

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

МИКИТЮК ЮЛІЯ МИХАЙЛІВНА

УДК: 611.018.74:578.834.1:616.24-002-053

ДИСЕРТАЦІЯ
ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ SARS-CoV-2 –
АСОЦІЙОВАНІЙ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ

22 «Охорона здоров'я»

228 «Педіатрія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Ю.М. Микитюк (підписано ЕП)

Науковий керівник: Дудник Вероніка Михайлівна, доктор медичних наук,
професор

Вінниця 2026

АНОТАЦІЯ

Микитюк Ю.М. Ендотеліальна дисфункція при SARS-CoV-2 – асоційованій пневмонії у дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2026.

Метою роботи було визначення особливостей ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих з негоспітальною пневмонією, що асоційована з SARS-CoV-2, шляхом співставлення клініко-лабораторних маркерів та показників системи згортання крові.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної для сучасної педіатрії науково-практичної проблеми – удосконаленню підходів до виявлення та оцінки ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з SARS-CoV-2, на підставі комплексного аналізу клінічних, лабораторних, інструментальних та генетичних маркерів, а також визначенню їхнього прогностичного значення для перебігу захворювання. Негоспітальна пневмонія у дитячому віці залишається одним із найчастіших інфекційних уражень дихальних шляхів, а SARS-CoV-2 значно модифікує її перебіг, супроводжуючись системним запаленням, мікросудинними порушеннями та високою частотою ускладнень. Незважаючи на значну кількість публікацій, особливості судинного ураження у дітей, зокрема ендотеліальної дисфункції, залишаються вивченими недостатньо, що зумовило необхідність проведення даного дослідження.

SARS-CoV-2–асоційована пневмонія у дітей супроводжується вираженим порушенням системного запалення та коагуляції, розвитком мікросудинних ушкоджень і дисфункцією ендотелію, що значною мірою визначає тяжкість перебігу хвороби. Ендотеліальна дисфункція при SARS-CoV-2 у дитячому віці

залишається недостатньо вивченою, хоча саме ендотелій є ключовою мішенню вірусно-запального ушкодження. У дітей відзначаються відмінності реактивності судинної стінки, інтенсивності цитокінової відповіді та коагуляційних зрушень, що потребує поглибленого вивчення з метою своєчасної стратифікації ризиків і прогнозування перебігу захворювання.

Програма нашого дослідження включала комплексний аналіз 160 дітей основної групи, які перебували на стаціонарному лікуванні на базі КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради» та КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна інфекційна лікарня Вінницької обласної ради» протягом 2022-2023 рр., віком 1 місяць – 18 років, хворих на SARS-CoV-2-асоційовану пневмонію, та контрольної групи (40 практично здорових дітей). Проведення дослідження здійснювалося за умови попереднього отримання інформованої згоди батьків/опікунів, що відповідало вимогам Конвенції ООН про права дитини, а також принципам біоетики та нормам Гельсінської декларації. Усім пацієнтам проведено загальноклінічне обстеження, визначення С-реактивного протеїну, прокальцитоніну, інтерлейкінів-1(ІЛ-1), інтерлейкінів-6(ІЛ-6), показників коагулограми, вмісту ендотеліну-1 і VEGF, проведено доплерографічну оцінку FMD та ТКІМ, а також визначено поліморфізм JAK2^{V617F} методом ПЛР. Дизайн дослідження включав проспективне спостереження та кореляційно-регресійний аналіз отриманих даних.

Наукова новизна. Вперше у нашій роботі проведено комплексну оцінку ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією з одночасним вивченням лабораторних, інструментальних та генетичних показників. Виявлено частоту та характеристики ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією. Встановлено, що тяжкий перебіг захворювання характеризується достовірним підвищенням рівня ендотеліну-1 (у 1,47 рази; $p < 0,05$) і VEGF (у 1,62 рази; $p < 0,05$) порівняно з нетяжким перебігом, а також зростанням ІЛ-1 у 1,54 рази та ІЛ-6 у 1,69 рази. Встановлено патогенетичне значення ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2-асоційовану негоспітальну пневмонію, що підтверджується

асоціацією високого рівня VEGF (IV кuartиль) із значно вищими шансами розвитку двобічного ураження легень ($OR=6,186$; 95 % ДІ 2,747–11,832), тоді як низькі значення VEGF пов'язані з однобічним перебігом ($OR=2,180$; 95 % ДІ 1,996–4,973). Вперше у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією встановлено вплив поліморфізму JAK2^{V617F} на показники ендотеліального ушкодження: у носіїв мутації рівень ендотеліну-1 збільшувався у 1,54 рази, VEGF – у 1,57 рази, ТКІМ – у 1,71 рази, спостерігалось порушення FMD у діапазоні 1,03–1,35 рази ($p<0,05$), що свідчить про генетично детерміновану судинну реактивність. Визначено вікові особливості інструментальних показників: максимальні значення FMD зареєстровано у дітей 1-4 років ($2,20\pm0,003$ %), а ТКІМ – у дітей 5-18 років (на 4,20-16,96 % вище порівняно з молодшими).

Підтверджено високу діагностичну значущість інструментальних методів оцінки судинної функції: FMD характеризувалась чутливістю 88,09 %, специфічністю 85,69 %, точністю 90,22 %; ТКІМ – чутливістю 71,05 %, специфічністю 79,52 %, точністю 90,51 %. Сформовано комплекс ключових маркерів тяжкого перебігу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії: підвищення С-реактивного протеїну, прокальцитоніну, фібриногену, Д-димеру достовірно корелює з високими рівнями ендотеліну-1 і VEGF та інструментальними ознаками судинного ушкодження.

Практична цінність. Встановлено клінічну цінність маркерів системного запалення у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією. Підвищення С-реактивного протеїну виявлено у 105 дітей (65,6 %), а прокальцитоніну – у 147 (91,9 %), що свідчить про високий рівень системної запальної відповіді у більшості пацієнтів. Показано, що тяжкий перебіг захворювання супроводжується достовірним зростанням ІЛ-1 у 1,54 рази та ІЛ-6 у 1,69 рази порівняно з нетяжким перебігом ($p<0,05$), що підкреслює провідну роль прозапальних цитокінів у формуванні ендотеліального ушкодження. Отримані дані свідчать, що визначення рівнів С-реактивного протеїну, прокальцитоніну, ІЛ-1 та ІЛ-6 може бути використане як доступний індикатор ризику прогресування запального процесу та раннього розвитку ендотеліальної

дисфункції, а також як підстава для посиленої тактики ведення пацієнтів із високим ризиком тяжкого перебігу.

Доведено клінічну інформативність показників системи згортання крові (Д-димер, фібриноген, МНВ, ПТЧ), які можуть служити ранніми доступними індикаторами гіперкоагуляції та ризику тромботичних ускладнень у дітей.

Обґрунтовано доцільність включення визначення ендотеліну-1 та VEGF до стандартного алгоритму обстеження дітей із SARS-CoV-2-асоційованою негоспітальною пневмонією. Показано, що підвищення рівнів цих маркерів відображає тяжкість перебігу, ступінь ендотеліального ушкодження та ризик розвитку ускладнень, що дозволяє використовувати їх як критерії стратифікації ризику.

Запропоновано застосування інструментальних методів: визначення товщини комплексу інтима–медіа (ТКІМ) та показника потокозалежної вазодилатації плечової артерії (FMD) як чутливих та специфічних неінвазивних маркерів ендотеліальної дисфункції, що дозволяє проводити раннє виявлення тяжкого перебігу, визначення груп високого ризику та моніторинг ефективності терапії.

Визначено практичну значущість поліморфізму JAK2^{V617F} як додаткового генетичного індикатора судинної реактивності, що відкриває можливість удосконаленої стратифікації ризиків та індивідуалізації ведення дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією.

Отримані результати створюють підґрунтя для формування прогностичних моделей перебігу захворювання з використанням лабораторних, інструментальних та генетичних маркерів, що сприяє підвищенню якості діагностики, удосконаленню тактики ведення пацієнтів та зменшенню ризику розвитку ускладнень.

Ключові слова: діти, SARS-CoV-2, пневмонія, ендотеліальна дисфункція, ендотелін-1, VEGF, фібриноген, Д-димер, СРП, ІЛ-1, ІЛ-6, коагуляція, JAK2^{V617F}, FMD, ТКІМ.

ANNOTATION

Mykytiyk Y.M. Endothelial dysfunction in SARS-CoV-2-associated pneumonia in children. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in 22 "Health Care" in speciality 228 "Pediatrics". - National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2026.

The aim of the study was determining the features of endothelial dysfunction in children with community-acquired pneumonia associated with SARS-COV-2 by comparing clinical and laboratory markers and indicators of the blood coagulation system.

The dissertation is devoted to addressing an important scientific and practical problem of modern pediatrics – improving approaches to the detection and assessment of endothelial dysfunction in children with community-acquired pneumonia associated with SARS-CoV-2, based on a comprehensive analysis of clinical, laboratory, instrumental, and genetic markers, as well as determining their prognostic significance for the disease course. Community-acquired pneumonia in childhood remains one of the most common infectious lesions of the respiratory tract, and SARS-CoV-2 significantly modifies its course, being accompanied by systemic inflammation, microvascular disturbances, and a high frequency of complications. Despite the large number of publications, the vascular involvement in children, including endothelial dysfunction, remains insufficiently studied, which justified the need for the present investigation.

SARS-CoV-2–associated pneumonia in children is accompanied by marked disturbances of systemic inflammation and coagulation, development of microvascular injury, and endothelial dysfunction, which largely determines the severity of the disease. Endothelial dysfunction in paediatric SARS-CoV-2 infection remains insufficiently characterized, although the endothelium is a key target of virus-induced inflammatory damage. Children demonstrate differences in vascular wall reactivity,

cytokine response intensity, and coagulation shifts, necessitating further investigation for timely risk stratification and prediction of disease progression.

The study programme included a comprehensive analysis of 160 children aged 1 month to 18 years, hospitalized at the municipal non-profit enterprise “Vinnytsia Regional Children’s Clinical Hospital” and the “Vinnytsia Regional Children’s Clinical Infectious Hospital” during 2022-2023, with confirmed SARS-CoV-2–associated pneumonia, as well as 40 practically healthy children. The study was conducted following prior informed consent from parents/guardians, in compliance with the UN Convention on the Rights of the Child, bioethical principles, and the Declaration of Helsinki. All patients underwent general clinical examination, determination of C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), coagulation parameters, fibrinogen, D-dimer, serum endothelin-1, and VEGF; Doppler assessment of flow-mediated dilation (FMD) and intima–media thickness (IMT); and determination of the JAK2 ^{V617F} polymorphism by PCR. The study design included prospective observation and correlation–regression analysis of the obtained data.

Scientific novelty. For the first time, a comprehensive assessment of endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2–associated pneumonia was performed, simultaneously evaluating laboratory, instrumental, and genetic markers. It was established that severe disease was characterized by a significant increase in endothelin-1 levels (1.47-fold; $p<0.05$) and VEGF (1.62-fold; $p<0.05$) compared with non-severe cases, as well as an increase in IL-1 by 1.54-fold and IL-6 by 1.69-fold. High VEGF levels (IV quartile) were associated with substantially increased odds of bilateral lung involvement (OR=6.186; 95 % CI 2.747–11.832), whereas low VEGF values were linked to unilateral disease (OR=2.180; 95 % CI 1.996–4.973). For the first time in the paediatric population with SARS-CoV-2–associated pneumonia, the influence of the JAK2 ^{V617F} polymorphism on endothelial injury markers was demonstrated: carriers of the mutation showed increases in endothelin-1 (1.54-fold), VEGF (1.57-fold), IMT (1.71-fold), and impaired FMD within the range of 1.03–1.35-fold ($p<0.05$), indicating genetically determined vascular reactivity. Age-specific differences were identified: maximal FMD values were observed in children aged 1-4 years (2.20 ± 0.003 %),

whereas IMT values were highest among children aged 5-17 years (4.20–16.96 % higher compared to younger children).

The high diagnostic significance of instrumental vascular assessments was confirmed: FMD demonstrated sensitivity of 88.09 %, specificity of 85.69 %, and accuracy of 90.22 %; IMT – sensitivity 71.05 %, specificity 79.52 %, accuracy 90.51 %. A set of key markers of severe SARS-CoV-2–associated pneumonia was established: elevations of C-reactive protein, procalcitonin, fibrinogen, and D-dimer significantly correlated with increased endothelin-1 and VEGF levels and with instrumental signs of vascular injury.

Practical value. The study established the clinical usefulness of systemic inflammatory markers in children with SARS-CoV-2–associated pneumonia. Increased C-reactive protein was found in 105 children (65.6 %), and elevated procalcitonin — in 147 children (91.9 %), indicating a high level of systemic inflammatory response in most patients. Severe disease was shown to be accompanied by significant increases in IL-1 (1.54-fold) and IL-6 (1.69-fold) compared with non-severe disease ($p < 0.05$), underscoring the central role of pro-inflammatory cytokines in the development of endothelial injury. These findings indicate that determination of C-reactive protein, procalcitonin, IL-1, and IL-6 can serve as accessible indicators of the risk of inflammatory progression and early endothelial dysfunction, supporting the need for intensified management strategies in high-risk patients.

The clinical informativeness of coagulation parameters (D-dimer, fibrinogen, INR, prothrombin time) was demonstrated; these markers can serve as early, accessible indicators of hypercoagulation and thrombotic risk in children.

The inclusion of endothelin-1 and VEGF assessment into the standard diagnostic algorithm for children with SARS-CoV-2–associated community-acquired pneumonia is substantiated. Increased levels of these markers reflect disease severity, the extent of endothelial injury, and the risk of complications, thereby serving as useful criteria for risk stratification.

The use of instrumental methods – measurement of intima–media thickness and flow-mediated dilation – is proposed as a sensitive and specific non-invasive

assessment of endothelial dysfunction, enabling early detection of severe disease, identification of high-risk groups, and monitoring of treatment effectiveness.

The practical significance of the JAK2 ^{V617F} polymorphism has been demonstrated as an additional genetic indicator of vascular reactivity, opening opportunities for improved risk stratification and individualized management of children with SARS-CoV-2–associated pneumonia.

The obtained results provide a foundation for developing prognostic models of disease course based on laboratory, instrumental, and genetic markers, contributing to improved diagnostic accuracy, optimization of patient management, and reduction of complication risks.

Keywords: children, SARS-CoV-2, pneumonia, endothelial dysfunction, endothelin-1, VEGF, fibrinogen, D-dimer, C-reactive protein, IL-1, IL-6, coagulation, JAK2 ^{V617F}, FMD, IMT.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Дудник, В.М., Микитюк, Ю.М. (2025). Аналіз лабораторних та інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції в дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією, її взаємозв'язок із поліморфізмом гена JAK2^{V617F}. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, 2(102), 80-86. [https://doi.org/10.15574/PP.2025.2\(102\).8086](https://doi.org/10.15574/PP.2025.2(102).8086)
2. Dudnyk, V.M., Mykytyuk, Y.M. (2025). Endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2-associated pneumonia and its dependence on the activity of the infectious-inflammatory process. *Сучасна педіатрія. Україна*, 3(147), 29-34. [https://doi.org/10.15574/SP.2025.3\(147\).2934](https://doi.org/10.15574/SP.2025.3(147).2934)
3. Дудник, В.М., Микитюк, Ю.М. (2025). Ендотеліальна дисфункція у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією та її порівняння з показниками системи згортання крові. *Проблеми клінічної педіатрії*, 2(68), 76-81. <https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.68.76-81>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Микитюк, Ю.М. Характеристика клінічних показників у дітей, хворих на SARS-CoV-2-асоційовану пневмонію. *Матеріали Науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024»*. Вінниця, 17 травня 2024, С. 25-26.
5. Микитюк, Ю.М. Маркери ендотеліальної дисфункції у дітей з SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією. *Матеріали Науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2025»*. Вінниця, 19 травня 2025, С. 1-2.

6. Микитюк, Ю.М. Сучасні діагностичні підходи до виявлення ендотеліальної дисфункції у дітей з пневмонією, асоційованою з SARS-CoV. *Міжнародна науково-практична конференція “Science, Technology and Culture: From Tradition to Digital Future”*. Відень, Австрія, 8-10 грудня 2025, С. 51-56.

7. Микитюк, Ю.М. Лабораторні показники ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією залежно від тяжкості перебігу та рівня запальних процесів. *XIII International Science Conference «Science and New Technologies: Problems and Ways to Solve Them»*. Роттердам, Нідерланди, 31 березня – 2 квітня 2025, С. 103-105.

8. Микитюк, Ю.М. Стратифікація ризику та прогнозування варіантів перебігу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії у дітей за показниками ендотеліальної дисфункції. *IV Міжнародна науково-практична конференція «Scientific Innovation: Theoretical Insights and Practical Impacts»*. Неаполь, Італія, 8-10 грудня 2025, С. 314-316.

ЗМІСТ

	Стор.
АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ	12
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	16
 РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ. ОСОБЛИВОСТІ SARS-CoV-2 – АСОЦІЙОВАНОЇ ПНЕВМОНІЇ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	
	24
1.1. Негоспітальна пневмонія у дітей: сучасні уявлення про етіологію, патогенез і клінічні особливості	24
1.2. SARS-CoV-2 і судинна система дитини: механізми розвитку ендотеліальної дисфункції та її наслідки.....	36
 РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	
	50
2.1. Дизайн дослідження. Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих.....	50
2.2. Методи дослідження.....	65
 РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ З SARS-CoV-2 – АСОЦІЙОВАНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ, ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З АКТИВНІСТЮ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ, ПОКАЗНИКАМИ СИСТЕМИ ЗГОРТАННЯ КРОВІ.....	
	72
3.1. Аналіз лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей з SARS-CoV-2 – асоційованою пневмонією	73
3.2. Аналіз інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей з SARS-CoV-2 – асоційованою пневмонією	81

**РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ЛАБОРАТОРНИХ ТА
ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ
ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА SARS-CoV-2 АСОЦІЙОВАНУ
ПНЕВМОНІЮ, З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА**

JAК2^{V617F}	96
-----------------------------------	-----------

**РОЗДІЛ 5. ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА
ІНФОРМАЦІЙНА ЦІННІСТЬ ОКРЕМИХ МАРКЕРІВ
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ З SARS-CoV2-
ПНЕВМОНІЄЮ.....**

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	142
---	------------

ВИСНОВКИ.....	153
----------------------	------------

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	155
------------------------------------	------------

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	156
--	------------

ДОДАТОК А.....	185
-----------------------	------------

ДОДАТОК Б.....	188
-----------------------	------------

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

АлАТ	аланінамінотрансфераза
АсАТ	аспартатамінотрансфераза
АПФ2	ангіотензинперетворюючий фермент 2
АЧТЧ	активований частковий тромбопластиновий час
ВООЗ (WHO)	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГГТ	гамма-глутаматтрансфераза
Д-димер	продукт деградації фібрину
ДН	дихальна недостатність
ЕТ-1	ендотелін-1
ІЛ-1	інтерлейкін-1
ІЛ-6	інтерлейкін-6
МНВ	міжнародне нормалізоване відношення
МПН	мієлопроліферативних новоутворень
ПА	плечова артерія
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПТЧ	протромбіновий час
РААС	ренін-ангіотензин-альдостеронової системі
РНК	рибонуклеїнова кислота
СРП	С-реактивний протеїн
ТКІМ	товщина комплексу інтима–медіа
Тро	тромбопоетин
ЮНІСЕФ (UNICEF)	Дитячий фонд Організації Об'єднаних Націй
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
FMD	ендотелій-залежна вазодилатація
FGF	фактор росту фібробластів
GCP	належна клінічна практика
GP	глікопротеїн

ICAM	молекули міжклітинної адгезії, молекули адгезії лейкоцитів
JAK2 ^{V617F}	поліморфізм гена Janus Kinase 2 (варіант ^{V617F})
NET	нейтрофільні позаклітинні пастки
NO	оксид азоту
OR	відношення шансів
PACS	постактивний синдром SARS-CoV-2
PAI-1	інгібітор активатора плазміногену-1
SARS-CoV-2	коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому
TNF- α	тумор-некротичний фактор
VCAM-1	молекули адгезії судинних клітин
VEGF	судинний ендотеліальний фактор росту
vWF	глікопротеїн

ВСТУП

Актуальність теми.

Пневмонія у дітей залишається одним із ключових викликів сучасної педіатрії, оскільки становить значну частку госпіталізацій та продовжує спричиняти високий рівень летальності у світі. За оцінками міжнародних організацій охорони здоров'я, зокрема ВООЗ та UNICEF, пневмонія відповідальна приблизно за кожну сьому смерть серед дітей віком до п'яти років, що свідчить про масштаби проблеми на глобальному рівні [183, 192]. Пандемія SARS-CoV-2 істотно вплинула на структуру респіраторної патології в дитячому віці: кількість вірусних уражень легень зросла, а перебіг захворювань став більш агресивним, що зумовило збільшення частоти тяжких форм пневмонії та ускладнень. У цих умовах підвищується потреба у глибшому розумінні механізмів розвитку пневмонії та її специфічних варіантів, асоційованих із SARS-CoV-2 [43].

У дітей SARS-CoV-2 здатний уражати не лише респіраторний епітелій, але й судинний ендотелій, що робить ендотеліальну дисфункцію ключовим компонентом патогенезу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії. Вірус взаємодіє з рецептором ACE2, експресія якого властива ендотеліальним клітинам артеріального та венозного русла, альвеолярному епітелію, клітинам нирок, кишечника та міокарда. [29]. Розвиток ендотеліїту, мікротромбування, активація коагуляційного каскаду та порушення мікроциркуляції розглядаються як провідні механізми формування тяжкого перебігу захворювання, однак їх точні особливості у дітей досі вивчені недостатньо [4, 45, 168].

Патогенез SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії у дитячому віці характеризується поєднанням вірусно-опосередкованого пошкодження епітелію, гіперзапальної імунної відповіді, надмірної продукції цитокінів (IL-1, IL-6, TNF- α), підвищеної мікросудинної проникності та гіперкоагуляції. Під дією прозапальних медіаторів активовані ендотеліальні клітини експресують адгезивні молекули (VCAM-1, ICAM-1, E-селектин), фактор фон Віллебранда, інгібітори фібринолізу, що сприяє тромбоутворенню й подальшому порушенню

перфузії тканин. Подібні зміни асоціюються з ризиком розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому, поліорганної дисфункції та тривалого перебігу постковідного синдрому, однак їх частота й вираженість у дітей залишаються недостатньо вивченими [62, 153].

Значний інтерес становлять також біохімічні маркери ендотеліального ушкодження – ендотелін-1, фактор росту судинного ендотелію (VEGF), прозапальні цитокіни, а також показники системи згортання крові (Д-димер, МНВ, ПТЧ, фібриноген). Незважаючи на численні публікації, присвячені SARS-CoV-2 у дорослих, дані про їх прогностичне значення в дитячій популяції є обмеженими, а питання ранньої діагностики судинних порушень у дітей потребує уточнення [53, 98, 177].

Особливої уваги заслуговує роль генетичних детермінант, зокрема поліморфізму $JAK2^{V617F}$, який потенційно модифікує судинну реактивність та може бути чинником підвищеної схильності до ендотеліальної дисфункції в умовах вірусного запалення. На тлі пандемії SARS-CoV-2 актуальними є дослідження, що дозволяють оцінити індивідуальні ризики й сформувати персоналізовані підходи до терапії [34, 91, 143].

Мультифакторність ураження судинної стінки при SARS-CoV-2-асоційованій пневмонії, недостатня кількість робіт, присвячених комплексному аналізу маркерів ендотеліальної дисфункції, прозапальних цитокінів, коагуляційних змін і генетичних чинників у дітей, а також відсутність чітких діагностичних критеріїв ранніх судинних порушень підкреслюють необхідність поглибленого вивчення даного питання.

Таким чином, комплексне дослідження особливостей ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою негоспітальною пневмонією, визначення її клініко-лабораторних маркерів, цитокінових та коагуляційних індикаторів, а також ролі генетичних факторів є актуальним та має важливе теоретичне і практичне значення для вдосконалення діагностики, прогнозування та профілактики ускладнень.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Дисертаційна робота є фрагментом наукового дослідження кафедри педіатрії № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Удосконалення діагностики, лікування та визначення прогнозу різних соматичних та орфанних захворювань у дітей» (державна реєстрація № 0119U000327)(2020-2024) та «Надання медичної допомоги дітям із загальними та рідкісними захворюваннями на засадах доказової медицини», № держреєстрації 0124u001369 (2024-2028).

Мета дослідження: визначити особливості ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих з негоспітальною пневмонією, що асоційована з SARS-CoV-2, шляхом співставлення клініко-лабораторних маркерів та показників системи згортання крові.

Завдання дослідження:

1. Визначити епідеміологічні чинники частоти та характеру ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, що асоційована з SARS-CoV-2 залежно від віку, статі та тяжкості захворювання..

2. Визначити біохімічні та інструментальні маркери ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, що асоційована з SARS-CoV-2 та співставити їх з тяжкістю захворювання.

3. Оцінити діагностичну цінність біохімічних та інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, що асоційована з SARS-CoV-2 та співставити їх з показниками активності інфекційно-запального процесу.

4. Визначити особливості лабораторних (ET-1, VEGF) та інструментальних (TKIM, FMD) маркерів ендотеліальних порушень у дітей, хворих на SARS-CoV-2–асоційовану пневмонію, з урахуванням поліморфізму гена JAK2^{V617F} та активності запального процесу.

5. Визначити прогностичну та інформаційну цінність окремих маркерів ендотеліальної дисфункції для прогнозування перебігу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії у дітей.

Об'єкт дослідження – ендотеліальна дисфункція у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, що асоційована з SARS-CoV-2.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні показники, загальноклінічні показники, біохімічні маркери активності інфекційно-запального процесу, показники згортання крові, визначення мутації генів JAK-2, рівень ET-1 та VEGF в сироватці крові обстежених дітей, прогнозування перебігу захворювання при наявності або відсутності ендотеліальної дисфункції.

Методи дослідження: клінічного спостереження (збір скарг, анамнезу, фізикальне обстеження); лабораторні: загальноклінічні показники, біохімічні маркери активності інфекційно-запального процесу (С-реактивний протеїн, прокальцитонін, інтерлейкін-1, 6), визначення показників згортання крові (показники коагулограми, Д-дімер), визначення поліморфізму гена JAK-2 та рівень ET-1, VEGF в сироватці крові обстежених дітей; інструментальні: радіологічний (рентгенографія органів грудної клітки), Доплерографія сонної артерії; методи статистичної обробки результатів дослідження (варіаційної статистики та кореляційно-регресійного аналізу).

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше проведено комплексне дослідження ендотеліальної дисфункції у дітей із негоспітальною пневмонією, асоційованою з SARS-CoV-2, із одночасною оцінкою лабораторних, інструментальних, цитокінових, коагуляційних та генетичних показників.

Виявлено частоту та характеристики ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією.

Встановлено патогенетичне значення ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2-асоційовану негоспітальну пневмонію. Тяжкий перебіг захворювання характеризується достовірним підвищенням рівня ET-1 у 1,47 рази ($p < 0,05$) та VEGF у 1,62 рази ($p < 0,05$) порівняно з нетяжким перебігом. Виявлене зростання ІЛ-1 у 1,54 рази та ІЛ-6 у 1,69 рази підтверджує провідну роль запальних медіаторів у формуванні судинного ушкодження при SARS-CoV-2.

Вперше визначено прогностичну цінність маркерів ендотеліального ушкодження. Показано, що високі значення VEGF (IV квартиль) асоціюються з підвищеним ризиком розвитку двобічної пневмонії (OR=6,186; 95 % ДІ 2,747–11,832), тоді як низькі значення VEGF (I квартиль) – з однобічним ураженням (OR=2,180; 95 % ДІ 1,996–4,973). Оцінено вплив поліморфізму JAK2^{V617F} на формування ендотеліальної дисфункції у дітей.

Вперше в дитячій популяції визначено вплив поліморфізму JAK2^{V617F} на маркери ендотеліального ушкодження при SARS-CoV-2-асоційованій пневмонії. У носіїв мутації JAK2^{V617F} зафіксоване підвищення рівня ендотеліну-1 у 1,54 рази, VEGF – у 1,57 рази, товщини комплексу інтима-медіа – у 1,71 рази та порушення FMD у межах 1,03–1,35 рази порівняно з дітьми без мутації ($p < 0,05$), що вказує на генетичну детермінованість судинної реактивності.

Встановлено вікові особливості інструментальних показників ендотеліальної дисфункції. Найвищі значення FMD визначено у дітей віком 1-4 роки – $(2,20 \pm 0,003) \%$, тоді як у старших вікових групах показник становив $(2,19 \pm 0,003) \%$. Діаметр плечової артерії після проби також був максимальним у цій групі – $(3,20 \pm 0,003) \text{ мм}$, у порівнянні з $(3,19 \pm 0,003) \text{ мм}$ у інших дітей. Показники ТКІМ зростали з віком і були найвищими у групі 5-18 років – на 4,20–16,96 % вище порівняно з молодшими дітьми.

Продемонстровано високу діагностичну інформативність інструментальних методів оцінки ендотеліальної функції. Показано, що FMD має чутливість 88,09 %, специфічність 85,69 %, точність 90,22 %, а ТКІМ – чутливість 71,05 %, специфічність 79,52 %, точність 90,51 %, що підтверджує їхню ефективність як неінвазивних маркерів ендотеліального ушкодження.

Сформовано комплекс прогностично значущих маркерів тяжкого перебігу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії у дітей. Підвищення СРП, прокальцитоніну та фібриногену достовірно асоціюється з вищими рівнями ендотеліну-1 та VEGF, що підтверджує інтегральну роль запального та судинного компонентів у формуванні тяжкого перебігу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії.

Таким чином, уперше узагальнено й охарактеризовано характер ендотеліальної дисфункції у дітей з SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією, що включає вікові відмінності, лабораторні та інструментальні маркери, взаємозв'язок із системним запаленням та коагуляцією та генетичну особливість (JAK2^{V617F}).

Практичне значення отриманих результатів.

Обґрунтовано доцільність включення визначення ендотеліну-1 та VEGF до комплексу обстеження дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією. Встановлено, що ці маркери відображають тяжкість перебігу, ступінь ендотеліального ушкодження та ризик розвитку ускладнень, включно з двобічною пневмонією. Доведено клінічну інформативність показників системи згортання крові, а саме підвищення Д-димеру, МНВ та ПТЧ є доступними ранніми індикаторами гіперкоагуляції й можуть бути використані для моніторингу ризику тромботичних ускладнень у дітей.

Запропоновано використання TKIM і FMD як неінвазивних маркерів ендотеліальної дисфункції. Висока чутливість та специфічність інструментальних показників дозволяє застосовувати їх для: раннього виявлення тяжкого перебігу; визначення груп ризику розвитку ускладнень; моніторингу ефективності терапії.

Окрім того, визначено клінічну значущість поліморфізму JAK2^{V617F}. Врахування цього генетичного індикатора дає змогу покращити стратифікацію ризиків та індивідуалізувати підхід до ведення дітей із пневмонією.

Створено передумови для формування прогностичних моделей перебігу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії із застосування лабораторних та інструментальних маркерів, що дозволяє прогнозувати розвиток ускладнень і тяжкість перебігу захворювання.

Впровадження результатів досліджень у практику.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України; кафедри педіатрії та медичної генетики

Буковинського державного медичного університету МОЗ України; кафедри педіатрії № 2 Полтавського державного медичного університету МОЗ України;

у практичну роботу КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради»; КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна інфекційна лікарня Вінницької обласної ради»; КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» Чернівецької міської ради», м. Чернівці; КНП «1 Територіальне медичне об'єднання м. Львова», ВП «Лікарня Святого Миколая».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею дисертанта. Автор самостійно проведено аналіз літератури згідно теми дисертації, здійснено патентно-інформаційний пошук, сформульовано мету та завдання роботи. Визначено напрямок наукового дослідження, розроблено методологію дослідження та визначено необхідний перелік біохімічних та інструментальних методів дослідження. Здобувач здійснив набір хворих згідно з темою дослідження та їх об'єктивне обстеження. Дисертантом проведено обстеження хворих з негоспітальною пневмонією асоційованою з SARS-CoV-2, виконано клінічне спостереження та проаналізовано результати клініко-лабораторних, біохімічних, інструментальних досліджень та медичної документації. Здобувач особисто провів обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів. Автором підготовлено до друку наукові праці і доповіді на тему дослідження, сформульовано висновки та практичні рекомендації, написано всі розділи дисертації.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були представлені на: Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті», присвяченій пам'яті академіка АМН України Б.Я. Резніка (Одеса, Україна, 27-29 квітня 2023 р.); Науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024» (Вінниця, Україна, 2024 р.); Науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2025» (Вінниця, Україна, 19 травня 2025 р.); Заочній міжнародній науково-практичній конференції “Science, Technology and Culture: From Tradition

to Digital Future” (Відень, Австрія, 8-10 грудня 2025 р.); XIII International Science Conference «Science and New Technologies: Problems and Ways to Solve Them» (Rotterdam, Netherlands, 31 березня – 2 квітня 2025 р.); IV International Scientific and Practical Conference «Scientific Innovation: Theoretical Insights and Practical Impacts» (Неаполь, Італія, 8-10 грудня 2025 р.); XXV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковських читань), Київ, Україна, 2023 р.; XXVI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковських читань), Київ, Україна, 2024 р.

Публікації. Результати дисертаційної роботи відображено в наукових роботах: опубліковано 3 статті, з них 1 у наукових фахових виданнях України журнал «Проблеми клінічної педіатрії», 1 стаття в журналі «Сучасна педіатрія. Україна», що входить в наукометричну базу Scopus; 1 стаття в «Український журнал Перинатологія і педіатрія», що входить в наукометричну базу Scopus; 5 наукових праць було видано в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація у вигляді рукопису викладена українською мовою на 200 сторінках (з них 155 сторінок залікового машинописного тексту) та складається з анотації українською та англійською мовами, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, а також списку використаних джерел (з них 23 кирилицею та 180 латиницею) та 2 додатків. Дисертаційне дослідження містить 21 рисунок і 79 таблиць.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ. ОСОБЛИВОСТІ SARS- CoV-2 – АСОЦІЙОВАНОЇ ПНЕВМОНІЇ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Негоспітальна пневмонія у дітей: сучасні уявлення про етіологію, патогенез і клінічні особливості

Актуальність захворювань бронхолегеневої системи є беззаперечною з погляду на їхню частоту, тяжкість перебігу, різномайття клінічних проявів, розвиток ускладнень та широкий спектр медикаментозного лікування. Пневмонія і на сьогоднішній день залишається провідною проблемною патологією дихальної системи в дитячому віці. Захворювання має поліетіологічну природу та супроводжується інфекційно-запальним ураженням респіраторних відділів легень із накопиченням ексудату в альвеолах, що порушує газообмін і призводить до гіпоксії [21].

Пневмонія залишається поширеною причиною госпіталізації серед дітей та посідає провідне місце у структурі смертності дитячого населення у світі. Щороку від цього захворювання помирає близько **1,4 мільйона дітей віком до 5 років**, що перевищує сумарні показники смертності від кору, малярії та ВІЛ/СНІДу.

За оцінками ЮНІСЕФ та ВООЗ, пневмонія призводить до **значної кількості летальних випадків серед дітей віком до 5 років**. ВООЗ відносить пневмонію як причину 15 % **усіх летальних випадків серед дітей до 5 років** (зафіксовано, що кожної хвилини від пневмонії помирає 2 малюки у світі) [54, 154, 175, 181, 192]. В Україні летальні наслідки пневмонії серед дітей віком до 4 років реєструються з **періодичністю приблизно один випадок на три доби**. При цьому для України характерні втричі вищі показники смертності у дитячій популяції віком до 5 років порівняно з європейськими країнами (відповідно 12,11 на 1000 новонароджених, проти 4,53 на 1000 новонароджених) [73, 160, 192].

Зважаючи на вищевказані акценти щодо пневмонії – 12 листопада є Всесвітнім днем боротьби з пневмонією; таким чином, світ привертає увагу до цього небезпечного захворювання [181]. Потрібно відмітити, що в Україні серед дітей віком до 18 років щороку реєструється біля 90 тисяч випадків пневмоній [1].

Етіологія пневмонії залишається різнонапрвленою та зумовлена цілим рядом збудників, а це є віруси, бактерії, грибки та деякі найпростіші мікроорганізми. Серед бактеріальних патогенів найбільш часто асоціюються з розвитком пневмонії *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* типу В, поряд з якими клінічне значення мають *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, стрептококи групи В, а також аеробні грамнегативні мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* (зокрема *Escherichia coli*). Окрему етіологічну групу становлять так звані атипові збудники, до яких належать *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* та *Legionella pneumophila* [70, 80, 106].

Завдяки впровадженню в практику кон'югованих вакцин, протягом останніх трьох десятиліть значно зменшилася квота основних збудників позалікарняної пневмонії – *Streptococcus Pneumoniae* та *Haemophilus Influenzae* типу В; при цьому, етіологія позагоспітальної пневмонії у дітей змістилася переважно на вірусні агенти та *Mycoplasma pneumoniae* [106, 145].

На сьогоднішній день віруси займають лідируючу позицію як збудники позалікарняної пневмонії у дітей [15, 55, 145]. Загалом, це біля 200 вірусних агентів, здатних спричиняти ураження нижніх дихальних шляхів у дітей. У період пандемії особливе значення набула інфекція, асоційована з SARS-CoV-2, тоді як поза пандемічними хвилями важливу роль відіграють інші коронавіруси людини (229E, NL63, OC43, HKU1). Серед респіраторних вірусів, що найчастіше асоціюються з розвитком пневмонії у дитячому віці, також виділяють віруси грипу А і В, парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, риновіруси, аденовіруси, бокавірус людини та метапневмовірус [15, 106, 122, 123, 192]. Вірусна пневмонія може бути викликана кожним з цих вірусів, або кожен з цих

вірусів опосередковано може спровокувати приєднання вторинної бактеріальної флори.

Як правило, щорічно, зростає ризик розвитку вірусних пневмоній, який переважно пояснюється високою сезонною захворюваністю на грип та ГРВІ. Негоспітальні пневмонії у 30-40 % випадках мають вірусну природу, як етіологічний фактор. Потрібно відмітити, що до 25 % дітей можуть мати інфікування кількома мікроорганізмами. Серед одних найважчих ускладнень ГРВІ є вірусна пневмонія, яка може призвести до летальності пацієнта. Відмічено ріст частоти вірусних пневмоній з кожним роком; при цьому, потрібно пам'ятати важкі епідемії грипу А/Н1N1/Каліфорнія 2009, чи пандемію COVID-19, які вкотре показали, що інфекційні хвороби мають високу актуальність [49, 55, 106, 108, 126].

Із початком пандемії коронавірусної інфекції на перший план, як етіологічного фактору, став вірус SARS-CoV-2, який призвів до підвищеної уваги щодо захворюваності на пневмонію [18, 49, 55, 84, 123, 126, 164, 192]. Існуючі наукові результати свідчать про те, що діти, незалежно від віку, є вразливими до коронавірусної хвороби. Встановлено, що у третини дітей з коронавірусною інфекцією може розвиватися пневмонія [7, 15, 170].

Вірус SARS-CoV-2 є представником родини Coronaviridae, до якої також належать збудники SARS-CoV та MERS-CoV, відомі як причини масштабних епідемічних спалахів тяжких респіраторних захворювань [62, 118]. Згідно з сучасною класифікацією, коронавіруси поділяють на чотири основні роди: α , β , δ та γ , при цьому збудник COVID-19 віднесено до β -коронавірусів [161]. Перші повідомлення про нову коронавірусну інфекцію надійшли у грудні 2019 року з міста Ухань (Китай), де було зареєстровано випадки тяжкої вірусної пневмонії невідомої етіології. Надалі відбулося швидке глобальне поширення збудника [118, 119, 203], що зумовило офіційне оголошення Всесвітньою організацією охорони здоров'я пандемії COVID-19 11 березня 2020 року [46, 49].

SARS-CoV-2 характеризується високою контагіозністю, що зумовлює його інтенсивне поширення при безпосередньому контакті з інфікованими особами,

особливо в умовах масового скупчення людей. Основним механізмом передачі збудника є повітряно-крапельний шлях між людьми, водночас не виключається можливість побутового та контактного інфікування через контаміновані поверхні [203]. За даними досліджень, вірус може зберігати життєздатність у зовнішньому середовищі від кількох годин до двох тижнів, із середньою тривалістю близько п'яти діб, що залежить від метеорологічних умов і типу матеріалу, на який він потрапляє [62, 118, 119].

Проникнення в організм вірусу здійснюється за допомогою тримера, поверхневого глікопротеїну, який сприяє прикріпленню вірусу, його злитті та проникненні всередину клітини. SARS-CoV-2 характеризується вираженою тропністю до структур нижніх відділів респіраторного тракту, у зв'язку з чим інфікування часто призводить до розвитку пневмонії [1, 80, 100]. Потрапляння збудника до нижніх дихальних шляхів відбувається переважно інгаляційним шляхом унаслідок мікроаспірації секрету верхніх дихальних шляхів або вмісту ротової порожнини. Зазначений механізм реалізується під час вдихання аерозольних частинок респіраторного секрету, які утворюються при кашлі інфікованої особи та містять вірусні частки [106, 203].

Сприйнятливість дитини до пневмонії підвищується при впливі на неї певних зовнішніх екологічних факторів, а саме: забруднення повітря в оселях, використання біопалива для опалення, перенаселення житла, куріння батьків та дітей, постійна втома та недосипання, хронічні стреси та ін. [15, 17, 20].

Ураження легень при коронавірусній інфекції включає три фази: реплікація вірусу, імунна гіперактивність, руйнування легень [43, 151]. Під час інфікування коронавірусом, збудник швидко потрапляє до нижніх дихальних шляхів. При цьому, за висновками науковців SARS-CoV-2 не є банальною респіраторною інфекцією, яка уражає тільки дихальні шляхи.

Клінічний перебіг пневмонії, асоційованої з SARS-CoV-2, може варіювати від нетяжких до тяжких форм і часто супроводжується розвитком гіперкоагуляційного стану, підвищеною схильністю до тромбоутворення та вираженим синдромом інтоксикації. Поєднання коагуляційних порушень і

системної інтоксикації призводить до поглиблення гіпоксії, що зумовлює функціональні розлади з боку респіраторної та серцево-судинної систем. Вірусні пневмонії супроводжуються ураженням капілярів і сполучної тканини, розташованих в міжальвеолярному просторі [77]. Водночас судинне русло є однією з найбільш чутливих мішеней патогенного впливу SARS-CoV-2. Тяжкі форми коронавірусної інфекції супроводжуються ураженням не лише легеневої тканини, але й інших життєво важливих органів, що зумовлює розвиток системних порушень функціонування організму [100, 104, 197]. Доведено, що ураження стінок дрібних судин в легенях, нирках, селезінці, печінці, кишечнику супроводжується мікротромбуванням; саме в легенях мікротромбування є найбільш вираженим. Зміни в легенях, які виявляються при проведенні комп'ютерної томографії, є наслідком мікротромбування [17, 104]. Достатньо часто, бактеріальна флора супроводжує вірусне ураження легень.

Відповідно до чинного Наказу МОЗ України від 02.08.2022 № 1380 "Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Позалікарняні пневмонії у дітей»", на сучасному етапі виділяють кілька основних класифікаційних груп пневмоній [15]. До них належать позалікарняні пневмонії, які можуть перебігати з типовими або атиповими клінічними проявами, госпітальні (нозокоміальні) пневмонії, аспіраційні форми захворювання, а також пневмонії, що розвиваються у пацієнтів із вираженими порушеннями імунного статусу, зокрема при первинних імунodefіцитах, ВІЛ-інфекції або в умовах ятрогенної імуносупресії. За тривалістю пневмонії поділяються на гострі (до 6 тижнів) і хронічні та клінічними проявами (тяжка, нетяжка). За наявністю ускладнень (ускладнена, неускладнена). Залежно від обсягу ураження легеневої тканини (осередкова, сегментарна, дольова; однобічна, двобічна).

Переважає більшість дітей з вірусною пневмонією мають раптовий початок клінічних проявів під час або після перенесеної гострої інфекції верхніх дихальних шляхів [1, 73]. Діагностика пневмонії і на сьогоднішній день у дітей залишається складною, оскільки клінічні симптоми її змінюються з віком і можуть бути неспецифічними у дітей раннього віку [18, 44, 75, 145]. Серед

основних симптомів пневмонії у дітей виділяють: загальна слабкість, швидка втомлюваність, лихоманка, біль у грудній клітці, утруднене дихання, кашель, задишка, тахіпное, свистячі хрипи під час дихання, втягнення грудної клітки, можливі диспепсичні явища (нудота, блювання, діарея) [58, 67, 121, 173, 202]. Особливістю клінічної діагностики пневмонії у дітей віком до 5 років із наявністю кашлю і/або утрудненого дихання, з/або без симптомів інтоксикаційного синдрому, є наявність тахіпное або втягіння нижньої частини грудної клітки під час вдиху (у здорової дитини під час вдиху грудна клітка розширюється) [73, 75]. На противагу вірусним інфекціям, при яких частіше спостерігається свистяче дихання. У немовлят тяжкий перебіг пневмонії може супроводжуватися розвитком системних ускладнень, а саме гострий респіраторний дистрес-синдром, поліорганна недостатність, метастатична інфекція, сепсис, септичний шок, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові та ін. [9, 19]. Вкрай тяжкий перебіг захворювання у немовлят може супроводжуватися відмовою від їжі або вживання рідини, а також проявами у вигляді втрати свідомості, гіпотермії та судом [44, 52, 75].

Доведено, що симптоми SARS-CoV-2 зазвичай з'являються через 2-14 днів після зараження вірусом [110]. Ураження епітеліальних клітин верхніх і нижніх відділів респіраторного тракту, а також ентероцитів тонкої кишки на початкових етапах захворювання може проявлятися клінічними ознаками гострого ринофарингіту або ентериту. Водночас, за даними численних наукових досліджень, близько 4 % вірусологічно підтверджених випадків інфікування SARS-CoV-2 у дітей перебігають без клінічних симптомів, тоді як значна частина пацієнтів переносить інфекцію у стертій формі, формуючи резервуар прихованого поширення збудника [7, 65, 116, 170, 201].

Andrea T. Cruz та Steven L. Zeichner (2020) в своєму дослідженні звертають увагу на те, що діти дошкільного віку та немовлята мали більшу ймовірність виникнення тяжких клінічних проявів, ніж діти старшого віку [65, 77, 120]. В їхніх даних є кілька важливих моментів, а саме: хоча діти рідше мають тяжкий перебіг хвороби, існують субпопуляції дітей з підвищеним ризиком більш

серйозного перебігу захворювання [22]; у дітей важко визначити ризик тяжкого перебігу захворювання на SARS-CoV-2; діти можуть відігравати важливу роль у передачі вірусу (ураження верхніх та нижніх дихальних шляхів – повітряно-крапельний та контактний, ураження шлунково-кишкового тракту – фекально-оральний шляхи передачі вірусу, виділення вірусу з калом може відбуватися протягом кількох тижнів після встановлення діагнозу) [65, 67, 121, 200, 202].

Потрібно відмітити, що перебіг коронавірусної інфекції у дітей різнився від дорослих. Так, у деяких наукових дослідженнях повідомляється, що лише у 5 % дітей, які мали симптоми коронавірусної інфекції, спостерігалася задишка або гіпоксемія (це значно нижчий відсоток, ніж у дорослих), та у 0,6 % спостерігався гострий респіраторний дистрес-синдром або дисфункція поліорганної системи (показник, який також нижчий, ніж у дорослих) [7, 76, 129, 201].

Відомо, що неускладнений перебіг пневмонії у дітей при правильній терапії повинен позитивно реагувати протягом 48-72 годин. При цьому, відсутність покращення або клінічне погіршення стану пацієнтів може вказувати на можливість інфікування резистентним мікроорганізмом [39, 43].

Ускладнений перебіг при позалікарняній пневмонії включає розвиток парапневмонічного випоту, емпієми плеври, некротичної пневмонії та абсцесу легені, як прояв місцевих ускладнень та сепсис, септичний шок, метастатичну інфекцію, поліорганну недостатність, гострий респіраторний дистрес-синдром, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, як прояв системних ускладнень [19, 77, 158].

Найбільш небезпечними симптомами у дітей є різке погіршення загального стану дитини, виражена млявість, слабкість, сонливість, непритомний стан, блідість та/або синюшність шкірних покривів, відмова від їжі та рідини, виражена задишка, зневоднення, судоми. Існує кілька гострих ускладнень, які можуть призвести до госпіталізації із залученням додаткової підтримки, включаючи гіпоксію, апное, зневоднення та сепсис [39, 75, 100, 162, 176].

В більшості випадків, клінічні симптоми вірусної та бактеріальної пневмонії певним чином схожі. Не в кожному випадку присутні усі характерні

симптоми пневмонії [20, 158, 170, 173, 178]. Вірусна пневмонія може мати швидкий початок (симптоми розгортаються швидко протягом однієї доби, або навіть блискавично за декілька годин, що достатньо часто характерно для грипу), або мати достатньо поступовий перебіг (але при цьому непередбачуваний фінал, як при SARS-CoV-2).

Початкові симптоми вірусної пневмонії на початковому етапі характерні як для звичайної ГРВІ. Але, запальний процес при вірусних пневмоніях може бути швидким з небезпекою розвитку гіпоксемії (зниження вмісту кисню у крові), задишки. Як правило, лікування вірусної пневмонії не супроводжується призначенням антибіотиків, по причині відсутності їх етіопатогенетичної дії на віруси, і спрямоване на симптоматичне лікування основних клінічних симптомів та ускладнень [15, 160, 176]. При цьому, вірусна інфекція не тільки не лікується антибіотиками, вона і не потребує профілактичного їх призначення.

Пацієнтам з нетяжким перебігом пневмонії, асоційованої з SARS-CoV-2 лікування проводиться амбулаторно, без призначення антибактеріальних засобів; і для одужання діти повинні мати повноцінне харчування, вживання достатньої кількості рідини, отримувати симптоматичне лікування та, при потребі, застосування жарознижувальних засобів [18, 164]. Пацієнтам з середнім ступенем важкості антибіотики можуть призначатися за наявності лабораторно підтвердженої бактеріальної інфекції або при обґрунтованій підозрі на неї [163].

Багато клінічних ознак ураження дихальної системи перетинаються між собою, і ідентифікація дітей з пневмонією лише на основі клінічних ознак і симптомів іноді буває складною. Як наслідок, для підтвердження діагнозу зазвичай використовується рентгенографія органів грудної клітки. Інколи, рентгенографія грудної клітки не корелює з клінічними проявами, тому її не слід розглядати як рутинне дослідження [42]. Навіть коли на рентгенограмі грудної клітки виявляється інфільтрат, іноді важко відрізнити консолідацію, що представляє собою пневмонію, від ателектазу, який зазвичай спостерігається у дітей з астмою або бронхіолітом [80]. Як наслідок, варіації в інтерпретації рентгенограм грудної клітки є поширеними і можуть сприяти надмірному

використанню антибіотиків. З цієї причини рекомендації, розроблені Товариством дитячих інфекційних захворювань (PIDS) та Американським товариством інфекційних захворювань (IDSA), не рекомендують використовувати рентгенографію грудної клітки у дітей з підозрою на неускладнену пневмонію в амбулаторних умовах. Рентгенографію грудної клітки рекомендують дітям, госпіталізованим з гіпоксемією або респіраторним дистресом, а також тим, у кого є підозра на ускладнення, такі як парапневмонічні випоти, некротична пневмонія або пневмоторакс [18, 114, 162].

На сьогоднішній день для діагностики патології дихальної системи широко розповсюджене ультразвукове дослідження легень, яке може бути корисним інструментом скринінгу завдяки своїй портативності, безпеці та широкій доступності [34]. Ультразвукове дослідження грудної клітки найчастіше використовується для оцінки місцевих ускладнень, таких як парапневмонічний випіт та емпієма, ефективність цього методу візуалізації порівняно зі стандартною рентгенографією грудної клітки продемонстрували високу його чутливість (92 %–98 %) та специфічність (92 %–100 %) для виявлення консолідації легень. Додаткові переваги ультразвукового дослідження грудної клітки включають відсутність іонізуючого випромінювання та його доступність у більшості відділень невідкладної допомоги. Важливим обмеженням ультразвукового дослідження є те, що оцінка та інтерпретація результатів дуже залежать від кваліфікації лікаря [114].

Діагностика вірусної пневмонії (в першу чергу пов'язаної з SARS-CoV-2) базується на виявленні вогнищ запалення в легенях при проведенні комп'ютерної томографії. При цьому, особливу когорту складають діти з нетяжким перебігом пневмонії, асоційованої з SARS-CoV-2, у яких як правило, переважають дрібні за розміром вогнища запалення, немає ознак дихальної недостатності і, почасти, пневмонія у таких пацієнтів може не діагностуватися на початкових стадіях хвороби [99, 120]. Пошкоджені ділянки легеневої тканини заміщаються фіброзною тканиною, яка в майбутньому поступово розсмоктується з відновленням дихальної функції легень [17, 99].

Однією з основних запальних проблем дихальної системи є швидка та достовірна діагностика збудника, який є патогеном в тому чи іншому випадку. Наявні клінічні прояви, показники лабораторних досліджень і дані радіологічної візуалізації при позалікарняній пневмонії у дітей не завжди дозволяють з достатньою вірогідністю відмежувати вірусну природу захворювання від бактеріальної [80]. У зв'язку з цим ідентифікація збудника пневмонії в реальних клінічних умовах часто становить значні труднощі. Своєчасна та надійна ідентифікація основного етіологічного фактору має вирішальне значення призначення ефективного антимікробного лікування. Мікробіологічне тестування зазвичай рекомендується для спроби етіологічної діагностики пацієнтів з позагоспітальною пневмонією, які потребують госпіталізації [160].

Одним із рекомендованих методів є проведення посіву крові. Однак з посівів крові патоген можна виявити лише у 2-7 % дітей з позагоспітальною пневмонією [22].

Достовірним методом визначення етіологічного фактору пневмонії є виявлення респіраторних патогенів у зразках, взятих безпосередньо з легень шляхом бронхоальвеолярного лаважу, дослідження плевральної рідини або проведення біопсії чи аспірації легень. Посів плевральної рідини є інформативним в 35 % випадках і повинен проводитися щоразу, коли отримується плевральна рідина [80]. Бронхоальвеолярний лаваж показаний при позагоспітальній пневмонії за відсутності відповіді на терапію, дуже тяжкій пневмонії або імунокомпрометованих пацієнтів з підозрою на опортуністичні патогени. Бактеріологічний посів мокротиння має низьку діагностичну цінність у дітей, оскільки більшість пацієнтів молодшого віку з пневмонією не здатні надати достатній за обсягом та якістю зразок. Попереднє лікування антибіотиками ще більше знижує діагностичну цінність. Індуковане мокротиння досліджувалося як можливість збору зразків мокротиння у дітей молодшого віку, хоча корисність обмежена частим виявленням бактерій верхніх дихальних шляхів [22].

Використання методу ПЛР для діагностики вірусного або бактеріального навантаження має добру чутливість, швидкий час виконання аналізів та менший вплив попередньої терапії антибіотиками порівняно з методами на основі посівів. Це робить даний метод дослідження перспективним та надійним методом дослідження збудників. Таким чином, чутливі методи діагностики вірусних інфекцій за допомогою ПЛР-тестування стали більш доступними, при цьому зросла можливість розпізнавання вірусної, бактеріальної інфекції, а також коінфекції [80, 117].

Традиційним методом дослідження інфекційного процесу є проведення загального аналізу крові – підвищений рівень лейкоцитів пов'язаний із бактеріальною інфекцією, але специфічність підрахунку лейкоцитів у діагностиці бактеріальної пневмонії у дітей низька, а ступінь підвищення, почасти, не дозволяє достовірно розрізнити вірусну та бактеріальну пневмонію [18, 40, 99, 109, 150].

Новіші біомаркери, що знедавна почали використовуватися для виявлення пневмонії, включають С-реактивний білок та прокальцитонін [18, 38, 40, 109, 185]. Ці біомаркери можуть бути кращими за рівень лейкоцитів для виявлення бактеріальних інфекцій, хоча визначення відповідних клінічних порогових значень залишається складним завданням діагностики [127, 146, 157]. Прокальцитонін є пептидним попередником кальцитоніну та виробляється С-клітинами щитовидної залози, а також нейроендокринними клітинами легень і кишечника. Рівні прокальцитоніну, як правило, не визначаються у здорових людей, але зростають у відповідь на системне запалення. Цитокіни, характерні для бактеріальної інфекції, стимулюють його вивільнення, тоді як інтерферони, що переважають при вірусних інфекціях, навпаки пригнічують цей процес [96]. Таким чином, велика увага була спрямована на прокальцитонін як потенційний біомаркер бактеріальних захворювань.

Майбутнє для виявлення етіопатогену є за впровадженням дослідження біомаркерів з використанням транскриптоміки, аналізу видихуваного повітря та багатовимірної молекулярної оцінки реакції господаря [144], а також нові

аналітичні підходи [144]. Метод транскриптоміки є потенціалом для покращення діагностичних можливостей шляхом використання реакцій хазяїна для виявлення можливих патогенів та вивчення тяжкості захворювання [134, 141, 174]. Транскриптоміка використовує профілювання експресії генів для вимірювання активності або експресії тисяч генів одночасно, створюючи таким чином глобальну картину клітинної активності. Профілі лейкоцитів периферичної крові у пацієнтів з інфекцією нижніх дихальних шляхів можуть точно відрізнити вірусну інфекцію від бактеріальної інфекції та передбачити тяжкість захворювання [99, 127]. Тому, біомаркери та реакція господаря на інфекцію є сучасними перспективними сферами інтенсивного вивчення, які можуть сприяти глибшому розумінню етіології пневмонії та наслідків захворювання [38, 126, 146].

Перебіг SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії у значної частини пацієнтів характеризується затяжним відновним періодом, який може тривати після завершення стаціонарного лікування [103, 104]. Тривалість реконвалесценції варіює в широких межах – від кількох тижнів до кількох місяців, у середньому становлячи 2-3 тижні до 6 місяців [31, 191].

Після клінічного одужання інфекція не завжди минає безслідно, оскільки у частини хворих зберігаються або формуються віддалені функціональні та органні порушення [31, 36, 104, 202]. До найбільш поширених постінфекційних наслідків належать зменшення легеневої ємності, фібротичні зміни паренхіми легень, прояви неврологічної дисфункції (хронічна втома, порушення орієнтації, запаморочення), ознаки вторинної імуносупресії, тромботичні ускладнення судинного русла, розлади з боку шлунково-кишкового тракту, хронічні запальні захворювання бронхів, а також ураження міокарда [36, 80, 88, 191, 196].

1.2. SARS-CoV-2 і судинна система дитини: механізми розвитку ендотеліальної дисфункції та її наслідки

Спалах тяжкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 (SARS-CoV-2) спричинив безпрецедентну пандемію COVID-19, яка заразила понад 178 мільйонів людей у всьому світі [46, 49, 123]. Навіть за наявності нових вакцин, глобальний колективний імунітет буде досягнутий ще нескоро [192]. Ця гостра інфекція спровокувала глобальну кризу громадського здоров'я, з високими показниками передачі інфекції, різними термінами інкубаційного періоду, чисельними клінічними проявами, починаючи від безсимптомних випадків і закінчуючи тяжким гострим респіраторним синдромом, що завершився значним рівнем смертності [49, 56, 129, 146].

Дані закордонних авторів показують, що інфекція SARS-CoV-2 навіть з легкими її симптомами, має підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань протягом 12 місяців після зараження [28, 31]. На відміну від грипу та бактеріальних пневмоній, SARS-CoV-2 - безпосередньо викликає запалення ендотелію і з'явилися повідомлення про стійке порушення функції судинного ендотелію протягом тривалого періоду після гострої інфекції. Серцево-судинні прояви та респіраторні захворювання швидко стають ключовими клінічними ураженнями при коронавірусній хворобі 2019 року [88]. Однак механізми, що лежать в основі впливу інфекції на ці системи, залишаються не до кінця вивченими.

Дослідженнями доведено, що інфекція SARS-CoV-2 викликає ендотеліальну дисфункцію як через прямі вірусні ефекти, так і через вірус-опосередковану активацію запальних реакцій [74, 157, 186]. Докази прямого вірусного інфікування ендотеліальних клітин та дифузного ендотеліального запалення підтверджуються наявністю вірусних елементів в ендотеліальних клітинах й накопичення запальних клітин, з ознаками загибелі ендотеліальних та запальних клітин. Ці дані можуть свідчити про те, що інфекція SARS-CoV-2 сприяє індукції ендотеліїту в органах як прямий наслідок ураження вірусом та запальної реакції організму дитини. Важливу роль у пошкодженні

ендотеліальних клітин у пацієнтів з SARS-CoV-2 відіграє індукція апоптозу та піроптозу. Розвиток ендотеліїту при SARS-CoV-2 інфекції призводить до системного порушення мікроциркуляції в різних судинних руслах та їх клінічні наслідки у пацієнтів. [4, 93]. Ця гіпотеза обґрунтовує необхідність терапії для стабілізації ендотелію та боротьби з реплікацією вірусу. Залучення імунних клітин, як шляхом прямого вірусного інфікування ендотелію, так і імуноопосередкованим шляхом, може призвести до поширеної ендотеліальної дисфункції, пов'язаної з апоптозом [152, 186, 197]. В наукових роботах Carvalho L.L.M. et al. (2025) висловлюється думка про те, що ендотеліальні клітини можуть бути основним джерелом виникнення та поширення гострого респіраторного дистрес-синдрому, спричиненого SARS-CoV-2, що призводить до ендотеліальної дисфункції та розвитку тромботичних змін [48].

Ендотелій являє собою безперервний шар клітин плоского типу мезенхімального генезу, який формує внутрішню оболонку судинного русла та відіграє ключову роль у регуляції гемостатичних процесів і судинної функції. Одним із провідних завдань ендотеліального шару є забезпечення стабільного антикоагуляційного стану крові шляхом реалізації антитромботичних і фібринолітичних механізмів [19].

Регуляція судинного тонуусу та підтримка судинного гомеостазу здійснюється за допомогою судинного ендотелію, який виконує роль активного паракринного, ендокринного та аутокринного органу. Ендотеліальна дисфункція розглядається як системне патологічне порушення, за якого клітини ендотелію втрачають здатність до повноцінного виконання своїх регуляторних і захисних функцій. Формування цього стану зумовлюється впливом широкого спектра несприятливих факторів, серед яких провідне значення мають тяжкі вірусні інфекції, малорухливий спосіб життя, надлишкова маса тіла, тютюнопаління, цукровий діабет, метаболічні порушення, артеріальна гіпертензія, ураження периферичних судин, хронічна ниркова недостатність та інші коморбідні стани [19]. Наслідком порушення функціонального стану ендотелію є розвиток мікросудинних розладів, що проявляються переважанням вазоконстрикторних

механізмів із подальшим формуванням ішемії органів, запальної відповіді з набряком тканин та прокоагулянтного стану [88, 104, 113, 186].

Відомо, що персистуюча запальна ендотеліальна дисфункція, зазвичай, супроводжується підвищенням рівнів прозапальних цитокінів та призводить до відкладання окислених ліпопротеїдів низької щільності в стінці судин, міграції макрофагів з перетворенням їх на піністі клітини. А це, є провокацією розвитку атеросклеротичного ураження судинної стінки [28, 31, 113, 197]. Таким чином, діагностування на ранніх стадіях можливих атеросклеротичних змін (а саме на стадії ендотеліальної дисфункції), збільшення жорсткості судинної стінки, потовщення комплексу інтима-медіа судин у дітей є актуальною проблемою для педіатрії та профілактичної кардіології [8, 23, 88, 197]. Тому, діти з системними запальними захворюваннями сполучної тканини є групою ризику раннього розвитку атеросклерозу та є групою ризику для виявлення ранніх ознак субклінічного пошкодження судин [3].

Протягом останніх 25 років було розроблено багато методологічних підходів для вимірювання (пато)фізіологічної функції ендотелію у людей.

Вимірювання ендотеліальної функції стимулювала клінічні дослідження в цій галузі, її використання як клінічного інструменту в повсякденній практиці дозволяє контролювати перебіг хвороби, робити прогноз та рекомендувати для планування або вторинної профілактики судинних захворювань [86, 104].

Оцінка ендотелій-опосередкованої вазодилатації плечової артерії, що виконується з використанням дуплексного ультразвукового сканування, вважається одним із найбільш інформативних і пріоритетних інструментальних підходів до виявлення ендотеліальної дисфункції [8, 146]. Вперше неінвазивний метод оцінки стану ендотелію за допомогою потокозалежної вазодилатації ПЗВД (ендотелійзалежної ЕЗВД) в умовах реактивної гіперемії плечової артерії був запропонований D.Celermajer зі співавторами у 1992 році. На сьогоднішній день цей метод діагностики максимально удосконалений для використання в теперішніх реаліях часу [2].

Метод базується на досягненні повної зупинки кровотоку на певний час при перетисканні плечової артерії манжеткою тонометра. При цьому, на час ішемії в судинному руслі плечової артерії накопичується певна кількість оксиду азоту (NO) (кількість його залежить від функціонального стану ендотелію); при відновленні кровотоку по плечовій артерії опір судинного русла під дією NO знижується. Під час проведення обстеження у плечовій артерії спостерігається підвищення лінійної швидкості кровотоку та дилатація судини у відповідь на зростання об'ємного потоку крові. Вираженість цих змін прямо залежить від кількості NO, що накопичується в період ішемії, і, відповідно, від функціонального стану ендотелію.

Вивчаючи реакцію плечової артерії в дослідженні реактивної гіперемії можна отримати представлення про ендотеліальну дисфункцію не тільки плечової артерії, але і всієї артеріальної системи пацієнта, в тому числі, і ендотеліальної дисфункції коронарних і мозкових судин [2, 8].

Ендотеліальний шар судин виконує багатфункціональну регуляторну роль, забезпечуючи контроль судинного тону, процесів клітинної адгезії та трансендотеліальної міграції імуноткомпетентних клітин, взаємодії тромбоцитів із судинною стінкою, а також механізмів гемостазу і вибіркової проникності судин для різних біологічно активних сполук [35, 165]. Функціональний стан ендотелію має принципове значення: за умов фізіологічної неактивності він підтримує адекватний судинний тонус, перешкоджає адгезії лейкоцитів і тромбоцитів та забезпечує оптимальні реологічні властивості крові. Втрата цих регуляторних властивостей відображає перехід ендотелію у стан активації, що є проявом його функціонального порушення [26, 50, 107].

Функціональна реактивність судинного русла визначається співвідношенням ендогенних медіаторів, що мають протилежний вплив на тонус судинної стінки. Вазоконстрикторний ефект реалізується за участю таких біологічно активних сполук, як ендотелін-1, ангіотензинперетворювальний фермент і ангіотензин II, ендоперокси, уротензин II, простагландини G₂ та H₂, тромбоксан A₂, серотонін, похідні арахідонової кислоти і тромбін. Натомість

розширення судин забезпечується дією NO, простагліну, брадікініну, гістаміну, ацетилхоліну, ендотелій-похідного гіперполяризуючого фактора, субстанції P та натрійуретичного С-пептиду [19, 137].

Відомо, що однією з речовин, що забезпечує вазодилатацію, є NO, який утворюється в ендотеліальних клітинах за допомогою NO-синтази [19]. Активація NO-синтази зумовлюється впливом низки сигнальних пептидів, зокрема компонентів фосфоліпазного каскаду, а також ендотеліальних факторів росту. До них належать фактор росту фібробластів (FGF) і судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), які посилюють функціональну активність цього ферменту. На відміну цього, запалення, гіпоксія призводять до зниження рівня ендотеліальної NO-синтази [19]. Особлива увага приділяється згубному впливу респіраторної гіпоксії на концентрацію NO, зниження якої зумовлює перекисне окиснення ліпідів та апоптоз клітин [19].

Ендотелін-1 належить до ключових вазоконстрикторних медіаторів, що продукуються ендотеліальними клітинами судин. Його біологічна дія реалізується через специфічні рецепторні структури, локалізовані в ендотеліальному шарі та на поверхні гладеньком'язових клітин судинної стінки. Взаємодія ендотеліну-1 з гладком'язовими клітинами викликає стійку вазоконстрикцію та їх проліферацію [19, 103, 157, 197].

З самого початку було встановлено прямий зв'язок між SARS-CoV-2 та рецепторами ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2), причому АПФ2 був визначений як точка входу вірусу в клітини хазяїна [23, 71, 146]. Доведено, що рецептори АПФ-2 експресуються в різних тканинах організму, однак їх найбільша щільність характерна для ендотеліальних клітин артеріального й венозного русла, альвеолоцитів I та II типу легень, а також клітин серця, кишечника й нирок. Така широка тканинна локалізація АПФ-2 створює умови для проникнення SARS-CoV-2 у клітини різних органів і зумовлює розвиток системних судинних порушень із формуванням ендотеліальної дисфункції [101, 136, 200]. Тому, зважаючи на це, можна припустити можливість розвитку поліорганної недостатності в осіб, які хворіють на SARS-CoV-2 [101, 178, 196].

Відмічено високу спорідненість спайкового білка SARS-CoV-2 до АПФ-2, що забезпечує високу проникність та рівень зараження SARS-CoV-2 інфекцією [101, 105, 200]. У дослідженнях Z.Varga та співавторів (2020) продемонстровано наявність SARS-CoV-2 в ендотеліальних клітинах різних органів, а також обґрунтовано патогенетичний зв'язок між ендотелієм, рецепторами АПФ-2 та вірусом SARS-CoV-2 [142, 186]. Хоча ангіотензинперетворювальний фермент 2-го типу (АПФ-2) вважається основним рецептором, через який SARS-CoV-2 реалізує проникнення в клітини, на сьогодні накопичені дані щодо існування альтернативних рецепторних механізмів інфікування. До них належать лектинові рецептори CD209L (L-SIGN) та CD209 (DC-SIGN), рецептори сілової кислоти, індуктор металопротеїнази позаклітинного матриксу CD147, а також клітинний рецептор нейропілін-1. Залучення цих молекул до процесу клітинної інвазії розглядається як чинник, що підсилює вірулентні властивості SARS-CoV-2 [59, 200].

В експериментальних дослідженнях *in vitro* показано, що SARS-CoV-2 здатний безпосередньо інфікувати штучно створені органоїди кровоносних судин людини, що підтверджує його прямий тропізм до судинної стінки [186].

Інфікування вірусом може супроводжуватися порушенням функціонування ренін–ангіотензин–альдостеронової системи (РААС), яка відіграє ключову роль у регуляції водно-електролітного балансу, рівня артеріального тиску та судинної проникності. Висока спорідненість SARS-CoV-2 до рецепторів АПФ-2 зумовлює дисбаланс цієї системи з переважанням АПФ-залежного синтезу ангіотензину II, що спричиняє надмірну вазоконстрикцію, посилення запальної відповіді та оксидативного стресу в судинному руслі. Сукупність зазначених механізмів створює умови для формування або прогресування ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із коронавірусною інфекцією [41].

Проведені генетичні дослідження свідчать, що ген ангіотен АПФ-2 у людини локалізується на Х-хромосомі (Хр22). Така особливість геномної організації розглядається як один із можливих чинників, що зумовлює вищу

резистентність жінок до інфікування SARS-CoV-2 порівняно з чоловіками [52, 57, 138]. Незважаючи на те, що точні механізми гендерних відмінностей у сприйнятливості до коронавірусної інфекції залишаються недостатньо з'ясованими, наявність двох Х-хромосом у жінок може мати протективне значення. Імовірно, це забезпечує часткову компенсацію або нейтралізацію несприятливих поліморфізмів гена АПФ-2, які асоціюються з більш агресивним перебігом інфекції.

Активація ендотеліальних клітин також відбувається при впливі на них прозапальних цитокінів та хемокінів, які вивільняються з інфікованих клітин під час піроптозу [59]. При цьому, активований ендотелій провокує підсилення експресії фактора фон Віллебранда та молекул адгезії, а це, в свою чергу, активує клітини тромбоцитів, лейкоцитів і комплементу [128, 132, 148].

Відомо, що профібринолітичні властивості ендотелію відбуваються за рахунок активації тканинного активатора плазміногену-1 (tissue plasminogen activator – tPA), що також забезпечується дією АПФ-2. Надлишкова продукція ангіотензину II супроводжується активацією синтезу інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1) в ендотеліальних клітинах і гладеньком'язових елементах судинної стінки, що зумовлює формування вираженого протромботичного стану та пригнічення фібринолітичних процесів. Тому, враховуючи вищевикладене, можна припустити, що інгібування РААС може запобігати тромбоутворенню [72, 128, 197].

Ендотелій бере активну участь у регуляції запальної відповіді та імунного гомеостазу шляхом експресії та секреції інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-6), хемокінів, молекул клітинної адгезії, зокрема VCAM-1 (молекули адгезії судинних клітин), ICAM-1 (молекули міжклітинної адгезії), адгезивних молекул лейкоцитів, а також Е- та Р-селектинів і антигенів гістосумісності. Сукупна дія цих факторів забезпечує контроль міграції імунних клітин, інтенсивності запалення та імунної реактивності організму [19, 57, 65, 137, 182].

Порушення ендотеліальної регуляції супроводжується підвищенням проникності судинного бар'єра для плазмових білків великої молекулярної маси

та активацією механізмів клітинної взаємодії між ендотелієм і лейкоцитами. Важливу роль у цьому процесі відіграє індукція експресії Е-селектину, який забезпечує початкові етапи лейкоцитарного ролінгу та їх подальшу участь у запальній відповіді. Одночасно відбувається зсув гемостатичної рівноваги в бік прокоагуляції, що створює умови для тромбоутворення [132, 135, 148, 182]. Потрібно відмітити, що Е-селектин є маркером ендотеліальної дисфункції, синтез якого здійснюється активованими ендотеліальними клітинами. Він посилює адгезивну взаємодію лейкоцитів з ендотеліальними клітинами та індукує експресію міжклітинних адгезивних молекул ICAM-1 і VCAM-1, що сприяє подальшій трансендотеліальній міграції імунних клітин у тканини [72, 128].

Патогенез пневмонії, асоційованої з SARS-CoV-2, значною мірою зумовлений інтенсивною вірусною проліферацією та активацією системної цитокінової відповіді. Ключову роль у прогресуванні захворювання відіграють прозапальні медіатори, зокрема IL, фактор некрозу пухлини α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) та VEGF, концентрація яких суттєво зростає зі збільшенням тяжкості клінічного перебігу і визначає характер імунної регуляції [82, 94, 128, 137, 146]. Підвищення мікросудинної проникності відбувається за рахунок цитокінів, особливо VEGF. Надмірна продукція цитокінів спричиняє розвиток так званого «цитокінового шторму» та призводить до появи гострого респіраторного дистрес-синдрому [58, 62, 95, 135].

Одним з основних прозапальних цитокінів, який продукується ендотеліальними клітинами є IL-6, активатором виділення якого є вірусна інфекція. IL-6 призводить до підвищеної проникності судин, активації комплементу та виділення інших цитокінів [59, 61, 82, 94, 128]. Тяжкість захворювання SARS-CoV-2 корелює з рівнем IL-6 [92, 95, 137, 157].

У наукових дослідженнях значна увага приділяється аналізу патологічних змін системи гемостазу та формуванню тромботичних ускладнень у пацієнтів із порушенням ендотеліальної регуляції, асоційованої з інфекцією SARS-CoV-2. Функціонально збережений ендотелій характеризується здатністю перешкоджати тромбоутворенню, що реалізується через глікокалікс-

опосередковані механізми та підтримку активності антикоагулянтних білків. При структурному ушкодженні ендотеліоцитів ці захисні властивості знижуються, що зумовлює формування прокоагуляційного фенотипу судинної стінки внаслідок дефіциту глікокаліксу та порушення антикоагулянтної регуляції [31, 148].

У пацієнтів із SARS-CoV-2 спостерігається активація прозапального цитокінового профілю, зокрема зростання експресії IL-1 β та TNF- α , що асоціюється з посиленням запальної реактивності та формуванням протромботичного фенотипу ендотелію [60, 82, 94, 138, 156]. Такі зміни асоціюються з порушенням контролю системи гемостазу та стимуляцією проліферації мегакаріоцитів, що зумовлює підвищення тромбоцитарної маси в циркулюючій крові [58, 63, 135, 197].

Легеневі ендотеліальні клітини експресують рецептор IL-2R, активація якого за участю IL-2 асоціюється з підвищенням судинної проникності та формуванням набряку легеневої тканини [57, 74, 135, 148].

Перебіг коронавірусної інфекції супроводжується функціональними змінами з боку печінки, що проявляються активацією синтезу гострофазових білків, зокрема фібриногену. Такі зрушення сприяють формуванню системного прокоагуляційного стану організму [47, 98, 137]. Важливу роль у формуванні реологічних властивостей крові відіграє фібриноген, концентрація якого при коронавірусній інфекції суттєво зростає. Підвищений вміст цього білка сприяє прогресуванню ендотеліальної дисфункції шляхом посилення взаємодії лейкоцитів із судинною стінкою [92]. Фібриноген реалізує свій вплив через зв'язування з молекулою міжклітинної адгезії ICAM-1, що експресується на поверхні ендотеліоцитів. Крім того, фібриноген та фрагмент D – продукт ранньої деградації фібрину – при взаємодії з ICAM-1 індукують судинозвужувальні реакції [98, 177].

Суттєве значення в тромбоутворенні відіграє безпосередня взаємодія коронавірусу з тромбоцитами, що призводить до посилення їх тромботичної та запальної функцій. Прикріплення активованих тромбоцитів до ендотеліальної стінки відбувається значно швидше. При цьому формується щільніша структура

тромботичних мас, що асоціюється з прогресуванням тромбозу та зростанням його клінічної тяжкості. Встановлено, що інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту сприяють покращенню ендотеліальної функції, у зв'язку з чим їх застосування розглядається як чинник потенційного зменшення вираженості клінічних проявів SARS-CoV-2-інфекції [19, 111, 167, 169].

Вірус SARS-CoV-2, відноситься до одноланцюгових РНК-вірусів, який активує тромбоцити через TLR-7, що призводить до розвитку певного ряду реакцій, які спрямовані на утворення тромбів, пошкодження тканини легень і системного запалення [60, 61]. У межах зазначених процесів спостерігається вивільнення внутрішньоклітинного вмісту тромбоцитів і формування клітинних комплексів за участю лейкоцитів, що створює передумови для активації нейтрофільних позаклітинних пасток (Neutrophil Extracellular Traps, NET). Останні беруть участь у зв'язуванні патогенів і водночас підтримують локальні запальні зміни [25, 95, 157].

Запальна активація ендотелію в умовах дії прокоагулянтних факторів супроводжується посиленням функціональної активності vWF. У відповідь на ендотеліальне ушкодження відбувається його вивільнення з внутрішньоклітинних гранул ендотеліоцитів – тіл Вейбеля-Палада [137]. Активний vWF забезпечує адгезивну взаємодію тромбоцитів із судинною стінкою та сприяє їх активації й агрегації [98]. Окрім цього, він виконує роль транспортного білка для фактора VIII системи згортання крові, бере участь у регуляції процесів коагуляції, ангиогенезу та зміні судинної проникності.

За нормальних умов рівень vWF в організмі контролюється спеціальним ферментом ADAMTS13, який забезпечує його інактивацію. За наявності вираженого запального процесу або тяжкої вірусної інфекції цей механізм порушується, що супроводжується підвищенням концентрації vWF та формуванням стану з підвищеною схильністю до тромбоутворення [98, 128].

Пошкодження ендотелію судин також призводить до зниження захисних антикоагулянтних властивостей судинної стінки, зокрема за рахунок пригнічення

системи протейну С та інгібітора тканинного фактора. У результаті створюються умови для активації згортання крові. У відповідь на ушкодження судинної стінки відбувається активація тканинного фактора, що сприяє запуску процесів тромбоутворення та фіксації тромбу в ділянці ушкодження судини [53, 60, 69, 115].

У пацієнтів з тяжким перебігом SARS-CoV-2 часто відмічається розвиток коагулопатії та дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. При цьому характерним є підвищення концентрації D-димеру – показника деградації фібрину та фібриногену, що відображає посилену активацію процесів згортання крові. Це свідчить про переважання фібрин-залежного механізму коагулопатії при COVID-19 [69, 98, 171, 177]. При цьому подовження протромбінового та активованого часткового тромбoplastинового часу, а також зниження рівня антитромбіну і кількості тромбоцитів реєструються значно рідше, ніж при коагулопатіях, характерних для сепсису або синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [9].

Відмічено, що тромбоцитопенія тісно корелює із тяжкістю захворювання та смертністю при SARS-CoV-2 [132, 148]. Однією з причин зниження кількості тромбоцитів при COVID-19 вважають підвищення в крові циркулюючих біомаркерів, зокрема D-димеру, Р-селектину та vWF, які взаємодіють з тромбоцитами та сприяють їх функціональній активації й утворенню агрегатів [98, 128, 190]. За таких умов частина тромбоцитів перебуває в активovanому або агрегованому стані, що може призводити до занижених показників їх кількості під час лабораторного визначення [92]. Водночас у пацієнтів із нетяжким перебігом SARS-CoV-2-інфекції рівень тромбоцитів нерідко перевищує референтні значення, що свідчить про залежність цього показника від клінічного перебігу захворювання [157].

Таким чином, порушення антикоагулянтних властивостей ендотелію при COVID-19 формує умови для розвитку протромботичного стану, який супроводжується мікросудинною оклюзією та утворенням мікротромбів [53, 177, 197]. Захисний вплив гепарину на ендотелій реалізується не лише за рахунок

антикоагулянтної дії, але й через його протизапальні властивості. Зокрема, гепарин здатний зменшувати активність запального процесу шляхом інгібування хемотаксису нейтрофілів і обмеження міграції лейкоцитів через ендотеліальний бар'єр. Крім того, він нейтралізує позитивно заряджений компонент системи комплементу – пептид C5a, а також сприяє секвеструванню білків гострої фази, що в сукупності забезпечує ендотеліопротекторний ефект [113].

У пацієнтів із SARS-CoV-2 може розвиватися як артеріальний так і венозний тромбоз [16, 145, 149].

Гіперпродукція цитокінів та хемокінів призводить до підвищеної активації макрофагів, нейтрофілів і моноцитів [112, 146, 199]. Як наслідок, активація нейтрофілів і моноцитів супроводжується їх адгезією до ендотеліальних клітин. У ході цієї взаємодії відбувається вивільнення активних форм кисню, що негативно впливає на функціональний стан ендотелію та може поглиблювати вже наявне судинне ушкодження [199]. Водночас моноцити здатні виділяти тканинний фактор, ініціюючи згортання крові [157].

Дослідженнями С.Магго та співавторів (2020) представлено наукові дані щодо відкладання компонентів термінального комплементу у мікросудинному руслі пацієнтів із SARS-CoV-2 та доведено існування тісного взаємозв'язку між вірусним захворюванням, комплементом і розвитком ендотеліальної дисфункції [133].

Таким чином, сукупність описаних патогенетичних процесів супроводжується підвищенням утворення тромбіну, який бере участь в активації тромбоцитів, лейкоцитів та ендотеліальних клітин через протеазоактивовані рецептори [19].

Тому, поглиблене дослідження ролі ендотеліальної дисфункції у розвитку SARS-CoV-2-інфекції є важливим для кращого розуміння патогенезу захворювання та формування підходів до профілактики ускладнень і несприятливих клінічних наслідків [19, 101].

Пацієнти з тяжким перебігом SARS-CoV-2 страждають від дихальної недостатності, що загрожує життю, через гострий респіраторний дистрес-

синдром у легенях, що є основною причиною смертності від SARS-CoV-2. Це гіперзапалення легень викликається масивним пошкодженням тканин, спричиненим вірусом, яке пов'язане з неконтрольованим вивільненням цитокінів, відомим як цитокіновий шторм, через сигнальні шляхи JAK/STAT [32, 140, 148, 166]. Янус-кінази (JAK) – це сімейство нерецепторних протеїнтирозинкіназ, що опосередковують передачу сигналів широкого спектру цитокінових рецепторів та гормонів, включаючи інтерлейкіни, інтерферони, гормони росту, еритропоєтин, тромбопоєтин та лептин [37, 143]. Сімейство JAK складається з 4 членів: JAK1-3 та TYK2 (тирозинкіназа 2), які локалізовані в цитоплазматичній ділянці цитокінових рецепторів [143, 189].

В наукових джерелах розглядаються, схвалені FDA, інгібітори JAK, які розроблені для лікування пацієнтів з тяжким перебігом SARS-CoV-2 шляхом заспокоєння інфекції SARS-CoV-2 [32, 91, 140].

На сьогоднішній день гостро постає питання довготривало постійного впливу коронавірусу на організм дітей. SARS-CoV-2 може спричиняти стійкі симптоми та пошкодження органів понад 3 місяці [23, 28, 172]. В літературних джерелах присутня інформація, яка висвітлює інформацію про те, що гострий SARS-CoV-2 викликає дисфункцію мікросудинного ендотелію у госпіталізованих пацієнтів, яка зберігається до 4 місяців після виписки з лікарні [28, 195].

Протягом останнього десятиліття багато досліджень показали, що неінвазивна оцінка ендотеліальної функції може надати важливу інформацію щодо індивідуального ризику пацієнта, прогресування захворювання та керування методами лікування. Це обумовлено низьким ризиком тестів та цінною інформацією, яку можна отримати з них. Таким чином, подальші дослідження повинні бути спрямовані для визначення того, чи можна використовувати вимірювання ендотеліальної функції у клінічній практиці для виявлення порушень та їх ендотеліальної функції корисним у клінічній практиці [53, 86, 155].

Отже, аналіз літературних джерел свідчить про те, що SARS-CoV-2 є складною вірусною інфекцією, яка часто призводить до розвитку пневмонії у дітей з ускладненим перебігом, що завжди пов'язано з ендотеліальною дисфункцією. Патогенетичні особливості цього процесу продовжують уточнюватися, у тому числі й у проведеному нами дослідженні.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора: [11].

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана на кафедрі педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на базі інфекційних боксованих відділень № 1 та № 2 КНП Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні та інфекційного відділення КНП Вінницької обласної дитячої клінічної інфекційної лікарні. Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань нами протягом 2022-2023 рр. проведено комплексне поглиблене обстеження 160 дітей віком від 1 місяця до 18 років. Вони склали основну групу.

Первинною документацією, що використовувалась для детального дослідження пацієнтів, були «Медична карта стаціонарного хворого» (форма №003/о) та спеціально розроблена “Індивідуальна карта обстеження ендотеліальної дисфункції у дітей з SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією», яка включала паспортну частину, питання щодо загального, генеалогічного та алергологічного анамнезу, скарг, характеристики перебігу хвороби, даних клініко-лабораторних та інструментальних досліджень.

Проведення дослідження ґрунтувалося на етичних принципах наукових досліджень з включенням людей (Гельсінська декларація) і положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP – good clinical practice). Дизайн дослідження затверджено комісією з питань етики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол № 4 від 18 травня 2023 року).

2.1. Клінічна та параклінічна характеристика обстежених дітей

Основну групу склали 160 дітей (71 дівчинка та 89 хлопчиків) віком від 1 місяця до 18 років (середній вік $10,50 \pm 8,30$), хворих з SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією.

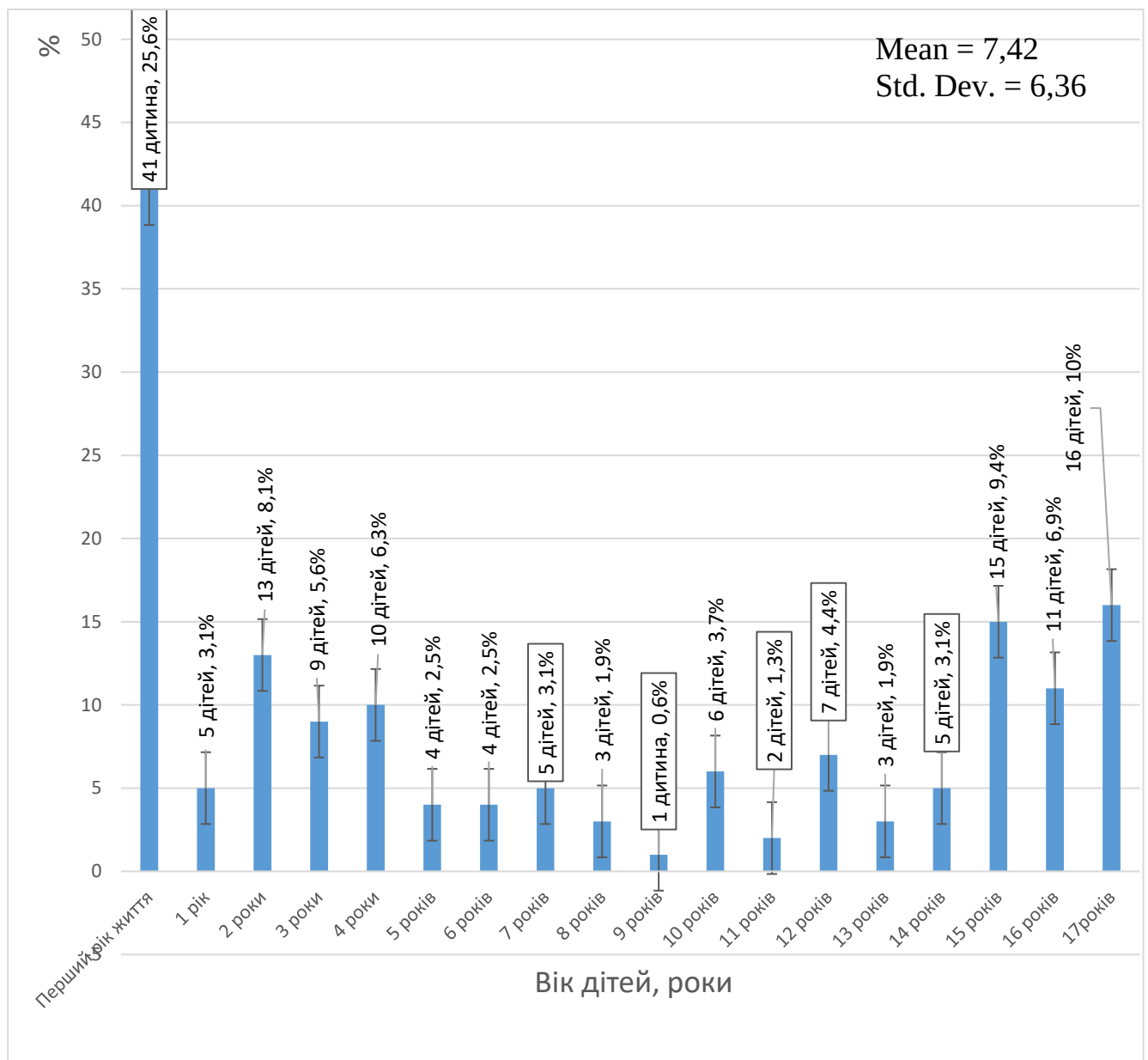


Рис. 2.1. Розподіл за віком хворих з SARS-CoV-2 – асоційованою пневмонією (n=160).

З метою виконання порівняльного аналізу результатів обстеження хворих з SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією була обстежена контрольна група (40 практично здорових дітей) за умов відсутності скарг та об'єктивних ознак спадкових і хронічних захворювань, без відхилень показників при клініко-лабораторних, інструментальних дослідженнях, із відсутністю гострих інфекційних захворювань, віком від 1 місяця до 18 років (середній вік $(9,80 \pm 3,39)$

років), серед яких було 20 хлопчиків (50,0 %) та 20 дівчаток (50,0 %). Відбір дітей контрольної групи проводили на базі поліклінічного відділення КНП “Вінницької обласної дитячої лікарні Вінницької обласної Ради”. Їм було виконано весь комплекс клінічного, біохімічного, генетичного дослідження, визначення маркерів синдрому запальної відповіді, а також інструментальних досліджень. В усіх дітей контрольної групи відмічались нормальні результати клініко-лабораторних та інструментальних досліджень.

Представлена робота є когортним проспективним дослідженням.

Верифікацію діагнозу пневмонії асоційованої з SARS-CoV-2 проводили згідно з рекомендаціями Всесвітньої охорони здоров'я [192].

Алгоритм діагностики ендотеліальної дисфункції базувався на рекомендаціях ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) [184].

Відповідно до обраного дизайну дослідження кожен пацієнт повинен був відповідати всім критеріям включення і не мати критеріїв виключення.

Критерії включення: діти віком від 1 місяця до 18 років; діти із позитивним ПЛР тестом до SARS-CoV-2; наявність SARS-CoV-2 пневмонії, інформована згода пацієнта на дослідження та лікування.

Критерії виключення: вік менше 1 місяця та старше 18 років; хворі із супутньою патологією: вродженими вадами розвитку бронхолегеневої та гепатобіліарної системи, вродженими вадами серця, неврологічними та ендокринними захворюваннями та іншою соматичною, аутоімунною та онкологічною патологією; діти із критичною дихальною недостатністю.

Перед включенням дитини до дослідження було отримано письмову інформовану згоду від її батьків або законних представників на участь у дослідженні. Форма інформованої згоди розроблена та схвалена локальним незалежним етичним комітетом відповідно до вимог біоетичної експертизи.

Розподіл обстежених основної та контрольної груп за віком та статтю представлено в табл.2.1.

Таблиця 2.1

**Характеристика обстежених дітей з SARS-CoV-2 асоційованою
пневмонією за віком та статтю (n=160)**

Основна група n=160					Контрольна група n=40				
Вік обстежених основної групи	хлопчики n=89		дівчатка n=71		Вік обстежених контрольної групи	хлопчики n=20		дівчатка n=20	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%
0-1 років, n=41	22	13,75	19	11,87	0-1 років, n=5	2	5,00	3	7,50
1-4 років, n=37	20	12,50	17	10,63	1-4 років, n=12	9	22,50	3	7,50
5-14 років, n=40	23	14,37	17	10,63	5-14 років, n=21	8	20,00	13	32,5
15-18 років, n=42	24	15,00	18	11,25	15-18 років, n=2	1	2,50	1	2,50
Всього, n=160	89	55,63	71	44,37	Всього, n=40	20	50,00	20	50,0

Примітка. Статистично значущої різниці встановлено не було.

Згідно даних табл.2.1, за віком та за статтю хворі основної та контрольної груп, включені в дослідження, достовірно не різнилися. Слід відмітити, що обидві групи за віком хворих були співставні, співвідношення дівчаток та хлопчиків було приблизно 1:1.

Розподіл пацієнтів основної групи за ступенем тяжкості SARS-CoV-2 – асоційованої пневмонії показав, що переважна більшість (98 осіб, 61,25 %) обстежених дітей основної групи мали тяжкий перебіг SARS-CoV-2 – асоційованої пневмонії. У 62 пацієнтів (38,75 %) пневмонія була нетяжкого перебігу. В таблиці 2.2 представлений розподіл дітей основної групи в залежності

від статі та важкості процесу. Як видно з таблиці 2.2 серед дітей основної групи переважали хлопчики, проте без вірогідної різниці ($p>0,05$).

Таблиця 2.2

Розподіл дітей з SARS-CoV-2 – асоційованою пневмонією в залежності від статі та тяжкості перебігу (n=160)

Стать	Всі хворі, n=160		Ступінь тяжкості			
	абс.	%	нетяжкий (n=62)		тяжкий перебіг (n=98)	
			абс.	%	абс.	%
Хлопчики	89	55,63	32	51,61	57	58,16
Дівчатка	71	44,38	30	48,39	41	41,84

Також, нами проведений розподіл обстежених дітей залежно від вікових категорій та тяжкості процесу, що представлено в таблиці 2.3. Як видно з таблиці 2.3, вірогідної різниці по кількості дітей в залежності від вікових категорій та тяжкості процесу не було виявлено.

Таблиця 2.3

Розподіл дітей з SARS-CoV-2 – асоційованою пневмонією в залежності від вікової категорії та важкості перебігу (n=160)

Вік обстежених основної групи	Ступінь тяжкості			
	нетяжкий (n=62)		тяжкий перебіг (n=98)	
	абс.	%	абс.	%
0-1 років, n =41	14	22,50	27	27,50
1-4 років, n = 37	16	25,80	21	21,40
5-14 років, n =40	17	27,50	23	23,60
15-18 років, n=42	15	24,20	27	27,50

У всіх дітей з SARS-CoV2-асоційованою пневмонією захворювання розпочиналося гостро з появи лихоманки та кашлю. Результати аналізу основних скарг обстежених пацієнтів з SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією (табл.2.4) свідчать про наявність підвищення температури тіла в усіх дітей основної групи (160 дітей, 100,0 %). При цьому, у 41 особи (25,6 %) температура тіла була до 38,0°C, 78 дітей (48,8 %) мали температурну реакцію в межах 38-39,0°C, 41 дитина (25,6 %) мала температурну реакцію вище 39,0°C. Менше половини обстежених дітей (69 осіб, 43,1 %) при первинному обстеженні мали прояви катаральних явищ. Переважна більшість дітей основної групи (142 особи, 88,7 %) при зверненні за допомогою мали сухий кашель; 18 осіб (26,3 %) скаржились на наявність вологого кашлю. Задишка, переважно змішаного характеру, відмічалась у 128 осіб (80,0 %) з SARS-CoV-2 – асоційованою пневмонією; у 32 осіб (20,0 %) задишка відсутня при первинному обстеженні.

Аускультативна картина у дітей з SARS-CoV2 – асоційованою пневмонією характеризувалась наявністю у них при первинному огляді бронхо-везикулярного дихання (160 осіб, 100,0 %), ослабленого дихання (30 осіб, 18,75 %). Результати аускультативної обстежених, хворих на пневмонію наведені в табл.2.5. Як наведено в таблиці 2.5, вологі хрипи відмічались у 121 (75,62 %) обстежених та у 41 (25,62 %) обстеженого сухі хрипи.

Таблиця 2.4

Скарги у дітей з SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією (n=160)

Скарги		Всі хворі, n=160		Ступінь тяжкості			
		абс.	%	нетяжкий (n=62)		тяжкий перебіг (n=98)	
				абс.	%	абс.	%
Підвищення температури тіла							
до 38,0°C		41	25,60	37	59,70**	4	4,10
38-39,0°C		78	48,80	24	38,70	54	55,10
вище 39,0°C		41	25,60	1	1,60	40	40,80*
Сухий кашель		142	88,70	56	90,30	86	87,70
Вологий кашель		18	26,30	6	9,70	12	11,20
Нежить		69	43,10	26	41,90	43	43,80
Задишка	при фіз. навантаженні	122	76,30	60	96,80*	62	63,20
	в спокої	38	23,80	2	3,20**	36	36,70

Примітка. * - $p < 0,05$ при порівнянні даних нетяжкого та тяжкого перебігу;

** - $p < 0,001$ при порівнянні даних нетяжкого та тяжкого перебігу.

Потрібно відміти, що пацієнтів із ДН II ступеня було вірогідно більше порівняно з пацієнтами з ДН I ступеня ($p < 0,05$). Відповідно, при тяжкому перебігу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії, частка дітей із ДН II ступеня була на 56,92 % вищою порівняно з дітьми, у яких виявлено ДН I ступеня (табл.2.6).

Таблиця 2.5

**Аускультативна симптоматика у дітей з SARS-CoV-2 асоційованою
пневмонією (n=160)**

Симптоми	Всі хворі, n=160		Ступінь тяжкості			
	абс.	%	нетяжкий (n=62)		тяжкий перебіг (n=98)	
			абс.	%	абс.	%
Бронхо-везикулярне дихання	160	100,0*	62	100,0*	98	100,0*
Ослаблене дихання	30	18,75	14	22,58	16	16,32
Вологі хрипи	121	75,62*	45	72,58*	76	77,55*
Сухі хрипи	41	25,62	19	30,64	22	22,44

Примітка. * $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно інших аускультативних феноменів.

Таблиця 2.6

**Ступінь вираженості дихальної недостатності у хворих з SARS-CoV-2
– асоційованою пневмонією**

Наявність дихальної недостатності	Всі хворі, n=160		Ступінь тяжкості			
	абс.	%	нетяжкий (n=62)		тяжкий перебіг (n=98)	
			абс.	%	абс.	%
I ступеня	30	18,75	12	53,33	18	46,67
II ступеня	130	81,25*	49	21,54	81	78,46**

Примітка. * - $p < 0,05$ – при порівнянні даних ДН I та II ступеня ;

** - $p < 0,05$ – при порівнянні даних нетяжкого та тяжкого перебігу.

Нами проаналізовані показники клінічного аналізу периферичної крові у дітей, хворих з SARS-CoV-2 – асоційованою пневмонією при госпіталізації, виявлені патологічні зміни наведені у табл.2.7.

Таблиця 2.7

**Середні показники загального аналізу крові у дітей з SARS-CoV-2
асоційованою пневмонією (n=160)**

Лабораторний параметр	Ступінь тяжкості		Основна група, n=160	Контрольна група, n=40
	нетяжкий (n=62)	тяжкий перебіг (n=98)		
Гемоглобін, г/л	113,47±1,6	114,94±1,39	114,37±1,06	119,53±1,70
Еритроцити, 10 ¹² /л	3,47±0,06	3,45±0,05	3,46±0,04	3,6±0,04
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	397,39±18,37	507,17±13,05**	405,38±21,49*	204,29±11,40
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	10,35±0,44	18,6±0,65**	15,4±0,95*	4,75±0,07
п/я, %	8,2±0,95	6,51 ± 0,62	7,16±0,53	2,75±0,29
с/я, %	44,26±2,08	40,89±1,72	42,2±1,33	48,53±0,39
еозинофіли, %	1,02±0,20	1,39±0,29	1,24±0,19	1,2±0,11
моноцити, %	5,95±0,43	7,7±1,02	7,03±0,65	2,73±0,29
лімфоцити, %	40,66±2,24	46,36±1,9	44,15±1,47	44,8±0,08
ШОЕ, мм/год	16,02±0,93	27,09±1,25**	22,8±1,19*	5,9±0,23

Примітка. * - p<0,05 – різниця достовірна відносно контрольної групи;

** - p<0,05 – різниця достовірна відносно групи нетяжкого перебігу.

Згідно з даними табл.2.7, найбільш частим серед патологічних змін клінічного аналізу крові у обстежених дітей основної групи (130 осіб, 81,3 %) мало місце збільшення рівня ШОЕ. Зменшення концентрації гемоглобіну діагностовано у 65 дітей (40,6 %) з SARS-CoV-2 – асоційованою пневмонією. Збільшення концентрації гемоглобіну згідно вікових критеріїв мали 18 дітей основної групи (11,3 %). Зменшення кількості еритроцитів діагностували у 30 пацієнтів (18,8 %). Зменшення рівня кольорового показника верифіковано у 8

(5,0 %) обстежених основної групи. Лейкоцитоз був зафіксований у 52 хворих (32,5 %). У 23 дітей основної групи (14,4 %) була виявлена лейкопенія.

Усім дітям з SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією, при госпіталізації був проведений біохімічний аналіз крові з визначенням функціонального стану печінки, а саме, аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), загального білірубину, загального білку, лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ). Як видно з таблиці 2.8, у дітей з тяжким перебігом SARS-CoV-2 асоційованої пневмонії достовірно високими були середні показники ГГТ. При цьому, рівні інших лабораторних показників, хоча і відрізнялися, проте без достовірної різниці.

Таблиця 2.8

Середній вміст показників функції печінки залежно від тяжкості захворювання у дітей з SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією (М±m)

Лабораторний параметр	Ступінь тяжкості		Основна група, n=160	Контрольна група, n=40
	нетяжкий (n=62)	тяжкий перебіг (n=98)		
АлАТ, Од/л	22,58±1,77	26,65±1,92	25,08±1,36	8,73±0,22
АсАТ, Од/л	41,49±3,73	46,08±4,56	44,3±3,14	18,81±0,44
Білірубін загальний, мкмоль/л	13,05±0,71	14,02±1,40	13,64±0,90	11,97±0,22
Загальний білок, г/л	63,11±0,55	66,94±4,53	65,46±2,78	61,68±0,29
ЛФ, Од/л	385,16±14,82	390,13±10,86	388,21±8,76	279,5±12,48
ГГТ, Од/л	17,61±1,19	20,79±0,98*	19,57±0,76	17,3±1,39

Примітка. * - $p < 0,05$ – при порівнянні нетяжкого та тяжкого перебігу.

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань, згідно розробленого дизайну дослідження, усім дітям, хворих з SARS-CoV-2 – асоційованою пневмонією, при госпіталізації було проведено визначення рівня С-реактивного протеїну, ШОЕ, прокальцитоніну, фібриногену, результати якого наведені в таблиці 2.9. Так, 105 дітей основної групи (65,6 %) мали підвищені показники С-реактивного протеїну, 147 осіб (91,9 %) – показники прокальцитоніну, 69 осіб (43,1 %) – показники фібриногену.

Таблиця 2.9

**Показники активності запального процесу у дітей з SARS-CoV-2
асоційованою пневмонією (n=160)**

Показники активності запального процесу	Основна група, n=160		Ступінь тяжкості			
	абс.	%	нетяжкий (n=62)		тяжкий перебіг (n=98)	
			абс.	% серед усіх дітей/ % серед дітей з нетяжким перебігом	абс.	% серед усіх дітей/ % серед дітей з тяжким перебігом
С-реактивний протеїн, мг/л	105	65,60	44	41,90 / 70,90	61	58,10 / 62,20
Прокальцитонін, нг/мл	147	91,90	58	39,50 / 93,50	89	60,50 / 90,80
Фібриноген, г/л	69	43,10	32	46,40 / 51,60	37	53,60 / 37,80

Примітка. Статистично значущої різниці встановлено не було.

Як наведено в табл.2.9, серед 105 осіб основної групи зі збільшеним рівнем С-реактивного протеїну, 44 особи (70,9 %) це діти з нетяжким перебігом процесу та 61 особа (62,2 %) з тяжким перебігом. Підвищені показники рівня

прокальцитоніну зафіксовані у 147 пацієнтів (93,5 %) основної групи, відповідно 58 осіб (93,5 %) з нетяжким перебігом процесу та 89 осіб (90,8 %) з тяжким перебігом. У 69 хворих (43,1 %) з SARS-CoV-2 – асоційованою пневмонією показники фібриногену були вище нормативних, серед них 32 особи (51,6 %) з нетяжким перебігом процесу та 37 осіб (38,5 %) з тяжким перебігом.

Порівняльний аналіз рівня середньої концентрації показників біохімічного аналізу крові у дітей основної групи показав, що рівень С-реактивного протеїну варіював від 12,0 мг/л до 64,4 мг/л і був достовірно вищим у дітей з тяжким перебігом пневмонії ($p < 0,05$) (табл.2.10). Показники прокальцитоніну та фібриногену пацієнтів основної групи вірогідно різнились від показників дітей контрольної групи. Також встановлено вірогідну різницю їх між значеннями у пацієнтів із нетяжким та тяжким перебігом захворювання.

Таблиця 2.10

Середній вміст показників активності запального процесу залежно від тяжкості захворювання у дітей з SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією ($M \pm m$)

Показники	Основна група, n=160	Ступінь тяжкості		Контрольна група, n=40
		нетяжкий (n=62)	тяжкий перебіг (n=98)	
С-реактивний протеїн, мг/л	18,23±0,54*	9,97±1,04	23,45±1,63**	3,44±0,10
Прокальцитонін, нг/мл	1,05±0,04*	0,89±0,04	1,11±0,06**	0,29±0,02
Фібриноген, г/л	9,12±0,06*	8,25±0,09	13,06±0,08**	3,5±0,08

Примітка. * - $p < 0,001$ – при порівнянні із здоровими дітьми;

** - $p < 0,05$ – при порівнянні нетяжкого та тяжкого перебігу.

Нами проведена оцінка активності запального процесу та функції ендотелію у дітей з SARS-CoV-2 – асоційованою пневмонією на основі вивчення

вмісту інтерлейкінів 1 та 6, ендотеліну-1 та судинного фактору росту. У дітей основної групи рівні ІЛ-1 та ІЛ-6 вірогідно різнились ($<0,001$) від рівнів дітей контрольної групи. Потрібно відмітити, що показники ІЛ-1 та ІЛ-6 були достовірно високими у дітей з тяжким перебігом пневмонії (табл. 2.11).

Таблиця 2.11

**Показники активності запального процесу у дітей з SARS-CoV-2
асоційованою пневмонією (n=90)**

Показники	Основна група, n=160	Ступінь тяжкості		Контрольна група, n=40	p
		нетяжкий (n=62)	тяжкий перебіг (n=98)		
ІЛ-1, пг/мл	28,54±1,32	21,60±1,62	33,38±1,64*	13,90±0,17	<0,001
ІЛ-6, пг/мл	22,34±1,30	15,88±1,58	26,85±1,67*	2,24±0,17	<0,001

Примітка. * - $p<0,001$ при порівнянні даних нетяжкого та тяжкого перебігу; p – при порівнянні даних із групою контролю.

Аналіз показників коагулограми свідчить про порушення згортальної функції крові в сторону гіперкоагуляції у дітей основної групи, про що свідчать дані таблиці 2.12. Так, у дітей з тяжким перебігом пневмонії відмічалися достовірно вищі показники МНВ, ПТЧ, Д-димеру.

Рентгенографічні зміни у дітей основної групи були представлені за рахунок посиленого легеневого малюнку (157 осіб, 98,1 %), вогнищевих тіней (84 особи, 52,5 %), гомогенного затемнення (73 особи, 45,6 %), ателектазу (16 осіб, 10,0 %). В переважній більшості вказані зміни спостерігалися у дітей з тяжким перебігом, SARS-CoV-2 – асоційованої пневмонії (таблиці 2.13).

Таблиця 2.12

Показники коагулограми у дітей з SARS-CoV-2 – асоційованою пневмонією в залежності від важкості перебігу (n=160)

Лабораторний параметр	Ступінь тяжкості		Основна група, n=160 12,649	Контрольна група, n=40 6,324
	нетяжкий (n=62)	тяжкий перебіг (n=98)		
АЧТЧ, сек	28,3±0,55	29,1±0,45	28,79±0,35	24,33±0,30
МНВ	1,19±0,02	1,29±0,02*	1,25±0,01	1,02±0,02
ПТЧ, сек	13,65±0,11	14,27±0,12*	14,03±0,09	11,78±0,26
Д-димер, мкг/мл	0,89±0,19	2,05±0,22*	1,6±0,16	0,37±0,01

Примітка. * - $p < 0,001$ при порівнянні нетяжкого та тяжкого перебігу.

Таблиця 2.13

Результати рентгенографії грудної клітки у дітей з SARS-CoV-2 – асоційованою пневмонією в залежності від важкості перебігу (n=160)

Характеристика процесу	Основна група, n=160		Ступінь тяжкості			
	абс.	%	нетяжкий (n=62)		тяжкий перебіг (n=98)	
			абс.	%	абс.	%
Посилений легеневий малюнок	157	98,10	61	98,38	96	97,95
Вогнищеві тіні	84	52,50	39	62,90	45	45,92
Гомогенне затемнення	73	45,60	21	33,87	52	53,06
Ателектаз	16	10,00	6	9,67	10	10,20

Примітка. Статистично значущої різниці встановлено не було.

За типом локалізації запального процесу переважна більшість хворих з нетяжким перебігом пневмонії мали правобічний полісегментарний або дольовий процес, на відміну від хворих з тяжким перебігом, у яких здебільшого мав місце двобічний полісегментарний процес з вірогідною різницею (табл.2.14).

Таблиця 2.14

Тип локалізації та поширеність запального процесу у дітей з SARS-CoV-2 – асоційованою пневмонією в залежності від важкості перебігу (n=160)

Локалізація процесу	Основна група, n=160		Ступінь тяжкості			
	абс.	%	нетяжкий (n=62)		тяжкий перебіг (n=98)	
			абс.	%	абс.	%
Правобічна	37	23,10	22	35,40	15	15,30
Лівобічна	7	4,40	3	4,80	4	4,10
Двобічна	116	72,50	37	59,80	79	80,60*
Полісегментарна	94	58,70	35	56,40	59	60,20
Сегментарна	59	36,90	21	33,90	38	38,80
Дольова	7	4,40	6	9,70	1	1,00

Примітка. * - $p < 0,05$ при порівнянні даних нетяжкого та тяжкого перебігу.

Серед дітей основної групи у 132 осіб (82,5 %) діагностувалися легеневі та позалегеневі ускладнення. Вони переважно констатувалися у дітей з тяжким перебігом SARS-CoV-2 – асоційованої пневмонії в порівнянні з нетяжким перебігом процесу (94 особи, 95,9 % та 38 осіб, 61,2 % відповідно, $p < 0,001$). Ускладнення з боку легень діагностовані у 48 дітей (30 %). Як видно з табл. 2.11, найбільш частим легневим ускладненням був плеврит (23 дітей, 47,92 %),

ателектаз мали 16 хворих (33,33 %). У 9 дітей (18,75 %) був наявний абсцес (табл.2.15).

Таблиця 2.15

**Легеневі ускладнення у дітей з SARS-CoV-2 – асоційованою пневмонією
залежно від ступеня тяжкості захворювання (n=160)**

Ускладнення	Хворі з наявністю ускладнень, n = 48		Ступінь тяжкості			
	абс.	%	наявність ускладнень у хворих нетяжким перебігом (n=15)		наявність ускладнень у хворих із тяжким перебігом (n=33)	
			абс.	%	абс.	%
Ателектаз	16	33,33	6	42,86	10	30,30
Плеврит	23	47,92	7	50,00	16	48,48
Абсцес	9	18,75	2	14,28	7	21,21

Примітка. Статистично значущої різниці встановлено не було.

2.2. Методи дослідження

Відповідно до мети та основних завдань роботи в ході виконання дослідження нами були використані такі методи: клініко-анамнестичний метод; лабораторний метод дослідження біологічних рідин (загальноклінічні показники, біохімічні маркери активності інфекційно-запального процесу, показники згортання крові, імунохімічні показники), генетичне дослідження, інструментальні методи дослідження (рентгенографія органів грудної клітки, ультразвукове дослідження сонної та плечової артерій для визначення ТКІМ та FMD), а також метод статистичної обробки матеріалу. Клінічний діагноз було підтверджено шляхом комплексного аналізу клінічних проявів, перебігу захворювання, особливостей анамнезу, результатів фізикального обстеження, а

також даних лабораторних і інструментальних методів дослідження. Всі дослідження та лікувальні втручання здійснювалися після отримання добровільної інформованої згоди від батьків або законних представників дітей.

Загальноклінічний аналіз крові, рентгенологічні та ультразвукові дослідження проводилися загальновизнаними методами.

Клінічне дослідження крові проводили за допомогою Аналізатора Abacus ЗСТ, Угорщина, який використовує метод імпедансу для вимірювання концентрації лейкоцитів (WBC), еритроцитів (RBC) і тромбоцитів (PLT). Вимірювання вмісту червоних кров'яних клітин гемоглобіну (HGB) здійснюється за допомогою фотометричної вимірювальної техніки. 3-складова лейкоцитарна диференціація (LYM%, MID%, GRA%) здійснюється за допомогою диференціального лізуючого реагенту. Результати гемограм у хворих порівнювали з результатами дослідження показників периферичної крові практично здорових дітей того ж віку.

Біохімічний аналіз крові з визначенням функціонального стану печінки визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора ACCENT-220S за допомогою діагностичного набору (CORMAY CRP, Польща) із використанням оригінальних діагностичних наборів виробника, призначених для рутинних клініко-діагностичних досліджень. Аналізатор забезпечує фотометричне визначення ферментів, субстратів та метаболітів у сироватці крові відповідно до стандартних лабораторних методик.

Показники коагулограми визначали за допомогою Автоматичного коагулометра Diagon COAG M (COAG M), Угорщина. Під час процесу коагулометричних вимірювань, певну кількість реагенту додають до зразка певної кількості та температури. Після додавання реагенту до зразка, виникає процес згортання, який змінює його оптичну якість. Coag M визначає коагуляцію за допомогою нефелометрії, методу, який контролює зміну інтенсивності світла при 640 нм. Збільшення інтенсивності розсіяного світла впливає з сигмоподібною кривою. Таким чином, час згортання (сек) визначається з точки коагуляційної кривої.

Вміст СРП у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою діагностичного набору (CORMAY CRP, Польща), який призначений для використання на автоматичних аналізаторах: ACCENT-200 (I)GEN) / BS-200, ACCENT-220S / BS-180, ACCENT S120 / BS-230, ACCENT MC240 / BS-240Pro, ACCENT M320 / BS-360E, ACCENT CENT / BS-450 і ACCENT Neo Neo200, Польща. Підвищенням СРП вважали при значеннях більше 5 мг/л.

Для визначення прокальцитоніну (імунофлуоресцентним методом) використовують набір Lansion PCT Test Kit (Dry Fluorescence Immunoassay), Китай. Аналізатор LS-1100 Dry Fluorescence Immunoassay Analyzer (LS-1100), Нанкінг, провінція Цзянсу, Китай. Тест призначений для кількісного вимірювання прокальцитоніну у сироватці та плазмі людини *in vitro*. В тесті для визначення прокальцитоніну використовується принцип реакції антиген-антитіло. Час реакції: 10 min (хв). Пороговий рівень: 0,5 ng/ml (нг/мл). Концентрація прокальцитоніну визначена з використанням 200 зразків, отриманих від здорових осіб. Діапазон вимірювання: 0,1-50 ng/ml (нг/мл), ≥ 0.990 . Нижня межа виявлення: $\leq 0,1$ ng/ml (нг/мл). Точність: верифікована в порівняльних дослідженнях, відносна відхилення в межах *15 %. Внутрішньосерійна точність: ≤ 15 %. Міжсерійна точність: ≤ 15 %.

Вміст інтерлейкіну-1 бета (IL-1B) в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) за набором "Human IL-1B" (Interleukin-1B) (Elabscience, USA, catalog No:E-EL-H0149) відповідно до інструкції фірми-виробника. На аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Чутливість – 4,69 пг/мл, діапазон вимірювання – 7,81-500 пг/мл, коефіцієнт варіації <10 %.

Вміст інтерлейкіну-6 (IL-6) в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) з використанням набору "Human IL-6 Platinum ELISA" (eBioscience, Австрія, кат.№ BMS213/2) у відповідності до інструкції фірми-виробника. На автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Чутливість – 0,92 пг/мл, діапазон вимірювання – 1,56-100 пг/мл, коефіцієнт варіації <10 %.

Вміст ендотеліну-1 в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором Human ET-1 (Endothelin-I) (Elabscience, USA, catalog No: E-EL-H0064, Lot:GY01D4Z49130) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Визначали на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Чутливість – 0,75 пг/мл, діапазон вимірювання – 1,25–80 пг/мл, коефіцієнт варіації <10 %.

Вміст ендотеліального фактору росту судин (EG-VEGF) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором Human EG-VEGF (Endocrine Gland Derived Vascular Endothelial Growth Factor) (Elabscience, USA, catalog No: E-EL-H0061, Lot: GY00V86N5379) відповідно до інструкції фірми-виробника. Визначали на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Чутливість – 4,69 пг/мл, діапазон вимірювання – 7,81–500 пг/мл, коефіцієнт варіації <10 %.

Методика ПЛР для визначення поліморфізму гена JAK2^{V617F}: загальна РНК екстрагувалась із букальних зішкрібів з використанням набору для виділення РН Genekam Biotechnology AG (Німеччина) згідно інструкції виробника. Для ідентифікації мутації використовували ампліфікацію відповідної ділянки гену методом алель-специфічної ПЛ (паралельно проводили дві реакції ампліфікації – з двома парами алель-специфічних праймерів) в режимі реального часу з використанням комплекту реагентів (БОКОРІ, Україна). Ампліфікацію проводили на приладі CFX98(BioRad, США). Режим ампліфікації: 500С, 5 хв; 950С, 10 хв.; 5 циклів: 950С, 5 сек.; 580С, 20 сек.; 720С, 20 сек.; 40 циклів: 950С, 1сек.; 600С, 1 сек.;720С, 20 сек.; детекціяфлуоресцентного сигналу відбувалась за температури 600С за двома каналами, зокрема: за каналом FAM виявляли специфічні послідовності JAK2V617F, за каналом Cy5 внутрішній контроль.

Порівняльний аналіз результатів обстеження хворих на SARS-CoV-2 – асоційовану пневмонію здійснювали із залученням контрольної групи, що складалася з 40 практично здорових дітей, у яких оцінювали клінічні показники, біохімічні параметри та маркери запальної відповіді з використанням інструментальних методів.

За клінічними показаннями виконували рентгенологічне обстеження органів грудної клітки із застосуванням сучасної цифрової рентгенівської системи OPERA RT20 (General Medical Merate, Італія; реєстраційний № 35058 8-03-0000003946).

Для оцінки структурно-функціонального стану судинної стінки у дітей було проведено ультразвукове дослідження сонної та плечової артерій на апараті SAMSUNG MEDISON (SAMSUNG MEDISON CO., LTD., 3366 Hanseo-ro, Nam-myeon, Hongcheon-gun, Gangwon-do 25108, Republic of Korea).

Товщину комплексу інтима–медіа (TKIM) загальної сонної артерії вимірювали у В-режимі із застосуванням височастотного лінійного датчика (7-12 МГц). У дітей контрольної групи референтний показник TKIM становив $0,43 \pm 0,06$ мм, що відповідало віковим нормативам та використовувалося як референтне значення у межах цього дослідження.

Оцінку ендотеліально-залежної вазодилатації плечової артерії (FMD) проводили за допомогою височастотного лінійного датчика (7-12 МГц) відповідно до міжнародних рекомендацій. Обстеження виконували у положенні лежачи після 10-хвилинного періоду відпочинку в тихому, температурно стабільному приміщенні. У дослідженні як референтні значення використовувалися показники дітей контрольної групи, у яких FMD становив $8,31 \pm 0,06$ %, початковий діаметр плечової артерії $3,37 \pm 0,04$ мм, а діаметр після тесту $3,48 \pm 0,07$ мм, що відповідає віковим нормативам [179].

Статистичний аналіз отриманих даних виконували з використанням програмного забезпечення IBM SPSS Statistics Version 26.0 (ліцензійний № 9593869, належить кафедрі інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України). Для обробки результатів застосовували методи параметричної та непараметричної статистики відповідно до характеру розподілу даних.

Визначали середню арифметичну величину (M) та стандартну помилку показників (m). У разі якісних ознак визначали частоту прояву (%) та її стандартну помилку (m %). Перевірку розподілу на відповідність закону Гаусса

виконували за допомогою критерію Шапіро-Вілکا. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі визначали за допомогою критерію Стюдента для незалежних величин, для даних, що наведені у відсотках, – точний метод Фішера, а в інших випадках – за допомогою U-критерія Мана-Уїтні. Достовірними вважали значення $P < 0,05$.

Для порівняльного аналізу ряди даних були розподілені на квартилі, поділ на чотири рівних частини. Відповідно I квартиль це значення ряду від мінімального значення до перших 25 % даних, II квартиль – відповідно від 25 до 50 % ряду, III – 50-75 %, IV – від 75 % до максимального значення.

Для аналізу сили та напрямку взаємозв'язку між досліджуваними показниками використовували методи кореляційної статистики. За умов нормального розподілу даних застосовували коефіцієнт парної кореляції Пірсона, тоді як при ненормальному розподілі – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

Кількісну оцінку ризику розвитку подій проводили шляхом розрахунку відношення ризиків із визначенням 95 % довірчого інтервалу. Вплив факторних ознак на ймовірність настання подій оцінювали за допомогою показника відношення шансів (OR) з відповідним 95 % довірчим інтервалом.

Резюме.

Встановлено, що серед 160 дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією тяжкий перебіг діагностовано у 98 (61,25 %), нетяжкий – у 62 (38,75 %). Найчастішими клінічними проявами були лихоманка (100 %), сухий кашель (88,7 %), катаральні симптоми (43,1 %) та задишка (80,0 %). Задишка в спокої достовірно частіше реєструвалася при тяжкому перебігу – 36,7 % проти 3,2 % при нетяжкому ($p < 0,001$). Дихальна недостатність II ступеня визначена у 130 дітей (81,25 %).

Аналіз лабораторних показників показав, що найбільш частими змінами були: підвищення ШОЕ – у 130 дітей (81,3 %), лейкоцитоз – у 52 (32,5 %), лейкопенія – у 23 (14,4 %), зниження гемоглобіну – у 65 (40,6 %). Підвищений С-реактивний протеїн встановлено у 105 (65,6 %), прокальцитонін – у 147 (91,9 %),

фібриноген – у 69 (43,1 %). Рівні С-реактивного протеїну, прокальцитоніну, фібриногену, а також ІЛ-1 та ІЛ-6 достовірно зростали при тяжкому перебігу захворювання ($p<0,05$ – $0,001$).

Порушення коагуляційного профілю проявлялися значущим підвищенням МНВ, ПТЧ та D-димеру у дітей із тяжким перебігом ($p<0,001$), що вказує на гіперкоагуляційний стан.

Встановлено, що за даними рентгенографії у більшості дітей визначалося посилення легеневого малюнка (98,1 %), вогнищеві тіні (52,5 %), гомогенні затемнення (45,6 %) та ателектази (10,0 %). Найхарактернішим було двобічне полісегментарне ураження, яке виявлено у 116 дітей (72,5 %) та достовірно частіше – при тяжкому перебігу (80,6 %, $p<0,05$).

Виявлено ускладнення у 132 дітей (82,5 %), істотно частіше при тяжкому перебігу – 95,9 % проти 61,2 % ($p<0,001$). Легеневі ускладнення реєструвалися у 48 дітей (30 %): плеврит – 47,92 %, ателектаз – 33,33 %, абсцес – 18,75 %.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:[13].

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ ХВОРИХ НА SARS-CoV-2 АСОЦІЙОВАНУ ПНЕВМОНІЮ, ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З АКТИВНІСТЮ ІНФЕКЦІЙНО – ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ, ПОКАЗНИКАМИ СИСТЕМИ ЗГОРТАННЯ КРОВІ

Незважаючи на те, що легені є основним органом-мішенню SARS-CoV-2, перебіг захворювання нерідко супроводжується системними порушеннями, що виходять за межі дихальної системи. У пацієнтів із тяжкими формами інфекції відзначаються прояви генералізованого запального процесу та ознаки порушення функціонального стану ендотелію, зокрема зміни маркерів ендотеліального ушкодження й коагуляційні розлади[16].

Ендотелій розглядається як важливий компонент патогенезу SARS-CoV-2-інфекції, однак на сьогодні відсутні переконливі докази прямого вірусного ураження ендотеліальних клітин, особливо у дітей. Натомість наявні дані вказують на те, що тяжкий перебіг захворювання може супроводжуватися надмірною системною запальною відповіддю, яка опосередковано сприяє розвитку ендотеліальних порушень, ендотеліїту та формуванню протромботичного стану в гострий період і після перенесеної інфекції SARS-CoV-2 [4, 60, 130].

Патофізіологічні механізми, що лежать в основі ендотеліальної дисфункції при SARS-CoV-2, все ще потребують подальшого уточнення. Після потрапляння SARS-CoV-2 у верхні та нижні дихальні шляхи вірусна інфекція, ймовірно, спочатку виникає в епітеліальних клітинах дихальних шляхів, клітинах ендотелію судин та легеневих макрофагах [46]. Таким чином, SARS-CoV-2 може викликати дисфункцію ендотелію або безпосередньо через інфікування ендотеліальних клітин, або опосередковано через інфікування інших чутливих типів клітин, що спричиняє гіперзапалення та аберантну протівірусну відповідь [5]. Пошкодження ендотелію є важливим чинником поліорганного імунотромбозу та сприяє тяжкому перебігу SARS-CoV-2.

Саме тому наступним етапом нашого дослідження було проаналізувати наявність та тяжкість ендотеліальної дисфункції за допомогою лабораторних (ендотелін-1 та VEGF) та інструментальних показників (TKIM, тест на потокову-залежну вазодилатацію).

3.1. Аналіз лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Проаналізувавши показники лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від статі, відзначено вірогідну різницю із здоровими дітьми, а також вірогідно вищі на 30,19 % показники ендотеліну-1 у дівчаток (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Вміст лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від статі

Показники	Хлопчики	Дівчатка	Контрольна група
Ендотелін-1, пг/мл	9,77±0,68*	12,72±0,84*,**	2,25±0,13
VEGF, пг/мл	52,99±2,79*	55,88±2,86*	23,53±1,23

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей контрольної групи; ** $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей протилежної статі.

У вмісті лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від віку вірогідної різниці виявлено не було. Значення ендотеліну-1 коливались від 10,42±1,13 пг/мл, у дітей до року, до 12,45±1,25 пг/мл у дітей віком 15-18 років. Рівні VEGF в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану

пневмонію змінювались від $52,95 \pm 3,11$ пг/мл у дітей 1-4 років до $56,82 \pm 4,06$ пг/мл у дітей першого року життя.

Аналіз показників ендотеліну-1 та VEGF залежно від тяжкості перебігу SARS-CoV-2 асоційованої пневмонії показав вірогідну різницю між пацієнтами із тяжким та нетяжким перебігом на 44,55 % та 66,34 % відповідно (табл.3.2).

Таблиця 3.2

Вміст лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від тяжкості перебігу

Показники	Основна група, n=160	Ступінь тяжкості		Контрольна група, n=40
		нетяжкий перебіг (n=62)	тяжкий перебіг (n=98)	
Ендотелін-1, пг/мл	$11,08 \pm 0,54^*$	$8,58 \pm 0,69$	$12,66 \pm 0,72^{**}$	$2,25 \pm 0,13$
VEGF, пг/мл	$54,27 \pm 2,00^*$	$38,59 \pm 1,99$	$64,19 \pm 2,56^{**}$	$23,53 \pm 1,23$

Примітка. * $p < 0,001$ різниця вірогідна відносно показників дітей контрольної групи; ** $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників пацієнтів із нетяжким перебігом.

Вірогідно вищі значення лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції при вищих рівнях СРП у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, на 31,95 % та 33,14 % для ендотеліну-1 та VEGF відповідно (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Рівень лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від показників СРП

Рівень СРП	Рівень ендотеліну-1, пг/мл	Рівень VEGF, пг/мл
I кuartиль (менше 9,3 мг/л)	9,76±0,99	43,66±3,11
II кuartиль (9,3–13,99 мг/л)	10,86±1,04	50,17±4,01
III кuartиль (14,00–23,99 мг/л)	11,37±1,16	58,13±3,83*
IV кuartиль (більше 24 мг/л)	14,33±1,13*	65,13±4,27*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників на рівні I та II кuartилю.

При порівнянні показників ендотеліну-1 та судинного ендотеліального фактора росту залежно від показників прокальцитоніну необхідно відзначити, що вірогідної різниці у рівнях ендотеліну-1 нами не було виявлено. Значення VEGF були вірогідно більшими на 26,29 % у пацієнтів із рівнем прокальцитоніну в сироватці крові в IV кuartилі (табл.3.4).

Порівнюючи значення ендотеліну-1 залежно від рівня фібриногену визначено, що вірогідно вищі, на 47,74 %, значення були у пацієнтів із рівнем фібриногену в IV кuartилі. Відповідно до рівнів фібриногену також вірогідно вищі значення VEGF, особливо у дітей пацієнтів із рівнем фібриногену в III та IV кuartилі на 63,86 % та 34,49 % (табл.3.5).

Таблиця 3.4

Рівень лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від показників прокальцитоніну

Рівень прокальцитоніну	Рівень ендотеліну-1, пг/мл	Рівень VEGF, пг/мл
I кuartиль (менше 0,89)	9,92±0,84	48,19±2,62
II кuartиль (0,90–1,02)	10,39±1,25	51,13±3,78
III кuartиль (1,03–1,29)	11,41±1,10	56,90±3,77
IV кuartиль (більше 1,3)	12,61±1,09	60,86±3,61*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників на рівні інших кuartилів.

Таблиця 3.5

Рівень лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від показників фібриногену

Рівень фібриногену	Рівень ендотеліну-1, пг/мл	Рівень VEGF, пг/мл
I кuartиль (менше 8,23)	9,09±0,90	38,96±2,49
II кuartиль (8,24–9,82)	9,33±1,02	48,73±3,85
III кuartиль (9,83–11,25)	12,47±1,17	63,84±4,38*
IV кuartиль (більше 11,26)	13,43±1,08*	65,56±3,56*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників на рівні I та II кuartилу.

В результаті дослідження було встановлено наявність позитивного середньої сили взаємозв'язку між значенням фібриногену та СРП із рівнями VEGF ($r_{xy}=0,400$; $p=0,0001$ та $r_{xy}=0,315$; $p=0,0001$), а також слабого позитивного взаємозв'язку між рівнем VEGF та прокальцитоніну ($r_{xy}=0,191$; $p=0,015$) і рівнем фібриногену та ендотеліну-1 ($r_{xy}=0,277$; $p=0,0001$) (табл.3.6).

Таблиця 3.6

Взаємозв'язок лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію із окремими показниками активності запального процесу

Показники	С-реактивний протеїн, мг/л	Прокальцитонін, нг/мл	Фібриноген, г/л
Ендотелін-1, пг/мл	$r_{xy}=0,136$ $p=0,087$	$r_{xy}=0,117$ $p=0,142$	$r_{xy}=0,277$ $p=0,0001$
VEGF, пг/мл	$r_{xy}=0,315$ $p=0,0001$	$r_{xy}=0,191$ $p=0,015$	$r_{xy}=0,400$ $p=0,0001$

Залежно від показників ІЛ-1, як одного із прозапальних цитокінів, відзначено вірогідно вищі значення VEGF та ендотеліну-1 на 33,43 % та 35,96 % у порівнянні із дітьми, хворими на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, які мали значення інтерлейкіну на рівні I та/або II квартилю (табл.3.7).

Таблиця 3.7

Рівень лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від показників ІЛ-1

Показник ІЛ-1	Рівень ендотеліну-1, пг/мл	Рівень VEGF, пг/мл
I квартиль (менше 26,43)	8,96±0,93	37,43±2,65
II квартиль (26,44–34,11)	10,37±1,04	51,57±4,32
III квартиль (34,12–44,57)	10,88±0,92	59,25±3,61
IV квартиль (більше 44,58)	14,10±1,25**	68,81±3,60*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників I квартилю;
 ** $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників на рівні I та II квартилю.

При порівнянні вмісту ендотеліну-1 та VEGF в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від рівнів ІЛ-6 визначено, що вірогідно вищі значення даних лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції були у пацієнтів із значенням ІЛ-6 на рівні III та IV квартилів в 2,36 та 2,34 рази відповідно (табл.3.8).

Таблиця 3.8

Рівень лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від показників ІЛ-6

Показник ІЛ-6	Рівень ендотеліну-1, пг/мл	Рівень VEGF, пг/мл
I квантиль (менше 14,80)	5,97±0,60	30,58±2,35
II квантиль (14,81-23,32)	10,66±0,93	52,01±3,43
III квантиль (23,33-31,12)	13,57±1,05*	62,91±4,07*
IV квантиль (більше 31,13)	14,11±1,16*	71,57±2,69*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників I квантилю.

Нами встановлено наявність вірогідного середньої сили позитивного взаємозв'язку між значеннями лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції, таких як ендотелін-1 та VEGF, із рівнями ІЛ-1 та ІЛ-6 (табл.3.9).

Таблиця 3.9

Взаємозв'язок лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію із показниками інтерлейкінів

Показники	ІЛ-1, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
Ендотелін-1, пг/мл	$r_{xy}=0,318$ $p=0,0001$	$r_{xy}=0,491$ $p=0,0001$
VEGF, пг/мл	$r_{xy}=0,493$ $p=0,0001$	$r_{xy}=0,614$ $p=0,0001$

Також необхідно відзначити вірогідну різницю у значеннях ендотеліну-1 та VEGF залежно від рівнів Д-димеру, особливо тих, рівні яких знаходяться у III та IV квартилі: відповідно у 49,83 % і 41,59 % для ендотеліну-1 та 39,62 % та 55,21 % для VEGF (табл.3.10).

Таблиця 3.10

Рівень лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від показників Д-димеру

Рівень Д-димеру	Рівень ендотеліну-1, пг/мл	Рівень VEGF, пг/мл
I квартиль (менше 2,01)	9,27±0,97	47,98±3,46
II квартиль (2,02–3,04)	9,81±1,00	43,16±3,11
III квартиль (3,05–4,82)	11,33±1,03	58,93±3,99*
IV квартиль (більше 4,83)	13,89±1,17*	66,99±4,34*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників на рівні I та II квартилю.

Встановлено наявність позитивного слабкої сили взаємозв'язку лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції із значенням Д-димеру у дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією (табл.3.11).

Таблиця 3.11

Взаємозв'язок лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію із окремими показниками коагулограми

Показники	Ендотелін-1, пг/мл	VEGF, пг/мл
Д-димер, мкг/мл	$r_{xy}=0,226$ ($p=0,004$)	$r_{xy}=0,297$ ($p=0,0001$)

3.2. Аналіз інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

У дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію ТКІМ становив $1,21 \pm 0,03$ мм, що вірогідно різниться від показнику дітей контрольної групи. Вірогідної різниці у показниках ТКІМ у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від статі встановлено не було (табл.3.12).

Таблиця 3.12

Показник ТКІМ у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від статі

Показники ТКІМ	Діти, хворі на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію	Показники ТКІМ	Контрольна група
Хлопчики, n=89	$1,22 \pm 0,03^*$	Хлопчики, n=20	$0,44 \pm 0,05$
Дівчатка, n=71	$1,18 \pm 0,03^*$	Дівчатка, n=20	$0,42 \pm 0,06$

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей контрольної групи.

Показники ТКІМ різнились у дітей залежно від віку. Так, нами встановлено, що у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, віком від 5 до 18 років показник ТКІМ був найвищим на $4,20-16,96\%$ (табл.3.13).

Таблиця 3.13

**Показник ТКІМ у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію,
залежно від віку**

Показники ТКІМ	Діти, хворі на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію	Контрольна група
0-1 років, n=41	1,12±0,04	0,41±0,05
1-4 років, n=37	1,19±0,05	0,42±0,05
5-14 років, n=40	1,24±0,05*; **	0,44±0,06
15-18 років, n=42	1,31±0,06*; **	0,45±0,05

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей контрольної групи; ** $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників інших вікових груп.

Нами був проведений аналіз ТКІМ у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від тяжкості стану та встановлене вірогідно більші показники у дітей із важким перебігом на 36,43 % (табл.3.14).

Таблиця 3.14

**Показник ТКІМ у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану
пневмонію, залежно від тяжкості стану**

Показник	Ступінь тяжкості		Контрольна група
	нетяжкий (n=62)	тяжкий перебіг (n=98)	
ТКІМ	0,89±0,007*	1,40±0,02*; **	0,43±0,06

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей контрольної групи; ** $p \leq 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників нетяжкого перебігу.

Тест на потоково-залежну дилатацію, що був проведений з метою інструментального підтвердження дисфункції ендотелію, показав вірогідну різницю із здоровими дітьми. Так, показники FMD були втричі нижчими за показники дітей контрольної групи, а початковий діаметр артерії та діаметр артерії після тесту на 9,77 % та 8,75 % відповідно меншими за значення дітей контрольної групи (табл.3.15).

Таблиця 3.15

Показники тесту на потоково-залежну дилатацію у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, у порівнянні із здоровими дітьми

Показники	Діти, хворі на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію	Контрольна група
FMD, %	2,20±0,02*	8,31±0,06
Початковий діаметр артерії, мм	3,07±0,02*	3,37±0,04
Діаметр артерії після тесту, мм	3,20±0,02*	3,48±0,07

Примітка. * $p \leq 0,05$ різниця вірогідна відносно показників дітей контрольної групи.

Провівши аналіз показників потоково-залежної дилатації у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від статі вірогідної різниці не встановлено (табл.3.16).

Таблиця 3.16

Показники тесту на потоково-залежну дилатацію у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від статі

Показники	Діти, хворі на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію		Контрольна група	
	Хлопчики	Дівчатка	Хлопчики	Дівчатка
FMD, %	2,19±0,002*	2,20±0,002*	8,43±0,05	8,36±0,06
Початковий діаметр артерії, мм	3,06±0,004*	3,06±0,005*	3,42±0,06	3,21±0,05
Діаметр артерії після тесту, мм	3,19±0,002*	3,20±0,002*	3,51±0,07	3,45±0,05

Примітка. * $p \leq 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників дітей контрольної групи.

Проаналізувавши показники потоково-залежної дилатації залежно від віку обстежених дітей вірогідної різниці між пацієнтами різних вікових груп встановлено не було. Але необхідно відмітити, що початковий діаметр плечової артерії у дітей віком до 5 років був (3,06±0,006) мм, а старше 5 років – (3,07±0,006) мм. Найвищі показники FMD були у віковій групі 1-4 років та становив (2,20±0,003) %, у всіх інших вікових групах він відповідно був (2,19±0,003) %. Діаметр плечової артерії після тесту також був вищим у цій самій віковій групі та становив (3,20±0,003) мм, а у інших – (3,19±0,003) мм.

Показники тесту на потоково-залежну дилатацію у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, також різнились залежно від ступеня тяжкості. Так, у пацієнтів із тяжким перебігом показники FMD, початкового діаметру плечової артерії та діаметру артерії після тесту були відповідно на 1,83 %, 2,57 % та 1,26 % вірогідно нижчими, ніж у дітей із нетяжким перебігом (табл.3.17).

Таблиця 3.17

Показники тесту на потоково-залежну дилатацію у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від ступеня тяжкості

Показники	Ступінь тяжкості		Контрольна група
	нетяжкий перебіг (n=62)	тяжкий перебіг (n=98)	
FMD, %	2,22±0,001*	2,18±0,001*; **	8,31±0,06
Початковий діаметр артерії, мм	3,11±0,001*	3,03±0,002*; **	3,37±0,04
Діаметр артерії після тесту, мм	3,22±0,001*	3,18±0,001*; **	3,48±0,07

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей контрольної групи; ** $p \leq 0,01$ – різниця вірогідна відносно показників нетяжкого перебігу.

Визначені зміни у інструментальних маркерах ендотеліальної дисфункції залежно від показників СРП: вірогідно нижчі показники пацієнтів, що мали вміст СРП на рівні III та IV кватилів на (1,36–44,00) % (табл.3.18).

Відмічено вірогідну різницю у показниках інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від рівня прокальцитоніну: вищі показники ТКІМ на (12,69–19,71) % та нижчі показники потоково-залежної дилатації на (0,63–1,32) % у дітей із значеннями прокальцитоніну на рівні III та IV кватилів (табл.3.19).

Таблиця 3.18

Показники інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від рівня СРП

Рівень СРП	TKIM, мм	FMD, %	Початковий діаметр артерії, мм	Діаметр артерії після тесту, мм
I кuartиль (менше 9,3 мг/л)	1,00±0,04	2,21±0,002	3,10±0,005	3,21±0,002
II кuartиль (9,3–13,99 мг/л)	1,10±0,04	2,20±0,003	3,07±0,006	3,20±0,003
III кuartиль (14,00–23,99 мг/л)	1,28±0,05*	2,18±0,002*	3,04±0,006*	3,18±0,002*
IV кuartиль (більше 24 мг/л)	1,44±0,04*	2,18±0,002*	3,04±0,004*	3,19±0,002

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників на рівні I та II кuartилію.

Таблиця 3.19

Показники інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від рівня прокальцитоніну

Рівень прокальцитоніну	TKIM, мм	FMD, %	Початковий діаметр артерії, мм	Діаметр артерії після тесту, мм
1	2	3	4	5
I кuartиль (менше 0,89)	1,10±0,04	2,20±0,003	3,07±0,007	3,20±0,003
II кuartиль (0,90–1,02)	1,09±0,05	2,20±0,003	3,08±0,006	3,20±0,003

Продовження таблиці 3.19

1	2	3	4	5
III кuartиль (1,03–1,29)	1,26±0,05*	2,19±0,003	3,06±0,006	3,19±0,003
IV кuartиль (більше 1,3)	1,37±0,04*	2,18±0,002*	3,04±0,004*	3,18±0,002*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників на рівні I та II кuartилію.

Показники інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, також різнились залежно від рівня фібриногену. Так пацієнти із вищими рівнями фібриногену мали вірогідно вищі на (22,32–37,32) % показники ТКІМ та нижчі значення FMD, початкового та пост-тестового діаметру плечової артерії на (1,35–2,57) % (табл.3.20).

Таблиця 3.20

Показники інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від рівня фібриногену

Рівень фібриногену	ТКІМ, мм	FMD, %	Початковий діаметр артерії, мм	Діаметр артерії після тесту, мм
I кuartиль (менше 8,23)	0,89±0,009	2,21±0,001	3,11±0,001	3,21±0,001
II кuartиль (8,24–9,82)	1,12±0,04	2,20±0,003	3,07±0,007	3,20±0,003
III кuartиль (9,83–11,25)	1,42±0,04*	2,18±0,002*	3,04±0,003	3,18±0,002*
IV кuartиль (більше 11,26)	1,37±0,04*	2,18±0,001*	3,03±0,003*	3,18±0,001*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників на рівні I та II кuartилію.

Проаналізувавши можливість наявності взаємозв'язку між показниками активності запального процесу та інструментальними маркерами ендотеліальної дисфункції, нами встановлено наявність позитивного середньої сили взаємозв'язку між значеннями ТКІМ та рівнями СРП ($r_{xy}=0,542$; $p=0,0001$), фібриногену та прокальцитоніну ($r_{xy}=0,673$; $p=0,0001$ та $r_{xy}=0,345$; $p=0,001$ відповідно). Також відзначено наявність негативного середньої сили взаємозв'язку між рівнями СРП, прокальцитоніну, фібриногену та показником FMD, початковим та посттестовим діаметром плечової артерії (табл.3.21).

Таблиця 3.21

Взаємозв'язок інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію із показниками активності запального процесу

Показники	С-реактивний протеїн, мг/л	Прокальцитонін, нг/мл	Фібриноген, г/л
ТКІМ, мм	$r_{xy}=0,542$ $p=0,0001$	$r_{xy}=0,345$ $p=0,001$	$r_{xy}=0,673$ $p=0,0001$
FMD, %	$r_{xy}=-0,541$ $p=0,0001$	$r_{xy}=-0,269$ $p=0,001$	$r_{xy}=-0,640$ $p=0,0001$
Початковий діаметр артерії, мм	$r_{xy}=-0,492$ $p=0,0001$	$r_{xy}=-0,308$ $p=0,0001$	$r_{xy}=-0,695$ $p=0,0001$
Діаметр артерії після тесту, мм	$r_{xy}=-0,541$ $p=0,0001$	$r_{xy}=-0,269$ $p=0,001$	$r_{xy}=-0,640$ $p=0,0001$

Залежно від вмісту ІЛ-1 та ІЛ-6 значення ТКІМ різнились від найбільшого на рівні квартилів III та IV до найнижчих на рівні I та II квартилю, різниця становила від 25,72 % до 50,00 %. Також відзначено вірогідну різницю в межах (0,94–2,26) % між показниками FMD, початкового та пост-тестового діаметру плечової артерії у пацієнтів із різним рівнем прозапальних цитокінів (табл.3.22).

Таблиця 3.22

Інструментальні маркери ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію у порівнянні із рівнем інтерлейкінів

Рівні ІЛ, пг/мл	TKIM, мм	FMD, %	Початковий діаметр артерії, мм	Діаметр артерії після тесту, мм
ІЛ-1, пг/мл				
I кuartиль (менше 26,43)	0,94±0,02	2,21±0,002	3,10±0,003	3,21±0,002
II кuartиль (26,44–34,11)	1,14±0,05	2,20±0,003	3,07±0,007	3,20±0,003
III кuartиль (34,12–44,57)	1,32±0,07*	2,18±0,002*	3,04±0,005*	3,18±0,002*
IV кuartиль (більше 44,58)	1,41±0,04*	2,18±0,001*	3,03±0,003*	3,18±0,001*
ІЛ-6, пг/мл				
I кuartиль (менше 14,80)	1,05±0,04	2,21±0,003	3,09±0,006	3,21±0,003
II кuartиль (14,81–23,32)	1,16±0,05	2,20±0,003	3,07±0,007	3,20±0,003
III кuartиль (23,33–31,12)	1,29±0,05*	2,19±0,002	3,05±0,005	3,19±0,002
IV кuartиль (більше 31,13)	1,32±0,04*	2,18±0,002*	3,04±0,004*	3,18±0,002*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників на рівні I та II кuartилію.

Встановлено наявність негативного середньої сили зв'язку між рівнями ІЛ-1 та ІЛ-6 із значеннями FMD, початковим та посттестовим діаметром плечової артерії. Також наявний середньої сили позитивний взаємозв'язок між рівнями ІЛ-1 та ІЛ-6 та ТКІМ ($r_{xy}=0,620$; $p=0,001$ та $r_{xy}=0,388$; $p=0,001$ відповідно) (табл.3.23).

Таблиця 3.23

Взаємозв'язок інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію із показниками інтерлейкінів

Показники	ІЛ-1, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
ТКІМ, мм	$r_{xy}=0,620$ $p=0,001$	$r_{xy}=0,388$ $p=0,001$
FMD, %	$r_{xy}=-0,611$ $p=0,001$	$r_{xy}=-0,346$ $p=0,001$
Початковий діаметр артерії, мм	$r_{xy}=-0,620$ $p=0,001$	$r_{xy}=-0,395$ $p=0,001$
Діаметр артерії після тесту, мм	$r_{xy}=-0,611$ $p=0,001$	$r_{xy}=-0,346$ $p=0,001$

Рівень Д-димеру також визначав значення інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції: за вищих його значеннях наявна вірогідна різниця у показниках ТКІМ, FMD, початкового та посттестового діаметру плечової артерії в межах (1,97–39,39) % (табл.3.24).

Також необхідно відзначити наявність середньої сили позитивного, для ТКІМ ($r_{xy}=0,369$; $p=0,001$), та негативного, для FMD ($r_{xy}=-0,359$; $p=0,001$), початкового ($r_{xy}=-0,365$; $p=0,001$) та посттестового діаметру плечової артерії ($r_{xy}=-0,359$; $p=0,001$), взаємозв'язку із рівнем Д-димеру у обстежених дітей (табл.3.25).

Таблиця 3.24

Показники інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від рівня Д-димеру

Рівень Д-димеру, мкг/мл	ТКІМ, мм	FMD, %	Початковий діаметр артерії, мм	Діаметр артерії після тесту, мм
I кuartиль (менше 2,01)	1,11±0,05	2,20±0,003	3,07±0,007	3,20±0,003
II кuartиль (2,02–3,04)	0,99±0,03	2,21±0,002	3,10±0,005	3,21±0,002
III кuartиль (3,05–4,82)	1,38±0,04*	2,18±0,002*	3,04±0,004	3,18±0,002*
IV кuartиль (більше 4,83)	1,34±0,04*	2,18±0,002*	3,04±0,004*	3,18±0,002*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників на рівні I та II кuartилію.

Таблиця 3.25

Взаємозв'язок інструментальних та лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію із показниками коагулограми

Показники	Д-димер, мкг/мл
ТКІМ, мм	$r_{xy}=0,369$ $p=0,001$
FMD, %	$r_{xy}=-0,359$ $p=0,001$
Початковий діаметр артерії, мм	$r_{xy}=-0,365$ $p=0,001$
Діаметр артерії після тесту, мм	$r_{xy}=-0,359$ $p=0,001$

Проведений аналіз рівнів лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції залежно від значень ТКІМ встановлено вірогідну різницю між рівнями ендотеліну-1 та VEGF при значеннях I та IV кuartилів на 51,58 % та 55,11 % відповідно (табл.3.26).

Таблиця 3.26

ТКІМ у порівнянні із лабораторними маркерами ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Рівень ТКІМ, мм	Рівень ендотеліну-1, пг/мл	Рівень VEGF, пг/мл
I кuartиль (менше 0,92 мм)	9,17±0,90	40,74±2,35
II кuartиль (0,93-1,10 мм)	10,42±1,04	51,82±4,66
III кuartиль (1,11-1,45 мм)	10,82±1,03	61,31±3,80
IV кuartиль (більше 1,46 мм)	13,90±1,20*	63,19±3,93*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників на рівні I кuartилю.

Відповідно до рівнів FMD відзначено вірогідно нижчі, в 1,41 та 1,62 рази, значення лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, особливо на рівні IV кuartилю (табл.3.27).

Таблиця 3.27

**FMD у порівнянні із лабораторними маркерами ендотеліальної дисфункції
у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію**

Рівень FMD, %	Рівень ендотеліну-1, пг/мл	Рівень VEGF, пг/мл
I квартиль (менше 2,17)	12,64±1,21	59,88±4,39
II квартиль (2,18)	11,97±1,13	63,23±3,79
III квартиль (2,19-2,21)	10,73±1,06	55,05±4,10
IV квартиль (більше 2,22)	8,95±0,81*	38,92±2,41*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників на рівні I та II квартилю.

Відмічено наявність вірогідного позитивного взаємозв'язку між рівнями ендотеліну-1 та VEGF із значенням ТКІМ ($r_{xy}=0,178$; $p=0,024$ та $r_{xy}=0,356$; $p=0,001$ відповідно), а також негативного зв'язку між рівнями ендотеліну-1 та VEGF та іншими інструментальними маркерами ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію (табл.3.28).

Таблиця 3.28

**Взаємозв'язок інструментальних та лабораторних маркерів ендотеліальної
дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію**

Показники	ТКІМ, мм	FMD, %	Початковий діаметр артерії, мм	Діаметр артерії після тесту, мм
Ендотелін-1, пг/мл	$r_{xy}=0,178$ $p=0,024$	$r_{xy}=-0,234$ $p=0,003$	$r_{xy}=-0,263$ $p=0,001$	$r_{xy}=-0,234$ $p=0,003$
VEGF, пг/мл	$r_{xy}=0,356$ $p=0,001$	$r_{xy}=-0,326$ $p=0,001$	$r_{xy}=-0,386$ $p=0,001$	$r_{xy}=-0,326$ $p=0,001$

Резюме.

Таким чином, лабораторні маркери ендотеліальної дисфункції перш за все вірогідно різнились між групою дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, та контрольною групою дітей, що рівні ендотеліну-1, що VEGF були в 4,92 та 2,31 рази відповідно нижчими у дітей із групи порівняння ($p < 0,001$). Що стосується інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції, то вони також вірогідно різнились у дітей групи порівняння та дітей, основної групи: ТКІМ в 2,75 рази більша ($p \leq 0,01$) та FMD в 4,15 рази нижче ($p \leq 0,05$).

Рівні ендотеліну-1 та VEGF в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію із тяжким перебігом були в 1,47 та 1,62 рази вищими, ніж у пацієнтів із нетяжким перебігом. ТКІМ у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію із тяжким перебігом була у 1,57 рази більшою, ніж у дітей із нетяжким перебігом.

Рівні лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції також залежали від показників маркерів запального процесу. Так, при значеннях СРП, прокальцитоніну та фібриногену на рівні IV квартилю рівні ендотеліну-1 та VEGF були у 1,26–1,68 рази відповідно вищими, ніж у пацієнтів із значеннями прозапальних маркерів на рівні I квартилю. Також необхідно відзначити наявність вірогідного ($p = 0,0001$) позитивного взаємозв'язку між показниками ендотеліну-1 та VEGF із ІЛ-1 та ІЛ-6 (для ІЛ-1 $r_{xy} = 0,318$ та $r_{xy} = 0,493$ відповідно, а для ІЛ-6 $r_{xy} = 0,491$ та $r_{xy} = 0,614$ відповідно).

Значення інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції також різнились залежно від рівнів показників активності запального процесу. Так, ТКІМ була в 1,25–1,54 рази більшою у пацієнтів із рівнями СРП, прокальцитоніну та фібриногену на рівні IV квартилю порівняно із тими, хто мали їх рівні в межах перших двох квартилів. Варто відмітити наявність встановленого негативного взаємозв'язку між показниками активності запального процесу та значенням FMD у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію ($r_{xy} = -0,541$, $r_{xy} = -0,269$ та $r_{xy} = -0,640$ відповідно; $p = 0,0001$). ТКІМ також була в 1,50 та 1,26 рази відповідно більшою у пацієнтів із рівнями ІЛ-1 та ІЛ-6 на рівні IV квартилю у

порівнянні із I квантилем. Також встановлено наявність вірогідного ($p=0,001$) негативного взаємозв'язку між значенням FMD та рівнями прозапальних цитокінів ($r_{xy}=-0,611$ та $r_{xy}=-0,346$).

Рівні ендотеліну-1 та VEGF при значеннях Д-димеру на рівні IV квантилю були у 1,49 та 1,39 рази вищими, ніж у пацієнтів із його значенням на рівні I квантилю. При значеннях Д-димеру на рівні IV квантилю у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію показник TKIM був в 1,34 рази більшим у порівнянні із тими, хто мав значення Д-димеру на рівні I квантилю. Також відзначається негативний взаємозв'язок між значенням FMD та рівнем Д-димеру ($r_{xy}=-0,359$; $p=0,001$).

Встановлена вірогідна різниця між значеннями лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із TKIM на рівні I та IV квантилів у 1,52 та 1,55 рази відповідно для ендотеліну-1 та VEGF. Також відзначено негативний взаємозв'язок між показником FMD та рівнями ендотеліну-1 та VEGF, а саме $r_{xy}=-0,234$ ($p=0,003$) та $r_{xy}=-0,326$ ($p=0,001$).

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора:[5, 14, 78].

РОЗДІЛ 4

**ОСОБЛИВОСТІ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ
МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА
SARS-CoV-2 АСОЦІЙОВАНУ ПНЕВМОНІЮ, З УРАХУВАННЯМ
ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА JAK2^{V617F}**

Сучасні дослідження підтверджують, що порушення в системі гемостазу та функціональному стані судинного ендотелію мають складну молекулярно-генетичну основу. Ген JAK2 є ключовим регулятором клітинної проліферації та диференціації, а його точкова мутація JAK2^{V617F} вважається найбільш поширеною генетичною подією, що призводить до неконтрольованої гемопоетичної проліферації [100].

Мутація JAK2^{V617F} спричиняє конститутивну активацію сигнального шляху JAK-STAT, що не тільки впливає на формування аномальних клітин крові, але й опосередковано чи прямо посилює ендотеліальну дисфункцію та протромботичний стан [92]. Пацієнти з цією мутацією демонструють значно вищий ризик тромботичних ускладнень порівняно з JAK2-негативними пацієнтами. Це підкреслює необхідність визначення цього генетичного маркера для оцінки індивідуального ризику.

Саме тому цей розділ присвячений визначенню поліморфізму JAK2^{V617F} у досліджуваних когорті та співставленню наявності та частоти цієї мутації з конкретними лабораторними та інструментальними маркерами ендотеліальних порушень. Метою є встановлення кореляційних зв'язків між генетичним фактором ризику (JAK2^{V617F}) та об'єктивними показниками пошкодження ендотелію та гіперкоагуляції (наприклад, даними УЗД-доплерографії). Отримані дані дозволять глибше зрозуміти патогенетичні механізми розвитку порушень функції судинного ендотелію та обґрунтувати необхідність включення генетичного скринінгу у прогнозування судинних ускладнень.

Відповідно до мети та поставлених завдань нами оцінена частота виявлення поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$ у дітей основної групи відповідно до віку, статі, ступеня тяжкості перебігу пневмонії, наявності ускладнень пневмонії, типу локалізації та поширеності патологічного процесу в легенях, ступеня дихальної недостатності.

Потрібно відмітити, що поліморфізм гена $JAK2^{V617F}$ (ПЛР) у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, відмічався у $(86,25 \pm 2,47) \%$, про що свідчать дані таблиці (табл.4.1).

Таблиця 4.1

Частота виявлення поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$ (ПЛР) у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Діти, хворі на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію	Не виявлено поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$		Виявлено поліморфізм гена $JAK2^{V617F}$	
	абс.	%	абс.	%
	22	$13,75 \pm 1,10$	138	$86,25 \pm 2,47^*$

Примітка. * $p \leq 0,01$ – різниця вірогідна питомій вазі дітей без поліморфізму гена.

Оцінюючи частоту виявлення поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$ (ПЛР) у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, в залежності від віку нами виявлено, що вірогідної різниці в частоті поліморфізму гена в залежності від віку не спостерігалось (табл.4.2).

Провівши оцінку частоти виявлення поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$ (ПЛР) у дітей основної групи в залежності від статі ми можемо показати вірогідно частішу різницю в діагностиці поліморфізму гена у хлопчиків в порівнянні з дівчатками. Як видно з таблиці 4.3, серед усіх дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, які мали виявлений поліморфізм гена $JAK2^{V617F}$ (ПЛР) хлопчиків було 73 особи ($52,89 \pm 2,68 \%$), дівчаток – 65 осіб ($47,10 \pm 2,57 \%$) (табл.4.3).

Таблиця 4.2

Частота виявлення поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$ (ПЛР) у дітей хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, в залежності від віку

Вікові групи дітей	Поліморфізм гена $JAK2^{V617F}$			
	Виявлено, n=138		Не виявлено, n=22	
	абс.	%	абс.	%
0-1 років, n=41	35	25,36±3,09	6	27,27±2,31
1-4 років, n=37	33	23,91±2,95	4	18,18±1,99
5-14 років, n=40	36	26,09±2,07	4	18,18±1,99
15-18 років, n=42	34	24,63±2,44	8	36,36±3,17

Таблиця 4.3

Частота виявлення поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$ (ПЛР) у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, в залежності від статі

Стать	Поліморфізм гена $JAK2^{V617F}$			
	Виявлено, n=138		Не виявлено, n=22	
	абс.	%	абс.	%
Хлопчики, n=89	73	52,89±2,68	16	72,73±3,06*
Дівчатка, n=71	65	47,10±2,57	6	27,27±2,25

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна показників протилежної статі.

Однією з класифікаційних характеристик пневмонії є оцінка тяжкості перебігу захворювання. Згідно з нашими даними, вірогідно частіше поліморфізм гена $JAK2^{V617F}$ (ПЛР) зустрічався у дітей з тяжким перебігом пневмонії. А саме, 89 дітей (64,49±3,91 %) з тяжким перебігом пневмонії на противагу 49 дітей (35,51±2,74 %) з нетяжким перебігом пневмонії мали діагностований поліморфізм гена ($p < 0,01$) (табл.4.4).

Таблиця 4.4

Частота виявлення поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$ (ПЛР) у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, в залежності від важкості перебігу пневмонії

Ступінь тяжкості перебігу пневмонії	Поліморфізм гена $JAK2^{V617F}$			
	Виявлено, n=138		Не виявлено, n=22	
	абс.	%	абс.	%
Нетяжкий, n=62	49	35,51±2,74*	3	13,63±1,99*
Тяжкий, n=98	89	64,49±3,91	19	86,36±3,03

Примітка. ** - $p \leq 0,01$ – порівняно із обстеженими дітьми у яких пневмонія мала тяжкий перебіг.

Встановлено, що ризик розвитку тяжкої пневмонії у пацієнтів із виявленим поліморфізмом гена $JAK2^{V617F}$ вдвічі вищий, ніж нетяжкого перебігу. Пацієнти без поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$ із вдвічі більшим ризиком мали нетяжкі пневмонії (табл.4.5).

Таблиця 4.5

Ризик розвитку тяжких пневмоній у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію залежно від наявності/відсутності поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$ (ПЛР)

Ступінь тяжкості перебігу пневмонії	Поліморфізм гена $JAK2^{V617F}$			
	Виявлено, n=138		Не виявлено, n=22	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Нетяжкий, n=62	2,059	1,042–8,401	3,064	2,001–5,108
Тяжкий, n=98	4,007	1,236–12,979	1,062	0,392–1,931

Відповідно до отриманих нами даних, серед дітей з ускладненим перебігом пневмонії поліморфізм гена $JAK2^{V617F}$ (ПЛР) діагностувався вірогідно частіше. Як видно з таблиці 4.5, у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, ускладнений перебіг пневмонії зустрічався вірогідно частіше ($p < 0,05$) на 55,67 %. У дітей без поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$ на 95,24 % частіше спостерігався неускладнений перебіг (табл.4.6).

Таблиця 4.6

Частота виявлення поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$ (ПЛР) у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, в залежності від наявності ускладнення пневмонії

Перебіг пневмонії, в залежності від наявності ускладнень	Поліморфізм гена $JAK2^{V617F}$			
	Виявлено, n=138		Не виявлено, n=22	
	абс.	%	абс.	%
Неускладнений перебіг пневмонії, n=112	91	65,94±2,90	21	95,45±3,74
Ускладнений перебіг пневмонії, n=48	47	34,06±1,63*	1	4,55±1,05*

Примітка. * $p < 0,05$ – різниця вірогідна порівняно із обстеженими дітьми у яких пневмонія мала перебіг без ускладнень.

Діти, хворі на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, які мали поліморфізм гену $JAK2^{V617F}$ також мали і високий ризик розвитку ускладненого перебігу (OR=2,964; 95 % ДІ 1,004–9,381), на відміну від дітей, які не мали поліморфізму гену та мали більш високий ризик розвитку (OR=1,048; 95 % ДІ 1,012–1,190) неускладненого перебігу пневмонії (табл.4.7).

Таблиця 4.7

Ризик розвитку ускладненої пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від наявності/відсутності поліморфізму гена JAK2^{V617F} (ПЛР)

Перебіг пневмонії, в залежності від наявності ускладнень	Поліморфізм гена JAK2 ^{V617F}			
	Виявлено, n=138		Не виявлено, n=22	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Неускладнений перебіг пневмонії, n=48	1,427	0,874–3,746	1,048	1,012–1,190
Ускладнений перебіг пневмонії, n=112	2,964	1,004–9,381	0,934	0,402–2,479

У дітей із виявленим поліморфізмом гена JAK2^{V617F} (ПЛР) питома вага двобічного ураження сягала 82,61 % на відміну від пацієнтів без даного поліморфізму. Також необхідно відзначити, що у пацієнтів без поліморфізму гена JAK2^{V617F} (ПЛР) питома вага однобічних пневмоній склала 90,90 %, що вірогідно вище групи пацієнтів із даним поліморфізмом (табл.4.8).

Таблиця 4.8

Частота виявлення поліморфізму гена JAK2^{V617F} (ПЛР) у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, в залежності від локалізації пневмонії

Локалізація пневмонії	Поліморфізм гена JAK2 ^{V617F}			
	Виявлено, n=138		Не виявлено, n=22	
	абс.	%	абс.	%
Лівобічна, n=7	4	2,89±1,85	3	13,63±1,06*
Правобічна, n=37	20	14,49±2,06	17	77,27±2,85*
Двобічна, n=116	114	82,61±1,81*	2	9,09±0,86

Примітка. * - $p < 0,01$ – порівняно із іншими локалізаціями.

Ризик розвитку двобічної пневмонії був вірогідно ($p=0,014$) вищим у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, із виявленим поліморфізмом гена $JAK2^{V617F}$ та становив 5,063 (95 % ДІ 2,742–10,054) на відміну від тих дітей, які не мали даного поліморфізму (OR–0,864; 95 % ДІ 0,632–1,693).

Частота виявлення полісегментарних пневмоній у дітей хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, із виявленим поліморфізмом гена $JAK2^{V617F}$ була на (64,75) % вищою, ніж у дітей без поліморфізму даного гена. У дітей без поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$ питома вага сегментарних пневмоній була на (57,16) % більшою за пацієнтів із поліморфізмом даного гена (табл.4.9).

Таблиця 4.9

Частота виявлення поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$ (ПЛР) у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, в залежності від поширеності процесу (за даними рентгенографії ОГК)

Поширеність процесу	Поліморфізм гена $JAK2^{V617F}$			
	Виявлено, n=138		Не виявлено, n=22	
	абс.	%	абс.	%
Сегментарна, n=59	43	31,16±1,80	16	72,73±2,85*
Полісегментарна, n=94	89	64,49±1,93*	5	22,73±3,04
Дольова, n=7	6	4,38±1,74*	1	4,55±1,04

Примітка. * $p<0,01$ – різниця вірогідна пацієнтів із іншими видами пневмоній.

Встановлено, що у дітей із виявленим поліморфізмом $JAK2^{V617F}$ ДН II ступеня зустрічалась на 88,72 % частіше, ніж ДН I ступінь. Пацієнти без поліморфізму гена, що вивчається, мали ДН I ступеня на % частіше, ніж ДН II ступеня (табл.4.10).

Таблиця 4.10

Частота виявлення поліморфізму гена JAK2^{V617F} (ПЛР) у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, в залежності від ступеню тяжкості дихальної недостатності

Ступінь тяжкості ДН	Поліморфізм гена JAK2 ^{V617F}			
	Виявлено, n=138		Не виявлено, n=22	
	абс.	%	абс.	%
ДН I ступеня, n=30	14	10,14±1,06*	16	72,73±3,86*
ДН II ступеня, n=130	124	89,86±3,10	6	27,27±1,94

Примітка. * $p < 0,01$ – різниця вірогідна пацієнтів із ДН II ступеня.

Діти, хворі на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію із наявністю поліморфізму гена JAK2^{V617F} мали на 42,95 %, 19,01 % та 14,89 % відповідно вищі рівні СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 у порівнянні із тими, хто не мав поліморфізму зазначеного гену (табл.4.11).

Таблиця 4.11

Рівні окремих маркерів активності запального процесу у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію із наявністю/відсутністю поліморфізму гена JAK2^{V617F}

Рівні прозапальних маркерів активності запального процесу	Поліморфізм гена JAK2 ^{V617F}	
	Виявлено, n=138	Не виявлено, n=22
СРП, мг/л	20,56±2,11*	11,73±1,97
Прокальцитонін, нг/мл	1,21±0,06*	0,98±0,04
Фібриноген, г/л	10,07±0,14*	8,57±0,16

Примітка. * $p < 0,05$ – різниця вірогідна пацієнтів без поліморфізму гена JAK2^{V617F}.

Значення ІЛ-1 та ІЛ-6 були вірогідно вищими у пацієнтів із наявним поліморфізмом гена $JAK2^{V617F}$ на 25,12 % та 29,22 % відповідно, ніж у пацієнтів без поліморфізму (табл.4.12).

Таблиця 4.12

Рівні прозапальних цитокінів у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію із наявністю/відсутністю поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$

Рівні прозапальних цитокінів	Поліморфізм гена $JAK2^{V617F}$	
	Виявлено, n=138	Не виявлено, n=22
ІЛ-1, пг/мл	41,20±0,84*	30,85±0,66
ІЛ-6, пг/мл	28,03±0,92*	19,84±0,73

Примітка. * $p < 0,05$ – різниця вірогідна пацієнтів без поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$.

У дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію із наявністю поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$ рівень Д-димеру був на 34,53 % вищим, порівняно із дітьми, які не мали зазначеного поліморфізму (табл.4.13).

Таблиця 4.13

Рівень Д-димеру у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію із наявністю/відсутністю поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$

Рівень	Поліморфізм гена $JAK2^{V617F}$	
	Виявлено, n=138	Не виявлено, n=22
Д-димер, мкг/мл	3,91±0,13*	2,56±0,15

Примітка. * $p < 0,05$ – різниця вірогідна пацієнтів без поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$.

Вміст лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції був на 35,04 % та 36,12 % більшим у дітей із наявним поліморфізмом гену $JAK2^{V617F}$, ніж у дітей без поліморфізму (табл.4.14).

Таблиця 4.14

Рівні лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію із наявністю/відсутністю поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$

Рівні лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції	Поліморфізм гена $JAK2^{V617F}$	
	Виявлено, n=138	Не виявлено, n=22
Ендотелін-1, пг/мл	15,01±0,79*	9,75±0,83
VEGF, пг/мл	63,59±2,75*	40,62±2,49

Примітка. * $p < 0,05$ – різниця вірогідна пацієнтів без поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$.

Товщина комплексу інтима-медіа у пацієнтів без поліморфізму гену $JAK2^{V617F}$ був на 41,67 % меншим, ніж у дітей із виявленим поліморфізмом (табл.4.15).

Таблиця 4.15

Показник ТКІМ у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію із наявністю/відсутністю поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$

Значення	Поліморфізм гена $JAK2^{V617F}$	
	Виявлено, n=138	Не виявлено, n=22
ТКІМ, мм	1,56±0,03*	0,91±0,03

Примітка. * $p < 0,05$ – різниця вірогідна пацієнтів без поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$.

Також визначена різниця у показниках тестів на потоково-залежну дилатацію у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, із наявністю та відсутністю поліморфізму гена JAK2^{V617F} в межах 1,25–2,69 % (табл.4.16).

Таблиця 4.16

Показники тесту на потоково-залежну дилатацію у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, із наявністю/відсутністю поліморфізму гена JAK2^{V617F}

Значення	Поліморфізм гена JAK2 ^{V617F}	
	Виявлено, n=138	Не виявлено, n=22
FMD, %	2,17±0,003*	2,23±0,005
Початковий діаметр артерії, мм	3,02±0,006	3,10±0,007
Діаметр артерії після тесту, мм	3,17±0,005*	3,21±0,008

Примітка. * $p < 0,05$ – різниця вірогідна пацієнтів без поліморфізму гена JAK2^{V617F}.

Резюме.

Кількість дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, які мали поліморфізм гену JAK2^{V617F} у проведеному дослідженні була в 6,27 разів вищою, ніж дітей без зазначеного поліморфізму.

У групі пацієнтів із визначеним поліморфізмом гену JAK2^{V617F} питома вага пацієнтів із тяжким перебігом пневмонії була в 1,82 рази вищою, ніж тих, які мали нетяжкий перебіг. Що стосується групи дітей без поліморфізму даного гену, там переважали в 6,33 рази діти із нетяжким перебігом.

В 4,11 рази частіше визначався ускладнений перебіг пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію із виявленим поліморфізмом гену JAK2^{V617F}.

Двобічна пневмонія визначалась в 5,23 рази частіше, ніж лівобічна чи правобічна пневмонії у дітей із наявним поліморфізмом гену, що вивчався. Також це стосується і полісегментарних пневмоній, що в групі пацієнтів із поліморфізмом гену $JAK2^{V617F}$, спостерігались в 2,84 рази частіше порівняно із пацієнтами без даного поліморфізму.

Тяжкість дихальної недостатності також вірогідно різнилась у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію залежно від наявності чи відсутності поліморфізму гену $JAK2^{V617F}$. Так, ДН II ступеня в 3,29 рази частіше спостерігалась у пацієнтів із наявним поліморфізмом відповідного гену.

Рівні прозапальних цитокінів також різнились у групах дітей із та без поліморфізму гену $JAK2^{V617F}$: в 1,75 рази, 1,23 рази та 1,18 рази для СРП, прокальцитоніну та фібриногену відповідно. Також варто зазначити, що ІЛ-1 та ІЛ-6 були в 1,34 рази та 1,41 рази вищими у дітей із наявним поліморфізмом гену $JAK2^{V617F}$, порівняно із тими, хто не мали даного поліморфізму.

Рівень Д-димеру був у 1,53 рази вищим у дітей із визначеним поліморфізмом гену $JAK2^{V617F}$ у порівнянні із дітьми, які не мали такого поліморфізму.

У дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, рівні лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції, а саме ендотеліну-1 та VEGF були в 1,54 рази та 1,57 рази вищими у дітей, які мали поліморфізм гену $JAK2^{V617F}$ у порівнянні із тими, хто на мали зазначеного поліморфізму.

ТКІМ, як одного із основних показників наявності ендотеліальної дисфункції також була вищою в 1,71 рази у дітей із поліморфізмом гену $JAK2^{V617F}$. Так само як і показники тестів на потоково-залежну дилатацію, що різнились в 1,35 рази, 1,03 рази та 1,24 рази у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, у яких була наявний та відсутній поліморфізм гену $JAK2^{V617F}$.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора: [6,10].

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ІНФОРМАЦІЙНА ЦІННІСТЬ ОКРЕМИХ МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ З SARS-CoV2-ПНЕВМОНІЄЮ

Пандемія, спричинена вірусом SARS-CoV-2, виявила низку складних патогенетичних механізмів, які визначають тяжкість та прогноз перебігу коронавірусної хвороби (SARS-CoV-2). Ключовим елементом, що корелює з розвитком респіраторного дистрес-синдрому, поліорганної недостатності та тромботичних ускладнень, є системна ендотеліальна дисфункція [48].

Ендотелій, що вистилає внутрішню поверхню судин, є не просто бар'єром, а активним ендокринним органом, який регулює судинний тонус, запалення та гемостаз. При SARS-CoV-2 вірус SARS-CoV-2 прямо чи опосередковано через гіперзапалення (так званий «цитокіновий шторм») викликає масивне пошкодження ендотеліоцитів [73]. Це призводить до порушення балансу між вазоконстрикторами та вазодилататорами, активації коагуляційного каскаду та інгібування фібринолізу, створюючи виражений протромботичний стан. Наявність або відсутність ендотеліальної дисфункції слугує потужним предиктором розвитку мікротромбозів у легенях, що посилює гіпоксію та ускладнює перебіг пневмонії.

Метою даного розділу є прогнозування перебігу SARS-CoV-2 асоційованої пневмонії шляхом оцінки функціонального стану ендотелію. Було проведено порівняльний аналіз клінічних, лабораторних та інструментальних показників у пацієнтів, у яких діагностовано ендотеліальну дисфункцію, з пацієнтами без таких порушень. Це дозволить ідентифікувати ранні маркери судинного ураження та розробити індивідуалізовані підходи до терапії, спрямованої на стабілізацію ендотелію, що є ключовим для покращення прогнозів при SARS-CoV-2.

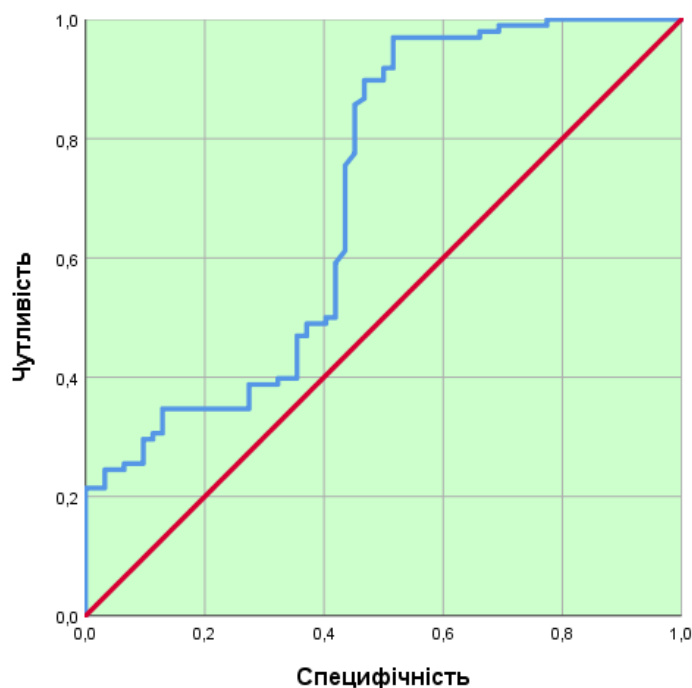
Встановлено, що пацієнти із рівнем ендотеліну-1 в межах III та IV квартилю мали ризик розвитку тяжкого перебігу в 7,22–9,62 рази вищий, ніж нетяжкого. Також необхідно відзначити, що діти із рівнем ендотеліну-1 в межах I та II квартилів мали ризик розвитку нетяжкого перебігу пневмонії в 2,39–6,07 рази, ніж тяжкого перебігу захворювання (табл.5.1).

Таблиця 5.1

Співвідношення ризиків розвитку різного ступеню тяжкості пневмонії залежно від рівня ендотеліну-1 в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Ступінь тяжкості перебігу пневмонії	Рівень ендотеліну-1, пг/мл							
	I квартиль (менше 5,52)		II квартиль (5,53–8,31)		III квартиль (8,32–15,80)		IV квартиль (більше 15,81)	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Нетяжкий	1,726	1,046–2,581	1,238	1,036–1,608	0,486	0,206–0,809	0,715	0,395–1,460
Тяжкий	0,284	0,029–0,491	0,517	0,307–1,004	1,982	1,157–3,064	5,160	2,072–9,004

Визначено чутливість та специфічність методи визначення ендотеліну-1 як маркера тяжкого перебігу пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію. Чутливість методу становила 69,30 %, специфічність – 67,50 %, а точність методу – 93,75 % (рис.5.1).



Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
0,704	0,045	0,001	0,616	0,704

Рис. 5.1. – ROC крива чутливість та специфічність визначення ендотеліну1 як маркера тяжкого перебігу пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію.

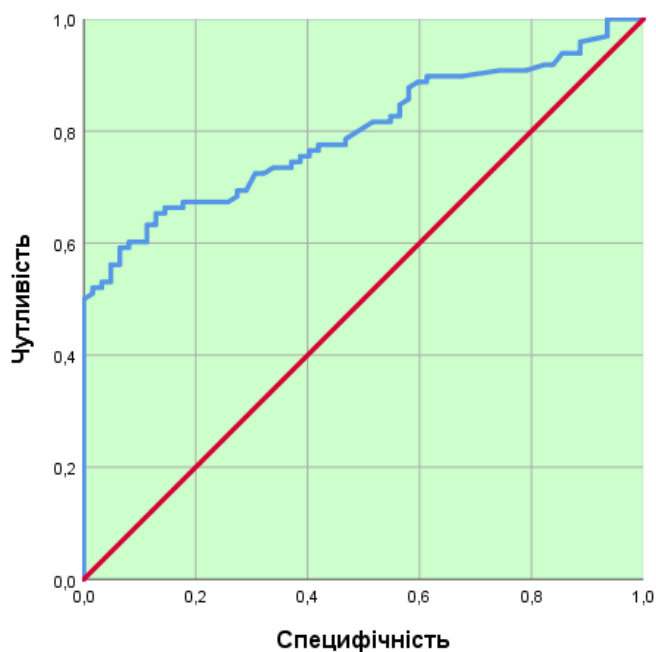
Ризик розвитку нетяжкого перебігу у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію був вірогідно вищим при рівні VEGF в сироватці крові в межах I квартилю, ніж ризик розвитку тяжкого перебігу. Також необхідно відмітити, що при значеннях VEGF в межах IV квартилю ризик розвитку тяжкого перебігу був вірогідно вищим в 6,13 рази (табл.5.2).

Таблиця 5.2

**Співвідношення ризиків розвитку різного ступеню тяжкості пневмонії
залежно від рівня VEGF в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2
асоційовану пневмонію**

Ступінь тяжкості перебігу пневмонії	Рівень VEGF, пг/мл							
	I кuartиль (менше 32,74)		II кuartиль (32,75–52,43)		III кuartиль (52,44–72,51)		IV кuartиль (більше 72,52)	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Нетяжкий	2,884	1,053– 4,002	1,415	0,587– 2,051	2,559	0,493– 4,728	0,406	0,208– 0,881
Тяжкий	0,173	0,057– 1,004	0,739	0,402– 1,103	0,628	0,307– 1,109	2,490	1,452– 5,291

Чутливість визначення VEGF в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію як маркера тяжкого перебігу пневмонії склала 78,40 %, специфічність – 68,83 %, а точність – 94,37 % (рис.5.2).



Продовження рисунку 5.2

Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
0,796	0,034	0,001	0,729	0,863

Рис. 5.2. – ROC крива чутливість та специфічність визначення VEGF як маркера тяжкого перебігу пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію.

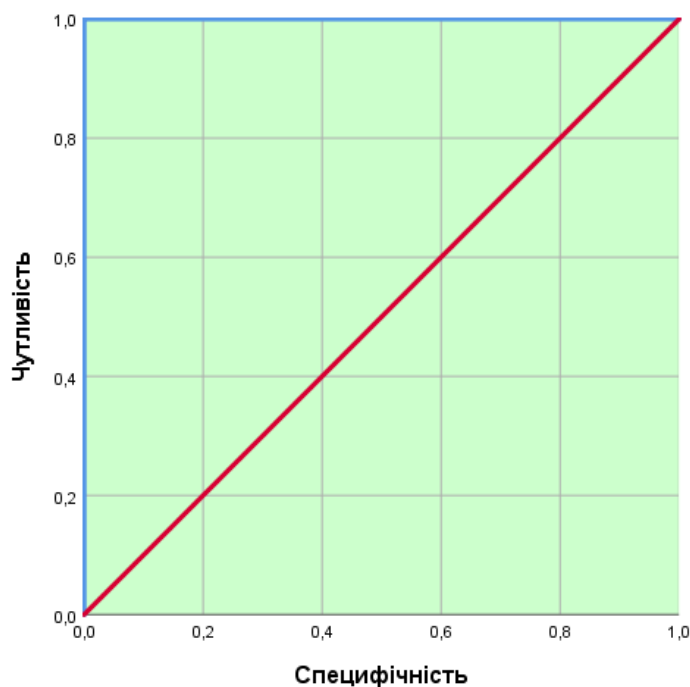
Ризик розвитку тяжкого перебігу у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, вірогідно відзначався при значеннях ТКІМ на рівні IV квартилю, а ризик розвитку нетяжкого перебігу – у пацієнтів із значеннями ТКІМ в межах I та II квартилів (табл.5.3).

Таблиця 5.3

Співвідношення ризиків розвитку різного ступеню тяжкості пневмонії залежно від показника ТКІМ у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Ступінь тяжкості перебігу пневмонії	Показник ТКІМ							
	I квартиль (менше 0,92 мм)		II квартиль (0,93–1,10 мм)		III квартиль (1,11–1,45 мм)		IV квартиль (більше 1,46 мм)	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Нетяжкий	3,004	1,541–5,426	1,672	1,258–2,004	1,248	0,937–1,713	1,753	0,284–2,526
Тяжкий	1,339	0,739–2,994	0,671	0,403–1,205	0,953	0,286–1,203	6,293	2,197–15,849

Що стосується чутливості та специфічності визначення ТКІМ у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, як маркера тяжкості пневмонії, то даний метод має чутливість 91,08 % та специфічність 88,94 % (рис.5.3).



Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
1,000	0,000	0,000	1,000	1,000

Рис. 5.3. – ROC крива чутливість та специфічність визначення показника ТКІМ як маркера тяжкого перебігу пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію.

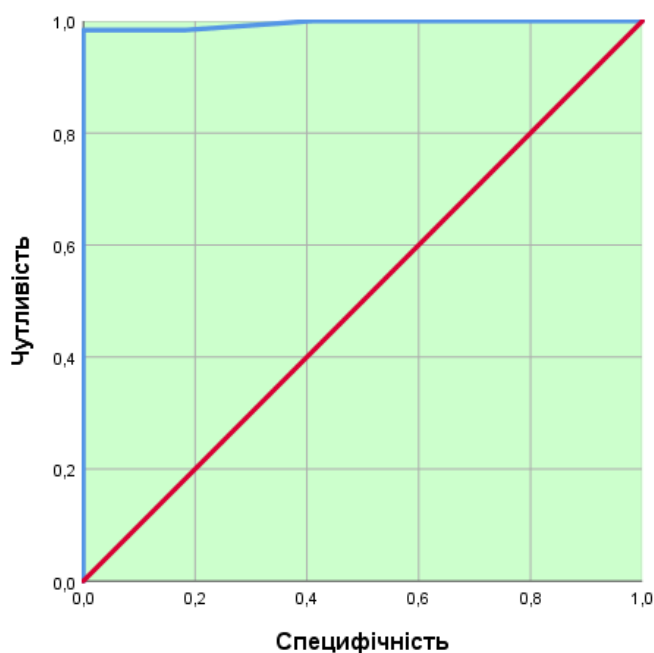
Встановлено, що ризик розвитку тяжкого перебігу спостерігався у пацієнтів із рівнем FMD в межах III та IV кuartилів. Відповідно ризик розвитку нетяжкого перебігу встановлено у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, із значенням FMD в межах I та II кuartилів (табл.5.4).

Таблиця 5.4

**Співвідношення ризиків розвитку різного ступеню тяжкості пневмонії
залежно від рівню FMD у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану
пневмонію**

Ступінь тяжкості перебігу пневмонії	Рівень FMD, %							
	I кuartиль (менше 2,17)		II кuartиль (2,18)		III кuartиль (2,19–2,21)		IV кuartиль (більше 2,22)	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Нетяжкий	2,237	1,294– 4,115	2,147	1,016– 3,848	0,840	0,671– 1,303	1,294	0,810– 1,873
Тяжкий	0,951	0,398– 1,638	1,185	0,806– 1,346	2,393	1,173– 4,859	4,348	2,208– 8,362

Чутливість та специфічність визначення рівню FMD у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, як маркера тяжкості пневмонії не була досить значущою та становила 11,01 % та 45,00 %, а точність методу – 88,75 % (рис.5.4).



Продовження рисунку 5.4

Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
0,995	0,005	0,0001	0,986	1,000

Рис. 5.4. – ROC крива чутливість та специфічність визначення рівню FMD як маркера тяжкого перебігу пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію.

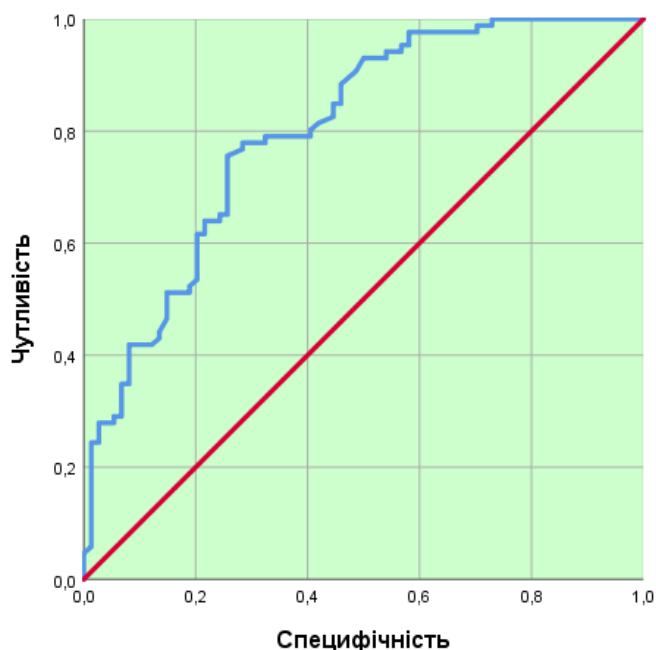
Ризик розвитку неускладненого перебігу пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, відзначався у пацієнтів із значеннями ендотеліну-1 на рівні I квартилю. У дітей із рівнем ендотеліну-1 в межах III квартилю ризик розвитку ускладненого перебігу був вищим в 8,23 рази вищим, ніж неускладненого. Також ризик розвитку ускладненого перебігу пневмонії був вірогідним у пацієнтів із значеннями ендотеліну-1 в межах IV квартилю (табл.5.5).

Таблиця 5.5

Співвідношення ризиків розвитку ускладнень пневмонії залежно від рівня ендотеліну-1 в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Перебіг пневмонії, в залежності від наявності ускладнень	Рівень ендотеліну-1, пг/мл							
	I квартиль (менше 5,52)		II квартиль (5,53–8,31)		III квартиль (8,32–15,80)		IV квартиль (більше 15,81)	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Неускладнений перебіг пневмонії	2,965	1,416–4,947	0,628	0,406–1,234	0,396	0,062–0,609	1,127	0,682–1,782
Ускладнений перебіг пневмонії	0,648	0,304–1,004	1,062	0,547–1,458	3,260	1,527–4,370	4,171	2,389–6,281

Встановлена чутливість, специфічність та точність визначення ендотеліну1 як маркера ускладненого перебігу пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, що становили 50,03 %, 93,33 % та 95,63 % відповідно (рис.5.5).



Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
0,801	0,035	0,001	0,733	0,869

Рис. 5.5. – ROC крива чутливість та специфічність визначення ендотеліну1 як маркера ускладненого перебігу пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію.

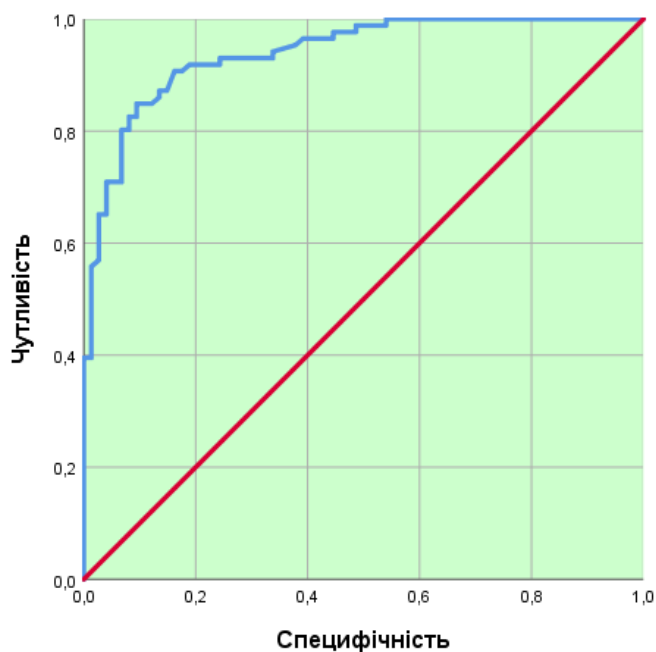
У пацієнтів із значеннями VEGF на рівні I квартилю відзначався ризик розвитку неускладненого перебігу. Відповідно у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, із значеннями VEGF в межах III та IV квартилю відзначався ризик розвитку ускладненого перебігу (табл.5.6).

Таблиця 5.6

Співвідношення ризиків розвитку ускладнень пневмонії залежно від рівня VEGF в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Перебіг пневмонії, в залежності від наявності ускладнень	Рівень VEGF, пг/мл							
	I кuartиль (менше 32,74)		II кuartиль (32,75–52,43)		III кuartиль (52,44– 72,51)		IV кuartиль (більше 72,52)	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Неускладнений перебіг пневмонії	2,824	1,83 – 4,036	1,749	0,931– 2,001	1,802	0,902– 2,964	1,831	0,830– 2,710
Ускладнений перебіг пневмонії	1,951	0,842– 2,743	0,174	0,068– 1,003	2,511	1,382– 3,075	5,682	2,741– 10,630

Чутливість – 80,45 %, специфічність – 98,02 %, а точність – 98,13 % визначення VEGF як маркера ускладненого перебігу пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію (рис.5.6).



Продовження рисунку 5.6

Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
0,940	0,017	0,001	0,733	0,869

Рис. 5.6. – ROC крива чутливість та специфічність визначення VEGF як маркера ускладненого перебігу пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію.

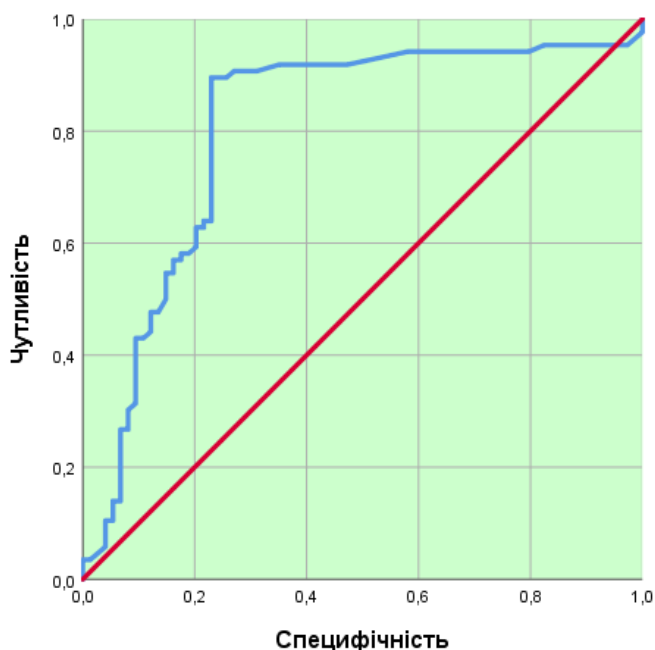
У пацієнтів із значенням ТКІМ в межах I квартилю є ризик розвитку неускладненого перебігу захворювання, а у дітей, які мали значення ТКІМ на рівні IV квартилю існує вірогідний ризик розвитку ускладненого перебігу захворювання (табл.5.7).

Таблиця 5.7

Співвідношення ризиків розвитку ускладнень пневмонії залежно від показника ТКІМ в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Перебіг пневмонії, в залежності від наявності ускладнень	Показник ТКІМ							
	I квартиль (менше 0,92 мм)		II квартиль (0,93–1,10 мм)		III квартиль (1,11–1,45 мм)		IV квартиль (більше 1,46 мм)	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Неускладнений перебіг пневмонії	3,602	1,483–5,281	1,360	0,296–1,728	1,074	0,528–1,296	1,691	0,908–2,070
Ускладнений перебіг пневмонії	1,569	0,183–2,053	0,853	0,340–1,179	1,171	0,634–1,531	3,925	1,994–5,064

Визначення показника ТКІМ як маркера ускладненого перебігу пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію показало чутливість методу у межах 71,05 %, специфічність – 79,52 %, а точність методу – 90,51 % (рис.5.7).



Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
0,805	0,038	0,001	0,731	0,879

Рис. 5.7. – ROC крива чутливість та специфічність визначення показника ТКІМ як маркера ускладненого перебігу пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію.

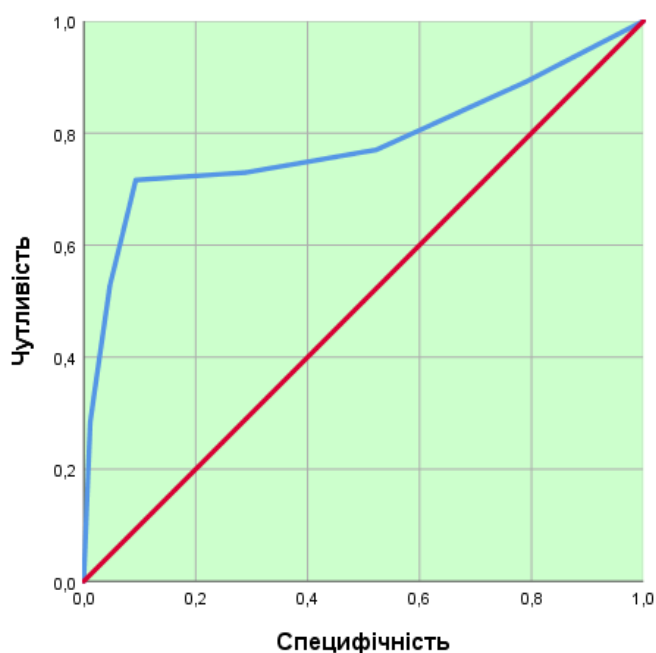
Рівень FMD в межах I квартилю у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, є ризиком розвитку неускладненого перебігу захворювання, а його рівні в межах IV квартилю – ускладненого перебігу хвороби (табл.5.8).

Таблиця 5.8

Співвідношення ризиків розвитку ускладнень пневмонії залежно від рівню FMD в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Перебіг пневмонії, в залежності від наявності ускладнень	Рівень FMD, %							
	I кuartиль (менше 2,17)		II кuartиль (2,18)		III кuartиль (2,19–2,21)		IV кuartиль (більше 2,22)	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Неускладнений перебіг пневмонії	2,824	1,712– 5,015	1,185	0,639– 1,418	0,742	0,121– 1,306	1,390	0,884– 1,940
Ускладнений перебіг пневмонії	1,620	0,815– 2,079	1,087	0,727– 1,620	0,731	0,103– 1,308	1,905	1,307– 3,303

Чутливість та специфічність визначення рівню FMD як маркера ускладненого перебігу пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію становили 56,19 % та 82,40 % відповідно, а точність методу склала 91,34 % (рис.5.8).



Продовження рисунку 5.8

Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
0,782	0,040	0,001	0,704	0,861

Рис. 5.8. – ROC крива чутливість та специфічність визначення рівню FMD як маркера ускладненого перебігу пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію.

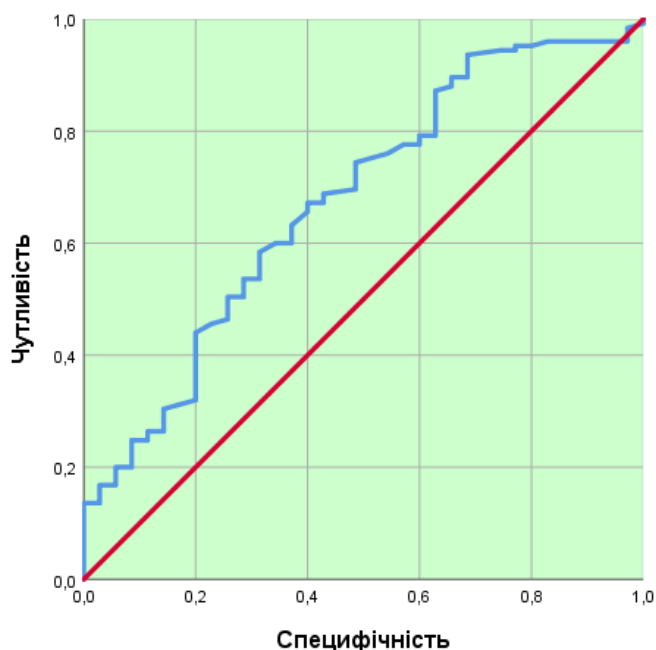
У дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, із значенням ендотеліну-1 в межах I квартилю, відзначається ризик розвитку односторонньої пневмонії в 17,49 разів вищий, ніж двобічної пневмонії. Відповідно у пацієнтів із значеннями ендотеліну-1 в межах IV квартилю ризик розвитку двобічної пневмонії був в 8,41 рази вищим, ніж односторонньої (табл.5.9).

Таблиця 5.9

Співвідношення ризиків розвитку двобічної пневмонії залежно від рівня ендотеліну-1 в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Локалізація пневмонії	Рівень ендотеліну-1, пг/мл							
	I квартиль (менше 5,52)		II квартиль (5,53–8,31)		III квартиль (8,32–15,80)		IV квартиль (більше 15,81)	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Право- /лівобічна	3,237	1,539– 6,155	1,442	0,724– 2,032	1,262	0,633– 1,719	0,279	0,097– 0,451
Двобічна	0,185	0,076– 0,360	1,620	0,906– 1,805	1,803	1,258– 2,143	2,345	1,717– 4,297

Визначення ендотеліну-1 як маркера розвитку двобічної пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію мав чутливість у 48,03 %, специфічність 67,52 %, і точність даного методу становила 88,32 % (рис.5.9).



Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
0,675	0,051	0,002	0,574	0,776

Рис. 5.9. – ROC крива чутливість та специфічність визначення ендотеліну-1 як маркера розвитку двобічної пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію.

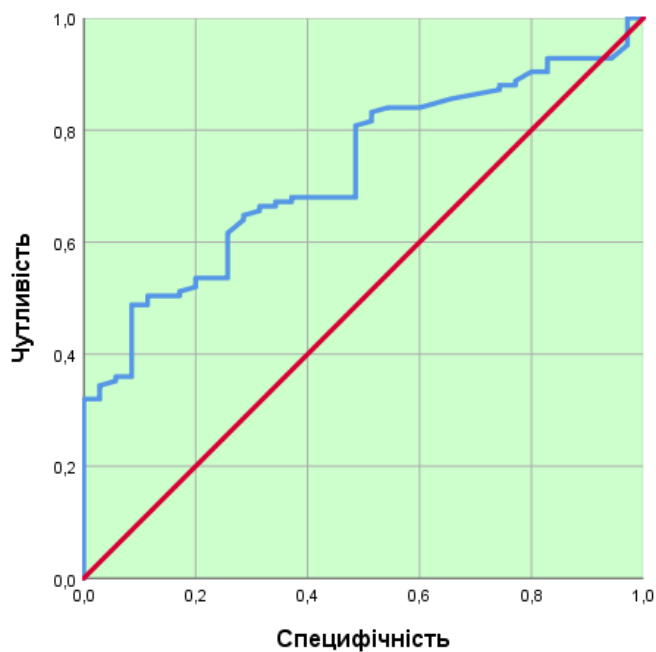
Відзначено ризик розвитку двобічної пневмонії у дітей, із значеннями VEGF в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, на рівні IV квартилю. У пацієнтів із значенням VEGF на рівні I квартилю ризик розвитку односторонньої пневмонії був у 4 рази більшим, ніж двобічного процесу (табл.5.10).

Таблиця 5.10

Співвідношення ризиків розвитку двобічної пневмонії залежно від рівня VEGF в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Локалізація пневмонії	Рівень VEGF, пг/мл							
	I кuartиль (менше 32,74)		II кuartиль (32,75–52,43)		III кuartиль (52,44–72,51)		IV кuartиль (більше 72,52)	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Право-/лівобічна	2,180	1,996–4,973	1,353	0,542–1,629	1,530	0,839–1,947	1,441	0,822–1,904
Двобічна	0,545	0,188–0,964	1,089	0,451–1,808	1,273	0,828–1,499	6,186	2,747–11,832

Чутливість, специфічність та точність визначення VEGF як маркера розвитку двобічної пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію становили 53,85 %, 70,81 % та 90,36 % відповідно (рис.5.10).



Продовження рисунку 5.10

Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
0,726	0,042	0,0001	0,643	0,808

Рис. 5.10. – ROC крива чутливість та специфічність визначення VEGF як маркера розвитку двобічної пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію.

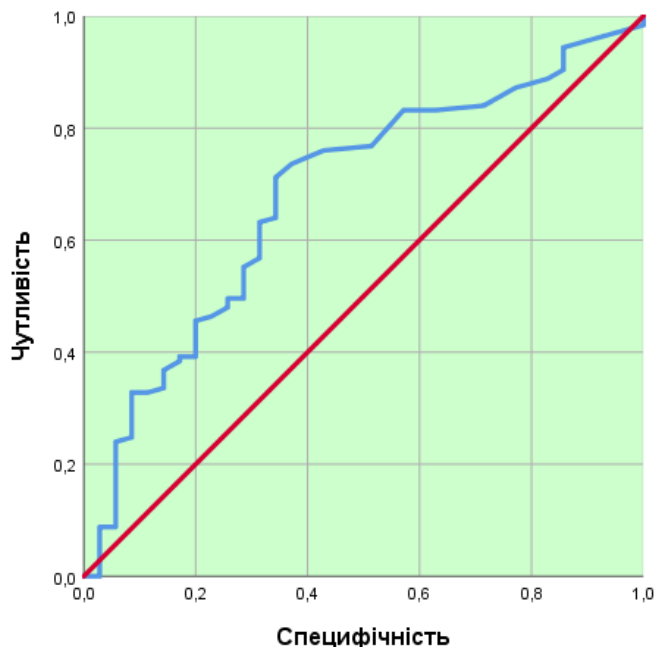
Визначено, що у пацієнтів із значенням ТКІМ в межах I квартилю існує ризик розвитку право- або ж лівобічної пневмонії, а у пацієнтів із значенням ТКІМ на рівня IV квартилю – двобічного процесу (табл.5.11).

Таблиця 5.11

Співвідношення ризиків розвитку двобічної пневмонії залежно від показника ТКІМ в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Локалізація пневмонії	Показник ТКІМ, мм							
	I квартиль (менше 0,92 мм)		II квартиль (0,93–1,10 мм)		III квартиль (1,11–1,45 мм)		IV квартиль (більше 1,46 мм)	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Право- /лівобічна	2,254	1,615– 4,286	0,719	0,591– 1,164	1,386	0,726– 1,832	1,246	0,690– 1,833
Двобічна	1,275	0,941– 1,504	1,058	0,360– 1,930	1,162	0,617– 1,357	3,584	2,292– 5,397

Визначення показника ТКІМ як маркера розвитку двобічної пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію мало 53,01 % чутливості, 66,62 % специфічність та точність у 89,53 % (рис.5.11).



Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
0,682	0,051	0,001	0,583	0,781

Рис. 5.11. – ROC крива чутливість та специфічність визначення показника ТКІМ як маркера розвитку двобічної пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію.

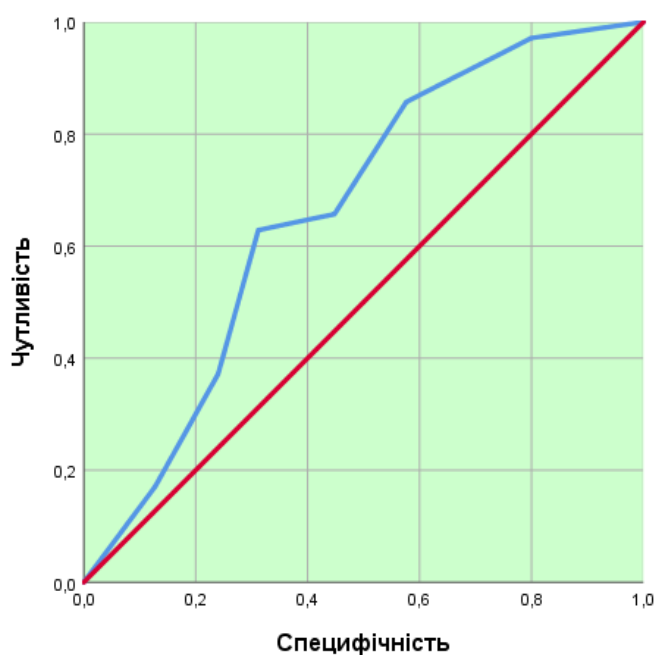
У дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, із рівнем FMD в межах I квартилю існує ризик розвитку односторонньої пневмонії. Також у дітей, які мали рівні FMD в межах IV квартилю ризик розвитку двобічної пневмонії був у 7,34 рази більшим, ніж односторонньої (табл.5.12).

Таблиця 5.12

Співвідношення ризиків розвитку двобічної пневмонії залежно від рівню FMD у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Локалізація пневмонії	Рівень FMD, %							
	I кuartиль (менше 2,17)		II кuartиль (2,18)		III кuartиль (2,19–2,21)		IV кuartиль (більше 2,22)	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Право- /лівобічна	3,858	2,414– 4,934	1,589	0,905– 2,104	1,014	0,506– 1,749	0,480	0,103– 0,940
Двобічна	2,292	0,950– 5,030	1,105	0,738– 1,602	1,384	0,860– 1,930	3,525	2,945– 4,205

Чутливість та специфічність визначення FMD як маркера розвитку двобічної пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію становили 35,91 % та 68,26 % відповідно, а точність методу склала 93,25 % (рис.5.12).



Продовження рисунку 5.12

Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
0,664	0,047	0,003	0,571	0,756

Рис. 5.12. – ROC крива чутливість та специфічність визначення FMD як маркера розвитку двобічної пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію.

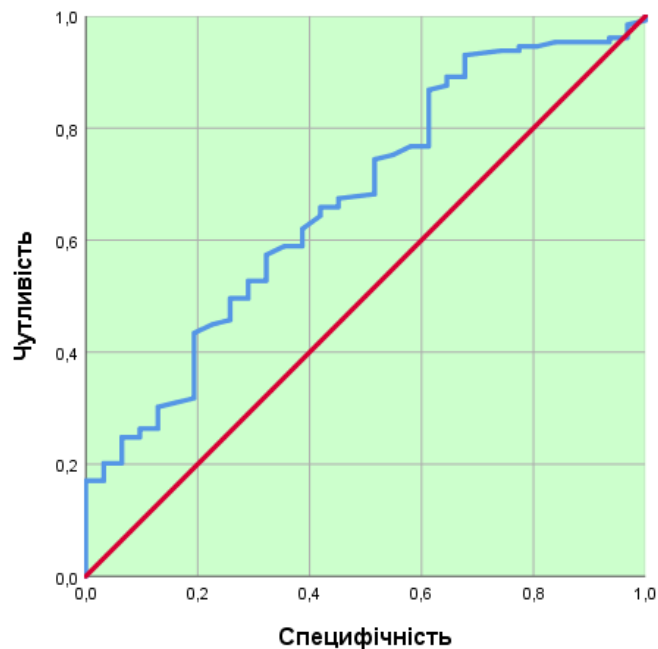
Встановлено, що у пацієнтів із рівнем ендотеліну-1 в межах I квартилю існує ризик розвитку сегментарної або ж полісегментарної пневмонії, що в 13,40 рази більший, ніж дольової пневмонії. Також визначено, що у пацієнтів із значеннями ендотеліну-1 в межах IV квартилю ризик розвитку дольової пневмонії був в 5,75 рази більшим, ніж полі-/сегментарної пневмонії (табл.5.13).

Таблиця 5.13

Співвідношення ризиків розвитку дольової пневмонії залежно від рівня ендотеліну-1 в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Поширеність процесу	Рівень ендотеліну-1, пг/мл							
	I квартиль (менше 5,52)		II квартиль (5,53–8,31)		III квартиль (8,32–15,80)		IV квартиль (більше 15,81)	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Полі-/сегментарна	3,525	1,923–6,459	0,830	0,701–1,207	0,721	0,601–1,005	0,632	0,452–0,820
Дольова	0,263	0,152–0,402	1,041	0,374–2,021	1,032	0,738–1,390	3,636	1,849–6,294

Встановлено чутливість, специфічність та точність визначення ендотеліну-1 як маркера розвитку дольової пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, що становили відповідно 55,79 %, 67,01 % та 88,35 % (рис.5.13).



Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
0,671	0,053	0,003	0,567	0,775

Рис. 5.13. – ROC крива чутливість та специфічність визначення ендотеліну-1 як маркера розвитку дольової пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію.

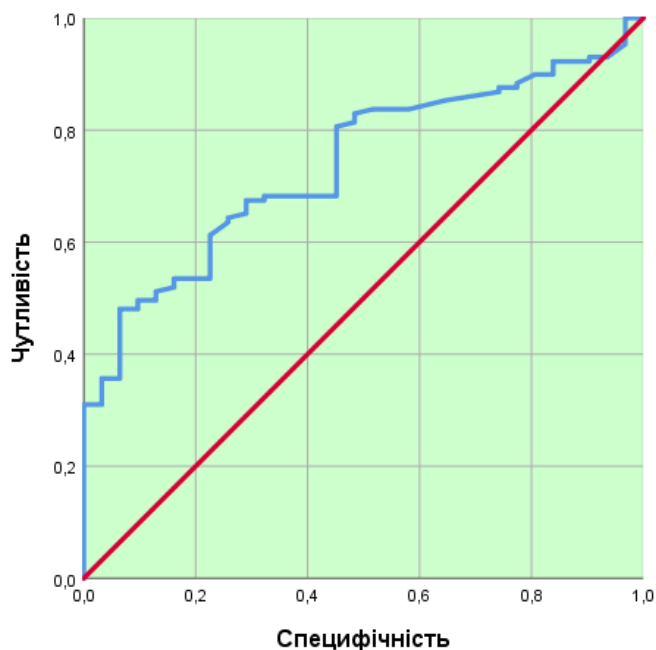
У дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію із рівнем VEGF в сироватці крові в межах III та IV квартилів існує вірогідний ризик розвитку дольової пневмонії, а у пацієнтів із рівнем VEGF в межах I квартилю – сегментарної пневмонії (табл.5.14).

Таблиця 5.14

Співвідношення ризиків розвитку дольової пневмонії залежно від рівня VEGF в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Поширеність процесу	Рівень VEGF, пг/мл							
	I кuartиль (менше 32,74)		II кuartиль (32,75–52,43)		III кuartиль (52,44–72,51)		IV кuartиль (більше 72,52)	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Полі- /сегментарна	2,921	2,007– 3,840	1,753	0,753– 2,004	1,303	0,850– 1,840	1,642	0,527– 2,070
Дольова	1,753	0,528– 2,520	1,197	0,319– 1,604	2,858	1,940– 4,181	3,476	2,492– 5,029

Визначення VEGF як маркера розвитку дольової пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію мало чутливість 55,02 %, специфічність – 74,06 % та точність – 89,03 % (рис.5.14).



Продовження рисунку 5.14

Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
0,738	0,042	0,0001	0,655	0,821

Рис. 5.14. – ROC крива чутливість та специфічність визначення VEGF як маркера розвитку дольової пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію.

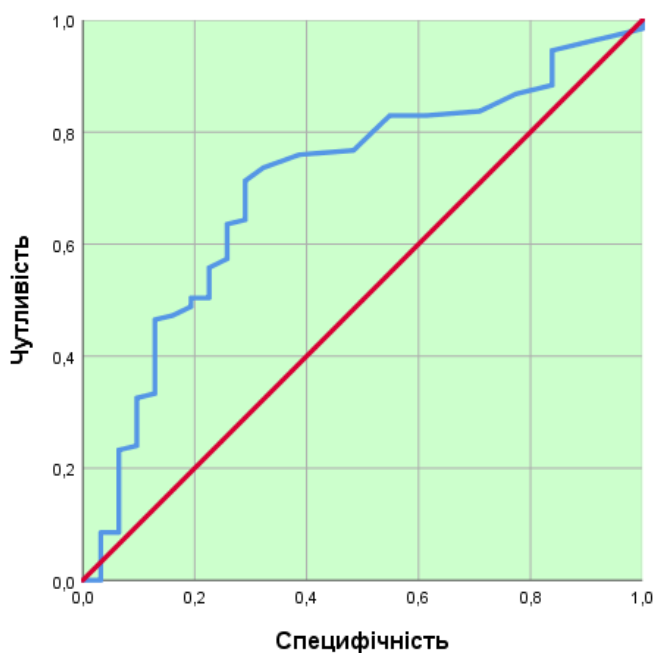
У дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, із значенням ТКІМ в межах I та II квартилів існує ризик розвитку сегментарної та/або полісегментарної пневмонії, а у дітей із значенням ТКІМ на рівні IV квартилю – ризик розвитку дольової пневмонії (табл.5.15).

Таблиця 5.15

Співвідношення ризиків розвитку дольової пневмонії залежно від показника ТКІМ в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Поширеність процесу	Показник ТКІМ, мм							
	I квартиль (менше 0,92 мм)		II квартиль (0,93–1,10 мм)		III квартиль (1,11–1,45 мм)		IV квартиль (більше 1,46 мм)	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Полі-/сегментарна	3,414	1,905–5,191	2,636	1,939–3,849	1,208	0,642–1,739	1,427	0,863–1,753
Дольова	1,088	0,642–1,205	2,531	0,961–3,891	1,642	0,975–2,049	3,706	1,930–6,182

Встановлено, що чутливість та специфічність визначення показника ТКІМ як маркера розвитку дольової пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію становили 66,08 % та 70,99 % відповідно, а точність методу склала 90,66 % (рис.5.15).



Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
0,705	0,052	0,001	0,604	0,806

Рис. 5.15. – ROC крива чутливість та специфічність визначення показника ТКІМ як маркера розвитку дольової пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію.

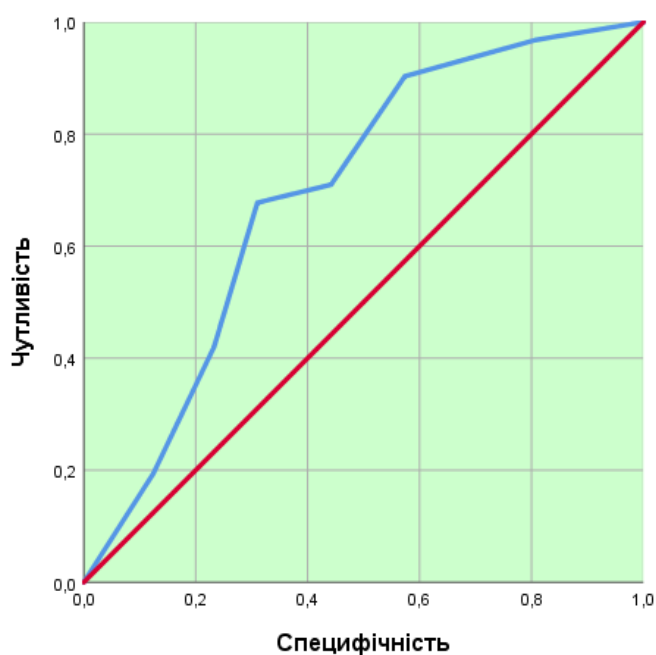
У пацієнтів із рівнем FMD в межах IV квартилю визначено наявність вірогідного ризику розвитку дольової пневмонії. Що стосується пацієнтів із значеннями FMD в межах I та II квартилю існує ризик розвитку полісегментарної пневмонії (табл.5.16).

Таблиця 5.16

Співвідношення ризиків розвитку дольової пневмонії залежно від рівня FMD в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Поширеність процесу	Рівень FMD, %							
	I кuartиль (менше 2,17)		II кuartиль (2,18)		III кuartиль (2,19–2,21)		IV кuartиль (більше 2,22)	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Полі- /сегментарна	2,968	1,940– 3,707	2,747	1,003– 3,109	0,535	0,319– 1,005	0,961	0,420– 1,184
Дольова	1,960	1,073– 2,416	1,864	0,531– 2,991	1,086	0,172– 1,406	3,857	2,003– 4,801

Чутливість, специфічність та точність визначення рівню FMD як маркера розвитку дольової пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію становили 48,52 %, 66,82 % та 91,75 % відповідно (рис.5.16).



Продовження рисунку 5.16

Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
0,694	0,047	0,001	0,601	0,786

Рис. 5.16. – ROC крива чутливість та специфічність визначення рівню FMD як маркера розвитку дольової пневмонії у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію.

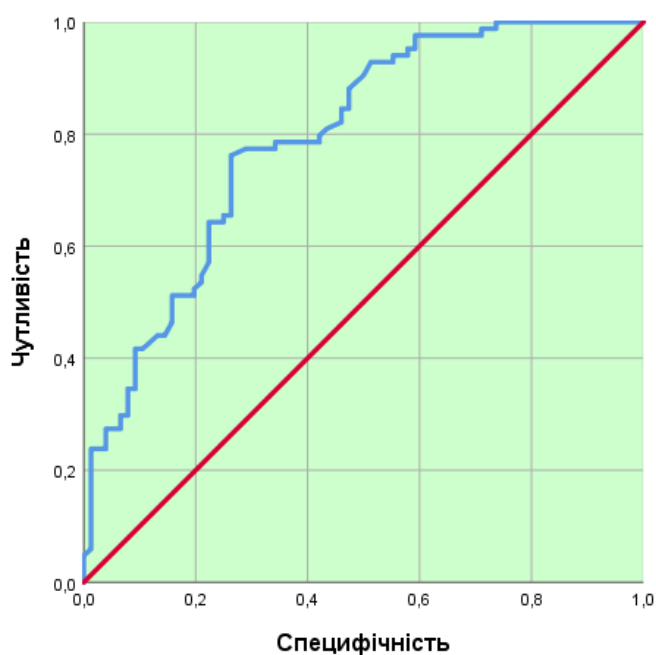
У дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, із значенням ендотеліну-1 в межах III та IV квартилю існує ризик розвитку дихальної недостатності II ступеня тяжкості. На відміну від них, у пацієнтів із значеннями ендотеліну-1 на рівні I квартилю існує ризик розвитку I ступеня дихальної недостатності (табл.5.17).

Таблиця 5.17

Співвідношення ризиків розвитку тяжкої дихальної недостатності залежно від рівня ендотеліну-1 в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Ступінь тяжкості ДН	Рівень ендотеліну-1, пг/мл							
	I квартиль (менше 5,52)		II квартиль (5,53–8,31)		III квартиль (8,32–15,80)		IV квартиль (більше 15,81)	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
ДН I ступеня,	2,969	1,883–4,003	2,640	0,974–3,920	0,531	0,208–1,951	1,019	0,197–2,414
ДН II ступеня	2,758	0,953–3,819	1,408	0,420–2,039	3,303	2,047–4,192	3,695	1,380–6,028

Встановлено, що чутливість та специфічність визначення ендотеліну-1 як маркера розвитку тяжкої дихальної недостатності у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, становили 68,04 % та 78,45 % відповідно, а точність методу склала 96,77 % (рис.5.17).



Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
0,792	0,035	0,001	0,722	0,861

Рис. 5.17. – ROC крива чутливість та специфічність визначення ендотеліну-1 як маркера розвитку тяжкої дихальної недостатності у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію.

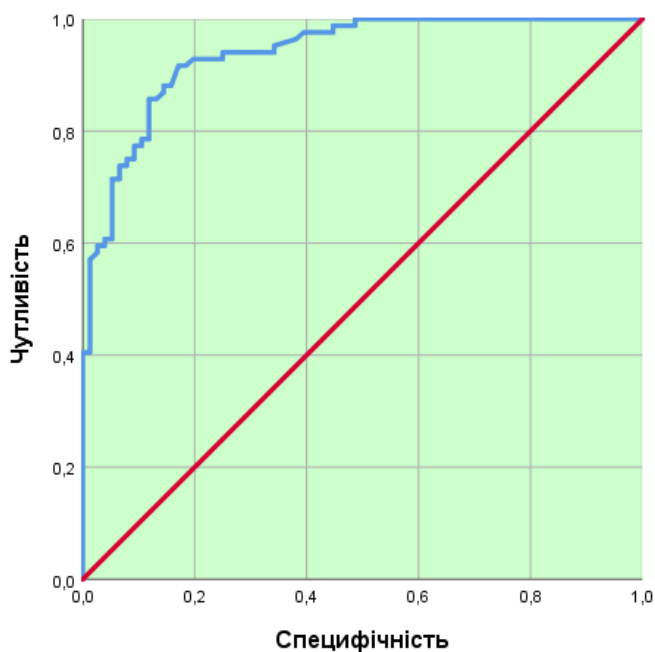
Визначено, що у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію із рівнем VEGF в сироватці крові в межах III та IV квартилю наявний ризик розвитку дихальної недостатності II ступеня тяжкості (табл.5.18).

Таблиця 5.18

Співвідношення ризиків розвитку тяжкої дихальної недостатності залежно від рівня VEGF в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Ступінь тяжкості ДН	Рівень VEGF, пг/мл							
	I кuartиль (менше 32,74)		II кuartиль (32,75–52,43)		III кuartиль (52,44–72,51)		IV кuartиль (більше 72,52)	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
ДН I ступеня	3,181	1,909–5,002	1,748	0,859–2,861	1,299	0,744–1,628	1,295	0,636–1,972
ДН II ступеня	1,638	0,297–2,740	0,631	0,294–1,864	2,701	1,308–3,501	6,408	2,556–10,398

Визначення VEGF як маркера розвитку тяжкої дихальної недостатності у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію мало чутливість, специфічність та точність на рівні 88,94 %, 92,75 % та 97,42 % відповідно (рис.5.18).



Продовження рисунку 5.18

Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
0,938	0,017	0,001	0,904	0,972

Рис. 5.18. – ROC крива чутливість та специфічність визначення VEGF як маркера розвитку тяжкої дихальної недостатності у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію.

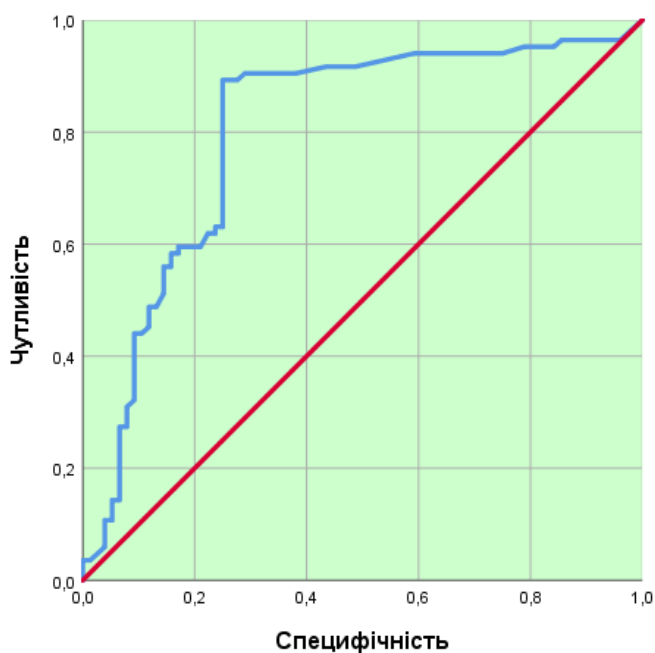
У пацієнтів із значеннями ТКІМ в межах I та II квартилів наявний ризик розвитку дихальної недостатності I ступеня, а у дітей із значеннями ТКІМ в межах IV квартилю – дихальної недостатності II ступеня тяжкості (табл.5.19).

Таблиця 5.19

Співвідношення ризиків розвитку тяжкої дихальної недостатності залежно від показника ТКІМ в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Ступінь тяжкості ДН	Показник ТКІМ							
	I квартиль (менше 0,92 мм)		II квартиль (0,93–1,10 мм)		III квартиль (1,11–1,45 мм)		IV квартиль (більше 1,46 мм)	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
ДН I ступеня	4,560	2,058–6,287	0,208	0,086–0,316	0,631	0,172–1,173	0,522	0,172–1,085
ДН II ступеня	1,083	0,319–1,286	1,186	0,753–1,519	0,842	0,186–1,181	6,722	2,435–14,543

Чутливість та специфічність визначення показника ТКІМ як маркера розвитку тяжкої дихальної недостатності у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію склали 76,82 % та 81,06 % відповідно, а точність методу склала 90,53 % (рис.5.19).



Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
0,802	0,037	0,001	0,729	0,875

Рис. 5.19. – ROC крива чутливість та специфічність визначення показника ТКІМ як маркера розвитку тяжкої дихальної недостатності у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію.

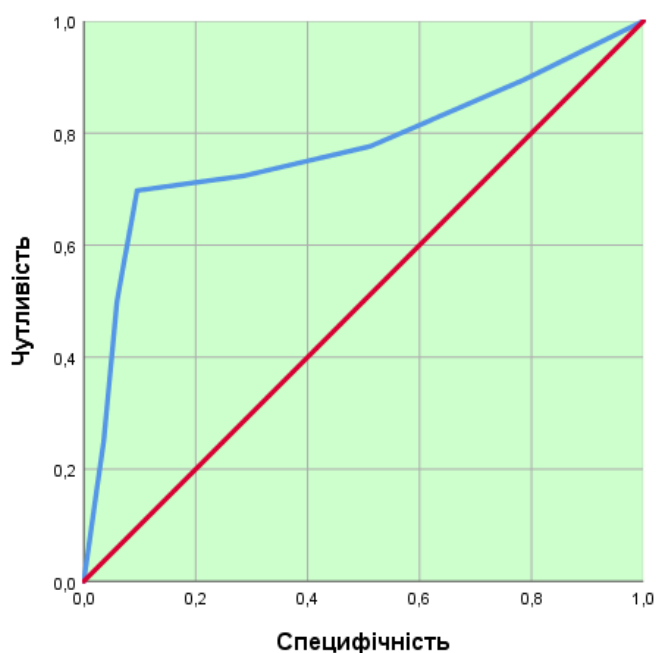
У пацієнтів із рівнем FMD в межах I квартилю ризик розвитку ДН I ступеня був у 8,77 рази більший, ніж ДН II ступеня. Також відзначено, що при рівні FMD в межах IV квартилю ризик розвитку ДН II ступеня був у 9,79 рази вищим, ніж ДН I ступеня (табл.5.20).

Таблиця 5.20

Співвідношення ризиків розвитку тяжкої дихальної недостатності залежно від рівня FMD в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію

Ступінь тяжкості ДН	Рівень FMD, %							
	I кuartиль (менше 2,17)		II кuartиль (2,18)		III кuartиль (2,19–2,21)		IV кuartиль (більше 2,22)	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
ДН I ступеня,	5,348	2,346–10,544	1,319	0,854–1,965	1,097	0,411–1,975	0,579	0,101–0,944
ДН II ступеня	0,610	0,295–0,921	0,377	0,241–1,692	0,495	0,220–1,771	5,671	1,234–11,457

Встановлено, що чутливість та специфічність визначення рівню FMD як маркера розвитку тяжкої дихальної недостатності у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, склали 88,09 % та 85,69 % відповідно, а точність методу склали 90,22 % (рис.5.20).



Продовження рисунку 5.20

Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
0,772	0,040	0,001	0,693	0,850

Рис. 5.20. – ROC крива чутливість та специфічність визначення рівню FMD як маркера розвитку тяжкої дихальної недостатності у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію.

Резюме

Проведеним дослідженням встановлено, що у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, при значеннях лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції в межах IV квартилю існує ризик розвитку тяжкого перебігу: OR 5,160 [95 % ДІ 2,072–9,004] для ендотеліну-1 та OR 2,490 [95 % ДІ 1,452–5,291] для VEGF. Також визначено, що у пацієнтів, які мають значення ендотеліну-1 в межах I та II квартилів існує вірогідний ризик нетяжкого перебігу пневмонії (OR 1,726 [95 % ДІ 1,046–2,581] та OR 1,238 [95 % ДІ 1,036–1,608] відповідно). Те саме стосується і показників VEGF в межах I квартилю – OR 2,884 [95 % ДІ 1,053–4,002].

У пацієнтів із показником ТКІМ в межах IV квартилю доведено ризик розвитку тяжкого перебігу захворювання OR 6,293 [95 % ДІ 2,197–15,849]. Також при рівні FMD в межах III та IV квартилів ризик розвитку тяжкого перебігу становив OR 2,393 [95 % ДІ 1,173–4,859] та OR 4,348 [95 % ДІ 2,208–8,362] відповідно. Діти із значеннями ТКІМ та FMD в межах I та II квартилів мали ризик розвитку нетяжкого перебігу пневмонії: OR 3,004 [95 % ДІ 1,541–5,426] та OR 1,672 [95 % ДІ 1,258–2,004] для ТКІМ, OR 2,237 [95 % ДІ 1,294–4,115] та OR 2,147 [95 % ДІ 1,016–3,848] для FMD.

Визначено, що у пацієнтів із значеннями ендотеліну-1 та VEGF в межах III–IV квартилю вірогідним був ризик розвитку ускладненого перебігу SARS-CoV-2

асоційованої пневмонії: OR 3,260 [95 % ДІ 1,527–4,370] та OR 4,171 [95 % ДІ 2,389–6,281] для ендотеліну-1 та OR 2,511 [95 % ДІ 1,382–3,075] та OR 5,682 [95 % ДІ 2,741–10,630] для VEGF. Також при показниках TKIM та рівні FMD в межах IV квартилю існував ризик розвитку ускладненого перебігу захворювання: OR 3,925 [95 % ДІ 1,994–5,064] для TKIM та OR 1,905 [95 % ДІ 1,307–3,303] для FMD. У пацієнтів із значеннями ендотеліну-1, VEGF, TKIM та FMD в межах I квартилю наявний ризик розвитку неускладненого перебігу захворювання: OR 2,965 [95 % ДІ 1,416–4,947], OR 2,824 [95 % ДІ 1,838–4,036], OR 3,602 [95 % ДІ 1,483–5,281] та OR 2,824 [95 % ДІ 1,712–5,015] відповідно.

Встановлено, що у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, із значеннями лабораторних та інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції в межах IV квартилю вірогідний ризик розвитку двобічної пневмонії: OR 2,345 [95 % ДІ 1,717–4,297] для ендотеліну-1, OR 6,186 [95 % ДІ 2,747–11,832] для VEGF, OR 3,484 [95 % ДІ 2,292–5,397] для TKIM, OR 3,525 [95 % ДІ 2,945–4,205] для FMD. Також необхідно зазначити, що у дітей із значеннями вищенаведених показників в межах I квартилю наявний ризик розвитку однієї пневмонії: OR 3,237 [95 % ДІ 1,539–6,155] для ендотеліну-1, OR 2,180 [95 % ДІ 1,996–4,973] для VEGF, OR 2,254 [95 % ДІ 1,615–4,286] для TKIM, OR 3,858 [95 % ДІ 2,414–4,934] для FMD.

Також проведеним дослідженням встановлено, що ризик розвитку дольової пневмонії наявний у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, які мають рівні ендотеліну-1 та VEGF в межах IV квартилю (OR 3,636 [95 % ДІ 1,849–6,294] та OR 3,476 [95 % ДІ 2,492–5,029] відповідно), а також TKIM та FMD також в межах IV квартилю (OR 3,706 [95 % ДІ 1,930–6,182] та OR 3,857 [95 % ДІ 2,003–4,801] відповідно). Ризик розвитку полі-/сегментарної пневмонії наявний у пацієнтів із рівнями ендотеліну-1 та VEGF в межах I квартилю (OR 3,525 [95 % ДІ 1,923–6,459] та OR 2,921 [95 % ДІ 2,007–3,840] відповідно), а також у пацієнтів із рівнями TKIM та FMD в межах I та II квартилів (OR 3,414 [95 % ДІ 1,905–5,191] та OR 2,636 [95 % ДІ 1,939–3,849] відповідно, OR 2,968 [95 % ДІ 1,940–3,707] та OR 2,747 [95 % ДІ 1,003–3,109] відповідно).

Визначено, що у пацієнтів із рівнем ендотеліну та VEGF в межах III та IV квартилів існує вірогідний ризик розвитку дихальної недостатності II ступеня: OR 3,303 [95 % ДІ 2,047–4,192] та OR 3,695 [95 % ДІ 1,380–6,028] для ендотеліну-1, OR 2,701 [95 % ДІ 1,308–3,501] та OR 6,408 [95 % ДІ 2,556–10,398] для VEGF. Також відмічено наявність ризику розвитку дихальної недостатності II ступеня у пацієнтів, які мали показники TKIM (OR 6,722 [95 % ДІ 2,435–14,543]) та FMD (OR 5,671 [95 % ДІ 1,234–11,457]) в межах IV квартилю. У дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, які мали значення ендотеліну-1, VEGF, TKIM та FMD в межах I квартилю мали вірогідний ризик виникнення дихальної недостатності I ступеня: OR 2,969 [95 % ДІ 1,883–4,003] для ендотеліну-1, OR 3,181 [95 % ДІ 1,909–5,002] для VEGF, OR 4,560 [95 % ДІ 2,058–6,287] для TKIM, OR 5,348 [95 % ДІ 2,346–10,544] для FMD.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора: [12].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пневмонія, гостре інфекційне ураження легеневої паренхіми, залишається однією з основних причин смертності від інфекційних захворювань у глобальному масштабі [139]. Це захворювання також значно впливає на споживання антибіотиків [147]. Зокрема, негоспітальна пневмонія посідає третє місце серед причин смерті у світі та є провідною причиною смертності та сепсису в розвинених країнах [30]. Невідповідне до стандартів лікування пацієнтів на амбулаторному етапі з НП або затримка з госпіталізацією до відділення інтенсивної терапії призводять до збільшення летальності [125]. Отже, раннє виявлення та ведення пацієнтів, що базується на протоколах та клінічних настановах з потенційно тяжким перебігом захворювання є критично важливими. Найбільшим викликом для клініцистів є стратифікація ризику пацієнтів з негоспітальною пневмонією для своєчасної діагностики та вибору оптимальної схеми лікування. Медична спільнота гостро потребує покращених прогностичних інструментів для ефективнішої стратифікації пацієнтів з метою визначення необхідної інтенсивності терапії [83].

Ендотелій – це не просто пасивна вистилка судин, а динамічна і життєво важлива складова, що відіграє центральну роль у підтримці гомеостазу всього організму. Він синтезує різноманітні регуляторні молекули, що впливають на різні аспекти судинної функції. Наразі ми розуміємо, що порушення роботи ендотеліальних клітин (ЕК) не є однією хворобою, а радше являє собою низку проявів (фенотипів). Ці прояви виникають внаслідок різноманітних патофізіологічних змін, які призводять до порушення судинного тону, підвищення проникності судинної стінки, розвитку запальних процесів та аномальної диференціації клітин. Усі ці процеси врешті-решт призводять до втрати ендотелієм його нормальних гомеостатичних функцій. Оцінити стан ендотелію можна за допомогою різних методів. Існують як інвазивні, так і неінвазивні підходи, які дозволяють досліджувати його функцію як у коронарних судинах серця, так і в судинах периферичного кровообігу [194].

Результати проведеного нами дослідження продемонстрували, що лабораторні маркери ендотеліальної дисфункції суттєво відрізнялися між групами дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією та контрольною групою дітей. Зокрема, у контрольній групі концентрації ендотеліну-1 та VEGF були нижчими у 4,92 та 2,31 рази відповідно ($p < 0,001$). У дітей з тяжким перебігом SARS-CoV-2 асоційованої пневмонії рівні ендотеліну-1 та VEGF у сироватці крові виявилися вищими у 1,47 та 1,62 рази відповідно, ніж у пацієнтів із нетяжким перебігом захворювання.

Збудник SARS-CoV-2, проникає в клітини-господаря, взаємодіючи з поверхневим рецептором ACE2, який експресується епітеліальними клітинами та ендотелієм судин. [29]. Існує консенсус, що прогресуючий тяжкий перебіг SARS-CoV-2 характеризується вірус-індукованим пошкодженням ендотелію, що може призвести до надмірної вазоконстрикції, запалення та тромбозу [45, 85]. Гістологічні дані, отримані від пацієнтів з гострим ураженням легень, нирок та міокарда, спричиненим SARS-CoV-2, підтверджують це вірусними включеннями та лімфоцитарною інфільтрацією апоптозних ендотеліальних клітин. Також у госпіталізованих пацієнтів з SARS-CoV-2 відзначається підвищення плазматичних маркерів пошкодження ендотелію [25, 89, 97, 180, 186].

Ендотелін-1, провідний пептид ендотеліальних клітин і сильний вазоконстриктор, представляє собою перспективну терапевтичну мішень [68]. Антагоністи рецепторів ендотеліну вже довели свою ефективність при легеневій артеріальній гіпертензії, що може прискорити їхнє регуляторне схвалення. ET-1 вивільняється як конститутивно, так і з тілець Вейбеля-Паладе у відповідь на запальні цитокіни [24].

Незважаючи на те, що Willems та співавт. 19 [193]; повідомили про підвищення рівнів ET-1 через три місяці після інфікування SARS-CoV-2, зв'язок між ET-1 та клінічними наслідками, такими як госпіталізація, не був досліджений. Метою цього дослідження було перевірити гіпотезу, що підвищені рівні плазматичного ET-1 під час гострої фази інфекції SARS-CoV-2 будуть пов'язані з більш тяжкими формами захворювання.

Саме тому, проведеним нами дослідженням було проаналізовано деякі із лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції та встановило, що у дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією, при значеннях лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції в межах IV квартилю, існує ризик розвитку тяжкого перебігу захворювання: для ендотеліну-1 цей ризик становив OR 5,160 [95 % ДІ 2,072–9,004], а для VEGF – OR 2,490 [95 % ДІ 1,452–5,291]. Крім того, було визначено, що у пацієнтів з рівнями ендотеліну-1 в межах I та II квартилів спостерігається вірогідний ризик розвитку нетяжкої пневмонії (OR 1,726 [95 % ДІ 1,046–2,581] та OR 1,238 [95 % ДІ 1,036–1,608] відповідно). Аналогічно, для показників VEGF у межах I квартилю ризик складав OR 2,884 [95 % ДІ 1,053–4,002].

Одним з найбільш поширених і визнаних методів для оцінки функції ендотелію є вимірювання потокоопосередкованої дилатації (FMD). Цей метод дозволяє оцінити, наскільки судини здатні розширюватися у відповідь на зміни кровотоку. Останні дослідження показують, що FMD може бути дуже ефективним інструментом для оцінки серцево-судинного ризику у пацієнтів, які страждають на респіраторні захворювання, згадані раніше. Більше того, цей показник може виступати як незалежний прогностичний фактор щодо тяжкості перебігу хвороби та/або прогнозу одужання.

Окрім FMD, оцінка товщини інтими-медіа сонних артерій (TKIM) є ще одним важливим показником, який широко використовується для прогнозування ризику майбутніх тромботичних подій та загальної смертності при різноманітних захворюваннях [64].

Останні дослідження вказують на те, що атеросклероз може створювати в організмі запальне середовище, яке сприяє більш тяжкому перебігу інфекції SARS-CoV-2 [187]. Справді, у пацієнтів із системною артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2 типу та надмірною масою тіла спостерігається підвищений рівень TKIM, що корелює з ускладненнями, спричиненими SARS-CoV-2 [159].

Недавній аналіз випадків трьох пацієнтів з SARS-CoV-2, у яких розвинувся фульмінантний каротидний тромбоз, що перекрив раніше помірні каротидні

бляшки та потовщення інтими, свідчить про те, що ТКІМ також може надавати цінну прогностичну інформацію щодо ускладнень та смертності, пов'язаних з SARS-CoV-2. Цей аспект потребує подальшого поглибленого вивчення для підтвердження цих висновків [81].

Щодо проведеного нами дослідження інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції, вони також мали достовірні відмінності у контрольній групі дітей порівняно з пацієнтами з SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією: ТКІМ була більшою у 2,75 рази ($p \leq 0,01$), а FMD – нижчою у 4,15 рази ($p \leq 0,05$). Крім того, ТКІМ у дітей з тяжким варіантом SARS-CoV-2 асоційованої пневмонії перевищувала таку у пацієнтів із нетяжким перебігом у 1,57 рази.

Також проведеним дослідженням визначено, що для пацієнтів з показником ТКІМ у межах IV квартилю доведено ризик розвитку тяжкого перебігу захворювання (OR 6,293 [95 % ДІ 2,197–15,849]). При рівнях FMD у межах III та IV квартилів ризик тяжкого перебігу становив OR 2,393 [95 % ДІ 1,173–4,859] та OR 4,348 [95 % ДІ 2,208–8,362] відповідно. Діти зі значеннями ТКІМ та FMD у межах I та II квартилів мали ризик розвитку нетяжкого перебігу пневмонії: для ТКІМ – OR 3,004 [95 % ДІ 1,541–5,426] та OR 1,672 [95 % ДІ 1,258–2,004]; для FMD – OR 2,237 [95 % ДІ 1,294–4,115] та OR 2,147 [95 % ДІ 1,016–3,848].

Визначено, що у пацієнтів зі значеннями ендотеліну-1 та VEGF у межах III–IV квартилів вірогідним був ризик розвитку ускладненого перебігу SARS-CoV-2 асоційованої пневмонії: для ендотеліну-1 – OR 3,260 [95 % ДІ 1,527–4,370] та OR 4,171 [95 % ДІ 2,389–6,281]; для VEGF – OR 2,511 [95 % ДІ 1,382–3,075] та OR 5,682 [95 % ДІ 2,741–10,630]. Крім того, при показниках ТКІМ та рівні FMD у межах IV квартилю також існував ризик розвитку ускладненого перебігу захворювання: для ТКІМ – OR 3,925 [95 % ДІ 1,994–5,064], а для FMD – OR 1,905 [95 % ДІ 1,307–3,303]. Натомість, у пацієнтів зі значеннями ендотеліну-1, VEGF, ТКІМ та FMD у межах I квартилю спостерігався ризик розвитку неускладненого перебігу захворювання: OR 2,965 [95 % ДІ 1,416–4,947], OR 2,824 [95 % ДІ 1,838–

4,036], OR 3,602 [95 % ДІ 1,483–5,281] та OR 2,824 [95 % ДІ 1,712–5,015] відповідно.

Сироваткові біомаркери є перспективним доповненням або навіть альтернативою традиційним клінічним показникам, що дозволяє більш точно прогнозувати перебіг захворювань та індивідуалізувати терапевтичні підходи. Для оцінки тяжкості негоспітальної пневмонії (НП) та поліпшення ведення пацієнтів активно використовуються численні сироваткові маркери та усталені шкали ризику [27]. Раніше вже було встановлено кореляцію між підвищеними концентраціями копептину, прокальцитоніну (ПКТ) і середньорегіонального про-адреномедуліну (MR-proADM) та підвищеним ризиком летальності [66, 124].

Аналогічно, N-кінцевий про-мозковий натрійуретичний пептид (NT-proBNP) показав подібну прогностичну ефективність щодо смертності від НП. Дослідження біомаркерів також демонструють взаємозв'язок між підвищеними рівнями пептиду-попередника ендотеліну-1 (ET-1) та/або ET-1 із тяжким перебігом НП, а також виявлено кореляцію цих небажаних наслідків із зростанням рівня ліпокаліну-2 [90]. До того ж, у дослідженні Gutbier et al. було встановлено, що підвищені рівні лігандів рецепторів тирозинкінази (Tie2) Ang-1 та Ang-2, відомих своєю участю в ангіогенезі та регуляції запалення й судинної проникності, асоціюються зі збільшеним ризиком смертності та подовженою госпіталізацією [102]. Рівні Ang-2 також досліджувалися при сепсисі різної етіології; хоча вони загалом були підвищені при сепсисі, у випадках легневих інфекцій їх зростання було менш вираженим порівняно з іншими локалізаціями [9, 131].

Проведеним нами дослідженням було встановлено, що у дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією, при значеннях лабораторних та інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції в межах IV квартилю, існував вірогідний ризик розвитку двобічної пневмонії: для ендотеліну-1 – OR 2,345 [95 % ДІ 1,717–4,297]; для VEGF – OR 6,186 [95 % ДІ 2,747–11,832]; для TKIM – OR 3,484 [95 % ДІ 2,292–5,397]; для FMD – OR 3,525 [95 % ДІ 2,945–4,205]. Також варто зазначити, що у дітей зі значеннями вищезгаданих показників

у межах I квартилю був присутній ризик розвитку однобічної пневмонії: для ендотеліну-1 – OR 3,237 [95 % ДІ 1,539–6,155]; для VEGF – OR 2,180 [95 % ДІ 1,996–4,973]; для TKIM – OR 2,254 [95 % ДІ 1,615–4,286]; для FMD – OR 3,858 [95 % ДІ 2,414–4,934].

Додатково, дослідження виявило ризик розвитку дольової пневмонії у дітей з SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією, які мали рівні ендотеліну-1 та VEGF у межах IV квартилю (OR 3,636 [95 % ДІ 1,849–6,294] та OR 3,476 [95 % ДІ 2,492–5,029] відповідно), а також TKIM та FMD у межах IV квартилю (OR 3,706 [95 % ДІ 1,930–6,182] та OR 3,857 [95 % ДІ 2,003–4,801] відповідно). Ризик розвитку полі-/сегментарної пневмонії спостерігався у пацієнтів з рівнями ендотеліну-1 та VEGF у межах I квартилю (OR 3,525 [95 % ДІ 1,923–6,459] та OR 2,921 [95 % ДІ 2,007–3,840] відповідно), а також у пацієнтів з рівнями TKIM та FMD у межах I та II квартилів (TKIM: OR 3,414 [95 % ДІ 1,905–5,191] та OR 2,636 [95 % ДІ 1,939–3,849] відповідно; FMD: OR 2,968 [95 % ДІ 1,940–3,707] та OR 2,747 [95 % ДІ 1,003–3,109] відповідно).

Підвищення рівня ендотеліну-1(ET-1) у плазмі є усталеною ознакою легеневої артеріальної гіпертензії, де збільшена експресія ендотеліну-1 у клітинах легеневого ендотелію пов'язана зі зростанням легеневого судинного опору [24]. Дослідники помітили, що підвищення рівнів ендотеліну-1 у госпіталізованих пацієнтів з SARS-CoV-2 було співставним з даними ранніх досліджень, які порівнювали показники ендотеліну-1 у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією та здорових осіб. Важливо зазначити, що численні масштабні клінічні дослідження вже підтвердили прогностичну цінність антагоністів рецепторів ендотеліну для пацієнтів з ідіопатичною та асоційованою з хворобами сполучної тканини легеневою артеріальною гіпертензією. Крім того, підвищені рівні плазмового ендотеліну-1 також пов'язані з посиленням коронарної та системної вазоконстрикції [87] при коронарній мікросудинній дисфункції та ендотеліальній дисфункції при вазоспастичній стенокардії. Це вказує на те, що порушення регуляції ендотеліну-1 має несприятливі наслідки для різних судинних ділянок. У когорті пацієнтів з SARS-CoV-2 дослідниками

виявлено, що найвищі рівні ендотеліну-1 у плазмі спостерігалися у пацієнтів, які померли в лікарні. Також високі рівні були відзначені у пацієнтів, у яких інфекція ускладнилася дихальною недостатністю (що вимагало додаткового кисню або допоміжної вентиляції), гострим ураженням нирок або міокарда. Це веде до гіпотези, що підвищений рівень циркулюючих ендотеліну-1 та активація рецепторів можуть сприяти посиленню вазоконстрикції в різних судинних руслах, тим самим прискорюючи прогресування SARS-CoV-2 [24].

Було проаналізовано вплив таких лабораторних показників ендотеліальної дисфункції як ендотелін-1 та VEGF на розвиток тяжких дихальних розладів. Визначено, що у пацієнтів з рівнями ендотеліну-1 та VEGF у межах III та IV квартилів існував вірогідний ризик розвитку дихальної недостатності II ступеня: для ендотеліну-1 – OR 3,303 [95 % ДІ 2,047–4,192] та OR 3,695 [95 % ДІ 1,380–6,028]; для VEGF – OR 2,701 [95 % ДІ 1,308–3,501] та OR 6,408 [95 % ДІ 2,556–10,398]. Також був зафіксований ризик розвитку дихальної недостатності II ступеня у пацієнтів, які мали показники TKIM (OR 6,722 [95 % ДІ 2,435–14,543]) та FMD (OR 5,671 [95 % ДІ 1,234–11,457]) у межах IV квартилю. У дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією, які мали значення ендотеліну-1, VEGF, TKIM та FMD у межах I квартилю, відзначався вірогідний ризик виникнення дихальної недостатності I ступеня: для ендотеліну-1 – OR 2,969 [95 % ДІ 1,883–4,003]; для VEGF – OR 3,181 [95 % ДІ 1,909–5,002]; для TKIM – OR 4,560 [95 % ДІ 2,058–6,287]; для FMD – OR 5,348 [95 % ДІ 2,346–10,544].

Результати проведених дослідження показують динамічне вірус-індуковане зростання рівня ендотеліального пептиду ендотеліну-1 у гострій фазі інфекції SARS-CoV-2, що корелює з клінічною тяжкістю захворювання [24]. Було припущено, що таке підвищення в плазмі може бути результатом посиленої регуляції секреторного шляху ендотеліну-1 в тільцях Вейбеля-Паладе, що опосередковано запальними цитокінами. Зауважимо, що фактор фон-Віллебранда, ключовий компонент, який зберігається в тільцях Вейбеля-Паладе, демонструє подібну регуляцію під час гострої фази SARS-CoV-2 [97]. Як альтернатива, або на додаток, вірусно-індукована загибель клітин може

спричиняти вивільнення накопиченого ендотеліну-1 у кровотік. Сукупність даних свідчить, що порушення регуляції ендотелію є критичним механізмом прогресування захворювання після зараження SARS-CoV-2. Посмертні гістологічні дослідження пацієнтів з поліорганною недостатністю, інфікованих SARS-CoV-2, виявили патологічний стан ендотелію в багатьох судинних руслах. Крім того, у пацієнтів з тяжкою формою SARS-CoV-2 спостерігалось підвищення різних біомаркерів пошкодження ендотелію [25, 89, 186].

Також у нашій роботі була проаналізована залежність рівнів лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції від показників запального процесу та встановлено, що при значеннях СРП, прокальцитоніну та фібриногену, що знаходилися на рівні IV квартилю, концентрації ендотеліну-1 та VEGF були вищими у 1,26–1,68 рази відповідно, порівняно з пацієнтами, у яких прозапальні маркери перебували на рівні I квартилю. Також слід відзначити наявність достовірного ($p=0,0001$) позитивного взаємозв'язку між показниками ендотеліну-1 та VEGF з ІЛ-1 та ІЛ-6 (для ІЛ-1 коефіцієнти кореляції становили $r_{xy}=0,318$ та $r_{xy}=0,493$ відповідно, а для ІЛ-6 – $r_{xy}=0,491$ та $r_{xy}=0,614$ відповідно).

Значення інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції також варіювалися залежно від рівнів показників активності запального процесу. Зокрема, ТКІМ була більшою у 1,25–1,54 рази у пацієнтів з рівнями СРП, прокальцитоніну та фібриногену на рівні IV квартилю, порівняно з тими, у кого їхні рівні були в межах перших двох квартилів. Важливо підкреслити наявність встановленого негативного взаємозв'язку між показниками активності запального процесу та значенням FMD у дітей з SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією ($r_{xy}=-0,541$, $r_{xy}=-0,269$ та $r_{xy}=-0,640$ відповідно; $p=0,0001$). Також ТКІМ була більшою у 1,50 та 1,26 рази відповідно у пацієнтів з рівнями ІЛ-1 та ІЛ-6 на рівні IV квартилю у порівнянні з I квартилем. Додатково, встановлено наявність достовірного ($p=0,001$) негативного взаємозв'язку між значенням FMD та рівнями прозапальних цитокінів ($r_{xy}=-0,611$ та $r_{xy}=-0,346$).

Концентрації ендотеліну-1 та VEGF при значеннях Д-димеру на рівні IV квартилю виявилися вищими у 1,49 та 1,39 рази відповідно, ніж у пацієнтів з його

значенням на рівні I квартилю. У дітей з SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією, у яких рівень Д-димеру знаходився на рівні IV квартилю, показник ТКІМ був більшим у 1,34 рази, порівняно з тими, хто мав значення Д-димеру на рівні I квартилю. Крім того, відзначається негативний кореляційний зв'язок між значенням FMD та рівнем Д-димеру ($r_{xy}=-0,359$; $p=0,001$).

Була встановлена достовірна різниця між значеннями лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з ТКІМ на рівнях I та IV квартилів, що становила 1,52 та 1,55 рази відповідно для ендотеліну-1 та VEGF. Також виявлено негативний взаємозв'язок між показником FMD та рівнями ендотеліну-1 ($r_{xy}=-0,234$ ($p=0,003$)) та VEGF ($r_{xy}=-0,326$ ($p=0,001$)).

У 2005 році кілька наукових груп одночасно виявили мутацію JAK2^{V617F} у гені Янус-кінази 2 (JAK2), що значно змінило підходи до діагностики та терапії мієлопроліферативних захворювань. JAK2, що належить до родини Янус-тирозинкіназ без рецепторів, є ключовим компонентом у процесах кровотворення. При взаємодії з асоційованими молекулами рецепторів, JAK2 ініціює конформаційні зміни, що викликають фосфорилювання певних тирозинових залишків на внутрішньоклітинному домені рецептора, створюючи таким чином місця для приєднання специфічних сигнальних молекул. Мутація JAK2^{V617F} усуває внутрішній інгібуючий механізм, що призводить до надмірної активації білка JAK2. Результатом цього є постійна активація його рецепторів, аномальна подальша передача сигналів та посилене кровотворення [51].

Експресія мутантного гена JAK2 в ендотеліальних клітинах, що було підтверджено в організмі людини, спричиняє порушення нормального кровообігу та модифікації в системі плазмового згортання крові. Крім того, підвищений рівень експресії мутантного JAK2 *in vivo* асоціювався як з формуванням нестійких тромбів, так і з проявами кровотеч. Тромбоцити, які несуть мутацію JAK2, демонстрували знижену здатність до активації та помірний дефіцит глікопротеїну (GP) VI. Водночас, зменшення частки високомолекулярних мультимерів фактора Віллебранда потенційно могло призводити до зниження адгезії тромбоцитів [152].

Відповідно, активація мутації JAK2^{V617F} у процесі мегакаріопоезу веде до підвищеної чутливості до стимуляції тромбопоетином (Тро), більшої рухливості мегакаріоцитів, посиленого утворення протромбоцитів та збільшеного тромбоутворення внаслідок інтенсифікованої агрегації тромбоцитів. Ці спостереження узгоджуються з клінічною картиною, де наявність мутацій JAK2 вказує на підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень у порівнянні з випадками мієлопроліферативних новоутворень (МПН) без мутації JAK-2, а саліцилова кислота зазвичай використовується для профілактики тромботичних подій [33].

JAK2 відіграє ключову роль у передачі сигналів росту та диференціації в компартменті гемопоетичних стовбурових клітин для цитокінових рецепторів, які не мають власної кіназної активності. До таких рецепторів належать рецептори еритропоєтину, тромбопоєтину та гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора. Активуюча мутація JAK2, відома як JAK2^{V617F}, призводить до посиленої сигналізації, що виявляється у вигляді панмієлозу та збільшення кількості еритроцитів, нейтрофілів і тромбоцитів. Запальні стани або генетична схильність до запалення є факторами ризику як для виникнення, так і для поширення клонів JAK2^{V617F}, так само як і чоловіча стать [198].

Існуючі дослідження розкривають роль мутації JAK2^{V617F} у патології кровотворення, а нашою метою було визначити наявність чи відсутність її впливу на активність запального процесу та ендотеліальну дисфункцію у дітей із негоспітальною пневмонією, що асоційована з SARS-CoV-2.

У нашому дослідженні кількість дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, які мали поліморфізм гену JAK2^{V617F} була у 6,27 рази вищою, ніж дітей без зазначеного поліморфізму. У групі пацієнтів з виявленим поліморфізмом гену JAK2^{V617F} питома вага дітей з тяжким перебігом пневмонії була у 1,82 рази вищою, ніж тих, хто мав нетяжкий перебіг. Натомість, у групі дітей без поліморфізму даного гену, переважали (у 6,33 рази) діти з нетяжким перебігом захворювання.

Ускладнений перебіг пневмонії у дітей з SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією та виявленим поліморфізмом гену $JAK2^{V617F}$ спостерігався у 4,11 рази частіше. Двобічна пневмонія діагностувалася у 4,75 рази та 1,65 рази частіше, ніж лівобічна чи правобічна пневмонії, у дітей з наявним поліморфізмом досліджуваного гену. Це також стосується і дольової пневмонії, яка в групі пацієнтів з поліморфізмом гену $JAK2^{V617F}$ спостерігалась у 7,58 рази та 2,6 рази частіше порівняно з іншими рентгенологічними типами.

Порівняно із іншими дослідженнями у нашому також визначено, що тяжкість дихальної недостатності достовірно відрізнялась у дітей з SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією залежно від присутності чи відсутності поліморфізму гену $JAK2^{V617F}$. Зокрема, дихальна недостатність II ступеня була зареєстрована у 3,29 рази частіше у пацієнтів з наявним поліморфізмом відповідного гену.

У групах дітей з та без поліморфізму гену $JAK2^{V617F}$ спостерігалися відмінності в рівнях прозапальних цитокінів. Зокрема, для СРП, прокальцитоніну та фібриногену ці показники були вищими у 1,75, 1,23 та 1,18 рази відповідно у дітей з поліморфізмом. Додатково, було виявлено, що концентрації ІЛ-1 та ІЛ-6 у дітей з наявним поліморфізмом гену $JAK2^{V617F}$ перевищували такі у дітей без нього у 1,34 та 1,41 рази відповідно. Рівень Д-димеру у дітей, які мали визначений поліморфізм гену $JAK2^{V617F}$, був у 1,53 рази вищим порівняно з дітьми без такого поліморфізму.

Також нашим дослідження підтверджено, що у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, концентрації лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції, а саме ендотеліну-1 та VEGF, були вищими у 1,54 та 1,57 рази відповідно у тих, хто мав поліморфізм гену $JAK2^{V617F}$, порівняно з пацієнтами без нього.

ТКІМ, як ключовий індикатор ендотеліальної дисфункції, також була вищою у 1,71 рази у дітей з поліморфізмом гену $JAK2^{V617F}$. Аналогічно, показники тестів на FMD варіювалися у 1,35, 1,03 та 1,24 рази у дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією, залежно від наявності чи відсутності поліморфізму гену $JAK2^{V617F}$.

ВИСНОВКИ

1. У дітей із SARS-CoV-2-асоційованою негоспітальною пневмонією ендотеліальна дисфункція є важливим компонентом патологічного процесу, що достовірно пов'язаний із тяжкістю перебігу захворювання та ризиком розвитку ускладнень. Серед 160 обстежених із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією тяжкий перебіг встановлено у 98 (61,25 %), нетяжкий у 62 (38,75 %) дітей, що супроводжувалось синдром інтоксикації, лихоманкою, катаральними проявами, дихальними розладами у (43,10–88,70) % пацієнтів. Окрім того, спостерігались лейкоцитоз, анемія, підвищення СРП, ШОЕ та прокальцитоніну (32,50–91,90) %, вогнищево-інфільтративні зміни в легенях, двобічне полісегментарне ураження (72,50–80,60) %, абсцес, ателектаз та плеврит (18,75–47,92) %.

2. Вміст VEGF та ендотеліну-1 в сироватці крові хворих були достовірно вищими у порівнянні зі контрольною групою (у 2,31–4,92 рази ($p < 0,001$)) та залежали від тяжкості пневмонії (при тяжкому перебігу більше в 1,62 та 1,47 рази відповідно у порівнянні з нетяжким), так саме, як і рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6) – в 1,54 та 1,69 рази відповідно, біохімічних маркерів запалення (прокальцитонін, фібриноген, СРП 1,24–2,35 рази) та лабораторних показників гіперкоагуляції (зростання ПТЧ, МНВ, Д-димеру у 1,04–2,3 рази).

3. У хворих на SARS-CoV-2-асоційовану пневмонію ТКІМ була більшою у 2,75 рази ($p \leq 0,01$), а FMD – меншою у 4,15 рази ($p \leq 0,01$) порівняно зі здоровими дітьми. ТКІМ у дітей із тяжким перебігом SARS-CoV-2 асоційованої пневмонії була у 1,57 рази більшою, ніж у дітей із нетяжким перебігом, а FMD – меншою у 1,02 рази ($p \leq 0,05$).

4. При зростанні до IV квартилю маркерів запалення (СРП, прокальцитоніну, фібриногену) вміст ендотеліну-1 та VEGF підвищувались відповідно у 1,26–1,68 рази, спостерігався позитивний кореляційний зв'язок між ендотеліном-1, VEGF та ІЛ-1, ІЛ-6 ($r_{xy} = +0,318 - +0,614$; ($p = 0,0001$)). Також відмічено наявність вірогідного позитивного взаємозв'язку між рівнями ендотеліну-1 та VEGF із значенням ТКІМ ($r_{xy} = +0,178 - +0,356$; $p = 0,001$), котрі

збільшувались у 1,25–1,54 рази в дітей залежно від вмісту запальних маркерів, тоді як FMD мала зворотний зв'язок із СРП, прокальцитоніном і фібриногеном ($r_{xy}=(-0,269) - (-0,640)$; $p=0,0001$). При значеннях Д-димеру IV квартилю у порівнянні із I квартилем величина TKIM, VEGF, ендотеліну-1, були в 1,34–1,49 рази вищими, а FMD знижувалася.

5. У дітей, хворих на SARS-CoV-2-асоційовану пневмонію, виявлений поліморфізм гена JAK2^{V617F} в 6,27 рази частіше, ніж у здорових, а пацієнтів з тяжким перебігом захворювання було у 1,82 рази більше. Наявність JAK2^{V617F} асоціюється із підвищенням ризику ускладненого перебігу пневмонії в 4,11 рази OR=2,964 [95 % ДІ 1,004–9,381], двобічного ураження – в 5,23 рази OR=5,063 [95 % ДІ 2,742–10,054], полісегментарної форми в 2,84 рази, дихальної недостатності II ступеня в 3,29 рази. Були вищими вміст маркерів запального процесу та ендотеліальної дисфункції (1,23-1,71 рази, відповідно).

6. Високі рівні ендотеліну-1 OR=5,160 [95 % ДІ 2,072–9,004] та VEGF OR=2,490 [95 % ДІ 1,452–5,291], підвищені значення TKIM OR=6,293 [95 % ДІ 2,197–15,849] і FMD OR=4,348 [95 % ДІ 2,208–8,362] асоціюються з ризиком розвитку тяжкого та ускладненого перебігу захворювання, що сприяє індивідуалізації прогнозування перебігу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії у дітей.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У клінічній практиці лікаря загальної практики-сімейної медицини та педіатра у дітей, хворих на SARS-CoV-2-асоційовану негоспітальну пневмонію, доцільно проводити визначення рівнів ендотеліну-1 та VEGF в якості прогностичних маркерів ризику тяжкого перебігу, розвитку ендотеліальної дисфункції та легеневих ускладнень. Підвищення в сироватці крові рівнів ендотеліну-1 понад 12,66 та VEGF понад 64,19 слід враховувати при стратифікації ризиків та визначенні обсягу моніторингу.

2. Середні значення в сироватці крові обстежених С-реактивного протеїну понад $(23,45 \pm 1,63)$ мг/л, ІЛ-1 $(33,38 \pm 1,64)$ пг/мл, ІЛ-6 $(26,85 \pm 1,67)$ пг/мл; $p < 0,001$ свідчать про цитокін-опосередковану гіперзапальну відповідь у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією. Їх підвищення слід розглядати як інформативні маркери зростання тяжкості захворювання, ймовірності формування дихальної недостатності та необхідності своєчасної інтенсифікації лікувальної тактики.

3. Підвищення рівня Д-димеру $(2,05 \pm 0,22)$ мг/л та подовження МНВ (до $1,29 \pm 0,02$), ПТЧ $(14,27 \pm 0,12)$ с слід розглядати як маркери гіперкоагуляційного стану, що потребує моніторингу системи гемостазу та оцінки ризику тромботичних ускладнень.

4. У дітей, хворих на SARS-CoV-2-асоційовану пневмонію, ТКІМ понад $1,21 \pm 0,03$ мм та FMD менше $2,20 \pm 0,02$ % свідчить про розвиток ЕТ, яка поглиблюється при тяжкому та ускладненому перебігу захворювання, тобто потовщення комплексу інтима–медіа, зниження показників потокозалежної вазодилатації плечової артерії разом із визначенням генетичного поліморфізму JAK2^{V617F} може бути використана як частина алгоритму стратифікації індивідуального ризику розвитку ендотеліальної дисфункції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Антипкін, Ю. Г., Лапшин, В. Ф., Уманець, Т. Р., Камінська, Т. М., Банадига, Н. В., Колоскова, О. К., Личковська, О. Л., Гаращенко, Т. А., Подольський, Вл. В., & Подольський, В. В. (2023). Аналіз поширеності COVID-19 серед дитячого населення України в перший рік пандемії. *Здоров'я дитини*, 18(1), 1–5. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1551>
2. Батаєва, Ю. Є., Кириченко, В. А., Кульбашевський, В. В., & Сергєєв, В. Г. (2017). Метод D. Celermajer і його можливості в оцінці функції ендотелію. *Клінічна інформатика і телемедицина*, 12(1–3), 64–68. <https://doi.org/10.31071/kit2017.13.08>
3. Бережний, В. В., & Марушко, Є. Ю. (2013). Оцінка стану судинної стінки та функції ендотелію в дітей, хворих на системний червоний вовчак. *Здоров'я дитини*, 2(45), 17–21. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.2.45.2013.88017>
4. Бондар М., Пилипенко М., Лоскутов О. (2022). Ендотелій – основна мішень коронавірусної інфекції. *Emergency Medicine*, 18(2), 13–19. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1467>
5. Дудник В.М., Микитюк Ю.М.(2025). Ендотеліальна дисфункція у дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією та її порівняння з показниками системи згортання крові / В.М. Дудник, Ю.М. Микитюк // *Проблеми клінічної педіатрії*, 2(68), 76–81. <https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.68.76-81>
6. Дудник В.М., Микитюк Ю.М. (2025). Аналіз лабораторних та інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції в дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією, її взаємоз'язок із поліморфізмом гена JAK2^{V617F} / В.М. Дудник, Ю.М. Микитюк / *Ukrainian journal Perinatology and Pediatrics*, 2(102), 80–86. [https://doi.org/10.15574/PP.2025.2\(102\).8086](https://doi.org/10.15574/PP.2025.2(102).8086)

7. Косминіна, Н. С., Авраменко, І. Ю., & Личковська, О. Л. (2021). COVID-19 у дітей. Здоров'я дитини, 16(5), 351–354. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.5.2021.239714>
8. Костів, С. Я., Венгер, І. К., Сельський, Б. П., Костів, О. І., Вайда, А. Р., Герасимюк, Н. І., & Лойко, І. І. (2025). Діагностика Пост-COVID-19 порушень функції ендотелію . Клінічна та профілактична медицина, (5), 6–12. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.5.2025.01>
9. Кучинська, І. Л., Богамаз, В. М., Галушко, О. А., Сиборова, Л. О., Анорюхов, Л. Г., Романюк, В. П., & Антонюк, Л. (2022). COVID-19 і сепсис: клінічні паралелі особливостей перебігу та напрямки лікування. Emergency Medicine, 18(2), 20–24. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1468>
10. Микитюк, Ю.М. (2025). Маркери ендотеліальної дисфункції у дітей з SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією. Матеріали Науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2025», (19 травня 2025 р.), С.1-2. Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова.
11. Микитюк, Ю.М. (2025). Сучасні діагностичні підходи до виявлення ендотеліальної дисфункції у дітей з пневмонією, асоційованою з SARS-CoV-2. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції “Science, Technology and Culture: From Tradition to Digital Future” (8–10 грудня 2025 р., Відень, Австрія), С.51–56.
12. Микитюк, Ю.М. Стратифікація ризику та прогнозування варіантів перебігу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії у дітей за показниками ендотеліальної дисфункції. Матеріали IV-ї Міжнародної науково-практичної конференції «Scientific Innovation: Theoretical Insights and Practical Impacts», 8–10 грудня 2025 р., Італія, С.314-317.
13. Микитюк, Ю.М. (2024). Характеристика клінічних показників у дітей, хворих на SARS-CoV-2-асоційовану пневмонію. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024». Вінниця, Україна, С.25–26.

14. Микитюк, Ю.М. (2025). Лабораторні показники ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією залежно від тяжкості перебігу та рівня запальних процесів. XIII International Science Conference «Science and New Technologies: Problems and Ways to Solve Them». Rotterdam, Netherlands, 31 березня – 2 квітня 2025 р., С.103-105.
15. Міністерство охорони здоров'я України. (2022). Клінічна настанова, заснована на доказах «Пневмонії у дітей» (КН 2022-1380). 02.08.2022.
16. Міністерство охорони здоров'я України. (2022). Наказ МОЗ України № 1380 від 02.08.2022.
17. Міністерство охорони здоров'я України. (2022). Стандарти медичної допомоги «Позалікарняні пневмонії у дітей» (ГС 2022-1380). 02.08.2022.
18. Овчаренко, Л., Вертегел, А., Редько, І., Андрієнко, Т., Самохін, І., Кряжев, О., & Чакмазова, О. (2022). Клініко-епідеміологічні особливості коронавірусної хвороби (COVID-19) у дітей різних вікових груп. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 12(2(44)), 66–71.
<https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.12>
19. Пак, А. І., Шевчук, О. О., Палій, С. М., Сельський, Б. П., & Корда, М. М. (2021). Ендотеліальна дисфункція при COVID-19 (огляд літератури). Український медичний часопис, 3(143, V/VI), 1–7.
<https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.143.208852>
20. Пікуль, К. В., Ільченко, В. І., & Сизова, Л. М. (2021). Коронавірусна інфекція SARS-CoV-2 у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 21(1), 198-202.
<https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.1.198>
21. Тесліцький, О. К., & Колоскова, О. К. (2025). Клінічна симптоматика гострих респіраторних захворювань у дітей різного віку, госпіталізованих у період пандемії COVID-19. Проблеми клінічної педіатрії, 2, 12–21.
<https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.68.12>
22. Хиць А. Р. (2020, Січень 14). Негоспітальна пневмонія: рекомендації ATS та IDSA. Український медичний журнал.

<https://www.umj.com.ua/uk/publikatsia-169732-negospitalna-pnevmoniya-rekomendatsiyi-ats-ta-idsa>

23. Шевчук, О. О., Козак, К. В., & Корда, М. М. (2024). Ендотеліальна дисфункція і система гемостазу у постковідному періоді. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (4).
<https://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.i4.15035>
24. Abraham, G. R., Kuc, R. E., Althage, M., Greasley, P. J., Ambery, P., Maguire, J. J., Wilkinson, I. B., Hoole, S. P., Cheriyan, J., & Davenport, A. P. (2022). Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with COVID-19. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 167, 92–96.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.03.007>
25. Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., . & Jonigk, D. (2020). Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *The New England Journal of Medicine*, 383, 120–128.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
26. Ajoolabady, A., Praticò, D., & Ren, J. (2024). Endothelial dysfunction: mechanisms and contribution to diseases [Review of Endothelial dysfunction: mechanisms and contribution to diseases]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 45(10), 2023. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41401-024-01295-8>
27. Akpınar, E. E., Hosgun, D., Akpınar, S., et al. (2019). Do N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels determine the prognosis of community-acquired pneumonia? *Journal of Brasileiro de Pneumologia*, 45, e20180417.
<https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180417>
28. Al-Aly, Z., Davis, H., McCorkell, L., Soares, L., Wulf-Hanson, S., Iwasaki, A., & Topol, E. J. (2024). Long COVID science, research and policy. *Nature Medicine*, 30(8), 2148–2164. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03173-6>
29. Alexander, S. P. H., Armstrong, J. F., Davenport, A. P., et al. (2020). A rational roadmap for SARS-CoV-2/COVID-19 pharmacotherapeutic research and

- development: IUPHAR review 29. *British Journal of Pharmacology*, 177(21), 4942–4966. <https://doi.org/10.1111/bph.15094>
30. Aliberti, S., Dela Cruz, C. S., Amati, F., et al. (2021). Community-acquired pneumonia. *The Lancet*, 398, 906–919. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00630-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00630-9)
 31. Aljadah, M., Khan, N., Beyer, A. M., Chen, Y., Blanker, A., & Widlansky, M. E. (2024). Clinical Implications of COVID-19-Related Endothelial Dysfunction. *JACC. Advances*, 3(8), 101070. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.101070>
 32. Allegra, A., Di Gioacchino, M., Tonacci, A., Musolino, C., & Gangemi, S. (2020). Immunopathology of SARS-CoV-2 infection: Immune cells and mediators, prognostic factors, and immune-therapeutic implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(13), 4782. <https://doi.org/10.3390/ijms21134782>
 33. Alvarez-Larran, A., Perez-Encinas, M., Ferrer-Marin, F., Hernandez-Boluda, J. C., Ramirez, M. J., Martinez-Lopez, J., Magro, E., Cruz, Y., Mata, M. I., Aragues, P., et al. (2017). Risk of thrombosis according to need of phlebotomies in patients with polycythemia vera treated with hydroxyurea. *Haematologica*, 102, 103–109. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.152769>
 34. Ambroggio, L., Sucharew, H., Rattan, M. S., Macaluso, M., Shah, S. S., & Coley, B. D., (2016). Lung ultrasonography: A viable alternative to chest radiography in children with suspected pneumonia? *The Journal of Pediatrics*, 178, 243–248. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.033>
 35. Ambrosino, P., Grassi, G., & Maniscalco, M. (2021). Endothelial Dysfunction: From a Pathophysiological Mechanism to a Potential Therapeutic Target. *Biomedicines*, 10(1), 78. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010078>
 36. Ayres, J. S. (2020). The biology of physiological health. *Cell*, 181, 250–269. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.036>
 37. Baldauf, C. K., Fahldieck, C., Angenstein, A., Weinert, S., Hakobyan, M., Lipka, D. B., Haage, T. R., Bhuria, V., Böttcher, M., Mougiakakos, D., Schraven, B., & Fischer, T. (2025). Activation of integrin signaling up-regulates pro-

inflammatory cytokines in JAK2- ^{V617F} positive hematopoietic cells. Cell communication and signaling: CCS, 23(1), 368.
<https://doi.org/10.1186/s12964-025-02358-x>

38. Baran, B., Yetkin, N. A., Rabahoğlu, B., Tutar, N., & Gülmez, İ. (2025). Assessment of Mortality Risk in Patients With Community-Acquired Pneumonia: Role of Novel Inflammatory Biomarkers. *Journal of clinical laboratory analysis*, 39(17), e70081. <https://doi.org/10.1002/jcla.70081>
39. Basile, D., & Sandelich, S. (2025). Community-acquired pneumonia in children. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 43(4), 567–584. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2025.06.008>
40. Berg, A. S., Inchley, C. S., Fjaerli, H. O., Leegaard, T. M., Lindbaek, M., & Nakstad, B. (2017). Clinical features and inflammatory markers in pediatric pneumonia: A prospective study. *European Journal of Pediatrics*, 176(5), 629–638. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2887-y>
41. Bernard, I., Limonta, D., Mahal, L. K., & Hobman, T. C. (2020). Endothelium infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and caveats in COVID-19. *Viruses*, 13(1), 29. <https://doi.org/10.3390/v13010029>
42. Bradley, J. S., Byington, C. L., Shah, S. S., Alverson, B., Carter, E. R., Harrison, C., Kaplan, S. L., Mace, S. E., McCracken, G. H., Moore, M. R., St Peter, S. D., Stockwell, J. A., & Swanson, J. T. (2011). The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 53(7), e25–e76. <https://doi.org/10.1093/cid/cir531>
43. Brodin P. (2020). Why is COVID-19 so mild in children?. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992), 109(6), 1082–1083. <https://doi.org/10.1111/apa.15271>
44. Cadet, K., Ceneviva, G. D., Walter, V., Thomas, N. J., & Krawiec, C. (2023). Impact of the COVID-19 Pandemic on Diagnostic Frequency of Febrile Seizures: An Electronic Health Record Database Observational Study. *The Neurohospitalist*, 13(1), 46–52. <https://doi.org/10.1177/19418744221123208>

45. Calabretta, E., Moraleda, J. M., Iacobelli, M., et al. (2021). COVID-19-induced endotheliitis: Emerging evidence and possible therapeutic strategies. *British Journal of Haematology*, 193(1), 43–51. <https://doi.org/10.1111/bjh.17240>
46. Carabelli, A. M., Peacock, T. P., Thorne, L. G., Harvey, W. T., Hughes, J., COVID-19 Genomics UK Consortium, Peacock, S. J., Barclay, W. S., de Silva, T. I., Towers, G. J., & Robertson, D. L. (2023). SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nature reviews. Microbiology*, 21(3), 162–177. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00841-7>
47. Carfora, V., Spiniello, G., Ricciolino, R., Di Mauro, M., Migliaccio, M. G., Mottola, F. F., Verde, N., Coppola, N., & Vanvitelli COVID-19 group (2021). Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 51(3), 642–648. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02242-0>
48. Carvalho, L. L. M., Goulart, C. D. L., Pierazzo, G. D. D., Cordeiro-Costa, E. L., Borghi-Silva, A., & Garcia-Araújo, A. S. (2025). Associations between lung and endothelial function in long COVID: Two years after acute infection. *Heart & Lung*, 74, 168–173. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2025.07.011>
49. Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2023). Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776>
50. Chee, Y. J., Dalan, R., & Cheung, C. (2025). The Interplay Between Immunity, Inflammation and Endothelial Dysfunction [Review of The Interplay Between Immunity, Inflammation and Endothelial Dysfunction]. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(4), 1708. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/ijms26041708>
51. Chen, C. C., Chen, J. L., Lin, A. J., Yu, L. H., & Hou, H. A. (2024). Association of JAK2 ^{V617F} allele burden and clinical correlates in polycythemia vera: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Hematology*, 103(6), 1947–1965. <https://doi.org/10.1007/s00277-024-05754-4>
52. Chen, J., Yan, C., Pan, Y., Yang, M., Zhong, B., Lin, G., & Hong, Y. (2025). Pediatric COVID-19: clinical characteristics and prognostic outcomes.

Microbiology spectrum, 13(10), e0157725.
<https://doi.org/10.1128/spectrum.01577-25>

53. Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., Li, J., Yao, Y., Ge, S., & Xu, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*, 97(5), 829–838.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
54. Ching, P. R., & Pedersen, L. L. (2025). Severe pneumonia. *Medical Clinics of North America*, 109(3), 705–720. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2024.12.011>
55. Cimolai N. (2021). Complicating Infections Associated with Common Endemic Human Respiratory Coronaviruses. *Health security*, 19(2), 195–208.
<https://doi.org/10.1089/hs.2020.0067>
56. Contes, K. M., & Liu, B. M. (2025). Epidemiology, Clinical Significance, and Diagnosis of Respiratory Viruses and Their Co-Infections in the Post-COVID Era. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 14(3), 262.
<https://doi.org/10.3390/pathogens14030262>
57. Conti, P., & Younes, A. (2020). Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 34(2), 339–343.
<https://doi.org/10.23812/Editorial-Conti-3>
58. Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A., Gallenga, C. E., Ross, R., Frydas, I., & Kritas, S. K. (2020). Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): Anti-inflammatory strategies. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 34(2), 327–331. <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>
59. Conti, P., Caraffa, A., Tetè, G., Gallenga, C. E., Ross, R., Kritas, S. K., Frydas, I., Younes, A., Di Emidio, P., & Ronconi, G. (2020). Mast cells activated by SARS-CoV-2 release histamine which increases IL-1 levels causing cytokine storm and inflammatory reaction in COVID-19. *Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 34(5), 1629–1632. <https://doi.org/10.23812/20-2EDIT>

60. Conti, P., Gallenga, C. E., Tetè, G., Caraffa, A., Ronconi, G., Younes, A., Toniato, E., Ross, R., & Kritas, S. K. (2020). How to reduce the likelihood of Coronavirus-19 (CoV-19 or SARS-CoV-2) infection and lung inflammation mediated by IL-1. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 34(2), 333–338. <https://doi.org/10.23812/Editorial-Conti-2>
61. Coomes, E. A., & Haghbayan, H. (2020). Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in medical virology*, 30(6), 1–9. <https://doi.org/10.1002/rmv.2141>
62. Coperchini, F., Chiovato, L., Croce, L., Magri, F., & Rotondi, M. (2020). The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine & growth factor reviews*, 53, 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003>
63. Costela-Ruiz, V. J., Illescas-Montes, R., Puerta-Puerta, J. M., Ruiz, C., & Melguizo-Rodríguez, L. (2020). SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine & growth factor reviews*, 54, 62–75. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001>
64. Cristina-Oliveira, M., Meireles, K., Gil, S., Cavalcante Assis, F., Geber-Júnior, J. C., Shinjo, S. K., de Souza, H. P., Cruz Santana, A. N., Swinton, P. A., Drager, L. F., Gualano, B., Roschel, H., & Peçanha, T. (2022). Carotid intima-media thickness and flow-mediated dilation do not predict acute in-hospital outcomes in patients hospitalized with COVID-19. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 322(6), 906–913. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00026.2022>
65. Cruz, A. T., & Zeichner, S. L. (2020). COVID-19 in children: Initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics*, 145(6), e20200834. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0834>
66. Curbelo, J., Luquero Bueno, S., Galvan-Roman, J. M., et al. (2017). Inflammation biomarkers in blood as mortality predictors in community-acquired pneumonia admitted patients: Importance of comparison with

- neutrophil count percentage or neutrophil–lymphocyte ratio. PLoS ONE, 12, e0173947. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173947>
67. D’Amico, F., Baumgart, D. C., Danese, S., & Peyrin-Biroulet, L. (2020). Diarrhea during COVID-19 infection: Pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(8), 1663–1672. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.001>
 68. Davenport, A. P., Hyndman, K. A., Dhaun, N., et al. (2016). Endothelin. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 357–418. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011833>
 69. De Rop, L., Bos, D. A., Stegeman, I., Holtman, G., Ochodo, E. A., Spijker, R., Otieno, J. A., Alkhlaileh, F., Deeks, J. J., Dinnes, J., Van den Bruel, A., McInnes, M. D., Leeftang, M. M., Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group, & Verbakel, J. Y. (2024). Accuracy of routine laboratory tests to predict mortality and deterioration to severe or critical COVID-19 in people with SARS-CoV-2. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8(8), CD015050. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015050.pub2>
 70. De Benedictis, F. M., Kerem, E., Chang, A. B., Colin, A. A., Zar, H. J., & Bush, A. (2020). Complicated pneumonia in children. *The Lancet*, 396(10253), 786–798. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31550-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31550-6)
 71. Del Turco, S., Vianello, A., Ragusa, R., Caselli, C., & Basta, G. (2020). COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? *Thrombosis Research*, 196, 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.039>
 72. Deng, H., Tang, T.-X., Chen, D., et al. (2021). Endothelial dysfunction and SARS-CoV-2 infection: Association and therapeutic strategies. *Pathogens*, 10(5), 582. <https://doi.org/10.3390/pathogens10050582>
 73. Di Pietro, G. M., Ronzoni, L., Meschia, L. M., Tagliabue, C., Lombardi, A., Pinzani, R., Bosis, S., Marchisio, P. G., & Valenti, L. (2023). SARS-CoV-2 infection in children: A 24 months experience with focus on risk factors in a

- pediatric tertiary care hospital in Milan, Italy. *Frontiers in pediatrics*, 11, 1082083. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1082083>
74. Diao, B., Wang, C., Tan, Y., Chen, X., Liu, Y., Ning, L., Chen, L., Li, M., Liu, Y., Wang, G., Yuan, Z., Feng, Z., Zhang, Y., Wu, Y., & Chen, Y. (2020). Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in immunology*, 11, 827. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>
 75. Dona', D., Montagnani, C., Di Chiara, C., Venturini, E., Galli, L., Lo Vecchio, A., Denina, M., Olivini, N., Bruzzese, E., Campana, A., Giaccherio, R., Salvini, F., Meini, A., Ponzoni, M., Trapani, S., Rossi, E., Lombardi, M. H., Badolato, R., Pierri, L., Pruccoli, G., & On Behalf of the Italian SITIP-SIP Pediatric SARS-CoV-Infection Study Group. (2022). COVID-19 in infants less than 3 months: Severe or not severe disease? *Viruses*, 14(10), 2256. <https://doi.org/10.3390/v14102256>
 76. Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., et al. (2020). Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*, 145(6), e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
 77. Donina Z. A. (2022). Causes of Hypoxemia in COVID-19. *Journal of evolutionary biochemistry and physiology*, 58(1), 73–80. <https://doi.org/10.1134/S0022093022010070>
 78. Dudnyk, V.M., Mykytyuk, Y.M. (2025). Endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2-associated pneumonia and its dependence on the activity of the infectious-inflammatory process. *Modern Pediatrics. Ukraine*, 3(147), 29-34. [https://doi.org/10.15574/SP.2025.3\(147\).2934](https://doi.org/10.15574/SP.2025.3(147).2934)
 79. Eelen, G., de Zeeuw, P., Simons, M., & Carmeliet, P. (2015). Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature. *Circulation Research*, 116(7), 1231–1244. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.302745>
 80. Empendium (2024). Негоспітальна пневмонія: клінічні рекомендації. Empendium Медичний довідник. <https://empendium.com/ua/chapter/B27.I.3.11.1>

81. Esenwa, C., Cheng, N. T., Lipsitz, E., Hsu, K., Zampolin, R., Gersten, A., Antoniello, D., Soetanto, A., Kirchoff, K., Liberman, A., Mabie, P., Nisar, T., Rahimian, D., Brook, A., Lee, S. K., Haranhalli, N., Altschul, D., & Labovitz, D. (2020). COVID-19-associated carotid atherothrombosis and stroke. *American Journal of Neuroradiology*, 41, 1993–1995. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6752>
82. Fara, A., Mitrev, Z., Rosalia, R. A., & Assas, B. M. (2020). Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. *Open biology*, 10(9), 200160. <https://doi.org/10.1098/rsob.200160>
83. Farhat, I., Rosolowski, M., Ahrens, K., Lienau, J., Ahnert, P., Pletz, M., Rohde, G., Rupp, J., Scholz, M., Witzenrath, M., & CAPNETZ Study Group. (2024). Biomarkers troponin and procalcitonin in addition to CRB-65 enhance risk stratification in patients with community-acquired pneumonia. *ERJ Open Research*, 10(6), 00420-2024. <https://doi.org/10.1183/23120541.00420-2024>
84. Fishchuk, L., Rossokha, Z., Pokhylko, V., Cherniavska, Y., Tsvirenko, S., Kovtun, S., Medvedieva, N., Vershyhora, V., & Gorovenko, N. (2022). Modifying effects of TNF- α , IL-6 and VDR genes on the development risk and the course of COVID-19. Pilot study. *Drug metabolism and personalized therapy*, 37(2), 133–139. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2021-0127>
85. Fisk, M., Althage, M., Moosmang, S., et al. (2021). Endothelin antagonism and sodium glucose co-transporter 2 inhibition: A potential combination therapeutic strategy for COVID-19. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 69, 102035. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102035>
86. Flammer, A. J., Anderson, T., Celermajer, D. S., Creager, M. A., Deanfield, J., Ganz, P., Hamburg, N. M., Lüscher, T. F., Shechter, M., Taddei, S., Vita, J. A., & Lerman, A. (2012). The assessment of endothelial function: From research to clinical practice. *Circulation*, 126(6), 753–767. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245>
87. Ford, T. J., Corcoran, D., Padmanabhan, S., et al. (2020). Genetic dysregulation of endothelin-1 is implicated in coronary microvascular dysfunction. *European Heart Journal*, 41(34), 3239–3252. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz915>

88. Fox, S. E., Akmatbekov, A., Harbert, J. L., Li, G., Brown, J. Q., & Vander Heide, R. S. (2020). Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30243-5)
89. Fox, S. E., Falgout, L., & Vander Heide, R. S. (2021). COVID-19 myocarditis: Quantitative analysis of the inflammatory infiltrate and a proposed mechanism. *Cardiovascular Pathology*, 54, 107361. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2021.107361>
90. Freeman, B. D., Machado, F. S., Tanowitz, H. B., et al. (2014). Endothelin-1 and its role in the pathogenesis of infectious diseases. *Life Sciences*, 118, 110–119. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.04.021>
91. Gajjala, B. K., & Zhou, M.-M. (2021). JAK2/STAT3-dependent signaling blockade as a strategy to attenuate cytokine storm in COVID-19. *Drug Discovery Today*, Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.10.016>
92. Garcia-Larragoiti, N., Cano-Mendez, A., Jimenez-Vega, Y., Trujillo, M., Guzman-Cancino, P., Ambriz-Murillo, Y., & Viveros-Sandoval, M. E. (2023). Inflammatory and prothrombotic biomarkers contribute to the persistence of sequelae in recovered COVID-19 patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(24), 17468. <https://doi.org/10.3390/ijms242417468>
93. Gavriilaki, E., Eftychidis, I., & Papassotiriou, I. (2021). Update on endothelial dysfunction in COVID-19: severe disease, long COVID-19 and pediatric characteristics. *Journal of Laboratory Medicine*, 45(6), 293. <https://doi.org/10.1515/labmed-2021-0134>
94. Ghosn, L., Chaimani, A., Evrenoglou, T., Davidson, M., Graña, C., Schmucker, C., Bollig, C., Henschke, N., Sguassero, Y., Nejstgaard, C. H., Menon, S., Nguyen, T. Van, Ferrand, G., Kapp, P., Riveros, C., Ávila, C., Devane, D., Meerpohl, J. J., Rada, G., & Boutron, I. (2021). Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: A living systematic review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013881>

95. Giamarellos-Bourboulis, E. J., Netea, M. G., Rovina, N., Akinosoglou, K., Antoniadou, A., Antonakos, N., Damoraki, G., Gkavogianni, T., Adami, M. E., Katsaounou, P., Ntaganou, M., Kyriakopoulou, M., Dimopoulos, G., Koutsodimitropoulos, I., Velissaris, D., Koufargyris, P., Karageorgos, A., Katrini, K., Lekakis, V., Lupse, M., & Koutsoukou, A. (2020). Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host & Microbe*, 27(6), 992–1000.e3. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>
96. Gilbert D. N. (2011). Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52 Suppl 4, 346–350. <https://doi.org/10.1093/cid/cir050>
97. Goshua, G., Pine, A. B., Meizlish, M. L., et al. (2020). Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: Evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet Haematology*, 7(8), e575–e582. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7)
98. Grobler, C., Maphumulo, S. C., Grobbelaar, L. M., Bredenkamp, J. C., Laubscher, G. J., Lourens, P. J., Steenkamp, J., Kell, D. B., & Pretorius, E. (2020). Covid-19: The rollercoaster of fibrin(ogen), D-dimer, von Willebrand factor, P-selectin and their interactions with endothelial cells, platelets and erythrocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 1–25. <https://doi.org/10.3390/ijms21145168>
99. Guan,W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., ... Zhong, N. S. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
100. Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Tan, K. S., Wang, D. Y., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>

101. Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., Bikdeli, B., Ahluwalia, N., Ausiello, J. C., Wan, E. Y., Freedberg, D. E., Kirtane, A. J., Parikh, S. A., Maurer, M. S., Nordvig, A. S., Accili, D., Bathon, J. M., Mohan, S., Bauer, K. A., Leon, M. B., Krumholz, H. M., Uriel, N., Mehra, M. R., Elkind, M. S. V., Stone, G. W., Schwartz, A., Ho, D. D., Bilezikian, J. P., & Landry, D. W. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(7), 1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
102. Gutbier, B., Neuhauss, A. K., Reppe, K., et al. (2018). Prognostic and pathogenic role of angiopoietin-1 and -2 in pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198, 220–231. <https://doi.org/10.1164/rccm.201708-1733OC>
103. Haffke, M., Freitag, H., Rudolf, G., Seifert, M., Doehner, W., Scherbakov, N., Hanitsch, L., Wittke, K., Bauer, S., Konietzschke, F., Paul, F., Bellmann-Strobl, J., Kedor, C., Scheibenbogen, C., & Sotzny, F. (2022). Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Journal of translational medicine*, 20(1), 138. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03346-2>
104. Halawa, S., Pullamsetti, S. S., Bangham, C. R. M., Stenmark, K. R., Dorfmueller, P., Frid, M. G., Butrous, G., Morrell, N. W., de Jesus Perez, V. A., Stuart, D. I., O'Gallagher, K., Shah, A. M., Aguib, Y., & Yacoub, M. H. (2022). Potential long-term effects of SARS-CoV-2 infection on the pulmonary vasculature: A global perspective. *Nature Reviews Cardiology*, 19(5), 314–331. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00640-2>
105. Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends in Immunology*, 41, 1100–1115. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
106. He L. X. (2024). Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases, 47(6), 576–581. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20231024-00264>

107. Hennigs, J. K., Matuszcak, C., Trepel, M., & Körbelin, J. (2021). Vascular Endothelial Cells: Heterogeneity and Targeting Approaches [Review of Vascular Endothelial Cells: Heterogeneity and Targeting Approaches]. *Cells*, 10(10), 2712. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/cells10102712>
108. Holmes, E. C. (2024). The Emergence and Evolution of SARS-CoV-2. *Annual Review of Virology*, 11(1), 21–42. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-093022-013037>
109. Hoshina, T., Nanishi, E., Kanno, S., Nishio, H., Kusuhara, K., & Hara, T. (2014). The utility of biomarkers in differentiating bacterial from non-bacterial lower respiratory tract infection in hospitalized children: Difference of the diagnostic performance between acute pneumonia and bronchitis. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 20(10), 616–620. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.06.003>
110. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395, 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
111. Immanuel, J., & Yun, S. (2023). Vascular Inflammatory Diseases and Endothelial Phenotypes [Review of Vascular Inflammatory Diseases and Endothelial Phenotypes]. *Cells*, 12(12), 1640. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/cells12121640>
112. Jayarangaiah, A., Kariyanna, P. T., Chen, X., Jayarangaiah, A., & Kumar, A. (2020). COVID-19-associated coagulopathy: An exacerbated immunothrombosis response. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26, 1–7. <https://doi.org/10.1177/1076029620943293>
113. Jose, R.J., & Manuel, A. (2020). COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(6), e46–e47. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)

114. Katz, S. E., & Williams, D. J. (2018). Pediatric community-acquired pneumonia in the United States: Changing epidemiology, diagnostic and therapeutic challenges, and areas for future research. *Infectious Disease Clinics of North America*, 32(1), 47–63. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.11.002>
115. Kipshidze, N., Dangas, G., White, C. J., Kipshidze, N., Siddiqui, F., Lattimer, C. R., Carter, C. A., & Fareed, J. (2020). Viral coagulopathy in patients with COVID-19: Treatment and care. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26, 1076029620936776. <https://doi.org/10.1177/1076029620936776>
116. Lai, C. C., Liu, Y. H., Wang, C. Y., Wang, Y. H., Hsueh, S. C., Yen, M. Y., & Hsueh, P. R. (2020). Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to SARS-CoV-2: Facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(3), 404–412. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>
117. Lalbiaktluangi, C., Yadav, M. K., Singh, P. K., Singh, A., Iyer, M., Vellingiri, B., Zomuansangi, R., Zothanpuia, & Ram, H. (2023). A cooperativity between virus and bacteria during respiratory infections. *Frontiers in microbiology*, 14, 1279159. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1279159>
118. Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., & Lessler, J. (2020). The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Annals of Internal Medicine*, 172(9), 577–582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
119. Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., & Lessler, J. (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of internal medicine*, 172(9), 577–582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
120. Li, K., Fang, Y., Li, W., Pan, C., Qin, P., Zhong, Y., Liu, X., Huang, M., Liao, Y., & Li, S. (2020). CT image visual quantitative evaluation and clinical

- classification of coronavirus disease (COVID-19). *European radiology*, 30(8), 4407–4416. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06817-6>
121. Li, P., Liu, Y., Cheng, Z., Yu, X., & Li, Y. (2022). COVID-19-associated liver injury: Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and treatment management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 154, 113568. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113568>
 122. Li, Y. T., Liang, Y., Ling, Y. C., Duan, M. K., Patelnya, L., & Chen, Z. G. (2019). Spectrum of viral pathogens in children with severe acute lower respiratory tract infections: A 3-year prospective study in a pediatric intensive care unit. *Journal of Medical Virology*, 91(9), 1633–1642. <https://doi.org/10.1002/jmv.25502>
 123. Liu, B. M., Yao, Q., Cruz-Cosme, R., Yarbrough, C., Draper, K., Suslovic, W., Muhammad, I., Contes, K. M., Hillyard, D. R., Teng, S., & Tang, Q. (2025). Genetic Conservation and Diversity of SARS-CoV-2 Envelope Gene Across Variants of Concern. *Journal of medical virology*, 97(1), e70136. <https://doi.org/10.1002/jmv.70136>
 124. Liu, D., Xie, L., Zhao, H., et al. (2016). Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) in patients with community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 16, 232. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1566-3>
 125. Liu, J.-L., Xu, F., Hui, Z., et al. (2016). Expanded CURB-65: A new score system predicts severity of community-acquired pneumonia with superior efficiency. *Scientific Reports*, 6, 22911. <https://doi.org/10.1038/srep22911>
 126. Liu, Y., Gayle, A. A., Wilder-Smith, A., & Rocklöv, J. (2020). The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine*, 27(2). <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>
 127. Liu, Y., Du, X., Chen, J., Jin, Y., Peng, L., Wang, H. H. X., Luo, M., Chen, L., & Zhao, Y. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *The Journal of infection*, 81(1), e6–e12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>

128. Lopez-Castaneda, S., García-Larragoiti, N., Cano-Mendez, A., Blancas-Ayala, K., Damian-Vázquez, G., Perez-Medina, A. I., Chora-Hernández, L. D., Arean-Martínez, C., & Viveros-Sandoval, M. E. (2021). Inflammatory and prothrombotic biomarkers associated with the severity of COVID-19 infection. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 27, 1076029621999099. <https://doi.org/10.1177/1076029621999099>
129. Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li, Y. Y., Qu, J., Zhang, W., Wang, Y., Bao, S., Li, Y., Wu, C., Liu, H., Liu, D., Shao, J., Peng, X., Yang, Y., Liu, Z., Xiang, Y., Zhang, F., Silva, R. M., ... Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team (2020). SARS-CoV-2 Infection in Children. *The New England journal of medicine*, 382(17), 1663–1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
130. Lui, K. O., Ma, Z., & Dimmeler, S. (2024). SARS-CoV-2 induced vascular endothelial dysfunction: Direct or indirect effects? *Cardiovascular Research*, 120(1), 34–43. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad191>
131. Lymperopoulou, K., Velissaris, D., Kotsaki, A., et al. (2015). Angiopoietin-2 associations with the underlying infection and sepsis severity. *Cytokine*, 73, 163–168. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.01.022>
132. Maamar, M., Artime, A., Pariente, E., Fierro, P., Ruiz, Y., Gutiérrez, S., Tobalina, M., Díaz-Salazar, S., Ramos, C., Olmos, J. M., & Hernández, J. L. (2022). Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: A cross-sectional study. *Current Medical Research and Opinion*, 38(6), 1. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2042991>
133. Magro, C., Mulvey, J. J., Berlin, D., Nuovo, G., Salvatore, S., Harp, J., Baxter-Stoltzfus, A., & Laurence, J. (2020). Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Translational Research*, 220, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
134. Mahajan, P., Kuppermann, N., Mejias, A., Suarez, N., Chaussabel, D., Casper, T. C., Smith, B., Alpern, E. R., Anders, J., Atabaki, S. M., Bennett, J. E.,

- Blumberg, S., Bonsu, B., Borgialli, D., Brayer, A., Browne, L., Cohen, D. M., Crain, E. F., Cruz, A. T., Dayan, P. S., ... Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) (2016). Association of RNA Biosignatures With Bacterial Infections in Febrile Infants Aged 60 Days or Younger. *JAMA*, 316(8), 846–857. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.9207>
135. Mahmoudi, S., Rezaei, M., Mansouri, N., Marjani, M., & Mansouri, D. (2020). Immunologic Features in Coronavirus Disease 2019: Functional Exhaustion of T Cells and Cytokine Storm. *Journal of clinical immunology*, 40(7), 974–976. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00824-4>
136. Maly, V. P., Asoyan, I. M., Sai, I. V., & Andrusovych, I. V. (2020). Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19. *Інфекційні хвороби*, (3), 73–83. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.3.11555>
137. Mangalmurti, N., Hunter, C. A. (2020). Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*, 53(1), 19-25. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017>
138. Manjili, R. H., Zarei, M., Habibi, M., & Manjili, M. H. (2020). COVID-19 as an Acute Inflammatory Disease. *Journal of immunology* (Baltimore, Md.: 1950), 205(1), 12–19. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000413>
139. Mattila, J. T., Fine, M. J., Limper, A. H., et al. (2014). Pneumonia. Treatment and diagnosis. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(Suppl. 4), 189–192. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201401-027PL>
140. Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, UK (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* (London, England), 395(10229), 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
141. Mejias, A., Dimo, B., Suarez, N. M., Garcia, C., Suarez-Arrabal, M. C., Jartti, T., Blankenship, D., Jordan-Villegas, A., Ardura, M. I., Xu, Z., Banchereau, J., Chaussabel, D., & Ramilo, O. (2013). Whole blood gene expression profiles to assess pathogenesis and disease severity in infants with

- respiratory syncytial virus infection. *PLoS medicine*, 10(11), e1001549.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001549>
142. Menezes, M. C. S., Pestana, D. V. S., Gameiro, G. R., da Silva, L. F. F., Baron, É., Rouby, J. J., & Auler, J. O. C., Jr (2021). SARS-CoV-2 pneumonia-receptor binding and lung immunopathology: a narrative review. *Critical care (London, England)*, 25(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03399-z>
 143. Merchant, S. (2021). The JAK2 mutation. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 365, 117–162.
<https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2021.02.005>
 144. Meyer Sauter P. M. (2020). Challenges and Progress Toward Determining Pneumonia Etiology. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(3), 514–516.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciz879>
 145. Meyer Sauter P. M. (2024). Childhood community-acquired pneumonia. *European journal of pediatrics*, 183(3), 1129–1136.
<https://doi.org/10.1007/s00431-023-05366-6>
 146. Muntianu, A. M., Ligezan, D. F., Nicoras, V. A., Dumitrescu, P., Bodea, O. M., Velimirovici, D. E., Otiman, G., Banciu, C., & Nisulescu, D. D. (2025). [Ukrainian title not required–journal is English]. *Viruses*, 17(3), 305.
<https://doi.org/10.3390/v17030305>
 147. Musher, D. M., & Thorner, A. R. (2014). Community-acquired pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 371, 1619–1628.
<https://doi.org/10.1056/NEJMr1312885>
 148. Napp, L. C., & Bauersachs, J. (2020). Extracorporeal Hemoadsorption: An Option for COVID-19-Associated Cytokine Storm Syndrome. *Shock (Augusta, Ga.)*, 54(5), 700–701. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001568>
 149. Nappi, F., & Avtaar Singh, S. S. (2022). Endothelial Dysfunction in SARS-CoV-2 Infection. *Biomedicines*, 10(3), 654.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines10030654>

150. Nohynek, H., Valkeila, E., Leinonen, M., & Eskola, J. (1995). Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 14(6), 484–490. <https://doi.org/10.1097/00006454-199506000-00004>
151. Oh, S. J., & Shin, O. S. (2022). SARS-CoV-2-mediated evasion strategies for antiviral interferon pathways. *Journal of Microbiology*, 60(3), 290–299. <https://doi.org/10.1007/s12275-022-1525-1>
152. Perner, F., Perner, C., Ernst, T., & Heidel, F. H. (2019). *Roles of JAK2 in aging, inflammation, hematopoiesis and malignant transformation*. *Cells*, 8(8), 854. <https://doi.org/10.3390/cells8080854>
153. Peter Libby, Thomas Lüscher, COVID-19 is, in the end, an endothelial disease, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 32, 21 August 2020, Pages 3038–3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
154. Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group (2019). Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet* (London, England), 394(10200), 757–779. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30721-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30721-4)
155. Pokhylko, V., Cherniavska, Y., Fishchuk, L., Rossokha, Z., Popova, O., Vershyhora, V., Dubitska, O., Zhuk, L., Tsvirenko, S., Kovtun, S., & Gorovenko, N. (2025). The I/D variant of the ACE gene affects the clinical characteristics of COVID-19 course in intensive care unit patients. *Future science OA*, 11(1), 2511461. <https://doi.org/10.1080/20565623.2025.2511461>
156. Pokhylko, V., Cherniavska, Y., Fishchuk, L., Rossokha, Z., Popova, O., Vershyhora, V., Ievseienkova, O., Soloviova, H., Zhuk, L., & Gorovenko, N. (2024). Association of the C3953T (rs1143634) variant of the interleukin 1 beta gene with the features of a complicated course of COVID-19-associated pneumonia. *Molecular biology reports*, 51(1), 630. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09569-4>

157. Qi, F., Zheng, Y., Zhang, S., & Yang, H. (2025). Assessment of T-cell subsets and procalcitonin for diagnosing and stratifying severity in community acquired pneumonia. *Scientific reports*, 15(1), 40130. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-23926-8>
158. Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
159. Ren, L., Cai, J., Liang, J., Li, W., & Sun, Z. (2015). Impact of cardiovascular risk factors on carotid intima–media thickness and degree of severity: A cross-sectional study. *PLoS ONE*, 10, e0144182. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144182>
160. Reyes, L.F., Conway Morris, A., Serrano-Mayorga, C., Derde, L. P. G., Dickson, R. P., & Martin-Loeches, I. (2025). Community-acquired pneumonia. *Lancet* (London, England), 406(10517), 2371–2388. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01493-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01493-X)
161. Risitano, A. M., Mastellos, D. C., Huber-Lang, M., et al. (2020). Complement as a target in COVID-19? *Nature Reviews Immunology*, 20, 343–344. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0320-7>
162. Romanchuk, L. I., & Koloskova, O. K. (2023). Peculiarities of the coronavirus infection clinical course caused by SARS-CoV-2 in children population (literary review). *Clinical and Experimental Pathology*, 22(4), 59–66. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.4.86.2023.09>
163. Rossin, S., Barbieri, E., Cantarutti, A., Martinolli, F., Giaquinto, C., Dalt, L. D., & Donà, D. (2021). Multistep antimicrobial stewardship intervention on antibiotic prescriptions and treatment duration in children with pneumonia. *PLoS ONE*, 16(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257993>
164. Rossokha, Z. I., Fishchuk, L. Ye., Pokhylko, V. I., Cherniavska, Yu. I., Tsvirenko, S. M., Kovtun, S. I., Medvedieva, N. L., Vershyhora, V. O., &

- Horovenko, N. H. (2020). The deletion variant of the CCR5 gene (rs333) but not the ACE gene (rs4340) is associated with long-term respiratory support in patients with COVID-19 pneumonia. *Ukrainian Medical Journal*, 4(140), Article 196058. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.140.196058>
165. Santoro, L., Zaccone, V., Falsetti, L., Ruggieri, V., Danese, M., Miro, C., Giorgio, A. D., Nesci, A., D'Alessandro, A., Moroncini, G., & Santoliquido, A. (2023). Role of Endothelium in Cardiovascular Sequelae of Long COVID [Review of Role of Endothelium in Cardiovascular Sequelae of Long COVID]. *Biomedicines*, 11(8), 2239. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082239>
166. Satarker, S., Tom, A. A., Shaji, R. A., Alosious, A., Luvis, M., & Nampoothiri, M. (2021). JAK-STAT Pathway Inhibition and their Implications in COVID-19 Therapy. *Postgraduate medicine*, 133(5), 489–507. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1855921>
167. Sayyadi, M., Hassani, S., Shams, M., & Dorgalaleh, A. (2023). Status of major hemostatic components in the setting of COVID-19: the effect on endothelium, platelets, coagulation factors, fibrinolytic system, and complement 102(6), 1307. Springer Science+Business Media. <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05234-1>
168. Schranz, D. (2022). COVID-19 in children: Acute endotheliopathy, but forgotten prostacyclin replacement? *Cardiology in the Young*, 32(4), 572–573. <https://doi.org/10.1017/S1047951121002626>
169. Sciaudone, A. R., Corkrey, H. A., Humphries, F., & Koupenova, M. (2023). Platelets and SARS-CoV-2 During COVID-19: Immunity, Thrombosis, and Beyond [Review of Platelets and SARS-CoV-2 During COVID-19: Immunity, Thrombosis, and Beyond]. *Circulation Research*, 132(10), 1272. Lippincott Williams & Wilkins. <https://doi.org/10.1161/circresaha.122.321930>
170. Shi, Y., Wang, Y., Shao, C., Huang, J., Gan, J., Huang, X., Bucci, E., Piacentini, M., Ippolito, G., & Melino, G. (2020). COVID-19 infection: the

- perspectives on immune responses. *Cell death and differentiation*, 27(5), 1451–1454. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
171. Smadja, D. M., Mentzer, S. J., Fontenay, M., Laffan, M. A., Ackermann, M., Helms, J., Jonigk, D., Chocron, R., Pier, G. B., Gendron, N., Pons, S., Diehl, J. L., Margadant, C., Guerin, C., Huijbers, E. J. M., Philippe, A., Chapuis, N., Nowak-Sliwinska, P., Karagiannidis, C., Sanchez, O., ... Griffioen, A. W. (2021). COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: insight for mechanistic and clinical aspects. *Angiogenesis*, 24(4), 755–788. <https://doi.org/10.1007/s10456-021-09805-6>
 172. Stahlberg, M., Fischer, K., Tahhan, M., Desta, L., Braunschweig, F., Mahdi, A., et al. (2025). Post-acute COVID-19 syndrome: Prevalence of peripheral microvascular endothelial dysfunction and associations with NT-proBNP dynamics. *The American Journal of Medicine*, 138(6), 1019–1028. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2024.10.012>
 173. Struyf, T., Deeks, J. J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Leeftang, M. M. G., Spijker, R., Hooft, L., Emperador, D., Domen, J., Tans, A., Janssens, S., Wickramasinghe, D., Lannoy, V., Horn, S. R. A., & Van den Bruel, A. (2022). Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022(5), CD013665. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013665.pub3>
 174. Suarez, N. M., Bunsow, E., Falsey, A. R., Walsh, E. E., Mejias, A., & Ramilo, O. (2015). Superiority of transcriptional profiling over procalcitonin for distinguishing bacterial from viral lower respiratory tract infections in hospitalized adults. *The Journal of infectious diseases*, 212(2), 213–222. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv047>
 175. Swann, O. V., Holden, K. A., Turtle, L., Pollock, L., Fairfield, C. J., Drake, T. M., Seth, S., Egan, C., Hardwick, H. E., Halpin, S., Girvan, M., Donohue, C., Pritchard, M., Patel, L. B., Ladhani, S., Sigfrid, L., Sinha, I. P., Olliaro, P. L., Nguyen-Van-Tam, J. S., Horby, P. W., ... ISARIC4C Investigators (2020).

- Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* (Clinical research ed.), 370, m3249. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3249>
176. Swenson, K. E., Ruoss, S. J., & Swenson, E. R. (2021). The Pathophysiology and Dangers of Silent Hypoxemia in COVID-19 Lung Injury. *Annals of the American Thoracic Society*, 18(7), 1098–1105. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202011-1376CME>
 177. Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis* - Volume 18(4), 844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
 178. Taquet, M., Geddes, J. R., Husain, M., Luciano, S., & Harrison, P. J. (2021). 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236,379 survivors of COVID-19: A retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry*, 8(5), 416–427. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
 179. Thijssen, D. H. J., Bruno, R. M., van Mil, A. C. C. M., Holder, S. M., Faita, F., Greyling, A., Zock, P. L., Taddei, S., Deanfield, J. E., Luscher, T., Green, D. J., & Ghiadoni, L. (2019). Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *European Heart Journal*, 40(30), 2534–2547. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz350>
 180. Thwaites, R. S., Sanchez Sevilla Uruchurtu, A., Siggins, M. K., et al. (2021). Inflammatory profiles across the spectrum of disease reveal a distinct role for GM-CSF in severe COVID-19. *Science Immunology*, 6(57), e9873. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abg9873>
 181. Torres, A., Cilloniz, C., Niederman, M. S., Menéndez, R., Chalmers, J. D., Wunderink, R. G., & van der Poll, T. (2021). Pneumonia. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 25. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00259-0>

182. Tufa, A., Gebremariam, T.H., Manyazewal, T., Getinet, T., Webb, D.L., Hellström, P.M., & Genet, S. (2022). Inflammatory mediators profile in patients hospitalized with COVID-19: A comparative study. *Frontiers in Immunology*, 13, 964179. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.964179>
183. UNICEF & World Health Organization. (2025). Pneumonia in children statistics. <https://data.unicef.org/topic/child-health/pneumonia/>
184. Vajro, P., Fischler, B., Burra, P., Debray, D., Dezsofi, A., Guercio Nuzio, S., Hadzic, N., Hierro, L., Jahnel, J., Lamireau, T., McKiernan, P., McLin, V., Nobili, V., Socha, P., Smets, F., Baumann, U., & Verkade, H. J. (2018). The health care transition of youth with liver disease into the adult health system: Position paper from ESPGHAN and EASL. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 66(6), 976–990. <https://doi.org/10.1097/MPG.000000000000196547>
185. Van den Bruel, A., Thompson, M. J., Haj-Hassan, T., Stevens, R., Moll, H., Lakhanpaul, M., & Mant, D. (2011). Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ (Clinical research ed.)*, 342, d3082. <https://doi.org/10.1136/bmj.d3082>
186. Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., et al. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
187. Vinciguerra, M., & Romiti, S. (2020). Atherosclerosis as pathogenetic substrate for SARS-CoV-2 cytokine storm. *Journal of Clinical Medicine*, 9, 2095. <https://doi.org/10.3390/jcm9072095>
188. Wang, M. Y., Zhao, R., Gao, L. J., Gao, X. F., Wang, D. P., & Cao, J. M. (2020). SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 587269. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>
189. Wang, S., Luo, X., Hu, S., Zhao, C., Sun, Q., Zeng, M., Bao, X., Wang, Y., Wu, F., Yang, Y., Lv, Y., Bai, X., Hao, W., Liu, M., Yi, B., Chen, Y., Meng, W., Li, J., Li, M., Huang, J., Wu, T., Zhao, Y., Zhang, Z., An, J., Libby, P., Jia,

- H., & Yu, B. (2025). Plaque erosion risk and JAK2V617F variant. *European Heart Journal*, 46(23), 2205–2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf114>
190. Wang, Y., Wang, M., & Sun, J. (2025). The predictive value of D-dimer and neutrophil-to-lymphocyte ratio for the severity of severe pneumonia in children. *Postgraduate Medicine*, 1–9. <https://doi.org/10.1080/00325481.2025.2587365>
191. Weigel, B., Eaton-Fitch, N., Thapaliya, K. et al. A pilot cross-sectional investigation of symptom clusters and associations with patient-reported outcomes in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Post COVID-19 Condition. *Qual Life Res* 33, 3229–3243 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11136-024-03794-x>
192. WHO.(17 July 2020) Country & Technical Guidance - Coronavirus disease (COVID-19). A guide to WHO's guidance on COVID-19. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/a-guide-to-who-s-guidance>
193. Willems, L. H., Nagy, M., Ten Cate, H., et al. (2022). Sustained inflammation, coagulation activation and elevated endothelin-1 levels without macrovascular dysfunction at 3 months after COVID-19. *Thrombosis Research*, 209, 106–114. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.11.02730>.
194. Wong, B. W., Marsch, E., Treps, L., Baes, M., & Carmeliet, P. (2017). Endothelial cell metabolism in health and disease: Impact of hypoxia. *EMBO Journal*, 36(15), 2187–2203. <https://doi.org/10.15252/embj.201696150>
195. Xu, S. W., Ilyas, I., & Weng, J. P. (2023). Endothelial dysfunction in COVID-19: An overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacologica Sinica*, 44, 695–709. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-01043-y>
196. Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., & Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with

- acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), 420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
197. Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical immunology* (Orlando, Fla.), 215, 108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
 198. Zhang, Y., Zhao, Y., Liu, Y., Zhang, M., & Zhang, J. (2024). New advances in the role of JAK2^{V617F} mutation in myeloproliferative neoplasms. *Cancer*, 130(24), 4229–4240. <https://doi.org/10.1002/cncr.35559>
 199. Zheng, M., Gao, Y., Wang, G., Song, G., Liu, S., Sun, D., Xu, Y., & Tian, Z. (2020). Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & molecular immunology*, 17(5), 533–535. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>
 200. Zhong, P., Xu, J., Yang, D., Shen, Y., Wang, L., Feng, Y., Du, C., Song, Y., Wu, C., Hu, X., & Sun, Y. (2020). COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 256. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00373-7>
 201. Zhou, X., Li, Y., Li, T., & Zhang, W. (2020). Follow-up of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(7), 957–959. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.024>
 202. Zhu, X., Wang, J., Du, J., Chen, S., Chen, S., Li, J., & Shen, B. (2022). Changes in Serum Liver Function for Patients with COVID-19: A 1-Year Follow-Up Study. *Infection and drug resistance*, 15, 1857–1870. <https://doi.org/10.2147/IDR.S356181>
 203. Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., Yu, J., Kang, M., Song, Y., Xia, J., Guo, Q., Song, T., He, J., Yen, H. L., Peiris, M., & Wu, J. (2020). SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *The New England journal of medicine*, 382(12), 1177–1179. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Дудник, В.М., Микитюк, Ю.М. (2025). Аналіз лабораторних та інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції в дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією, її взаємозв'язок із поліморфізмом гена JAK2^{V617F}. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, 2(102), 80-86. [https://doi.org/10.15574/PP.2025.2\(102\).8086](https://doi.org/10.15574/PP.2025.2(102).8086)

Дудник В.М. – організаційний супровід проєкту, аналіз та контроль достовірності даних.

2. Dudnyk, V.M., Mykytyuk, Y.M. (2025). Endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2-associated pneumonia and its dependence on the activity of the infectious-inflammatory process. *Сучасна педіатрія. Україна*, 3(147), 29-34. [https://doi.org/10.15574/SP.2025.3\(147\).2934](https://doi.org/10.15574/SP.2025.3(147).2934)

Дудник В.М. – організаційний супровід проєкту, аналіз та контроль достовірності даних.

3. Дудник, В.М., Микитюк, Ю.М. (2025). Ендотеліальна дисфункція у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією та її порівняння з показниками системи згортання крові. *Проблеми клінічної педіатрії*, 2(68), 76-81. <https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.68.76-81>

Дудник В.М. – організаційний супровід проєкту, аналіз та контроль достовірності даних.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Микитюк, Ю.М. Характеристика клінічних показників у дітей, хворих на SARS-CoV-2-асоційовану пневмонію. *Матеріали Науково-практичної*

конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024». Вінниця, 17 травня 2024, С. 25-26.

5. Микитюк, Ю.М. Маркери ендотеліальної дисфункції у дітей з SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією. *Матеріали Науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2025»*. Вінниця, 19 травня 2025, С. 1-2.

6. Микитюк, Ю.М. Сучасні діагностичні підходи до виявлення ендотеліальної дисфункції у дітей з пневмонією, асоційованою з SARS-CoV. *Міжнародна науково-практична конференція “Science, Technology and Culture: From Tradition to Digital Future”*. Відень, Австрія, 8-10 грудня 2025, С. 51-56.

7. Микитюк, Ю.М. Лабораторні показники ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією залежно від тяжкості перебігу та рівня запальних процесів. *XIII International Science Conference «Science and New Technologies: Problems and Ways to Solve Them»*. Роттердам, Нідерланди, 31 березня – 2 квітня 2025, С. 103-105.

8. Микитюк, Ю.М. Стратифікація ризику та прогнозування варіантів перебігу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії у дітей за показниками ендотеліальної дисфункції. *IV Міжнародна науково-практична конференція «Scientific Innovation: Theoretical Insights and Practical Impacts»*. Неаполь, Італія, 8-10 грудня 2025, С. 314-316.

Апробація результатів дисертації:

- XVII Науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2023» (Вінниця, 2023) – доповідь.
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті», присвячена пам’яті академіка АМН України Б.Я. Резніка. Одеса, Україна, 27-29 квітня 2023 р. – стендова доповідь.

- Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2024». Вінниця, Україна – *доповідь*.
- Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2025», 19 травня 2025 р., Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова – *доповідь*.
- XXV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковських читань), Київ, Україна, 2023 – *стендова доповідь*.
- XXVI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковських читань), Київ, Україна, 2024 – *стендова доповідь*.

ДОДАТОК Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету

Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

« 10 » 2025 року

АКТ

впровадження в освітній процес

- 1. Назва впровадження:** «Ендотеліальна дисфункція при SARS-COV-2 асоційованій пневмонії у дітей».
- 2. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2.
- 3. Автор:** Микитюк Юлія Михайлівна аспірантка очної (денної) форми навчання, кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.
- 4. Джерело інформації:** 1.Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025). Analysis of laboratory and instrumental markers of endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2 associated pneumonia and its relationship with the JAK2 V617F gene polymorphism. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(102): 80-86. doi:10.15574/PP.2025.2(102).8086. 2.Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025). Endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2-associated pneumonia and its dependence on the activity of the infectious-inflammatory process. Modern Pediatrics.Ukraine. 3(147): 29-34. doi:10.15574/SP.2025.3(147).2934. 3.Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025) Endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2 associated pneumonia and its correlation with blood coagulation system parameters. Problems of Clinical Pediatrics. Ukraine. 2 (68):76-81.doi:10.24144/1998-6475.2025.68.76-81.
- 5. Впроваджено:** в освітній процес процес кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів медичного факультету 4-6-го курсів та БІР для лікарів спеціальностей «Неонатологія», «Педіатрія».
- 6. Термін впровадження:** 2025 рік.
- 7. Ефективність впровадження:** Впровадження у навчальний процес запропонованої інформації дозволило підвищити рівень підготовки студентів, покращило практичну складову навчання. Використання даного матеріалу дозволить поглибити знання здобувачів освіти стосовно перебігу, діагностики SARS-COV-2 асоційованої пневмонії у дітей, Використання результатів дослідження в навчальному процесі інтегрує сучасні знання про прогнозування SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії у дітей та сприяє

формуванню клінічного мислення і практичних навичок роботи з маркерами ендотеліальної дисфункції.

8.Зауваження, пропозиції: зауважень не має, пропонується подальше впровадження в освітній процес.

9.Обговорено і затверджено: на засіданні кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, протокол №3 від 15.09.2025 р.

Початок впровадження: 2025 рік.

Відповідальний за впровадження: професор ЗВО кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету д.мед.н., професор Таміла СОРОКМАН.

Завідувач кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету д.мед.н.,

професор



Сніжана СОКОЛЬНИК

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Медичний директор закладу
охорони здоров'я

КНП «Вінницька обласна
дитяча клінічна лікарня ВОР»

Оксана МОРАВСЬКА



„ 29 ” вересня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Ендотеліальна дисфункція при SARS-COV-2 асоційованій пневмонії у дітей .
2. Автор: Микитюк Юлія Михайлівна аспірантка очної (денної) форми навчання, кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.
3. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2
4. Джерело інформації:
 - 1.Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025). Analysis of laboratory and instrumental markers of endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2 associated pneumonia and its relationship with the JAK2 V617F gene polymorphism. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(102): 80-86. doi: 10.15574/PP.2025.2(102).8086.
 - 2.Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025). Endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2-associated pneumonia and its dependence on the activity of the infectious-inflammatory process.Modern Pediatrics.Ukraine. 3(147): 29-34. doi: 10.15574/SP.2025.3(147).2934.
 - 3.Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025) Endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2 associated pneumoniaand its correlation with blood coagulation system parameters. Problems of Clinical Pediatrics. Ukraine. 2 (68):76-81.doi. 10.24144/1998-6475.2025.68.76-81

5. Актуальність дослідження: SARS-CoV-2-асоційована пневмонія у дітей характеризується високим ризиком розвитку тяжкого перебігу, що значною мірою зумовлено ендотеліальною дисфункцією. Порушення регуляції судинного тону, підвищення проникності судинної стінки та активація процесів мікротромбозу суттєво впливають на клінічний перебіг захворювання. Визначення рівнів ендотеліну-1 та VEGF є перспективними маркерами прогнозу, які дозволяють своєчасно ідентифікувати пацієнтів групи ризику, оптимізувати тактику інтенсивної терапії та індивідуалізувати підхід до лікування.
6. Форма впровадження: Використання результатів дослідження у практичній діяльності клінічних підрозділів.
7. Суть впровадження: Запровадження алгоритму оцінки лабораторних маркерів (ендотеліну-1 та VEGF) ендотеліальної дисфункції у дітей з SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією як додаткових прогностичних маркерів тяжкого перебігу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії у дітей.
8. Назва відділення (підрозділу), у якому будуть впроваджуватись результати: КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР», обговорено та затверджено на засіданні відділення ІБВ №1, 25.09.2025 року.
9. Початок впровадження: 30.09.2025 р.
10. Зауваження, пропозиції: не вносилися.
11. Соціально-економічний ефект :даний спосіб підвищує якість оцінки стану дітей ,хворих на SARS-CoV-2-асоційовану пневмонію. Зниження частоти ускладнень у дітей за рахунок своєчасної діагностики ендотеліальної дисфункції. Оптимізація призначення терапії та раціональне використання ресурсів.

Відповідальний за впровадження/Завідувачка відділення ІБВ№1
КНП «ВОДКЛ ВОР» Галина Однорогова



Погоджено

Затверджую

Проректор ЗВО з науково-педагогічної та лікувальної роботи
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова



Василь ПОГОРІЛИЙ

(підпис)

(Ім'я Прізвище)

«07» червня 2025

Проректор ЗВО з науково-педагогічної та навчальної роботи
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова



Інна АНДРУШКО

(підпис)

(Ім'я Прізвище)

р. «07» червня 2025

М.П.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Ендотеліальна дисфункція при SARS-COV-2 асоційованій пневмонії у дітей .

Автор: Микитюк Юлія Михайлівна аспірантка очної (денної) форми навчання, кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2

Джерела інформації:

- 1.Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025). Analysis of laboratory and instrumental markers of endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2 associated pneumonia and its relationship with the JAK2 V617F gene polymorphism. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(102): 80-86. doi: 10.15574/PP.2025.2(102).8086.
- 2.Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025). Endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2-associated pneumonia and its dependence on the activity of the infectious-inflammatory process.Modern Pediatrics.Ukraine. 3(147): 29-34. doi: 10.15574/SP.2025.3(147).2934.
- 3.Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025) Endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2 associated pneumoniaand its correlation with blood coagulation system parameters. Problems of Clinical Pediatrics. Ukraine. 2 (68):76-81.doi. 10.24144/1998-6475.2025.68.76-81

Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження: кафедра педіатрії №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Актуальність дослідження: SARS-CoV-2-асоційована пневмонія у дітей супроводжується високим ризиком тяжких ускладнень. Поліморфізм гена *JAK2 V617F* є перспективним предиктором несприятливого перебігу, що дозволяє своєчасно ідентифікувати групи ризику та оптимізувати лікувальну тактику.

Форма впровадження: у навчальну роботу кафедри педіатрії, використання результатів у клінічній роботі кафедри та у процесі навчання студентів і лікарів-інтернів та у науково-дослідну роботу кафедри.

Суть впровадження: Запроваджено визначення поліморфізму гена *JAK2 V617F* як додаткового прогностичного критерію у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією. Отримані дані застосовуються при клінічних розборах і викладанні теми «Сучасні аспекти діагностики та прогнозування перебігу пневмонії у дітей». Використання результатів дослідження в навчальному процесі інтегрує сучасні знання про прогнозування SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії у дітей та сприяє формуванню клінічного мислення і практичних навичок роботи з маркерами ендотеліальної дисфункції.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: протокол № 3 від «30» 09.2025 р.

Початок впровадження: 10.10. 2025 р.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Соціально-економічний ефект: даний спосіб підвищує точність прогнозування перебігу захворювання, якість оцінки стану дітей ,хворих на SARS-CoV-2-асоційовану пневмонію. Зниження частоти ускладнень у дітей за рахунок своєчасної діагностики ендотеліальної дисфункції. Оптимізація призначення терапії та раціональне використання ресурсів.. Підвищення рівня підготовки студентів, інтернів та лікарів.

Відповідальний за впровадження: завідувач кафедри педіатрії №2, доктор мед. наук, професор ЗВО Вероніка ДУДНИК.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор закладу охорони
здоров'я

КНП «Вінницька обласна
клінічна дитяча інфекційна
лікарня ВОР»

Людмила БРОВІНСЬКА

„10 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Ендотеліальна дисфункція при SARS-COV-2 асоційованій пневмонії у дітей .
2. Автор: Микитюк Юлія Михайлівна аспірантка очної (денної) форми навчання, кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.
3. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2
4. Джерело інформації:
 - 1.Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025). Analysis of laboratory and instrumental markers of endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2 associated pneumonia and its relationship with the JAK2 V617F gene polymorphism. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(102): 80-86. doi: 10.15574/PP.2025.2(102).8086.
 - 2.Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025). Endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2-associated pneumonia and its dependence on the activity of the infectious-inflammatory process.Modern Pediatrics.Ukraine. 3(147): 29-34. doi: 10.15574/SP.2025.3(147).2934.
 - 3.Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025) Endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2 associated pneumoniaand its correlation with blood coagulation system parameters. Problems of Clinical Pediatrics. Ukraine. 2 (68):76-81.doi. 10.24144/1998-6475.2025.68.76-81

5. Актуальність дослідження: SARS-CoV-2-асоційована пневмонія у дітей характеризується високим ризиком розвитку тяжкого перебігу, що значною мірою зумовлено ендотеліальною дисфункцією. Порушення регуляції судинного тону, підвищення проникності судинної стінки та активація процесів мікротромбозу суттєво впливають на клінічний перебіг захворювання. Визначення рівнів ендотеліну-1 та VEGF є перспективними маркерами прогнозу, які дозволяють своєчасно ідентифікувати пацієнтів групи ризику, оптимізувати тактику інтенсивної терапії та індивідуалізувати підхід до лікування.
6. Форма впровадження: Використання результатів дослідження у практичній діяльності клінічних підрозділів.
7. Суть впровадження: Запровадження алгоритму оцінки лабораторних маркерів (ендотеліну-1 та VEGF) ендотеліальної дисфункції у дітей з SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією як додаткових прогностичних маркерів тяжкого перебігу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії у дітей.
8. Назва відділення (підрозділу), у якому будуть впроваджуватись результати: КНП «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня ВОР», обговорено та затверджено на засіданні інфекційно-боксівого відділення
30.08.2025р.
9. Початок впровадження: 08.10.2025р.
10. Зауваження, пропозиції: не вносились.
11. Соціально-економічний ефект :даний спосіб підвищує якість оцінки стану дітей ,хворих на SARS-CoV-2-асоційовану пневмонію. Зниження частоти ускладнень у дітей за рахунок своєчасної діагностики ендотеліальної дисфункції. Оптимізація призначення терапії та раціональне використання ресурсів.

Відповідальний за впровадження: Завідувачка інфекційно-боксівого відділення КНП «ВОКДІЛ ВОР» Ангеліка Колесник.



„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Заступник генерального директора з
медичної частини КНП «Міська
дитяча клінічна лікарня»
Чернівецької міської ради
Ольга БАБИНА
09 02005757 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Ендотеліальна дисфункція при SARS-CoV-2 асоційованій пневмонії у дітей.
2. Автор: Микитюк Юлія Михайлівна аспірантка очної (денної) форми навчання, кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.
3. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2
4. Джерело інформації:
 - 1.Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025). Analysis of laboratory and instrumental markers of endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2 associated pneumonia and its relationship with the JAK2 V617F gene polymorphism. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(102): 80-86. doi: 10.15574/PP.2025.2(102).8086.
 - 2.Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025). Endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2-associated pneumonia and its dependence on the activity of the infectious-inflammatory process. Modern Pediatrics.Ukraine. 3(147): 29-34. doi: 10.15574/SP.2025.3(147).2934.
 - 3.Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025) Endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2 associated pneumonia and its correlation with blood coagulation system parameters. Problems of Clinical Pediatrics. Ukraine. 2 (68):76-81. doi: 10.24144/1998-6475.2025.68.76-81
5. Актуальність дослідження: SARS-CoV-2-асоційована пневмонія у дітей характеризується високим ризиком розвитку тяжкого перебігу, що значною мірою зумовлено ендотеліальною дисфункцією. Порушення регуляції судинного тонуусу, підвищення проникності судинної стінки та активація процесів мікротромбозу суттєво впливають на клінічний перебіг захворювання. Визначення рівнів ендотеліну-1 та VEGF є перспективними маркерами прогнозу, які дозволяють своєчасно ідентифікувати пацієнтів групи ризику, оптимізувати тактику інтенсивної терапії та індивідуалізувати підхід до лікування.
6. Форма впровадження: Використання результатів дослідження у практичній діяльності клінічних підрозділів.
7. Суть впровадження: Запровадження алгоритму оцінки лабораторних маркерів (ендотеліну-1 та VEGF) ендотеліальної дисфункції у дітей з SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією як додаткових прогностичних маркерів тяжкого перебігу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії у дітей. Результати використовуються для стратифікації ризику та персоналізації терапії.
8. Впроваджено в КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» ЧМР в 2025 р.
9. Початок впровадження з «10» 10 2025 року.
10. Зауваження, пропозиції: не вносяться.
11. Соціально-економічний ефект: даний спосіб підвищує якість оцінки стану дітей, хворих на SARS-CoV-2-асоційовану пневмонію. Зниження частоти ускладнень у дітей за рахунок своєчасної діагностики ендотеліальної дисфункції. Оптимізація призначення терапії та раціональне використання ресурсів.

Відповідальний за впровадження
д.мед.н., проф.



С. СОКОЛЬНИК

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Медичний директор КНП «1
Територіальне медичне об'єднання м.
Львова », ВП «Лікарня Святого
Миколая»
Олександр КАЛІНЧУК

„ 10 ” 10 2025 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції для впровадження: Ендотеліальна дисфункція при SARS-CoV-2 асоційованій пневмонії у дітей .
2. Автор: Микитюк Юлія Михайлівна аспірантка очної (денної) форми навчання, кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.
3. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2
4. Джерело інформації:
 - 1.Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025). Analysis of laboratory and instrumental markers of endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2 associated pneumonia and its relationship with the JAK2 V617F gene polymorphism. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(102): 80-86. doi: 10.15574/PP.2025.2(102).8086.
 - 2.Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025). Endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2-associated pneumonia and its dependence on the activity of the infectious-inflammatory process.Modern Pediatrics.Ukraine. 3(147): 29-34. doi: 10.15574/SP.2025.3(147).2934.
 - 3.Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025) Endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2 associated pneumoniaand its correlation with blood coagulation system parameters. Problems of Clinical Pediatrics. Ukraine. 2 (68):76-81.doi. 10.24144/1998-6475.2025.68.76-81
5. Актуальність дослідження: SARS-CoV-2-асоційована пневмонія у дітей характеризується високим ризиком розвитку тяжкого перебігу, що значною мірою зумовлено ендотеліальною дисфункцією. Порушення регуляції судинного тону, підвищення проникності судинної стінки та активація процесів мікротромбозу суттєво впливають на клінічний перебіг захворювання. Визначення рівнів ендотеліну-1 та VEGF є перспективними маркерами прогнозу, які дозволяють своєчасно ідентифікувати пацієнтів групи ризику, оптимізувати тактику інтенсивної терапії та індивідуалізувати підхід до лікування.
6. Форма впровадження: Використання результатів дослідження у практичній діяльності клінічних підрозділів.
7. Суть впровадження: Запровадження алгоритму оцінки лабораторних маркерів (ендотеліну-1 та VEGF) ендотеліальної дисфункції у дітей з SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією як додаткових прогностичних маркерів тяжкого перебігу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії у дітей. Результати використовуються для стратифікації ризику та персоналізації терапії.
8. Назва відділення (підрозділу), у якому будуть впроваджуватись результати: ВП «Лікарня Святого Миколая», обговорено та затверджено на засіданні центру педіатрії 09.10.2025 р.
9. Початок впровадження: 13.10.2025 р.
10. Зауваження, пропозиції: не вносились.
11. Соціально-економічний ефект :даний спосіб підвищує якість оцінки стану дітей ,хворих на SARS-CoV-2-асоційовану пневмонію. Зниження частоти ускладнень у дітей за рахунок своєчасної діагностики ендотеліальної дисфункції. Оптимізація призначення терапії та раціональне використання ресурсів.

Відповідальний за впровадження: Виконуюча обов'язки завідувачки центру педіатрії ВП «Лікарня Святого Миколая» Яна ДОЛИННА.

py *Cham*

ЗАТВЕРДЖУЮ

перший проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного
медичного університету

професор Валентин ДВОРНИК
« 08 » жовтня 2025 рік

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Ендотеліальна дисфункція при SARS-COV-2 асоційованій пневмонії у дітей».
2. **Установа-розробник, автори:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2, Микитюк Юлія Михайлівна.

Джерела інформації:

- ✓ Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025). Analysis of laboratory and instrumental markers of endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2 associated pneumonia and its relationship with the JAK2 V617F gene polymorphism. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(102): 80-86. doi: 10.15574/PP.2025.2(102).8086.
 - ✓ Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025). Endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2-associated pneumonia and its dependence on the activity of the infectious-inflammatory process. Modern Pediatrics.Ukraine. 3(147): 29-34. doi: 10.15574/SP.2025.3(147).2934.
 - ✓ Dudnyk VM, Mykytyuk YM. (2025) Endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2 associated pneumonia and its correlation with blood coagulation system parameters. Problems of Clinical Pediatrics. Ukraine. 2 (68):76-81. doi: 10.24144/1998-6475.2025.68.76-81
3. **Впроваджено** в навчальний процес кафедри педіатрії №2 Полтавського державного медичного університету.
 4. **Термін впровадження:** жовтень 2025 р. - червень 2026 р.

Ми, що нижче підписалися, члени комісії: проф. Тетяна КРЮЧКО, доц. Ольга ТКАЧЕНКО, доц. Інна НЕСІНА склали цей акт в тому, що у жовтні 2025 року на кафедрі педіатрії №2 впроваджено запропоноване аспірантом Микитюк Ю.М. впровадження «Ендотеліальна дисфункція при SARS-COV-2 асоційованій пневмонії у дітей» у матеріали під час проведення практичних занять зі студентами 6 курсу медичного факультету №1 та медичного факультету №2 «Диференційна діагностика пневмонії у дітей. Тактика ведення хворого при різних клінічних варіантах перебігу пневмонії та її ускладненнях».

Впровадження у навчальний процес даних, які отримані за результатами дослідження сприяло підвищенню рівня підготовки студентів та покращило практичну складову навчання щодо оптимізації тактики інтенсивної терапії шляхом персоніфікованого підходу до ведення дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією, що характеризується ендотеліальною дисфункцією, підвищенням проникності судинної стінки та активацією процесів мікротромбозу.

Запропонований спосіб обговорено на кафедральному засіданні (протокол № 3 від 08.10.2025 року).

Голова комісії:



Тетяна КРЮЧКО

Члени комісії:



Ольга ТКАЧЕНКО



Інна НЕСІНА