клінічний випадок.

Вважаємо, що передумовами тяжкого перебігу хвороби у дитини N. було інфікування вірусом у перинатальному періоді, екстрагенітальна інфекційна патологія у жінки під час вагітності, а також відкрита артеріальна протока (яка функціонувала протягом перших 30 днів життя дитини).

Організм жінки, інфікованої SARS-CoV-2 у пізні терміни вагітності, не продукував достатнього рівня антитіл, які могли б захистити плід і дитину від зараження або сприяти малосимптомному перебігу хвороби. Оскільки РНК SARS-CoV-2 методом ПЛР виявляли у матеріалі з дихальних шляхів на перший день життя дитини, ми не можемо виключити вертикальний шлях передачі вірусу.

У лікуванні немовлят використовували нестероїдні протизапальні препарати, інфузійну терапію для підтримання належного балансу рідини, антибіотики призначали у 50 % випадків. Таке лікування відповідало як вітчизняним настановам, так і сучасним європейським рекомендаціям, зокрема Польського педіатричного товариства [14], у яких передбачено лікування дітей із легким та середньотяжким перебігом COVID-19 лише призначенням адекватної гідратації та антипіретиків.

Тяжкий перебіг COVID-19 у дитини N., окрім заходів із стабілізації стану і лікування респіраторного дистресу, був показанням до призначення ремдесивіру. Ремдесивір (GS-5734) — противірусний засіб класу нуклеотидних аналогів, широкого спектра дії, аналог адеозину, його використовує РНК-полімераза вірусу замість АТФ, це призводить до блокування її активності та порушення синтезу ланцюга РНК і, як наслідок, до гальмування вірусної реплікації. У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* доказано противірусну дію GS-5734 на коронавіруси, достатню ефективність і низькі токсичні побічні ефекти [15]. У 2021 р. FDA США видало ліцензію на ремдесивір для лікування SARS-CoV-2. Ремдесивір дозволено використовувати в Україні (Протокол надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)) для лікування дітей (зокрема, і новонароджених з масою тіла $> 3,5$ кг) з підозрюваним або лабораторно підтвердженим COVID-19, госпіталізованих із тяжким перебігом захворювання.

У дітей із SARS-CoV-2 може виникати COVID-19-асоційована коагулопатія (дискоагулопатія) — системна гіперкоагуляція з розвитком мікроангіопатії через зростання протромботичного потенціалу гемостатичної сис-

теми [13]. Уважається, що в основі її розвитку є сильна запальна реакція (цитокінетичний шторм), ураження ендотелію, а можливо, і пригнічення системи фібринолізу. Важливою відмінністю від ДВЗ-синдрому і особливістю коагулопатії, асоційованої з SARS-CoV-2, є те, що фактично відсутні клінічні симптоми геморагічного синдрому. Таких симптомів не було виявлено під час клінічного обстеження хворих, які перебували під спостереженням. У випадках системного тромбозу, спричиненого COVID-19, найчастіше уражуються легені, нирки та судини мозку. Інструментальна візуалізація тромбозів не завжди можлива. Тому моніторинг рівня D-димеру у новонароджених як основного фактора COVID-19-індукованої коагулопатії є найбільше виправданим.

Висновки

У більшості новонароджених дітей, які перебували під спостереженням, перебіг коронавірусної хвороби, спричиненої SARS-CoV-2, визначався такими симптомами, як млявість, гіпертермія, утруднене дихання носом, діарея, і змінами, виявленими лише при лабораторних й інструментальних дослідженнях: анемією, порушенням у системі згортання крові, підвищеною щільністю паренхіми легень. Водночас перебіг недуги у немовлят цього віку може бути і дуже тяжким, з ураженням паренхіми легень, пневмонією, COVID-19-асоційованою коагулопатією, ускладнюватися генералізованою бактерійною інфекцією, що наведено у клінічному випадку. Нами встановлено, що усі діти інфікувалися SARS-CoV-2 від матерів, тому вважаємо, що найкращим способом запобігання в подальшому таким випадкам є вакцинація безпечними для вагітних м-РНК вакцинами — Comirnaty (Pfizer) і Moderna. Жінкам, яким проведено первинний курс вакцинації і введено бустерну дозу, МОЗ України рекомендує введення додаткової бустерної дози, якщо від попередньої введеної минуло 6 місяців і більше. Не вакцинованим перед початком вагітності майбутнім матерям слід ввести під час вагітності дві дози вакцини з інтервалом щонайменше 28 днів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота виконана в рамках планової НДР кафедри дитячих інфекційних хвороб ЛНМУ «Особливості клінічного перебігу інфекційних хвороб у дітей, сучасні методи їх діагностики і лікування у різні періоди епідемічного процесу SARS-CoV-2».

Внесок авторів. Надрага О.Б. — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; Литвин Г.О. — збирання й обробка матеріалів; Добрянський Д.О., Покровська Т.В. — аналіз отриманих даних, написання тексту статті; Хирівський А.Л. — написання тексту статті, аналіз результатів УЗД легень.

Подяки. Автори висловлюють подяку завідувачці відділу інтенсивної терапії новонароджених Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ» За-рембі Галині Петрівні.

Список літератури

1. <https://coronavirus.jhu.edu/region/ukraine>.
2. Leidman E., Duca L.M., Omura J.D., Proia K., Stephens J.W., Sauber-Schatz E.K. COVID-19 trends among persons aged 0-24 years. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2021. 70. 88-94. doi: 10.15585/mmwr.mm7003e1.
3. <https://phc.org.ua/news/grip-covid-19-ta-grvi-z-pochatku-epid-sezonu-zakhvorilo-blizko-25-mln-osib>.
4. Bondarenko A.V. COVID-19 u ditei: ohliad literatury. *Klinichna imunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia.* 2022. № 1. 13-19.
5. Rubens J.H., Akindele N.P., Tschudy M.M. Acute COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *BMJ.* 2021. 372. n385. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n385>.
6. Khalilov Z.I., Ünsal A., Altuntaş N. The D-dimer reference intervals in healthy term newborns. *Transfus. Apher. Sci.* 2022 Dec. 61(6). 103493. doi: 10.1016/j.transci.2022.103493.
7. Pan X., Chen D., Xia Y., Wu X., Li T., Ou X., et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect. Dis.* 2020 Apr. 20(4). 410-411. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30114-6.
8. Sobolewska-Pilarczyk M., Pokorska-Śpiewak M., Stachowiak A. et al. COVID-19 infections in infants. *Sci. Rep.* 2022 May 11. 12(1). 7765. doi: 10.1038/s41598-022-11068-0.
9. Flannery D.D., Gouma S., Dhudasia M.B., Mukho et al. Assessment of Maternal and Neonatal Cord Blood SARS-CoV-2 Antibodies and Placental Transfer Ratios. *JAMA Pediatr.* 2021 Jun 1. 175(6). 594-600. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0038.
10. Khalifeh M., Rubin L.G., Daya D., Cerise J., Skinner K., Maloney M., et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody titers in maternal blood, umbilical cord blood, and breast milk. *J. Perinatol.* 2023 Dec 13. doi: 10.1038/s41372-023-01843-w.
11. Jackson C.B., Farzan M., Chen B., Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2022 Jan. 23(1). 3-20. doi: 10.1038/s41580-021-00418-x.
12. Su W.J., Chang C.H., Wang J.L., Chen S.F., Yang C.H. COVID-19 Severity and Neonatal BCG Vaccination among Young Population in Taiwan. *Int. J. Environ Res. Public Health.* 2021 Apr 18. 18(8). 4303. doi: 10.3390/ijerph18084303.
13. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M., et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020 May. 18(5). 1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810.
14. Jackowska T., Peregud-Pogorzelski J., Marczyńska M., Czajka H. Recommendations of the polish pediatric society and the national consultant in the field of pediatrics regarding outpatient care for children during the COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2. <https://przegladpediatryczny.pl/a4939>.
15. Aghamirza Moghim Aliabadi H., Eivazzadeh-Keihan R., Beig Parikhani A., et al. COVID-19: A systematic review and update on prevention, diagnosis, and treatment. *MedComm.* 2022. 3(1). e115. Published 2022 Feb 17. doi: 10.1002/mco2.115.

Отримано/Received 07.02.2024

Рецензовано/Revised 17.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2024 ■

Information about authors

Alexandr Nadraga, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nadraga09@gmail.com; тел.: +380 (32) 275-76-32, +380 (50) 678-22-63; <https://orcid.org/0000-0002-3688-6179>

Halyna Lytvyn, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: golytvyn2012@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6902-1024>

Tatiana Pokrovska, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: t.pokrovska@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4891-8609>

Dmytro Dobryanskyi, MD, PhD, Professor at the Department of Pediatrics № 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: dmytro_d@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

Andrian Khirivskiy, Postgraduate Student, radiologist, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: adrian.lviv@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-1048-5968>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work was carried out within the framework of the planned NDR of the Department of Children's Infectious Diseases of LNMU "Features of the clinical course of infectious diseases in children, modern methods of their diagnosis and treatment in different periods of the epidemic process of SARS-CoV-2".

Authors' contribution. A. Nadraga – research concept and design, analysis of the obtained data; H. Lytvyn – collection and processing of materials; D. Dobryanskyi, T. Pokrovska – analysis of the received data, writing the text of the article; A. Khirivskiy – writing the text of the article, analysis of lung ultrasound results.

Acknowledgments. The authors would like to express their gratitude to the head of the neonatal intensive care department of the Lviv Regional Children's Clinical Hospital Okhmatdyt – Zarembo Galina Petrivna.

A.A. Nadraga, D.O. Dobryanskyi, H.O. Lytvyn, T.V. Pokrovska, A.L. Khirivskiy
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Clinical and laboratory features of COVID-19 in newborns. Analysis of a severe clinical case

Abstract. Background. Since the onset of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic until January 1, 2024, more than 5.5 million confirmed cases of COVID-19 have been detected in Ukraine according to official data, approximately 6 % of them among children under 18 years old. Aim: to improve the management of newborns based on studies of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection with different course. **Materials and methods.** Eleven newborns (7 boys and 4 girls) diagnosed with SARS-CoV-2 confirmed by polymerase chain reaction were observed. Disease progression, results of laboratory and instrumental studies were analyzed. **Results.** An analysis of clinical data and the results of laboratory and instrumental investigations are presented, as well as treatment outcomes in newborns with confirmed COVID-19. It was found that in all cases, children were infected from mothers with SARS-CoV-2. The frequency of clinical symptoms is provided, revealing discrepancies between respiratory symptoms and changes identified on lung ultrasound. Most children exhibited anemia, el-

evated D-dimer levels in the blood, yet experienced a mild course of the disease. The average duration of illness prior to hospitalization was 3.70 ± 1.48 days, with a hospital stay of 4.01 ± 1.22 days. An exception was in case of patient N., characterized by a severe condition necessitating prolonged oxygen therapy, mechanical ventilation, and administration of remdesivir. This particular case is detailed in the article. **Conclusions.** In most infants under one month of age observed in this study, the course of COVID-19 caused by SARS-CoV-2 was characterized by symptoms such as lethargy, hyperthermia, nasal congestion, diarrhea, and changes detected only through laboratory and instrumental studies: anemia, abnormalities in the coagulation system, and increased lung parenchymal density. However, the disease course in infants of this age can also be very severe, with lung parenchymal involvement, pneumonia, COVID-19-associated coagulopathy, complicated by generalized bacterial infection, as presented in the clinical case.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; newborns; children