



5589688885157877

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛЯМЦЕВА ОЛЕНА ВАЛЕНТИНІВНА

УДК: 616.1-008:[616.98:578.834COV]-036.8-008]-053.2-07

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА МОНІТОРИНГУ СЕРЦЕВО-
СУДИННИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ**

228 Педіатрія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ О.В. Лямцева

Науковий керівник – **Недельська Світлана Миколаївна**, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя - 2026



558968885157877

АНОТАЦІЯ

Лямцева О.В. Оптимізація діагностики та моніторингу серцево-судинних порушень у дітей з постковідним синдромом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2026.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2026.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації діагностики, моніторингу серцево-судинних порушень у дітей з постковідним синдромом 5-12 років на підставі вивчення особливостей перебігу мультисистемного запального (МЗС) та Long-COVID синдромів, дослідження динаміки змін лабораторних та інструментальних показників.

У роботі наведені дані обстеження 80 дітей з постковідним синдромом, яких було розподілено на підгрупи за тяжкістю перебігу захворювання згідно діагностичних критеріїв: 25 дітей до I підгрупи (МЗС) та 55 дітей – до II (Long-COVID). Групу контролю склали 30 умовно здорових дітей, які були репрезентативні за віком.

За результатами клінічного обстеження дітей із постковідним синдромом було встановлено, що для даної категорії пацієнтів характерний полісистемний характер клінічних проявів із залученням загальноінфекційної, респіраторної, гастроінтестинальної, нервової та серцево-судинної систем. Встановлено, що найчастішими клінічними симптомами у дітей з постковідним синдромом були лихоманка, яка реєструвалася у 96,3 % випадків, порушення сну — у 65,0 %, утруднення дихання — у 65,0 %, біль у животі — у 58,75 %, зниження концентрації уваги — у 57,5 %, головний біль — у 51,25 %, кашель — у 48,75 % та нудота — у 46,25 % дітей. Виявлено, що в структурі постковідного синдрому переважав перебіг середнього ступеня тяжкості, який діагностовано у 68,75 % дітей, тоді як важкий

перебіг встановлено у 31,25 % випадків, що свідчить про клінічну неоднорідність досліджуваного стану.

За результатами лабораторного обстеження встановлено, що постковідний синдром у дітей супроводжується збереженням імунної відповіді, активацією коагуляційної ланки гемостазу та формуванням субклінічного кардіального стресу. Виявлено, що рівень IgG до SARS-CoV-2 у дітей з постковідним синдромом становив $7,68 \pm 3,12$ BAU/мл ($p < 0,001$). Доведено, що у дітей з мультисистемним запальним синдромом (MIS-C) рівень D-димеру був достовірно вищим, ніж у дітей з Long-COVID, і становив 100,05 нг/мл проти 65,01 нг/мл відповідно ($p = 0,00095$), а рівень NT-proBNP також був вищим у підгрупі 1 та становив 5,22 нг/мл проти 4,19 нг/мл ($p = 0,044$). Кореляційний аналіз виявив помірний прямий зв'язок між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та D-димеру ($r = +0,55$; $p = 7,3 \times 10^{-7}$) і сильний прямий зв'язок між рівнями NT-proBNP та D-димеру ($r = +0,88$; $p = 3,29 \times 10^{-22}$), що підтверджує патогенетичний взаємозв'язок між імунною відповіддю, активацією коагуляційної системи та міокардіальною дисфункцією при збереженій фракції викиду лівого шлуночка.

За даними електрокардіографічного дослідження встановлено, що у дітей із постковідним синдромом виявляються переважно функціональні зміни серцево-судинної системи. Встановлено, що порушення ритму та/або провідності реєструвалися у 52,5 % дітей, зокрема синусова аритмія — у 28,8 %, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса — у 23,8 % випадків. Отримані результати дозволили підтвердити наявність функціонального залучення серцево-судинної системи в структурі постковідного синдрому у дітей навіть за відсутності грубих клінічних проявів кардіальної патології.

За результатами ехокардіографічного дослідження встановлено, що у дітей із постковідним синдромом формуються ранні порушення діастолічної функції лівого шлуночка. Виявлено, що час уповільнення раннього діастолічного наповнення у дітей основної групи був достовірно нижчим і становив $151,48 \pm 27,93$ мс проти $170,53 \pm 10,57$ мс відповідно. Патологічні типи діастолічного профілю виявлялися у 22,5% дітей основної групи, що свідчить про ранні



порушення релаксації міокарда в постковідному періоді. Доведено, що найбільш чутливим інструментальним маркером раннього субклінічного ураження міокарда є глобальний поздовжній стрейн лівого шлуночка, значення якого в основній групі становило $-17,79 \pm 2,26\%$ проти $-21,33 \pm 0,91\%$ у групі контролю ($p < 0,001$). Встановлено, що у дітей MIS-C глобальний поздовжній стрейн був достовірно менш негативним, ніж у дітей Long-COVID, і становив $-17,04 \pm 2,27\%$ проти $-18,14 \pm 2,20\%$ відповідно ($p = 0,0174$).

За результатами тканинної доплерографії встановлено, що погіршення показників локальної міокардіальної механіки асоціюється зі зниженням глобальної поздовжньої деформації міокарда. Проведений кореляційний аналіз виявив слабкий зворотний зв'язок між глобальним поздовжнім стрейном та систолічною швидкістю латерального сегмента мітрального кільця ($r_s = -0,239$; $p = 0,035$), а також слабкий статистично значущий зворотний зв'язок між глобальним поздовжнім стрейном та ранньою діастолічною швидкістю медіального сегмента мітрального кільця ($r_s = -0,266$; $p = 0,019$). Отримані дані дозволили доповнити уявлення про ранні субклінічні порушення міокардіальної функції у дітей після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції та обґрунтувати доцільність використання тканинної доплерографії як складової комплексного ехокардіографічного обстеження.

Проведений ROC-аналіз показав, що окремі клінічні та лабораторні показники не мають достатньої самостійної прогностичної цінності щодо патологічного значення глобального поздовжнього стрейну понад $-20,2\%$. Встановлено, що площа під характеристичною кривою оператора для NT-proBNP становила 0,420, для D-димеру — 0,426, для ступеня тяжкості перебігу — 0,551, для IgG до SARS-CoV-2 — 0,534. На підставі отриманих даних розроблено парсимонійну прогностичну модель раннього ураження міокарда у дітей із постковідним синдромом, до якої включено вік дитини та ранню діастолічну швидкість медіального сегмента мітрального кільця. Доведено, що дана модель має кращу внутрішню стабільність порівняно з клініко-лабораторною та комбінованою розширеною моделями: площа під характеристичною кривою оператора на



вихідній вибірці становила 0,633, а після перехресної валідації — 0,615. Це дозволило обґрунтувати можливість використання сучасних ехокардіографічних показників для ранньої стратифікації ризику ураження міокарда у дітей із постковідним синдромом.

Доведено, що поєднане використання клінічного обстеження, визначення рівнів D-димеру та NT-proBNP, стандартної ехокардіографії, тканинної доплерографії та спекл-трекінг ехокардіографії дозволяє своєчасно виявляти дітей групи ризику щодо раннього ураження міокарда після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції. На підставі отриманих результатів обґрунтовано доцільність комплексного підходу до обстеження дітей із постковідним синдромом, що включає оцінку клінічної тяжкості, лабораторних маркерів коагуляційної активації та кардіального стресу, а також сучасних ехокардіографічних методів як найбільш інформативних інструментів ранньої діагностики субклінічної міокардіальної дисфункції.

Наукова новизна дослідження. За допомогою комплексного обстеження визначено частоту і виразність проявів порушень серцево-судинної системи у дітей з постковідним синдромом. Встановлено статистично достовірний зв'язок між тяжкістю перенесеного захворювання, та рівнем маркерів запалення та ступенем ураження серцево-судинної системи. Поглиблено наукові дані стосовно особливостей перебігу постковідного синдрому у дітей 5-12 років з детальним вивченням ураження органів та систем, в тому числі серцево-судинної системи. Детальніше вивчено зміни ехокардіографічних параметрів у дітей з постковідним синдромом. Поглиблено вивчено наявність змін специфічного маркеру ураження кардіоміоцитів – NT-proBNP та маркеру порушення системи коагуляції – D-димеру. Встановлено регулярність, спектр та доцільність тривалого спостереження дітей з постковідним синдромом. Розроблено рекомендації ведення дітей з виявленими проявами порушень роботи серцево-судинної системи для корекції загального стану дітей з постковідним синдромом.

Практичне значення отриманих результатів. З метою удосконалення діагностики віддалених наслідків перенесеної коронавірусної інфекції викликаной



SARS-CoV-2 у пацієнтів дитячого віку запропоновано оптимізований алгоритм діагностики, який базується на використанні лабораторних та інструментальних методах досліджень серцево-судинної системи. Визначено клінічні варіанти перебігу постковідного синдрому у дітей вікової категорії 5-12 років.

Розроблено спосіб прогнозування розвитку важкого перебігу постковідного синдрому з ураженням серцево-судинної системи у дітей 5-12 років шляхом створення ROC-кривої показників тяжкості захворювання, ехокардіографічних показників Speckle-tracking, рівнів D-димеру, NT-proBNP та IgG до SARS-CoV-2.

Створено та впроваджено алгоритм спостереження пацієнтів 5-12 років з постковідним синдромом.

Результати досліджень впроваджено в практику та використовуються у роботі педіатричного відділення №1 та педіатричного відділення №2 комунального некомерційного підприємства (КНП) «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради, кардіологічному відділенні КНП «Обласна дитяча лікарня» Харківської обласної ради, соматичному відділенні КНП «Міська дитяча лікарня №2» Миколаївської міської ради.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрі факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та кафедрі дитячих хвороб Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

Ключові слова: постковідний синдром, мультисистемний запальний синдром (MIS-C), стан серцево-судинної системи, ультразвукове дослідження, система коагуляції, Speckle -tracking, маркери ремоделювання міокарду, міокардіальна дисфункція, мозковий натрійуретичний пептид (NT-proBNP), D-димер, ехокардіографія, COVID-19 (SARS-CoV-2), глобальний повздовжній стрейн (GLS), збережена фракція викиду, вірусна інфекція, хронічна серцева недостатність

ANNOTATION

Liamtseva O.V. Optimization of the Diagnosis and Monitoring of Cardiovascular Disorders in Children with Post-COVID Syndrome. – Qualifying scientific work submitted as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in Specialty 228 “Pediatrics” (22 Health Care). – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026. Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

The dissertation is devoted to optimizing the diagnosis and monitoring of cardiovascular disorders in children aged 5–12 years with post-COVID syndrome based on the study of the clinical features of multisystem inflammatory syndrome and the assessment of changes in laboratory and instrumental parameters.

The study presents the results of examination of 80 children in the main group with post-COVID syndrome, who were divided into subgroups according to disease severity based on the diagnostic criteria for multisystem inflammatory syndrome: 25 children were included in subgroup I and 55 children in subgroup II. The control group consisted of 30 apparently healthy age-matched children.

The clinical examination of children with post-COVID syndrome demonstrated that this category of patients was characterized by a multisystem pattern of clinical manifestations involving general infectious, respiratory, gastrointestinal, nervous, and cardiovascular systems. The most frequent clinical symptoms in the main group were fever, recorded in 96.3% of cases, sleep disturbances in 65.0%, dyspnea in 65.0%, abdominal pain in 58.75%, decreased concentration in 57.5%, headache in 51.25%, cough in 48.75%, and nausea in 46.25% of children. It was found that the structure of post-COVID syndrome was dominated by a moderate course, diagnosed in 68.75% of children, whereas a severe course was established in 31.25% of cases, indicating the clinical heterogeneity of the condition under study.



Laboratory assessment showed that post-COVID syndrome in children was accompanied by persistence of the immune response, activation of the coagulation arm of hemostasis, and the development of subclinical cardiac stress. The IgG level to SARS-CoV-2 in the main group was significantly higher than in the control group and amounted to 7.68 ± 3.12 BAU/mL versus 0.426 ± 0.227 BAU/mL, respectively ($p < 0.001$). It was demonstrated that children with a severe course of post-COVID syndrome had significantly higher D-dimer levels than children with a moderate course, namely 100.05 ng/mL versus 65.01 ng/mL, respectively ($p = 0.00095$), while the NT-proBNP level was also higher in the severe subgroup, amounting to 5.22 ng/mL versus 4.19 ng/mL ($p = 0.044$). Correlation analysis revealed a moderate positive relationship between IgG to SARS-CoV-2 and D-dimer levels ($r = +0.55$; $p = 7.3 \times 10^{-7}$), as well as a strong positive relationship between NT-proBNP and D-dimer levels ($r = +0.88$; $p = 3.29 \times 10^{-22}$), confirming a pathogenetic association between the immune response, coagulation activation, and increased myocardial load.

Electrocardiographic examination showed that children with post-COVID syndrome predominantly exhibited functional alterations of the cardiovascular system. Rhythm and/or conduction disturbances were registered in 52.5% of children, including sinus arrhythmia in 28.8% and incomplete right bundle branch block in 23.8% of cases. These findings confirmed functional involvement of the cardiovascular system in the structure of post-COVID syndrome in children even in the absence of gross clinical manifestations of cardiac pathology.

Echocardiographic examination demonstrated that children with post-COVID syndrome developed early abnormalities of left ventricular diastolic function. The deceleration time of early diastolic filling in the main group was significantly lower than in the control group, amounting to 151.48 ± 27.93 ms versus 170.53 ± 10.57 ms, respectively. Pathological types of diastolic filling pattern were identified in 22.5% of children in the main group versus 3.3% in the control group, indicating early impairment of myocardial relaxation in the post-COVID period. It was demonstrated that the most sensitive instrumental marker of early subclinical myocardial injury was left ventricular global longitudinal strain, which in the main group was $-17.79 \pm 2.26\%$ versus $-21.33 \pm$



0.91% in the control group ($p < 0.001$). In children with severe post-COVID syndrome, global longitudinal strain was significantly less negative than in children with a moderate course, amounting to $-17.04 \pm 2.27\%$ versus $-18.14 \pm 2.20\%$, respectively ($p = 0.0174$).

Tissue Doppler imaging showed that deterioration of local myocardial mechanics was associated with a decrease in global longitudinal myocardial deformation. Correlation analysis revealed a weak inverse relationship between global longitudinal strain and systolic velocity of the lateral mitral annulus segment ($r_s = -0.239$; $p = 0.035$), as well as a weak but statistically significant inverse relationship between global longitudinal strain and early diastolic velocity of the medial mitral annulus segment ($r_s = -0.266$; $p = 0.019$). These findings expanded the understanding of early subclinical abnormalities of myocardial function in children after SARS-CoV-2 infection and substantiated the feasibility of using tissue Doppler imaging as a component of comprehensive echocardiographic assessment.

ROC analysis showed that individual clinical and laboratory indicators did not have sufficient independent prognostic value for pathological global longitudinal strain greater than -20.2% . The area under the receiver operating characteristic curve for NT-proBNP was 0.420, for D-dimer 0.426, for disease severity 0.551, and for IgG to SARS-CoV-2 0.534. Based on the obtained data, a parsimonious prognostic model of early myocardial injury in children with post-COVID syndrome was developed, including the child's age and early diastolic velocity of the medial mitral annulus segment. This model was shown to have better internal stability than the clinical-laboratory and expanded combined models: the area under the receiver operating characteristic curve was 0.633 in the derivation sample and 0.615 after cross-validation. This made it possible to substantiate the use of modern echocardiographic parameters for early risk stratification of myocardial injury in children with post-COVID syndrome.

It was demonstrated that the combined use of clinical examination, determination of D-dimer and NT-proBNP levels, standard echocardiography, tissue Doppler imaging, and speckle-tracking echocardiography allows timely identification of children at risk for early myocardial injury after SARS-CoV-2 infection. Based on the obtained results, the feasibility of a comprehensive approach to the examination of children with post-COVID



syndrome was substantiated; this approach includes assessment of clinical severity, laboratory markers of coagulation activation and cardiac stress, as well as modern echocardiographic techniques as the most informative tools for early diagnosis of subclinical myocardial dysfunction.

Scientific novelty of the study. By means of comprehensive examination, the frequency and severity of cardiovascular manifestations in children with post-COVID syndrome were determined. A statistically significant relationship was established between the severity of the prior disease and the levels of inflammatory markers, as well as the degree of cardiovascular involvement. Scientific data on the course of post-COVID syndrome in children aged 5–12 years were expanded through detailed study of organ and system involvement, including the cardiovascular system. Changes in echocardiographic parameters in children with post-COVID syndrome were studied in greater detail. The alterations in the specific marker of cardiomyocyte injury, NT-proBNP, and the marker of coagulation system impairment, D-dimer, were further elucidated. The patterns, spectrum, and feasibility of prolonged follow-up of children with post-COVID syndrome were established. Recommendations were developed for the management of children with identified manifestations of cardiovascular dysfunction in order to improve the general condition of children with post-COVID syndrome.

Practical significance of the obtained results. In order to improve the diagnosis of long-term consequences of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 in pediatric patients, an optimized diagnostic algorithm based on laboratory and instrumental methods for assessment of the cardiovascular system was proposed. Clinical variants of post-COVID syndrome in children aged 5–12 years were identified. A method for predicting the development of severe post-COVID syndrome with cardiovascular involvement in children aged 5–12 years was developed using receiver operating characteristic curves based on disease severity indicators, speckle-tracking echocardiographic parameters, D-dimer and NT-proBNP levels, and IgG to SARS-CoV-2. An algorithm for follow-up of patients aged 5–12 years with post-COVID syndrome was created and implemented.



558968885157877

The research findings have been introduced into clinical practice and are used in the work of Pediatric Department No. 1 and Pediatric Department No. 2 of the Municipal Non-Profit Enterprise “City Children’s Hospital No. 5” of the Zaporizhzhia City Council, the Cardiology Department of the Municipal Non-Profit Enterprise “Regional Children’s Hospital” of the Kharkiv Regional Council, and the Somatic Department of the Municipal Non-Profit Enterprise “City Children’s Hospital No. 2” of the Mykolaiv City Council.

The materials of the dissertation have been introduced into the educational process at the Department of Faculty Pediatrics of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, and the Department of Children’s Diseases of the Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

Keywords: post-covid syndrome, multisystem inflammatory syndrome (MIS-C), state of the cardiovascular system, ultrasound, coagulation system, Speckle-tracking, myocardial remodeling markers, myocardial dysfunction, brain natriuretic peptide (NT-proBNP), D-dimer, echocardiography, COVID-19 (SARS-CoV-2), global longitudinal strain (GLS), preserved ejection fraction, viral infection, chronic heart failure



СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Liantseva O. Clinical and laboratory characteristics of Post-COVID Syndrome in children aged 5-12 years in relation to IgG levels to SARS-CoV-2. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2025. Vol. 13, N 4. P. 1099–1112. [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(4\);1099-1112](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(4);1099-1112). (Дисертанткою було проведено набір пацієнтів, клінічне спостереження, діагностика хворих, забір матеріалу для лабораторного дослідження, літературний пошук та підготовлено статтю до друку).
2. Недельська С. М., Лямцева О.В. Кореляція між імунною відповіддю та кардіоваскулярними змінами у дітей після SARS-CoV-2: значення IgG, NT-proBNP та D-димеру. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2026. Т. 34. Вип. №1 (58). С. 7–22. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-01>. (Недельська С.М. – концепція та дизайн, редагування та остаточне затвердження статті. Дисертанткою проведено набір пацієнтів, клінічне спостереження, діагностика хворих, забір матеріалу для лабораторного дослідження, літературний огляд та підготовлено статтю до друку).
3. Лямцева О.В., Недельська С.М. Особливості перебігу постковідного синдрому у пацієнтів дитячого віку: огляд літератури. *Запорізький медичний журнал*. 2026. Т. 28, № 3(156). С. 282-288. DOI:10.14739/2310-1210.2026.3.342597 (Недельська С.М. – концепція та дизайн, редагування та остаточне затвердження статті. Дисертанткою проведено набір пацієнтів, клінічне спостереження, діагностика хворих, забір матеріалу для лабораторного дослідження, літературний пошук та підготовлено статтю до друку).
4. Лямцева О.В., Компанієць П.В. Постковідний синдром у дітей: проблема майбутнього. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022* (збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених - 04 лютого 2022 р. м.Запоріжжя, 2022. С. 29-30. (Дисертанткою проведено літературний пошук, статистична обробка та аналіз опублікованих даних, підготовлено тези до друку, Компанієць П.В. – технічне редагування тез).



5. Лямцева О.В. Важкий перебіг COVID-19 у дитини з ожирінням: клінічний випадок. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023* (збірник тез доповідей 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю – 25-26 травня 2023 р. м.Запоріжжя, 2023. С. 121. (Дисертанткою проведено огляд хворої, проведено дослідження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).

6. Лямцева О.В., Недельська С.М. Ураження шкіри при COVID-19 у дітей. *Проблемні питання дерматовенерології дитячого віку* (збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції – 16-17 травня 2024 р. м.Запоріжжя, 2024. С. 16-17. (Недельська С.М. – концепція та дизайн, редагування та остаточне затвердження тексту тез. Дисертанткою проведено літературний пошук, статистична обробка та аналіз опублікованих даних, підготовлено тези до друку).

7. Лямцева О.В. Порівняльна характеристика лабораторних проявів запальної відповіді у дітей з COVID-19 залежно від наявності IgG до SARS-CoV-2. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2025* (збірник тез доповідей 85 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю – 15-16 травня 2025 р. м.Запоріжжя, 2025. С. 110-111. (Дисертанткою проведено обстеження хворих, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).

8. Лямцева О.В., Недельська С.М. Клініко-лабораторні особливості постковідного синдрому у дітей 5-12 років та їх зв'язок з імунними, запальними, коагуляційними й кардіальними показниками. *Медична наука – 2025* (матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених – 04 грудня 2025 р. м.Полтава, 2025. С. 35-37. (Недельська С.М. – концепція та дизайн, редагування та остаточне затвердження тексту тез. Дисертанткою проведено обстеження хворих, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).



5589688885157874

9. Лямцева О.В. Ехокардіографічна оцінка систолічної та діастолічної функції серця у дітей з постковідним синдромом. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2026* (збірник тез доповідей 86 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю – 14-15 травня 2026 р. м.Запоріжжя, 2026. С. 149-150. (Дисертанткою проведено обстеження хворих, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).



ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПОСТКОВІДНИЙ СИНДРОМ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННІ ПОРУШЕННЯ У ДІТЕЙ	27
1.1. Постковідний синдром у дітей: визначення, термінологія та епідеміологічні аспекти.....	27
1.2. Патогенетичні механізми розвитку постковідного синдрому у дітей..	32
1.3. Ураження серцево-судинної системи при постковідному синдромі у дітей	34
1.4. Роль біохімічних та імуноферментних маркерів у діагностиці постковідних серцево-судинних порушень у дітей.....	36
1.5. Інструментальні методи оцінки серцево-судинної системи у дітей з постковідним синдромом	37
1.6. Проблемні питання та перспективи діагностики й моніторингу серцево- судинних порушень у дітей з постковідним синдромом	39
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	42
2.1. Клінічна характеристика обстежених дітей	42
2.2. Характеристика клінічного матеріалу та перинатального анамнезу обстежених дітей	49
2.3. Методи клінічного та лабораторного обстеження дітей.....	51
2.3.1. Клінічні методи обстеження	51
2.3.2. Загальноклінічні лабораторні методи	52
2.3.3. Біохімічні та імунологічні методи дослідження	52
2.3.4. Оцінка показників системи гемостазу	52
2.4. Інструментальні методи дослідження серцево-судинної системи.....	54
2.4.1. Електрокардіографія	54
2.4.2. Ехокардіографія.....	54
2.4.3. Тканинна доплерографія (TVI).....	55
2.4.4. Оцінка діастолічної функції лівого шлуночка	56
2.4.5. Speckle-tracking ехокардіографія	56
2.4.6. Пульсоксиметрія.....	57
2.5. Методи статистичної обробки результатів дослідження	57
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ	59
3.1. Клінічна характеристика перебігу постковідного синдрому у дітей....	59
3.1.2. Загальноклінічна порівняльна характеристика у дітей з перенесеною COVID-19 інфекцією залежно від ступеня важкості.....	65



3.2. Характеристика клінічних та біохімічних лабораторних показників у дітей з перенесеною COVID-19 інфекцією	68
3.2.1. Показники загального аналізу крові та маркери системного запалення	68
3.2.2. Порівняльна характеристика показників загального аналізу крові та маркерів системного запалення пацієнтів 1 та 2 підгрупи	74
3.3. Рівні IgG до SARS-CoV-2 у дітей основної та контрольної груп та їх клінічне значення.....	77
3.4. Зміни системи коагуляції та рівнів D-dimer у дітей з перенесеною COVID-19 інфекцією.....	81
3.4.1. Характеристика показників системи коагуляції у дітей основної та контрольної груп	81
3.4.2. Порівняння показників системи коагуляції у дітей підгрупи 1 та підгрупи 2	84
3.5. Зміни електрокардіографічних показників у дітей з перенесеною COVID-19 інфекцією.....	86
РОЗДІЛ 4 ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА МІОКАРДІАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ У ДІТЕЙ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ	90
4.1. Рівні D-dimer як маркера активації коагуляційної ланки та ендотеліальної дисфункції	90
4.2. Рівні NT-proBNP як маркера субклінічного кардіального стресу у дітей з постковідним синдромом	93
4.3. Рівні D-димеру та NT-proBNP залежно від ступеня тяжкості постковідного синдрому	93
4.3.1. Порівняльна характеристика рівнів D-димеру у дітей залежно від ступеня тяжкості постковідного синдрому	96
4.3.2. Порівняльна характеристика рівнів NT-proBNP у дітей залежно від ступеня тяжкості постковідного синдрому	97
4.3.3. Кореляційний зв'язок рівнів D-димеру та NT-proBNP зі ступенем тяжкості перебігу постковідного синдрому	99
4.4. Аналіз взаємозв'язків між імунологічними, коагуляційними та кардіальними маркерами у дітей з постковідним синдромом	104
4.4.1. Взаємозв'язок між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та D-dimer	105
4.4.2. Кореляційний зв'язок між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та D-димеру в підгрупах 1 та 2.....	106
4.4.3. Кореляційний зв'язок між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та NT-proBNP	107
4.4.4. Кореляційний зв'язок між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та NT-proBNP у дітей підгрупи 1 та підгрупи 2	108



4.4.5. Кореляційний зв'язок між NT-proBNP та D-dimer	109
4.4.6. Взаємозв'язок між рівнями NT-proBNP та D-димеру у дітей групи 1 та групи 2	110
4.4.7. Кореляційна матриця та статеві особливості досліджуваних маркерів	112
РОЗДІЛ 5 ВИКОРИСТАННЯ SPECKLE-TRACKING ЕХОКАРДІОГРАФІЇ ТА РЕЖИМУ ТКАНИННОЇ ДОПЛЕРОГРАФІЇ (TVI) У ДІТЕЙ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ.....	
5.1. Загальна характеристика ехокардіографічного обстеження пацієнтів, що увійшли до дослідження	115
5.2. Ехокардіографічні показники у дітей контрольної групи	115
5.3. Оцінка діастолічної функції лівого шлуночка у дітей з постковідним синдромом	115
5.4. Глобальний поздовжній стрейн лівого шлуночка у дітей з постковідним синдромом	119
5.5. Зв'язок глобального поздовжнього стрейну зі ступенем тяжкості перебігу постковідного синдрому	121
5.6. Кореляційний аналіз взаємозв'язку глобального поздовжнього стрейну з лабораторними маркерами	122
5.7. Показники тканинної доплерографії та їх зв'язок із субклінічним ураженням міокарда	124
РОЗДІЛ 6 ПРОГНОЗУВАННЯ РАНЬОГО УРАЖЕННЯ МІОКАРДА У ДІТЕЙ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ	
6.1. Обґрунтування підходу до прогнозування раннього ураження міокарда	134
6.2. Оцінка прогностичної цінності окремих показників щодо патологічного значення глобального поздовжнього стрейну	135
6.3. Кореляційний аналіз показників, асоційованих з раннім ураженням міокарда	138
6.4. Побудова клініко-лабораторної моделі прогнозування патологічного глобального поздовжнього стрейну	139
6.5. Побудова розширеної моделі прогнозування патологічного глобального поздовжнього стрейну	140
6.6. Формування парсимонійної моделі прогнозування патологічного глобального поздовжнього стрейну	143
6.7. Формування фінальної парсимонійної моделі прогнозування раннього ураження міокарда	145
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	
	150



5589688885157879

ВИСНОВКИ.....	166
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	169
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	171
ДОДАТКИ.....	186
ДОДАТОК А. Акти впровадження за результатами дисертації	186
ДОДАТОК Б. Список опублікованих автором праць	191
ДОДАТОК В. Відомості про апробацію результатів дисертації	194



558968885157877

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

GLS – (Global Longitudinal Strain) глобальний повздовжній стрейн

Ig - імуноглобулін

IgG - імуноглобулін класу G

MIS-C – МЗС – мультисистемний запальний синдром

NT-proBNP – натрій уретичний пептид

TDI – режим тканинної доплерографії при ЕхоКГ

АоК – аортальний клапан

АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент

ВВС – вроджена вада серця

ГДК – гранично-допустимі концентрації

ГКС – глюкокортикостероїди

ДІ - 95 % довірчий інтервал

ДМШП – дефект міжшлуночкової перетинки

ЕКГ – електрокардіограма

ЕхоКГ – ехокардіографія

ЗАК – загальний аналіз крові

ЗАС – загальний аналіз сечі

I-АПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту.

ІндКДО – індекс кінцевого діастолічного об'єму

КДО – кінцевий діастолічний об'єм

КДР – кінцевий діастолічний розмір

КЛЛА – клапан легеневої артерії

КСО – кінцевий систолічний об'єм

КСР – кінцевий систолічний розмір

КФК-МВ- креатинфосфокіназа

ЛВ – лімфатичні вузли

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

МК – мітральний клапан



5589688885157879

НБПНПГ – неповна блокада правої ніжки пучка Гіса

ОГК- органи грудної клітки

ПП – праве передсердя

ППТ – площа поверхні тіла

ПШ – правий шлуночок

СО – слизові оболонки

СРБ – С-реактивний білок

ТК – трикуспідальний клапан

ФВ – фракція викиду

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКТ - шлунково-кишковий тракт

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів



ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Пандемія коронавірусної хвороби, спричиненої вірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому другого типу (SARS-CoV-2), стала однією з найбільших медико-соціальних проблем сучасності. Попри те, що у дітей перебіг гострої інфекції у більшості випадків є безсимптомним або легким, упродовж останніх років накопичено значну кількість даних, які свідчать про можливість формування тривалих наслідків після перенесеної інфекції, об'єднаних поняттям постковідного синдрому [1–4]. У педіатричній практиці постковідний синдром розглядається як мультисистемний стан, що може розвиватися незалежно від тяжкості первинного епізоду захворювання та супроводжуватися тривалим збереженням клінічних симптомів, функціональних розладів і лабораторних змін [5–8].

За сучасними літературними даними, поширеність постковідного синдрому серед дитячого населення залишається варіабельною і, залежно від критеріїв діагностики, дизайну досліджень та тривалості спостереження, коливається має досить широкий діапазон. У систематичних оглядах і метааналізах вказується, що частота тривалих симптомів у дітей після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції становить від 4 % до 66 %, а у 10–27 % дітей клінічні прояви можуть зберігатися протягом кількох місяців після одужання [9–12]. Найчастіше описують астеничний синдром, задишку, головний біль, когнітивні порушення, емоційну лабільність, тривожність, тахікардію, біль у грудній клітці, порушення серцевого ритму та розлади сну [13–16]. Такі дані вказують, що постковідний синдром у дітей має не лише клінічне, а й важливе прогностичне значення, оскільки може впливати на якість життя, фізичну активність і функціональний стан серцево-судинної системи.

На сучасному етапі розвитку медицини доведено, що в основі постковідного синдрому лежить не один ізольований механізм, а складний комплекс взаємопов'язаних патофізіологічних процесів. Серед провідних ланок розглядаються персистуюче системне запалення, ендотеліальна дисфункція, активація коагуляційного каскаду, імунна дисрегуляція та зміни нейрогуморальної регуляції [17–21]. У дітей зазначені механізми нерідко реалізуються у вигляді



функціональних або субклінічних порушень, які не завжди мають яскраву клінічну маніфестацію, однак створюють підґрунтя для тривалого ураження органів-мішеней, насамперед серця і судин [22–24].

Особливу увагу в структурі постковідного синдрому привертає ураження серцево-судинної системи. У дітей після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції описані тахікардія, біль у грудній клітці, порушення серцевого ритму, зниження толерантності до фізичного навантаження, транзиторні зміни систолічної та діастолічної функції серця, а також ознаки субклінічного міокардіального ураження [25–29]. У випадках мультисистемного запального синдрому у дітей серцево-судинне залучення може бути ще більш вираженим і супроводжуватися зниженням фракції викиду лівого шлуночка, дилатацією порожнин серця, ураженням коронарних артерій та явищами серцевої недостатності [30–34]. Разом із тим у значної частини дітей постковідні кардіальні зміни мають прихований характер і не виявляються при використанні лише стандартних методів обстеження.

У зв'язку з цим все більшої актуальності набуває пошук інформативних лабораторних та інструментальних маркерів раннього ураження міокарда. Серед лабораторних показників особливу увагу привертають D-димер як маркер активації системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції, а також N-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду як маркер субклінічного кардіального стресу [35–38]. Підвищення цих показників у дітей із постковідним синдромом може свідчити про збереження коагуляційно-ендотеліальних порушень та навантаження на міокард навіть за відсутності клінічно маніфестної серцевої недостатності. Водночас значення гуморальної імунної відповіді, зокрема рівня імуноглобуліну класу G (IgG) до SARS-CoV-2, у формуванні серцево-судинних змін у дітей залишається недостатньо вивченим.

Суттєву роль у ранньому виявленні субклінічної дисфункції міокарда відіграють сучасні інструментальні методи, насамперед ехокардіографія з оцінкою систолічної та діастолічної функції, тканинна доплерографія та двовимірна спекл-трекінг ехокардіографія з визначенням глобального поздовжнього стрейну лівого



шлуночка [39–43]. Якщо фракція викиду тривалий час може залишатися в межах нормальних значень навіть при розвитку хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, то глобальний поздовжній стрейн дозволяє виявляти ранні порушення поздовжньої деформації міокарда ще на доклінічному етапі. Саме тому поєднання лабораторної оцінки коагуляційних і кардіальних маркерів із розширеним ехокардіографічним дослідженням є перспективним напрямом сучасної дитячої кардіології.

Незважаючи на значну кількість публікацій, присвячених постковідному синдрому, у дитячій популяції досі відсутні уніфіковані підходи до стратифікації ризику серцево-судинних ускладнень, раннього виявлення субклінічного ураження міокарда та динамічного моніторингу дітей після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції. Більшість досліджень сфокусована або на клінічних симптомах, або на окремих лабораторних чи інструментальних показниках, тоді як комплексний аналіз взаємозв'язків між імунною відповіддю, коагуляційними змінами, маркерами кардіального стресу та параметрами сучасної ехокардіографії залишається обмеженим [44–47]. Особливо актуальним це є для дітей віком 5–12 років, у яких кардіальні зміни часто мають функціональний і субклінічний характер, а отже можуть залишатися недооціненими за відсутності цілеспрямованого обстеження.

Таким чином, висока поширеність постковідного синдрому у дітей, полісистемний характер його проявів, ймовірність прихованого ураження серцево-судинної системи, відсутність стандартизованих алгоритмів ранньої діагностики та необхідність визначення найбільш інформативних лабораторних і ехокардіографічних маркерів обумовлюють актуальність даного дослідження. Саме це стало підставою для вивчення клініко-лабораторних, коагуляційних, кардіальних та ехокардіографічних особливостей постковідного синдрому у дітей і для пошуку підходів до прогнозування раннього ураження міокарда.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України:



558968885157874

«Оптимізація диференційної діагностики та лікування алергічних та інших захворювань у дітей різного віку» (№ державної реєстрації 0118U004254, термін виконання 2018-2022 роки) та «Оптимізація діагностики, консервативного і хірургічного лікування серцево-судинних, інфекційних, алергічних, ендокринно-метаболічних захворювань та вроджених вад розвитку у дітей різного віку» (№ державної реєстрації 0125U004218, термін виконання 2025-2029 роки).

Мета дослідження: підвищити ефективність ранньої діагностики та тактики моніторингу постковідних уражень серцево-судинної системи у дітей з урахуванням оцінки факторів ризику, маркерів запалення та змін загального стану здоров'я.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості клінічної картини постковідного синдрому у дітей 5-12 років з урахуванням клінічного варіанта захворювання — мультисистемного запального синдрому та Long-COVID.
2. Проаналізувати результати лабораторних досліджень (загальний аналіз крові, біохімічні дослідження крові, рівень специфічних IgG) у дітей з постковідним синдромом.
3. Визначити роль лабораторних маркерів коагуляційної активації та кардіального стресу — D-димеру та NT-proBNP — у формуванні серцево-судинних порушень у дітей з урахуванням тяжкості проявів постковідного синдрому.
4. Оцінити функціональний стан серцево-судинної системи у дітей 5-12 років з постковідним синдромом за даними електрокардіографії, стандартної ехокардіографії, тканинної доплерографії та speckle-tracking ехокардіографії з визначенням глобального поздовжнього стрейну лівого шлуночка.
5. Встановити взаємозв'язки між тяжкістю клінічних проявів, лабораторними маркерами коагуляційної активації та кардіального стресу, а також функціональними показниками серцево-судинної системи у дітей з постковідним синдромом та розробити прогностичну модель.



6. Розробити та теоретично обґрунтувати стратегію діагностики, моніторингу та прогнозування раннього субклінічного ураження міокарда у дітей з постковідним синдромом із використанням прогностичної моделі

Об'єкт дослідження: постковідний синдром у дітей.

Предмет дослідження: вірусна інфекція, COVID-19 (SARS-CoV-2), мультисистемний запальний синдром, стан серцево-судинної системи, ехокардіографія, speckle-tracking, маркери ремоделювання міокарду, мозковий натрійуретичний пептид (NT-proBNP), D-димер, збережена фракція викиду, хронічна серцева недостатність.

Методи дослідження: Загальноклінічні методи: інтерв'ю-анкетування батьків, вивчення анамнезу, катамнезу, об'єктивні методи обстеження, оцінка антропометричних показників (з метою розрахунку площі поверхні тіла на момент проведення дослідження). Клініко-лабораторне обстеження (загальний аналіз крові та загальний аналіз сечі). Біохімічний аналіз крові (сечовина, креатинін, АЛТ, АСТ, загальний білок, тимолова проба, білірубін, серомукоїди, АСЛО, С-реактивний білок) та коагулограма (АЧТЧ, ПТІ, Тромбіновий час, РФМК, Фібриноген)

Визначення рівнів IgG до поверхневого (спайкового) S-білка SARS-CoV-2 методом імуноферментного аналізу (BAU/мл) на базі централізованої бактеріологічної лабораторії Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради. Метод імуноферментного аналізу використовувався для виявлення рівнів D-dimer (VioVendor. Human D-dimer ELISA, Czech Republic. Elabscience), а також визначення NT-proBNP (Human NT-proBNP (N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide), ELISA Kit, USA) (нг/мл) у лабораторії імуноферментних досліджень Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

Інструментальні методи включали оцінку ритму та провідності серця методом електрокардіографії. За допомогою ехокардіографії визначення основних (базових) ультразвукових показників серця, визначенням посегментарної скоротливості лівого шлуночка методом Speckle-tracking (визначення глобального



повздожнього стрейну - GLS), визначення швидкості скоротливості базальних та перетинкових сегментів правого та лівого шлуночків в режимі TVI (S' lat, S' med, e' lat, e' med), MAPSE lat/med ЛШ. Оцінка систолічної та діастолічної функції правого шлуночка: E/A, DecTime, IVRT, E/e' TAPSE правого шлуночка (ПШ.) Показники індексовані з розрахунком Z-score для отриманих значень.

При написанні дисертаційної роботи були використані методи варіаційної статистики, а саме непараметричні та параметричні. Проведено кореляційний та регресійний аналізи. Статистичні непараметричні методи обробки даних із застосуванням пакетів програм «Excel», «STATISTICA 13.0».

Наукова новизна дослідження. За допомогою комплексного обстеження визначено частоту і виразність проявів порушень серцево-судинної системи у дітей 5-12 років з постковідним синдромом. Встановлено статистично достовірний зв'язок між тяжкістю перенесеного захворювання та рівнем маркерів запалення та ступенем ураження серцево-судинної системи. Поглиблено наукові дані стосовно особливостей перебігу постковідного синдрому у дітей 5-12 років з детальним вивченням ураження органів та систем, в тому числі серцево-судинної системи. Детальніше вивчено зміни ехокардіографічних параметрів у дітей з постковідним синдромом. Поглиблено вивчена наявність змін специфічного маркеру ураження кардіоміоцитів – NT-proBNP та маркеру порушення системи коагуляції – D-димеру. Встановлено регулярність, спектр та доцільність тривалого спостереження дітей з постковідним синдромом. Розроблено рекомендації ведення дітей з виявленими проявами порушень роботи серцево-судинної системи для корекції загального стану дітей з постковідним синдромом.

Практичне значення отриманих результатів. З метою удосконалення діагностики на ранніх етапах розвитку серцево-судинних порушень при постковідному синдромі, запропоновано визначення маркерів кардіального ураження та порушення системи коагуляції (концентрації NT-proBNP, D-димеру) та визначенні глобального повздожнього стрейну (GLS) при Speckle-tracking-ехокардіографії .



Розроблено спосіб прогнозування розвитку ураження міокарду при постковідному синдромі у дітей 5-12 років шляхом створення моделі використання показників імуноверментних (IgG до S-білку SARSSCoV-2, NT-proBNP, D-димеру, інструментальних (ехокардіографія: тканинна доплерографія, оцінка діастолічної функції та глобальний повздовжній стрейн (GLS) та загальноклінічних досліджень.

Створено та впроваджено алгоритм ведення пацієнтів дитячого віку, а саме 5-12 років, з ураженням серцево-судинної системи як наслідку постковідного синдрому.

Результати досліджень впроваджено в практику та використовуються у роботі педіатричного відділення №1 КНП «Міська дитяча лікарня №5», педіатричного відділення №2 КНП «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради, соматичного відділення КНП «Міська дитяча лікарня №2» Миколаївської міської ради, кардіологічного відділення КНП «Обласна дитяча клінічна лікарня» Харківської обласної ради.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрі факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедрі дитячих хвороб Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедрі дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею дослідника. Дисертантом було проведено літературний пошук та визначено напрямок дослідження, сформована тема дисертаційної роботи та розроблено дизайн дослідження, проведено підбір згідно критеріїв включення та виключення та обстеження пацієнтів на базі Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради, м. Запоріжжя, збір анамнезу життя та хвороби пацієнтів, проведення загальноклінічного обстеження, забір крові для виконання лабораторних досліджень та виконано ехокардіографію з проведенням Speckle-tracking. Дисертанткою самостійно отримано концентрат із сироватки процентрифугованої крові та відділено у епіндорфи для проведення



подальших лабораторних досліджень, а саме проведення імуноферментного аналізу маркерів NT-proBNP та D-димеру. Імуноферментні дослідження проводилися на базі лабораторії імуноферментних досліджень Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України за участю дисертантки. Здобувачем самостійно систематизовані та статистично опрацьовані отримані дані та написані розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Автором самостійно підготовлені тези та статті до друку за результатами отриманих даних за відповідними розділами дисертаційної роботи, що викладено в даній роботі. Дисертант у своїй роботі не використовував інструменти штучного інтелекту.

Апробація роботи. Основні положення написаної дисертаційної роботи представлені та оприлюднені серед науковців медичної ланки та спеціалістів практичної медицини: на Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених *«Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022»*, м. Запоріжжя (2022), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю у м. Запоріжжя *«Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023»* (Запоріжжя, 2023), Всеукраїнській науково-практичній конференції *«Проблемні питання дерматовенерології дитячого віку»* (Запоріжжя, 2024), 85 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю *«Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2025»* (Запоріжжя, 2025), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених *«Медична наука – 2025»* (Полтава, 2025), 86 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю *«Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2026»* (Запоріжжя, 2026).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, серед яких 3 статті (3 статті - у виданнях України, що індексуються Scopus та WoS), 6 тез доповідей, 6 робіт без співавторів серед всіх опублікованих праць.



5589688885157877

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 196 сторінках друкованого тексту, проілюстровано 8 таблицями та 34 рисунками. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 146 джерел, та 3 додатків.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПОСТКОВІДНИЙ СИНДРОМ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННІ ПОРУШЕННЯ У ДІТЕЙ

1.1 Постковідний синдром у дітей: визначення, термінологія та епідеміологічні аспекти

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненої вірусом SARS-CoV-2, з грудня 2019 року набула глобального масштабу та суттєво вплинула на структуру захворюваності в усіх вікових групах, включно з дитячим населенням [1–3]. Хоча перебіг гострої інфекції у дітей у більшості випадків є безсимптомним або легким, накопичені за останні роки наукові дані свідчать про можливість формування тривалих наслідків після перенесеного захворювання, які об'єднують поняттям постковідного синдрому [4–8].

У сучасній науковій літературі для позначення віддалених наслідків інфекції SARS-CoV-2 використовуються терміни *long COVID*, *post-acute COVID-19 syndrome*, *post-COVID-19 condition*, *post-COVID syndrome*. Відсутність уніфікованої термінології тривалий час ускладнювала інтерпретацію результатів досліджень, особливо у педіатричній практиці. Згідно з настановами Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE), виділяють три часові фази перебігу COVID-19: гострий COVID-19, при якому симптоми тривають до 4 тижнів; тривалий симптомний COVID-19, що охоплює період від 4 до 12 тижнів; та пост-COVID-синдром, який характеризується появою або збереженням клінічних симптомів понад 12 тижнів після гострої інфекції за відсутності альтернативного діагностичного пояснення [9,10].

Постковідний синдром у дітей розглядається як мультисистемний стан, що може виникати незалежно від тяжкості первинного захворювання. У низці досліджень показано, що навіть безсимптомний або легкий перебіг COVID-19 не виключає розвиток тривалих функціональних порушень, які впливають на фізичний та психоемоційний стан дитини [6,8,11]. Саме ця особливість принципово відрізняє постковідний синдром від класичних постінфекційних ускладнень і

обґрунтовує необхідність тривалого клінічного спостереження за дітьми після одужання.

Епідеміологічні дані щодо поширеності постковідного синдрому у дитячій популяції залишаються варіабельними. За результатами систематичних оглядів і метааналізів, частота тривалих симптомів у дітей коливається від 4 % до 66 %, що зумовлено відмінностями у дизайні досліджень, критеріях включення та тривалості спостереження [5,7,12]. У метааналізі Behnood S.A. та співавт. поширеність постковідного синдрому серед дітей оцінювалася в межах 15–47 % [5], тоді як систематичний огляд Lopez-Leon S. та співавт., який охопив понад 80 000 дітей, визначив середню частоту на рівні 25,2 % [12]. У проспективних обсерваційних дослідженнях дітей, госпіталізованих з приводу гострого COVID-19 або мультисистемного запального синдрому (MIS-C), встановлено, що приблизно 10–27 % пацієнтів зберігають симптоми або мають обмеження фізичної активності через 2–5 місяців після виписки зі стаціонару [13–15].

Важливе значення мають і загальні епідеміологічні закономірності поширення COVID-19 у дитячій популяції. В Україні, за результатами аналізу офіційної статистичної звітності за перший рік пандемії, поширеність COVID-19 серед дитячого населення становила 688,64 на 100 тис. дітей, а найбільшу частку зареєстрованих випадків становили підлітки віком 10–17 років [16]. У подальшому частка дитячих випадків поступово зростала, а третя хвиля пандемії характеризувалася більшою частотою госпіталізацій та тяжчим клінічним перебігом у дітей [17,18]. Саме це створило підґрунтя для більш частого виявлення як гострих ускладнень SARS-CoV-2-інфекції, так і її віддалених наслідків у дитячій популяції.

Клінічний спектр постковідного синдрому у дітей є надзвичайно гетерогенним. Найчастіше описуються астеничний синдром, задишка, головний біль, когнітивні порушення, емоційна лабільність, тривожність, тахікардія, біль у грудях, порушення серцевого ритму та розлади сну [6–8,11,19,20]. У частини пацієнтів виявляються лабораторні ознаки системного запалення та коагуляційних



змін, що свідчить про органічну основу синдрому та його зв'язок з імунозапальними й ендотеліальними механізмами [20–24].

Таким чином, постковідний синдром у дітей є актуальною проблемою сучасної педіатрії, що характеризується значною варіабельністю поширеності, різноманітним клінічним проявом та відсутністю остаточно уніфікованих підходів до діагностики й спостереження. Наявні епідеміологічні дані обґрунтовують необхідність подальших досліджень, спрямованих на уточнення патогенетичних механізмів і оптимізацію алгоритмів діагностики та моніторингу, зокрема серцево-судинних порушень у дітей з постковідним синдромом.

Клінічний перебіг MIS-C клінічно дуже схожий з перебігом хвороби Кавасаки (ХК), тому на самому початку випадків дітей зі схожою симптоматикою серед діагнозів звучав Кавасаки-подібний синдром. ХК являє собою гострий васкуліт з високою лихоманкою. За рекомендаціями Американської асоціації серця для встановлення діагнозу ХК необхідна наявність гарячки протягом, як мінімум 5 днів та наявність мінімум 4 з 5 основних симптомів:

1. Ін'єкція кон'юнктиви без гнійних виділень або ексудату
2. Зміни ротової порожнини і губ: малиновий язик, еритема слизової оболонки та глотки, гіперемовані потріскані губи.
3. Зміни на периферії кінцівок (щонайменше одне з наступного): набряки на руках і ногах, еритема на долонях і підшвах, лущення шкіри на руках і ногах впродовж приблизно двох тижнів після початку захворювання.
4. Поліморфна висипка: макулопапулярна, типу мультиформної еритеми або скарлатиноподібна, включаючи кінцівки, тулуб та перианальні ділянки
5. Збільшення шийних лімфовузлів більше ніж на 1,5 см, зазвичай одностороннє.

Запідозрити хворобу Кавасаки можна за наявності альтернативних діагностичних критеріїв серед яких гарячка не менше 5 днів та два або три основні симптоми та виявлення патології коронарних артерій за допомогою трансторакальної ехокардіографії. Пізніше, з появою вітчизняних протоколів було надано критерії діагностики коронавірусної хвороби (COVID-19) (Наказ

Міністерства охорони здоров'я України від 28 березня 2020 року №722), що стало приводом відмови від діагнозу Кавасакі-подібного синдрому у дітей. Хвороба Кавасакі виключається при проведенні диференційного діагнозу в клінічно складних випадках.

Важливо зазначити, що перші епізоди резистентної до антипіритичних препаратів лихоманки можна розглядати як гарячку невідомої етіології, бо клінічно як симптом лихоманка є найбільш раннім та тривалим симптомом.

1.2 Патогенетичні механізми розвитку постковідного синдрому у дітей

На сучасному етапі постковідний синдром розглядається як складний мультифакторний стан, розвиток якого зумовлений поєднанням імунозапальних, судинних, коагуляційних, метаболічних та нейрогуморальних порушень, що виникають після перенесеної інфекції SARS-CoV-2 [20–24]. У дитячій популяції ці механізми мають певні особливості, пов'язані з віковими відмінностями імунної відповіді, функціонального стану серцево-судинної системи та меншою частотою грубих деструктивних змін порівняно з дорослими.

Одним із провідних патогенетичних чинників постковідного синдрому вважається персистуюче системне запалення. Після гострої фази COVID-19 у частини дітей може зберігатися підвищена активація прозапальних цитокінів, що супроводжується дисбалансом між про- та протизапальними медіаторами. Такий стан підтримує хронічне низькоінтенсивне запалення, яке асоціюється з розвитком астеничного синдрому, порушенням толерантності до фізичного навантаження, функціональними розладами серцево-судинної системи та нейрокогнітивними проявами [21–24].

Важливу роль у формуванні постковідних порушень відіграє ендотеліальна дисфункція, яка розглядається як один із ключових механізмів ураження органів-мішеней. SARS-CoV-2 здатний взаємодіяти з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу (ACE2), що експресуються на поверхні ендотеліальних клітин, кардіоміоцитів, нейроглії та інших клітин-



мішеней. Це призводить до порушення вазорегуляції, підвищення проникності судинної стінки, активації прозапальних і протромботичних каскадів [20,21,25]. У дітей такі зміни часто мають субклінічний характер, однак саме вони створюють підґрунтя для тривалих функціональних серцево-судинних і нейрокогнітивних розладів.

Окрему увагу в патогенезі постковідного синдрому приділяють порушенням системи гемостазу. У наукових публікаціях описано збереження ознак гіперкоагуляції та підвищення рівня маркерів тромбоутворення навіть після завершення гострої фази захворювання [22–24,26]. У дитячій практиці ці зміни зазвичай не супроводжуються високою частотою клінічно маніфестних тромбозів, однак можуть негативно впливати на мікроциркуляцію, перфузію міокарда, головного мозку та інших органів [22,26]. Саме тому коагуляційні зрушення розглядаються як важлива складова ендотеліально-запального фенотипу постковідного синдрому [27-32].

Імунологічні механізми постковідного синдрому включають дисрегуляцію вродженого та адаптивного імунітету. Порушення активації Т- і В-лімфоцитів, формування аутоімунних реакцій, перехресна імунна реактивність та тривала імунна активація розглядаються як потенційні чинники збереження клінічних симптомів у дітей [6,20,21,23]. Саме ці механізми відіграють важливу роль у розвитку мультисистемного запального синдрому у дітей, асоційованого з SARS-CoV-2, який є найбільш яскравим прикладом постінфекційної гіперзапальної відповіді [33-40].

Не менш значущим компонентом патогенезу є порушення нейрогуморальної регуляції, насамперед дисфункція вегетативної нервової системи. У дітей з постковідним синдромом часто описуються симптоми, характерні для вегетативної дисфункції: тахікардія, лабільність артеріального тиску, ортостатичні реакції, непритомність та інші стани, які супроводжуються порушенням свідомості, підвищена втомлюваність [7,8,19,20]. Ці прояви можуть бути пов'язані як із прямим впливом вірусної інфекції на нервову систему, так і з опосередкованим

ефектом хронічного запалення, ендотеліальної дисфункції та мікроциркуляторних порушень [40-47].

Отже, патогенез постковідного синдрому у дітей є багатокomпонентним і включає персистуюче запалення, ендотеліальну дисфункцію, порушення коагуляції, імунну дисрегуляцію та зміни нейрогуморальної регуляції [48-50]. Поєднання цих механізмів створює передумови для розвитку функціональних і субклінічних серцево-судинних порушень, що обґрунтовує необхідність комплексного підходу до їх діагностики та динамічного моніторингу [51-59].

1.3 Ураження серцево-судинної системи при постковідному синдромі у дітей

Серцево-судинна система розглядається як одна з основних мішеней постковідного синдрому, що зумовлено поєднанням системного запалення, ендотеліальної дисфункції, коагуляційних порушень і змін нейрогуморальної регуляції [13,20–26, 60-65]. У дитячій популяції ураження серцево-судинної системи після перенесеної інфекції SARS-CoV-2 частіше має функціональний або субклінічний характер, однак може зберігатися протягом тривалого часу та впливати на якість життя дитини [7,8,19,20,66].

Найбільш поширеними серцево-судинними проявами постковідного синдрому у дітей є тахікардія, відчуття серцебиття, біль або дискомфорт у грудній клітці, задишка при фізичному навантаженні, зниження толерантності до фізичної активності [7,8,19,20, 67-73]. Зазначені симптоми нерідко мають неспецифічний характер, що ускладнює їх інтерпретацію й потребує диференційної діагностики з функціональними, вегетативними та психоемоційними розладами.

Окрему групу становлять порушення серцевого ритму, які описуються як у гострому періоді COVID-19, так і в постковідному періоді. У дітей з постковідним синдромом реєструються синусова тахікардія, синусова аритмія, поодинокі надшлуночкові екстрасистоли, а також прояви вегетативної дисфункції з лабільністю серцевого ритму [13,19,20]. У більшості випадків ці зміни не

супроводжуються грубими структурними ураженнями міокарда, проте їх наявність зумовлює необхідність динамічного електрокардіографічного контролю.

У літературі також обговорюється можливість міокардіальних змін у дітей після перенесеного COVID-19. За результатами інструментальних досліджень, у частини пацієнтів виявляються транзиторні порушення скоротливої функції міокарда, зміни діастолічної функції, ремоделювання міокарду та мінімальні ознаки запального ураження, які з часом можуть регресувати [13,74-79]. Клінічно значущі форми міокардиту у дітей з постковідним синдромом трапляються рідше, ніж у дорослих, однак у частини дітей, особливо після MIS-C, можливе формування більш вираженого кардіального ураження [33-39, 80-83].

Ураження серцево-судинної системи при MIS-C посідає особливе місце серед постковідних станів у дітей. Саме ця форма постінфекційної патології найчастіше супроводжується гострою дисфункцією міокарда, зниженням фракції викиду лівого шлуночка, дилатацією коронарних артерій, клапанними порушеннями, перикардіальним випотом і шоком [33-39, 84–85]. Порівняльні дослідження показали, що при MIS-C кардіальне залучення має більш виражений імунозапальний характер, супроводжується вищими рівнями серцевих біомаркерів і частішою потребою в інтенсивній терапії порівняно з класичним вірусним міокардитом [83, 86,87].

Важливою є диференційна діагностика між MIS-C та хворобою Кавасакі. Хоча ці два стани мають низку спільних клінічних і лабораторних ознак, між ними існують суттєві відмінності. Для MIS-C більш характерними є старший вік пацієнтів, частіші гастроінтестинальні та неврологічні прояви, вища частота шоку, вираженіше міокардіальне залучення, нижчі рівні лімфоцитів і тромбоцитів, а також вищі значення феритину, D-димеру, тропоніну та ProBNP [39]. На відміну від класичної хвороби Кавасакі, при MIS-C шлуночкова дисфункція та шок спостерігаються значно частіше [39, 85-90].

Особливу увагу слід приділяти дітям із вродженими вадами серця, оскільки в цієї категорії пацієнтів SARS-CoV-2-інфекція може перебігати тяжче. Показано, що тяжчі форми постковідного синдрому асоціюються з вираженими клінічними

проявами, гіршими лабораторними показниками та вищим ризиком несприятливого перебігу [91]. Це свідчить про необхідність особливо уважного кардіологічного нагляду за такою категорією пацієнтів як у гострому, так і в постковідному періоді.

Таким чином, ураження серцево-судинної системи при постковідному синдромі у дітей характеризується переважанням функціональних і субклінічних порушень, варіабельністю клінічних проявів та відсутністю специфічних симптомів. Це зумовлює необхідність застосування комплексного підходу до оцінки стану серцево-судинної системи з використанням клінічних, лабораторних та інструментальних методів, а також впровадження алгоритмів динамічного моніторингу в педіатричній практиці [92-97].

1.4 Роль біохімічних та імуноферментних маркерів у діагностиці постковідних серцево-судинних порушень у дітей

У сучасних дослідженнях значна увага приділяється пошуку об'єктивних лабораторних маркерів, які дозволяють оцінити активність патологічних процесів при постковідному синдромі та своєчасно виявляти ураження серцево-судинної системи. Біохімічні та імуноферментні показники розглядаються як важливе доповнення до клінічної та інструментальної оцінки стану дітей у постковідному періоді [20–24,98-100].

Одним із ключових напрямів лабораторної діагностики є оцінка системного запалення. У дітей з постковідним синдромом у ряді досліджень описано збереження підвищених рівнів прозапальних цитокінів, С-реактивного білка, феритину та інших медіаторів запальної відповіді [21–24,101-104]. Тривала цитокінова активація асоціюється з розвитком астенічного синдрому, порушенням толерантності до фізичного навантаження та функціональними серцево-судинними розладами [21–24].

Важливу діагностичну роль відіграють маркери коагуляційних порушень, насамперед D-димер. У дітей після COVID-19 або при MIS-C підвищення D-димеру трапляється часто навіть за відсутності клінічних ознак тромбозу [22–24,26,105].

Такі зміни розглядаються як прояви персистуючої активації системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції. У мультицентровому дослідженні COVID-19-асоційованої коагулопатії в дітей підвищення D-димеру було виявлене у 94,7 % випадків [22,108]. У роботі Boyarchuk O. та співавт. також продемонстровано, що коагуляційні порушення є поширеними в госпіталізованих дітей і можуть бути пов'язані з ризиком триваліших постковідних проявів [23,110-111].

Окреме місце серед імуноферментних маркерів займають кардіоспецифічні біомаркери, зокрема NT-proBNP і тропонін I. Підвищення рівня NT-proBNP у дітей після перенесеного COVID-19 описується як маркер функціонального перевантаження міокарда та можливих порушень серцевої функції [13,27–31,33-39, 79,83]. У пацієнтів із MIS-C цей показник часто корелює з тяжкістю ураження серцево-судинної системи, вираженістю дисфункції лівого шлуночка та необхідністю інтенсивної терапії [33-34]. Аналогічно тропонін I розглядається як маркер міокардіального пошкодження і має важливе значення для стратифікації ризику [13,79,83].

У сучасних роботах підкреслюється не лише окрема діагностична цінність цих маркерів, а й їх взаємозв'язок. Комбінація підвищених значень D-димеру, феритину, CRP, тропоніну і NT-proBNP відображає інтегрований характер ендотеліально-запального та кардіального ураження [112-120]. Саме тому лабораторна оцінка має бути не ізольованою, а комплексною [121].

Разом із тим у літературі наголошується на обмеженнях лабораторної діагностики при постковідному синдромі у дітей. Жоден із біохімічних або імуноферментних маркерів не є специфічним для постковідних серцево-судинних порушень, а їх зміни можуть бути транзиторними. Це ускладнює інтерпретацію результатів і потребує поєднання лабораторних даних із клінічною картиною та результатами інструментальних методів обстеження [20,21,25,122].

Таким чином, біохімічні та імуноферментні маркери є важливими інструментами у діагностиці постковідних серцево-судинних порушень у дітей, однак їх застосування має бути комплексним і клінічно обґрунтованим.

1.5 Інструментальні методи оцінки серцево-судинної системи у дітей з постковідним синдромом

Інструментальні методи обстеження є ключовими у виявленні, стратифікації ризику та динамічному моніторингу серцево-судинних порушень у дітей, які перенесли COVID-19 та мають прояви постковідного синдрому. Особливу увагу в сучасних дослідженнях приділяють пацієнтам із MIS-C, який розглядається як один із найбільш тяжких варіантів постінфекційних уражень, асоційованих із SARS-CoV-2 [33-39, 123-124].

Базовими інструментальними методами оцінки стану серцево-судинної системи у дітей залишаються електрокардіографія, ехокардіографія та пульсоксиметрія. Електрокардіографічні зміни при постковідному синдромі є неспецифічними та можуть включати синусову тахікардію, порушення реполяризації, подовження інтервалу QT, а також епізоди порушень ритму [13,19,20, 125-128]. Проте саме ЕКГ часто є першим інструментальним методом, який дозволяє запідозрити кардіальне залучення.

Ехокардіографія є основним методом неінвазивної візуалізації серця у педіатричній практиці. Вона широко використовується для оцінки систолічної й діастолічної функції, стану клапанного апарату, перикарда та візуалізації місць відходження коронарних артерій. За даними численних досліджень, у дітей із MIS-C та постковідним ураженням серця найчастіше виявляють транзиторне зниження фракції викиду лівого шлуночка, мітральну та тристулкову регургітацію, перикардіальний випіт, а також дилатацію коронарних артерій різного ступеня вираженості [13,34-38,129-132].

Водночас результати стандартної ехокардіографії не завжди дозволяють виявити субклінічні порушення скоротливої здатності міокарда. У зв'язку з цим особливого значення набуває двовимірна speckle-tracking ехокардіографія, яка дає змогу кількісно оцінювати міокардіальну деформацію та виявляти приховану дисфункцію навіть за наявності ще збереженої фракції викиду [78,133-134]. Оцінка глобального поздовжнього стрейну (GLS), циркулярного та радіального стрейну дозволяє більш точно охарактеризувати ступінь ураження міокарда [135-136].



У низці досліджень показано, що у дітей з MIS-C навіть за збереженої фракції викиду відзначається зниження показників глобального поздовжнього стрейну, що свідчить про наявність субклінічного ураження міокарда [78,137]. Посегментарний аналіз скоротливості лівого шлуночка дає можливість виявляти локальні зони гіпокінезії або асинхронії, які не завжди помітні при стандартній оцінці. При подальшому спостереженні показники глобальної деформації здатні поступово відновлюватися, однак у частини дітей порушення можуть зберігатися протягом кількох місяців [137].

Важливим методом поглибленої оцінки є кардіальна магнітно-резонансна томографія. За її допомогою можливо виявляти ознаки набряку міокарда, пізніе накопичення гадолінію, постзапальні зміни та інші прояви міокардіального ушкодження, які не завжди визначаються при ехокардіографії [137]. У дітей із MIS-C МРТ серця показала, що навіть після клінічного поліпшення й нормалізації фракції викиду в частини пацієнтів можуть зберігатися субклінічні постзапальні зміни міокарда [38,137].

Отже, інтеграція сучасних інструментальних методів, зокрема speckle-tracking ехокардіографії та кардіальної МРТ, в алгоритм обстеження дітей з постковідним синдромом дає змогу суттєво підвищити чутливість діагностики серцево-судинних порушень, своєчасно виявляти субклінічну дисфункцію міокарда та обґрунтовано здійснювати динамічний моніторинг.

1.6 Проблемні питання та перспективи діагностики й моніторингу серцево-судинних порушень у дітей з постковідним синдромом

Незважаючи на суттєвий прогрес у вивченні постковідного синдрому, питання діагностики та довготривалого моніторингу серцево-судинних порушень у дітей залишаються недостатньо вирішеними. Наявні літературні дані є неоднорідними та ґрунтуються переважно на дослідженнях дітей із MIS-C, тоді як особливості перебігу серцево-судинних змін у ширшій педіатричній популяції з постковідним синдромом вивчені фрагментарно [33-38]. Це обмежує можливість

прямого перенесення результатів окремих клінічних серій на всю популяцію дітей, які перенесли SARS-CoV-2-інфекцію.

Однією з ключових проблем є відсутність уніфікованих діагностичних критеріїв серцево-судинного ураження при постковідному синдромі у дітей. Клінічні прояви часто мають неспецифічний характер, а традиційні методи обстеження, зокрема стандартна ехокардіографія з оцінкою фракції викиду, не завжди дозволяють виявити початкові або субклінічні порушення скоротливої функції міокарда [78,138]. Це зумовлює потребу у ширшому використанні більш чутливих методів, передусім speckle-tracking ехокардіографії.

Важливою методологічною проблемою є також відсутність стандартизованих підходів до динамічного моніторингу. У літературі не встановлено єдиних критеріїв щодо термінів повторних інструментальних обстежень, тривалості спостереження та маркерів завершення відновного періоду. З огляду на можливий хвилеподібний перебіг постковідних серцево-судинних порушень і їх тривале збереження, одноразова оцінка стану серця не завжди є достатньою для прогнозування подальшого перебігу [38].

Окремою проблемою залишається визначення факторів ризику формування та персистенції серцево-судинних порушень у дітей з постковідним синдромом. Обговорюється роль віку, статі, супутньої патології, особливостей імунної відповіді, тяжкості гострої інфекції та вираженості системного запалення, однак отримані результати є суперечливими та потребують подальшого системного аналізу [6–24]. Одночасно основна увага в багатьох роботах приділяється пацієнтам у період гострого процесу, тоді як ведення дітей зі сформованим постковідним синдромом немає загальноприйнятого алгоритму.

Перспективним напрямом сучасних досліджень є інтеграція клінічних даних, лабораторних маркерів і розширених інструментальних методів для формування індивідуалізованих алгоритмів діагностики та моніторингу. Поєднання оцінки запальних показників, D-димеру, NT-proBNP, тропоніну I, електрокардіографії, стандартної ехокардіографії, speckle-tracking і, за показаннями, кардіальної МРТ



може сприяти більш ранньому виявленню серцево-судинних порушень навіть при субклінічному перебігу [13,22,23,37].

Таким чином, аналіз сучасної літератури свідчить про наявність низки невирішених питань у діагностиці та моніторингу серцево-судинних порушень у дітей після перенесеної інфекції SARS-CoV-2. Відсутність стандартизованих підходів, обмежена чутливість традиційних методів та потреба у впровадженні сучасних ехокардіографічних технологій обґрунтовують доцільність подальших досліджень, спрямованих на оптимізацію діагностичних і моніторингових стратегій у педіатричній практиці серед дітей 5-12 років.

Матеріали розділу представлені у наукових працях: [139,140,141]

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених дітей

Базові заклади, у яких проводилося спостереження та обстеження дітей: кафедра факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (ректор – д. мед. н., проф. Ю. М. Колесник, завідувач кафедри - д. мед. н., проф. С. М. Недельська), відділення анестезіології, інтенсивної терапії та хронічного діалізу; педіатричне відділення №1, педіатричне відділення №2 і централізована бактеріологічна лабораторія Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради (в.о. директора – Р.Л. Шевченко, завідувачі відділень – В. М. Капуста, І.В. Литвиненко, Н.Г. Мироненко, В.О. Явтушенко), лабораторія імуноферментних досліджень Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм ЗДМФУ (ректор – д. мед. н., проф. Ю. М. Колесник, керівник ННМЛЦ – д.фарм.н, професор Р.О. Щербина).

Вибір матеріалів та методів дослідження проводився відповідно мети та задачі. Проведення дослідження погоджені з Біоетичною Комісією Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Критерії включення у клінічне дослідження:

- ✓ письмова інформована згода батьків пацієнта на участь у дослідженні;
- ✓ вік 5-12 років;
- ✓ підтверджений постковідний синдром під час госпіталізації до КНП «МДЛ №5» ЗМР, що виникає між 4-м і 12-м тижнями після задокументованої інфекції SARS-CoV-2, підтвердженої ПЛР в період гострого захворювання на COVID-19 за останні 4-12 тижнів або наявністю антитіл IgG до S-білка SARS-CoV-2 відповідно до стандарту [World Health Organization \(WHO\)](#), а саме результатів кількісного тесту в перерахунку на BAU/mL (Binding Antibody Unit).

Критерії виключення із дослідження були створені для забезпечення отримання достовірних результатів та включали:



- ✓ відмову батьків від участі в дослідженні з будь-якої причини,
- ✓ госпіталізація до стаціонарних відділень через важкий перебіг гострих респіраторних захворювань за останнє півріччя
- ✓ гострі інфекційні захворювання,
- ✓ злоякісні захворювання,
- ✓ хронічні захворювання в стадії декомпенсації.
- ✓ від до 5 та після 12 років

Дослідження проводилося в період з 2022 по 2026 рр. Відповідно до задач дослідження, під нашим спостереженням знаходилося 110 дітей віком від 5 до 12 років, які проживали у м. Запоріжжі та Запорізькій області, у 80 з яких був верифікований діагноз постковідного синдрому. Контрольну групу склали 30 дітей такого ж груп спостереження за статтю представлено в таблиці 1.

Таблиця 1- Розподілення дітей основної групи та групи контролю за віком та статтю

Вік	Основна група дітей n = 80		Група контролю n = 30	
	Хлопчики (абс / %)	Дівчата (абс / %)	Хлопчики (абс / %)	Дівчата (абс / %)
5 – 12 років p = 0,199	37/46,3	46/53,7	18/60	12/40

* Примітка. Статистично значущих відмінностей за розподілом за статтю між дітьми постковідним синдромом та контрольної груп не виявлено (p = 0,199).

Дослідження проводилося у декілька послідовних етапів.

На першому етапі було сформовано групу дітей з постковідним синдромом та контрольну групи. До основної групи включено 80 дітей віком від 5 до 12 років, які перенесли інфекцію, спричинену вірусом SARS-CoV-2, та мали клінічні ознаки постковідного синдрому. Усі пацієнти основної групи перебували на стаціонарному лікуванні. Діагноз COVID-19 у період гострого захворювання був



підтверджений методом полімеразної ланцюгової реакції або наявністю антитіл класу IgG до S-білка SARS-CoV-2.

Усі діти основної групи мали виявлені IgG до SARS-CoV -2 інфекції. Клінічний перебіг постковідного синдрому у дітей основної групи характеризувався поліморфізмом симптомів та різним ступенем їх вираженості, що дозволило розділити дітей на 2 підгрупи з урахуванням особливостей клініко-лабораторної характеристики, ступеню важкості, та тривалості клінічної картини. Так, до першої підгрупи з наслідками перенесеної коронавірусної інфекції увійшли діти, які відповідали критеріям встановлення діагнозу Мультисистемний запальний синдром (МЗС). Через тяжкість стану вони потребували госпіталізації до відділення анестезіології та інтенсивної терапії (BAIT)

Діти другої підгрупи дітей, які перенесли коронавірусну хворобу (COVID-19), мали середній ступінь важкості клінічних проявів, що характеризувалися тривалим, вьютікучим та виснажливим перебігом клінічних симптомів, та не мали необхідності в перебуванні у реанімаційному відділенні.

Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я у 2021 році для встановлення діагнозу MIS-C було запропоновано наступні діагностичні критерії (діагноз встановлюється при наявності всіх шести діагностичних критеріїв):

1. Вік від 0 до 19 років
2. Лихоманка тривалістю від 3 діб і більше
3. Наявність мультисистемного захворювання (наявність принаймні двох з п'яти наведених нижче ознак):
 - Шкірний висип, кон'юнктивіт без гнійних виділень або слизово-шкірні ознаки запалення рук, ніг або слизової оболонки ротової порожнини порожнини)
 - Артеріальна гіпотензія або шок
 - Ураження серцево-судинної системи, такі як перикардит, вальвульт, ураження коронарних артерій за ехокардіографічними ознаками або підвищенні рівні кардіоферментів
 - Коагулопатія (за показником часткового тромбопластинового часу, протромбінового індексу, рівнем D-димеру)

- Шлунково-кишкові розлади
- 4. Підвищені показники маркерів запалення (СРБ, ШЗЕ або прокальцитонін).
- 5. Відсутність іншого підтвердженого інфекційного процесу, який би пояснював значне запалення (сепсис, синдром токсичного шоку).
- 6. Підтвердження інфікування пацієнтом вірусом SARS-CoV-2 (позитивний результат ПЛР тесту, серологічний або тест на антиген вірусу або контакт з хворим на COVID-19 за 4 тижні до маніфестації симптомів)

Окрім діагностичних критеріїв ВООЗ, у 2020 році за визначенням Royal College of Pediatrics and Child Health (Guidance Pediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19, May 1) був запропонований такий діагностичний перелік:

- Стійка лихоманка, ознаки запалення за аналізами крові (нейтрофіліоз, лімфопенія, підвищений СРБ), ознаки дисфункції одного чи більше органів (шок, шкірні, серцеві, дихальні, ниркові, гастроінтестинальні чи неврологічні симптоми) з додатковими ознаками: симптоми повністю чи частково відповідають діагностичним критеріям хвороби Кавасакі.
- Виключення будь-якої іншої мікробної причини, наприклад бактеріального сепсису, синдрому токсичного шоку стафілокової або стрептокової етіології. Інфекцій пов'язаних з міокардитом, наприклад ентеровірусної етіології.
- Позитивний або негативний результат ПЛР тестування на SARS-CoV-2.

Наявність декількох варіантів діагностичних критеріїв говорить як про клінічну різноманітність з перекликанням частини симптомів, так і про не визначення чіткого та єдиного алгоритму діагностики, на що акцентує Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 березня 2020 року N 722 «Стандарти медичної допомоги "коронавірусна хвороба (covid-19), де внесені роз'яснення відносно діагностики коронавірусної хвороби та подальших наслідків.



До контрольної групи увійшли 30 умовно здорових дітей відповідного віку, які не мали госпіталізацій до стаціонарних відділень з приводу важкого перебігу гострих респіраторних захворювань протягом останніх шести місяців та не мали хронічних соматичних захворювань. Діти контрольної групи були репрезентативними за віком і статтю щодо основної групи.

На другому етапі всім учасникам було проведено комплексне обстеження, яке включало загальноклінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження. Оцінка стану дітей здійснювалася у день звернення відповідно до уніфікованого протоколу дослідження. Перелік лабораторних та інструментальних показників був ідентичним для обох груп, що забезпечувало коректність подальшого міжгрупового порівняння.

Третій етап дослідження передбачав динамічне спостереження за пацієнтами. Повторні клінічні та інструментальні обстеження проводилися через 3, 6 або 12 місяців після первинного обстеження залежно від характеру та вираженості виявлених змін після перенесеного постковідного синдрому (Рис. 1).



558968885157877

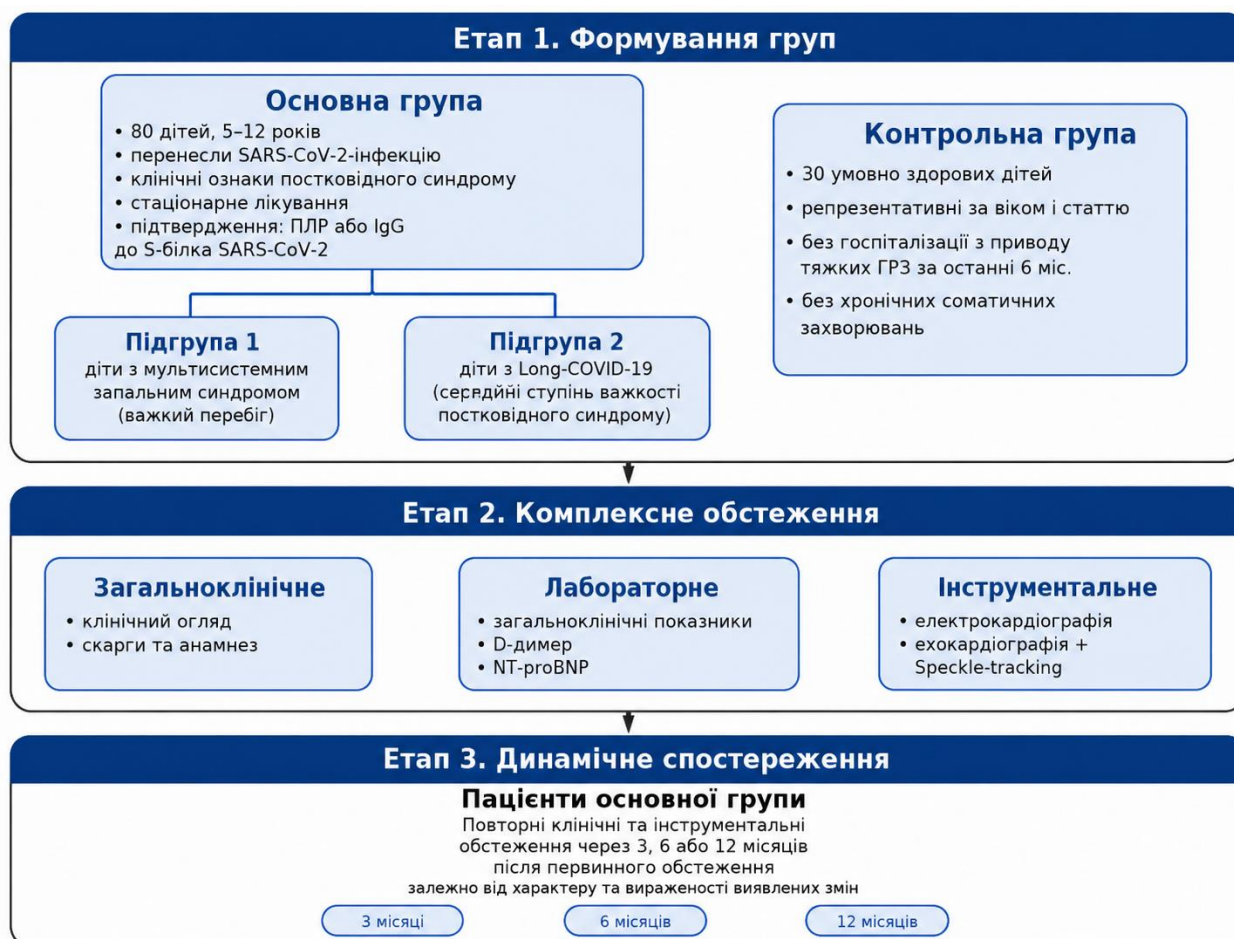


Рисунок 1 - Схематичне зображення дизайну дослідження.

Усі діти були включені в дослідження за умови наявності письмової інформованої згоди батьків або законних представників. Проведення дослідження відповідало загальноприйнятим етичним принципам біомедичних досліджень за участю людини та положенням Гельсінської декларації.

Таким чином, сформований дизайн дослідження дозволив провести комплексну оцінку клінічних, лабораторних та інструментальних показників у дітей з постковідним синдромом, а також здійснити динамічний аналіз змін серцево-судинної системи в процесі спостереження.

Пацієнти оцінювалися згідно діагностичних критеріїв, за якими було встановлено діагноз: постковідний синдром в двох варіантах: MIS-C та Long-COVID. Всі пацієнти проходили однаковий алгоритм первинного діагностичного пошуку, а саме: збір скарг самих пацієнтів та їх батьків, анамнез захворювання та анамнез життя. Диференційна діагностика проводилася в першу чергу з хворобою

Кавасакі, сепсисом та виключення будь-якої мікробної причини, а також інфекцій, пов'язаних з виникненням ендокардиту (наприклад, ентеровірусної етіології).

За наведеними вище критеріями до першої підгрупи з наслідками перенесеної коронавірусної інфекції увійшли 25 дітей (31,25%), які відповідали критеріям встановлення діагнозу (МЗС).

Діти другої підгрупи – 55 дітей (67,75%), які перенесли коронавірусну хворобу (COVID-19), мали середній ступінь важкості клінічних проявів, що характеризувалися тривалим, вьютікучим та виснажливим перебігом клінічних симптомів (Long-COVID), та не мали необхідності в перебуванні у реанімаційному відділенні.

Аналіз клінічних проявів проводився на підставі даних анкетування, анамнестичних даних, результатів об'єктивного обстеження, результатів лабораторних та інструментальних досліджень та медичної документації у 80 дітей віком від 5 до 12 років. У структурі основної групи діти із середнім ступенем тяжкості постковідного синдрому траплялися статистично значущо частіше, ніж діти з важким перебігом ($p = 0,0011$).

Госпіталізація пацієнтів відбувалась на базі відділень КНП «МДЛ №5» ЗМР. Всі діти, які увійшли до основної групи первинно надходили до відділення невідкладної (екстреної) медичної допомоги, після чого були розподілені до педіатричного відділення №1, педіатричного відділення № 2, відділення анестезіології, інтенсивної терапії та хронічного діалізу залежно від ступеню важкості загального стану пацієнтів.

Троє пацієнтів 8, 9 та 12 років було виключено з участі у дослідженні, так як мали критерії виключення, а саме: пацієнт 8 років з встановленим діагнозом гострого лейкозу, пацієнтка 9 років з запальним захворюванням кишківника (Хвороба Крона) та пацієнт 12 років з важкою формою дитячого церебрального паралічу з судомним нападом.

2.2 Характеристика клінічного матеріалу та перинатального анамнезу обстежених дітей

Клінічний матеріал дослідження сформовано на підставі комплексного та посистемного обстеження 80 дітей основної групи та 30 дітей контрольної групи віком від 5 до 12 років. Усі учасники дослідження проходили клініко-лабораторне та інструментальне обстеження відповідно до дизайну дослідження.

Для кожної дитини проводився детальний аналіз анамнестичних даних, що включав оцінку особливостей перебігу вагітності та пологів у матерів, а також характеристику раннього постнатального періоду. Інформація збиралася на підставі медичної документації та даних спілкування з батьками або законними представниками дітей (офіційними опікунами).

Перинатальний анамнез оцінювали з урахуванням таких параметрів: перебіг вагітності, термін гестації при народженні, наявність ускладнень під час вагітності (зокрема токсикоз, загроза переривання вагітності, гестаційний діабет), особливості перебігу пологів (фізіологічні, стимульовані, кесарів розтин), а також випадки багатоплідної вагітності. Більшість дітей обох груп народилися на доношеному терміні. Наявні ускладнення вагітності та пологів фіксувалися та враховувалися при подальшому аналізі як потенційні фактори, що можуть впливати на стан здоров'я дитини в більш дорослому віці.

У більшості матерів 50 дітей (62,5%) основної групи вагітність перебігала без особливостей, що наведено посимптомно у таблиці №3. Обтяжений перебіг вагітності відмічався у 30 (37,5%) випадках, при цьому найчастішим ускладненням періоду вагітності був токсикоз (31,25%), тоді як загроза переривання вагітності та гестаційний діабет реєструвалися значно рідше — у 3,8 % та 2,5 % випадків відповідно.

Переважає більшість дітей народилися доношеними (98,75%). Передчасні пологи мали місце лише в одному випадку (1,25 %). Фізіологічний перебіг пологів відзначався у 85,0% матерів, тоді як кесарів розтин було проведено у 11,25 % випадків, а стимульовані пологи — у 2,5 %. Багатоплідна вагітність (двійня) спостерігалася у 3,75 % випадків.



558968885157877

Таблиця 2 - Характеристика акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу, а також особливостей перебігу вагітності матерів дітей основної групи (n = 80)

Показник	Абсолютна кількість, n	%
Перебіг вагітності		
Без особливостей	50	62,5 %
Обтяжений перебіг, у тому числі:	30	37,5 %
– токсикоз	25	31,25 %
– загроза переривання вагітності	3	3,75 %
– гестаційний діабет	2	2,5 %
Термін пологів		
Доношений термін (≥ 37 тиж)	79	98,75 %
Передчасні пологи (< 37 тиж)	1	1,25 %
Перебіг пологів		
Фізіологічні	68	85,0 %
Кесарів розтин	9	11,25 %
Стимульовані пологи	2	2,5 %
Багатоплідна вагітність (двійня)	3	3,75 %

Як вже зазначено, клінічну характеристику дітей основної групи формували з урахуванням тяжкості перебігу постковідного синдрому, яку визначали на підставі оцінки клінічних проявів згідно діагностичних критеріїв постковідного синдрому та потреби у стаціонарному лікуванні. Додатково реєстрували тривалість перебування у стаціонарі, яка використовувалися як інтегральний показник тяжкості стану на момент госпіталізації.

Під час клінічного обстеження всіх учасників дослідження проводилася оцінка загального стану, скарг та об'єктивних симптомів. Реєструвалися наявність висипу, ураження слизових оболонок, загальної слабкості, головного болю,



запаморочення, лихоманки з визначенням максимальної температури тіла та резистентності до антипіретичних препаратів, наявності кашлю, утруднення дихання, болю у грудній клітці, болю у животі, нудоти, блювоти та діареї. Окремо фіксувалися порушення сну, зниження концентрації уваги, а також порушення нюху та смаку.

Об'єктивне клінічне обстеження включало оцінку серцево-судинної системи з характеристикою серцевих тонів, наявності або відсутності патологічних шумів, а також виявлення порушень серцевого ритму за даними фізикального огляду та проведеної електрокардіографії. Виявлені клінічні ознаки реєструвалися у стандартизованих формах і надалі використовувалися для формування підгруп за ступенем важкості та проведення статистичного аналізу.

Таким чином, клінічний матеріал дослідження характеризувався достатнім спектром клінічних проявів. Аналіз перинатального анамнезу та клінічних характеристик дозволив сформулювати комплексне уявлення про стан здоров'я дітей на момент обстеження та забезпечив методологічне підґрунтя для подальшого аналізу лабораторних та інструментальних показників.

2.3 Методи клінічного та лабораторного обстеження дітей

Клінічне та лабораторне обстеження проводилося у пацієнтів як основної так і контрольної груп згідно дизайну дослідження. Перелік показників був ідентичним для обох груп, що забезпечувало коректність подальшого міжгрупового порівняння.

2.3.1 Клінічні методи обстеження

Клінічне обстеження включало збір скарг, аналіз анамнестичних даних, оцінку загального стану та фізикальне обстеження. У дітей молодшого віку застосовувалося анкетування батьків, у дітей старшого віку — анкетування пацієнтів.

Оцінювалися такі клінічні симптоми: загальна слабкість, головний біль, запаморочення, лихоманка з фіксацією максимальної температури тіла, кашель, утруднене дихання, біль у грудній клітці, біль у животі, нудота, блювота, діарея,



втрата нюху, втрата смаку, порушення сну та зниження концентрації уваги. Наявність кожного симптому фіксувалася у стандартизованих формах.

Фізикальне обстеження передбачало оцінку серцево-судинної системи з визначенням характеру серцевих тонів, наявності або відсутності патологічних шумів у серці, а також виявлення ознак порушення серцевого ритму. Дані клінічного обстеження використовувалися для формування підгруп за тяжкістю перебігу постковідного синдрому та подальшого аналізу взаємозв'язків з лабораторними й інструментальними показниками.

2.3.2 Загальноклінічні лабораторні методи

Загальноклінічне лабораторне обстеження включало виконання загального аналізу крові з визначенням рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, швидкості осідання еритроцитів, а також аналізом лейкоцитарної формули (паличкоядерні та сегментоядерні нейтрофіли, еозинофіли, лімфоцити, моноцити у відсотковому співвідношенні). Додатково проводився загальний аналіз сечі з визначенням прозорості, питомої ваги, рівня рН, наявності білку, глюкози, еритроцитів та лейкоцитів.

Отримані показники використовувалися для оцінки загального стану організму, наявності запального процесу та виключення альтернативних причин наявних клінічних проявів у пацієнтів основної групи та групи контролю.

2.3.3 Біохімічні та імунологічні методи дослідження

Біохімічне дослідження крові включало визначення рівнів сечовини, креатиніну, аланінамінотрансферази, білірубіну, загального білка, тимолової проби та серомукоїдів. Зазначені показники використовувалися для оцінки функціонального стану печінки, нирок і метаболічних процесів.

Для оцінки активності системного запалення визначали рівень С-реактивного білка. Імунологічне обстеження включало визначення рівня антитіл класу IgG до S-білка SARS-CoV-2 кількісним методом із перерахунком результатів у BAU/мл відповідно до рекомендацій World Health Organization на базі клініко-діагностичної лабораторії КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМП.

2.3.4 Оцінка показників системи гемостазу

Стан системи гемостазу оцінювали за результатами проведення коагулограми, яка включала визначення активованого часткового тромбoplastинового часу, протромбінового індексу, тромбінового часу, рівня фібриногену та розчинних фібрин-мономерних комплексів. Додатково визначали рівень D-dimer як специфічний маркер активації коагуляційних процесів.

Показники системи гемостазу використовувалися для оцінки коагуляційних порушень у дітей з постковідним синдромом та для подальшого аналізу їх взаємозв'язків із наявними клінічними та інструментальними характеристиками та з метою кореляційних зв'язків.

2.3.5 Дослідження вмісту D-димеру та NT-proBNP

Забір крові у дітей як основної групи так і групи контролю проводився з ліктьової вени голкою з використанням системи для забору крові (вакутайнера), самотоком, в одноразові пластикові пробірки з реагентом, для подальшого отримання сироватки після центрифугування.

Щоб отримати сироватку, пробірки із кров'ю інкубували протягом 30 хвилин при температурі +37 °C. Згусток, що утворився, пастерівською піпеткою відшаровували від стінки, інкубували при +4 °C протягом години для ретракції згустку. Сироватку було влило в скляні пробірки, розміщували у центрифугі та центрифугували протягом 10 хв зі швидкістю 3000 об/хв, по завершенню відділяли супернатант і розливали у пробірки «Eppendorf Tubes». Зразки сироватки зберігали при температурі –20 °C (повторне заморожування або розморожування проб не допускалося). Зразки сироватки були прозорими, без ознак хільозу, гемолізу та бактеріємії.

Дослідження вмісту біомаркерів ураження міокарду (NT-proBNP) та системи коагуляції (D-димер) у сироватці крові виконувалося на базі НМЛЦ ЗДМФУ (керівник – д.фарм.н., професор Р.О. Щербина) на імуноферментному повноплашковому аналізаторі «SIRIO S» (виробник Італія).

Всі пробірки з сироваткою одночасно пасивно розморожувалися при t=20 °C протягом 30 хвилин. Після чого за участю дослідника в підготовленому матеріалі



спеціалістом лабораторії визначався вміст D-dimer за стандартними методиками відповідно до інструкцій виробника VioVendor. Human D-dimer ELISA, Czech Republic. Elabscience). Рівні NT-proBNP Human NT-proBNP (N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide) у сироватці крові досліджували за допомогою наборів реактивів виробництва ELISA Kit, USA методом ELISA (нг/мл) у лабораторії імуноферментних досліджень Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

2.4 Інструментальні методи дослідження серцево-судинної системи

Інструментальні методи дослідження серцево-судинної системи застосовувалися у всіх дітей відповідно до дизайну дослідження. Метою використання інструментальних методів було виявлення функціональних і субклінічних порушень серцево-судинної системи, а також оцінка їх взаємозв'язку з наявними клінічними та лабораторними показниками.

2.4.1 Електрокардіографія

Електрокардіографічне дослідження проводилося з метою оцінки серцевого ритму та провідності. Аналізували наявність та характер порушень серцевого ритму, зокрема синусової аритмії, а також порушень внутрішньошлуночкової провідності, включно з неповною блокадою правої ніжки пучка Гіса. Отримані електрокардіографічні дані використовувалися для первинної оцінки функціонального стану серця та формування підгруп для подальшого аналізу.

2.4.2 Ехокардіографія

Ехокардіографічне дослідження проводилося у стандартних двовимірних та доплерівських режимах з метою оцінки структурно-функціонального стану серця. Під час ехокардіографії визначали основні морфометричні та функціональні показники правого та лівого шлуночків.

Вимірювалися розміри (поперечний та повздовжній розміри, мм) лівого передсердя (ЛП) та правого передсердя (ПП). Оцінювалася швидкість (м/с) та градієнти швидкісних показників (мм.рт.ст.) кровотоку на клапанному апараті серця, а саме: клапану легеневої артерії (КЛА), аортальному (АоК), трикуспідальному (ТК) та мітральному (МК) клапанах.



Оцінка лівого шлуночка (ЛШ) включала визначення товщини міжшлуночкової перегородки, індексу сферичності, фракції викиду лівого шлуночка за методом Simpson, а також показників поздовжньої систолічної функції (MAPSE латеральний та медіальний). За стандартним протоколом було визначено кінцевий діастолічний розмір (КДР, мм), кінцевий систолічний розмір (КСР, мм), кінцевий діастолічний об'єм (КДО, мл), кінцевий систолічний об'єм (КСО, мл) та ударний об'єм (УО, мл). До розрахунків також входило вимірювання товщини задньої стінки ЛШ (ЗС ЛШ, мм) та товщини міжшлуночкової перетинки (ТМШП, мм).

Оцінка правого шлуночка (ПШ) включала визначення систолічної функції за допомогою показника TAPSE, фракційної зміни площі правого шлуночка (FAC), індексу сферичності, а також тканинно-доплерівських швидкісних показників.

2.4.3 Тканинна доплерографія (TVI)

Тканинна доплерографія застосовувалася для оцінки швидкісних характеристик руху міокарда. Метод засновано на вимірюванні швидкості міокардіального кровотоку, визначенні синхронності руху стінок ЛШ, . Використовуючи В-режим у апікальному доступі чотирьохкамерної позиції, вмикаючи режим TVI (Tissue Velocity Imaging), на точки визначення встановлюється курсор з подальшим увімкненням імпульсно-хвильового доплеру на точки вимірювання. Імпульсно-хвильовий доплер дає змогу кількісно визначити напрямлення та швидкість кровотоку в даному випадку по точкам міокарду лівого шлуночка (ЛШ) та ПШ. Визначалися систолічні (S') та діастолічні (e') швидкості у латеральних і медіальних сегментах мітрального кільця, а також відповідні показники правого шлуночка. Отримані дані використовувалися для оцінки систолічної та діастолічної функції шлуночків. Основною увагою була оцінка саме показників лівого шлуночка, так як оцінка систолічної та діастолічної функції ЛШ є основним у загальній оцінці скоротливої функції серця та загальноприйнята для оцінки ознак периміокардіального запального синдрому. В подальшому, ці показники оцінюються як діагностичні критерії міокардиту в гострому періоді, або при реконвалісценту по міокардиту.

2.4.4 Оцінка діастолічної функції лівого шлуночка

Діастолічну функцію лівого та правого шлуночків оцінювали за допомогою аналізу трансмітрального кровотоку з визначенням співвідношення хвиль E/A, часу уповільнення раннього діастолічного наповнення (Deceleration Time), ізоволюмічного часу релаксації (IVRT), а також співвідношення E/e'. На підставі отриманих показників визначали тип діастолічного профілю. Можливими профілями змін діастолічної функції були: 1 тип – уповільнення релаксації, 2 тип-псевдонормалізація, 3 – рестрикція міокарду ЛШ. Різниця у типах діастолічної дисфункції полягає у притаманних для кожного типу числових показників кожного з вищезазначених маркерів. Але при цьому слід наголосити, що враховуючи дошкільний вік, оцінка діастолічної функції рутинно може не проводитися при плановому профілактичному проведенні трансторакальної ехокардіографії (ТТЕ) на амбулаторному рівні, тоді як визначення профілю діастолічної функції може бути одним з перших маркерів пошкодження міокарду.

2.4.5 Speckle-tracking ехокардіографія

Для поглибленої оцінки скоротливої функції міокарда застосовувалася двовимірна speckle-tracking ехокардіографія, яка дозволяє кількісно оцінити міокардіальну деформацію незалежно від кута ультразвукового променя. Глобальна повздовжня деформація (Global Longitudinal Strain - GLS) визначається за рахунок посегментарної скоротливості лівого шлуночка з використанням комбінованої оцінки скоротливості в 3 позиціях: в чотирикамерній, трикамерній та двохкамерній позиціях з апікального доступу (ультразвуковий датчик розташований ліворуч в ділянці проєкції верхівки серця та ліворуч до середньо-аксильної лінії). Метод використовувався з метою виявлення субклінічних порушень скоротливості, які можуть не визначатися при стандартній ехокардіографії, а саме при вимірюванні фракції викиду за методом Teichholz (М-режим по довгій вісі в парастернальній позиції) та методом Simpson (апікальний доступ, чотирикамерна позиція, вимірювання з використанням В-режиму) з визначенням кінцевого діастолічного (КДО) та кінцевого систолічного (КСО) об'ємів.

Проводилася оцінка глобального поздовжнього стрейну лівого шлуночка, а також аналіз сегментарної скоротливості міокарда. Отримані ехокардіографічні показники індексувалися з використанням Z-score з урахуванням віку та антропометричних параметрів дітей (зріст, вага, та площа поверхні тіла).

2.4.6 Пульсоксиметрія

Пульсоксиметрія проводилася з метою оцінки рівня насичення артеріальної крові киснем у стані спокою. Показники сатурації використовувалися як додатковий непрямий критерій оцінки функціонального стану серцево-судинної та дихальної систем. Техніка проведення включала використання переносного пульсоксиметру, який накладався на вказівний палець лівої або правої руки з подальшою оцінкою показника SpO_2 та частоти серцевих скорочень (ЧСС). Важливим для точного проведення оцінки показників є відсутність покриття на нігтях у дівчат, з метою виключення некоректних або неточних показників сатурації та ЧСС.

Таким чином, застосований комплекс інструментальних методів дослідження дозволив всебічно оцінити структурно-функціональний стан серця, виявити функціональні та субклінічні порушення серцево-судинної системи та забезпечив методологічну основу для подальшого аналізу отриманих результатів.

2.5 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програмних пакетів Microsoft Excel та STATISTICA 13.0 (StatSoft Inc., США, № ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J), програм SPSS 16 та Microsoft Excel 2015. Усі кількісні та якісні показники аналізувалися відповідно до типу змінних і розподілу даних.

Перевірку характеру розподілу кількісних показників здійснювали за допомогою критерію *Shapiro–Wilk*. Залежно від результатів перевірки на нормальність розподілу дані подавали у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ($M \pm SD$) при нормальному розподілі або у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу ($Me [Q1; Q3]$) – при ненормальному.



Для порівняння кількісних показників між основною та контрольною групами застосовували *t*-критерій Стюдента для незалежних вибірок або непараметричний критерій *Mann–Whitney*. Порівняння показників у динаміці в межах однієї групи проводили з використанням *paired t-test* або критерію *Wilcoxon*.

Якісні показники подавали у вигляді абсолютних і відносних величин (n, %). Для порівняння частотних характеристик між групами використовували критерій χ^2 або точний критерій *Fisher*.

Для оцінки взаємозв'язків між клінічними, лабораторними та інструментальними показниками застосовували кореляційний аналіз з використанням коефіцієнтів *Pearson r* або *Spearman r* залежно від характеру розподілу даних.

Рівень статистичної значущості приймали на рівні $p < 0,05$. Усі статистичні тести були двобічними. Отримані результати використовувалися для подальшого міжгрупового порівняння та аналізу динаміки показників у дітей з постковідним синдромом.

Для оцінки прогностичної цінності досліджуваних показників щодо важкого перебігу постковідного синдрому було використано ROC-аналіз. Визначено площу під ROC-кривою (AUC), чутливість, специфічність та оптимальні порогові значення показників, які в подальшому було використано для формування прогностичної моделі і шкали ризику.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ

3.1 Клінічна характеристика перебігу постковідного синдрому у дітей

З анамнестичних даних з детальним опитуванням батьків було з'ясовано, що в 100% родин дітей основної групи ($n = 80$ дітей) за останні 6-9 місяців був як мінімум 1 епізод інфекційної хвороби з визначенням етіологічного чинника, в ролі якого був SARS-CoV-2. При цьому, перебіг гострого інфекційного захворювання варіювався як від легкого (визначення збудника відбувалося методом ПЛР тестування згідно епідеміологічного вимог на робочих місцях), до вкрай важкого з госпіталізацією до стаціонарного відділення та необхідністю перебування на кисневій підтримці методом ШВЛ та/або перебування на СРАР ВіРАР терапії (12 жінок – 15%, та 17 чоловіків – 21,25%). За результатами опитування батьками зазначалося, що діти мали симптоми респіраторної інфекції в легкій формі. Тобто, перебіг цього епізоду клінічно батьки не відрізняли від попередніх випадків респіраторних інфекцій. Симптомами були: закладеність носу, утруднення носового дихання, ринорея (слизові виділення з носу), чхання, непродуктивний кашель. В перші дні захворювання в гострій фазі діти мали лихоманку переважно субфебрильних цифр. Батьки 32,5% (26 дітей) відмічали резистентність до антипіритичних препаратів таких як парацетамол та ібупрофен. На питання використання протермінованих препаратів чи недостатньо розрахованого дозування згідно ваги дітей, батьки давали негативну відповідь. Також батьками зазначалося, що переважними симптомами під час гострого перебігу окрім лихоманки були: загальна слабкість, втомлюваність, відмова від їжі, сонливість, головний біль різної тривалості. Тривалість цих симптомів варіювала від 1 до 5 діб з опису батьків. Всі діти в гострий період знаходились на амбулаторному лікуванні через легку форму перебігу ГРВІ, без необхідності у госпіталізації.

Батьки зазначали, що через 4-6 тижнів після гострого захворювання у дітей основної групи знов зареєстровували підйом температури тіла від субфебрильних до фебрильних значень. Стан дітей не покращувався з використанням



5589688885157877

антипіритичних препаратів і регідратаційної терапії, які призначав сімейний лікар. Так як у стані 55 дітей (68,75%) не спостерігалось позитивної динаміки, а у 25 дітей (31,25%) наростала тяжкість та погіршився стан з появою додаткових симптомів, батьками та педіатрами амбулаторної ланки було прийнято рішення щодо госпіталізації.

Хронічні захворювання, такі як цукровий діабет, бронхіальна астма, atopічний дерматит, запальні захворювання кишечника та вроджені вади розвитку бронхо-легеневої системи та серцево-судинної системи батьки заперечували. Також батьками зазначалося, що діти (100%) були вакциновані згідно календаря профілактичних щеплень без порушення графіка вакцинації.

У більшості пацієнтів клінічна картина включала поєднання загальноінфекційних, астенічних, респіраторних, гастроінтестинальних, нейровегетативних та шкірних симптомів. Найбільш поширеними клінічними проявами були лихоманка, загальна слабкість, порушення сну та концентрації уваги, головний біль, кашель, утруднене дихання, біль у животі, нудота.

Для візуального представлення частоти клінічних проявів у дітей в постковідному періоді надано зображення поширеності симптомів (рисунок 3.1).



558968885157877

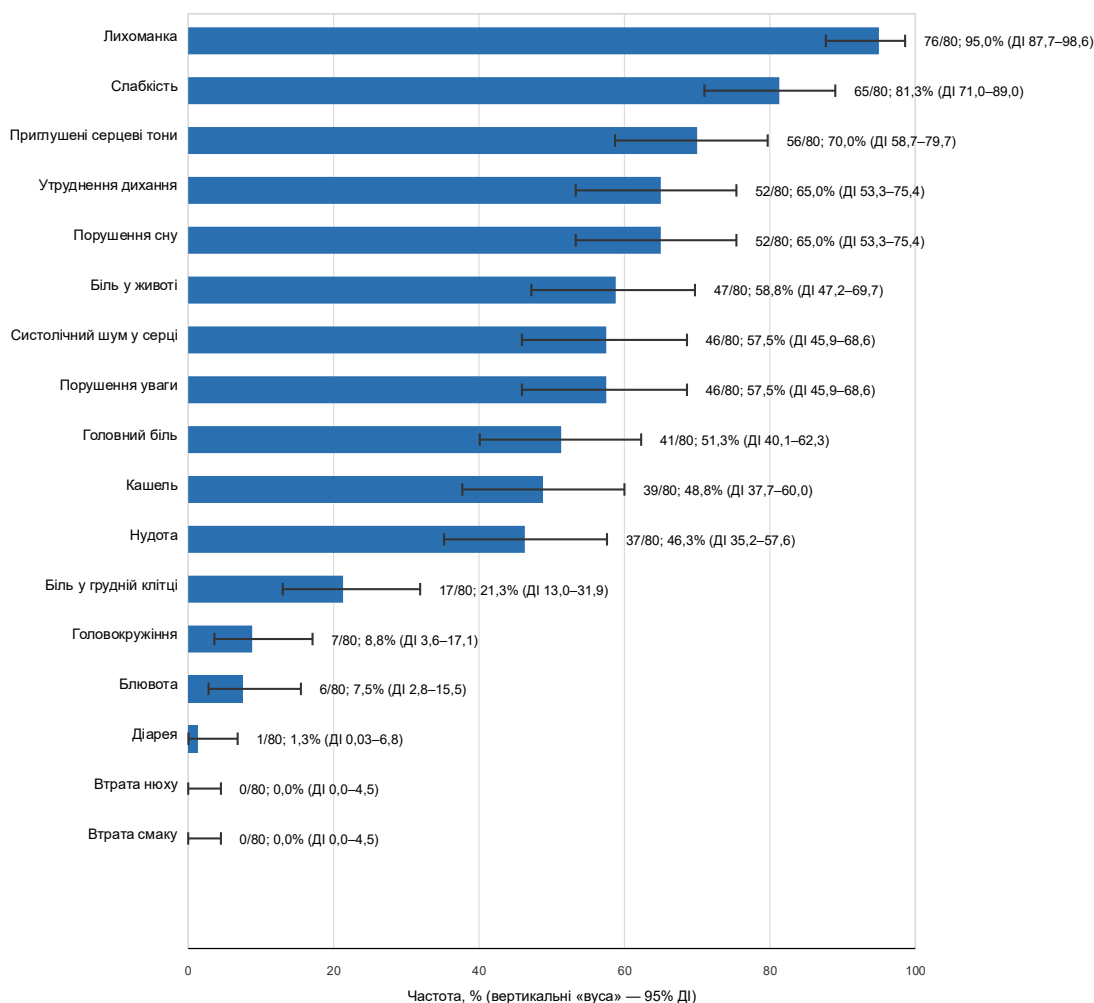


Рисунок 3.1 - Поширеність основних клінічних проявів у дітей в постковідному періоді.

Температурна реакція була одним із провідних клінічних проявів постковідного синдрому у дітей основної групи та відображала збереження системної запальної відповіді у відновлювальному періоді після перенесеної COVID-19.

Так, лихоманка реєструвалася у 96,3 % дітей основної групи (95 % ДІ 90,5–98,8). У більшості пацієнтів підвищення температури тіла мало рецидивуючий або затяжний характер, що узгоджується з концепцією тривалої постінфекційної імунної активації.

Середнє максимальне значення температури тіла у дітей основної групи становило $38,4 \pm 0,9$ °C. При цьому майже у половини пацієнтів (47,5 %) відзначалася фебрильна лихоманка з підвищенням температури понад 38,5 °C, що

вказує на достатньо виражену інтенсивність температурної реакції у значної частини дітей.

У дітей із лихоманкою загальна слабкість спостерігалася у 65 випадках (84,4 %), головний біль — у 39 (50,6 %), порушення сну — у 49 (63,6 %), порушення уваги — у 38 (49,4 %), що свідчило про часте поєднання температурної реакції з астено-інтоксикаційними проявами. Серед респіраторних симптомів у дітей із лихоманкою утруднення дихання відзначалося у 51 випадку (66,2 %), кашель — у 37 (48,1 %). Із гастроінтестинальних проявів біль у животі реєструвався у 45 дітей (58,4 %), нудота — у 31 (40,3 %), блювота — у 6 (7,8 %), діарея — у 1 дитини (1,3 %). Отримані дані підтверджують, що лихоманка у дітей з постковідним синдромом найчастіше поєднувалася з астеничними, респіраторними та гастроінтестинальними проявами, що відображало мультисистемний характер патологічного процесу.

Оцінка тяжкості перебігу перенесеною COVID-19 інфекцією показала, що у більшості дітей захворювання мало середньо-важкий перебіг (Табл. 3.1). Важкий перебіг реєструвався рідше, проте становив клінічно значущу частку спостережень. Статистично значимої різниці за статтю за цим показником відмічено не було (Табл. 3.1).

Таблиця 3.1 - Розподіл дітей основної групи за ступенем тяжкості перебігу перенесеної COVID-19 інфекції згідно статті

Ступінь тяжкості перебігу	Хлопчики, n (%)	Дівчатка, n (%)	Усього, n (%)
МЗС (MIS-CoV)	11 (29,7 %)	17 (32,6 %)	25 (31,73%)
Long-COVID (сер.)	26 (70,3 %)	26 (67,4 %)	55 (61,3 %)
Усього	37 (100 %)	43 (100 %)	80 (100 %)

Аналіз тривалості перебування дітей основної групи у стаціонарі показав, що у дітей із важким перебігом постковідного синдрому у вигляді мультисистемного запального синдрому тривалість госпіталізації була статистично значущо більшою,



ніж у дітей із Long-COVID середнього ступеня тяжкості. Так, у 1 підгрупі середня кількість ліжко-днів становила $11,64 \pm 6,46$ дня, медіана — 10,0 [7,0; 14,0] дня, тоді як у 2 підгрупі — $7,31 \pm 3,16$ дня, медіана — 7,0 [5,0; 9,0] дня ($p = 0,0041$). Отримані дані свідчать, що зі зростанням тяжкості перебігу захворювання збільшується тривалість стаціонарного лікування та потребу в тривалому лікуванні і медичному спостереженні.

При огляді пацієнтів були виявлені як враження слизових оболонок ротової порожнини: гіперемія задньої стінки глотки у 63 (78,75%), лущення губ у 14 (17,5 %), так і ураження шкіри: макуло-папульозний висип у 31 (38,75%), локалізований переважно на тулубі та верхніх та нижніх кінцівках, та лущення переважно на шкіри долонь рук на ніг у 29 (36,25 %). Як лущення шкіри так і висипання для дітей були безсимптомними, без відчуття свербіжу, поколювання та дискомфорту. До уражень слизових оболонок також слід віднести кон'юнктивіт без гнійних виділень у 46 дітей (57,5%). Ураження слизової оболонки ротової порожнини у вигляді гінгівіту мали 18 дітей, що склало 22,5%. Такі прояви супроводжувалися дискомфортом при контакті з рідинами та їжею. У 12 дітей (15%) були прояви ангулярного хейліту.

Симптоми ураження дихальної системи за час перебування в стаціонарних відділеннях були зафіксовані у дітей з різною частотою. Найбільш частим проявом було утруднення дихання у 65% дітей (52 дитини), яке не супроводжувалося наявністю носових виділень. Кашель турбував менше половини пацієнтів – 39 дітей (48,75%). Перебіг кашлю був типовим, непродуктивним в перші дні госпіталізації з поступовою зміною на продуктивний з відходженням мокротиння. Втрата нюху у дітей не була зафіксована.

Серед інших симптомів також були симптоми ураження шлунково-кишкового тракту: 1,25% дітей (1 дитина) мала прояв діареї, в той час як блювота фіксувалася у 7,5% (6 дітей). Нудота – 46,25 % (37 дітей) та біль у животі (58,75% -47 дітей) були найбільш частими симптомами. Типової втрати смаку у дітей не було зазначено батьками як за час перебування на стаціонарному лікуванні, так і з анамнезу – в період симптомів гострого інфекційного процесу. Біль в животі без



точної локалізації був скаргою у 47 дітей (58,75 %). Чіткого зв'язку з прийомом їжі діти не зазначали, або конкретного чіткого часу появи болю також не описували.

Враховуючи наявні гастроінтестинальні прояви та наявність гіпертермічної реакції з ознаками запального синдрому всі пацієнти з описаними ознаками були оглянуті дитячим хірургом з метою виключення «гострого живота». В жодного з них не було діагностовано гострої хірургічної абдомінальної патології.

Окремо слід зазначити, що як діти так і батьки відмічали появу симптомів ураження нервової системи та психоемоційні порушення. Порушення уваги у дітей описували батьки 57,5% дітей (46), описуючи те, що у порівнянні поведінки дітей до та після інфекційного захворювання, різниця у тому, як діти реагують на вивчення нової інформації помітна. Наступним та найпоширенішим симптомом було порушення сну. Так, 65% дітей мали розлади сну у вигляді проблем із засинанням, частими пробудженнями та важким ранковим прокиданням. Зі слів батьків, використання гаджетів у дітей за цей період часу не було збільшено, таким чином батьки виключали значний екранний час як можливу причину порушень сну у дітей.

Головний біль, як скаргу, подавали діти у 51,25% випадків, описуючи у вигляді болю без вказання чіткої локалізації. Головокружіння мали лише 7 дітей, що склало 8,75%. Головокружіння було описане як незрозуміле відчуття втрати контролю рівноваги при спробах піднятися з положення сидячи у положення стоячи, або під час переміщення між кімнатами. При чому зазначалося, що головокружіння було саме в момент підвищення температури тіла вище 38 °C.

Описані зміни при зборі скарг, анамнезу хвороби та життя, посистемного огляду та проведення пальпації, перкусії та аускультації з подальшим призначенням додаткових методів діагностики звертає увагу на типову симптоматичну картину, яка відноситься до діагностичних критеріїв постковідного синдрому. Згідно описаних вище симптомів, особливу увагу звертає як значна варіабельність так і мультисистемніть уражень, які мають клінічні прояви діти, що перехворіли на коронавірусну інфекцію (COVID-19).



Таким чином, клінічний перебіг постковідного синдрому у дітей характеризується значною варіабельністю симптомів та ступеня тяжкості, що обґрунтовує необхідність комплексного лабораторного та інструментального обстеження для своєчасного виявлення системних і кардіоваскулярних порушень.

3.1.2 Загальноклінічна порівняльна характеристика у дітей з перенесеною COVID-19 інфекцією в залежності від ступеню важкості.

Порівняльний аналіз клінічних проявів у дітей залежно від тяжкості постковідного синдрому показав, що в цілому як підгрупа 1 дітей із мультисистемним запальним синдромом, так і підгрупа 2 дітей із Long-covid середнього ступеня тяжкості, характеризувалися полісимптомним перебігом із залученням загальноінфекційних, респіраторних, гастроінтестинальних, неврологічних і серцево-судинних проявів.

Лихоманка залишалася одним із провідних клінічних симптомів у двох підгрупах. У підгрупі 1 вона реєструвалася у 92,0 % дітей, тоді як у підгрупі 2 — у 98,2 % випадків; статистично значущої різниці не встановлено ($p = 0,229$). Середні максимальні значення температури тіла також були близькими: $38,33 \pm 1,26$ °C у підгрупі 1 проти $38,29 \pm 0,84$ °C у підгрупі 2 ($p = 0,578$). Таким чином, температурна реакція була універсальним клінічним проявом постковідного синдрому незалежно від ступеня тяжкості його перебігу.

Водночас у дітей підгрупи 1 окремі прояви серцево-судинного та гастроінтестинального залучення реєструвалися частіше, ніж у дітей підгрупи 2, зокрема біль у грудній клітці — у 32,0 % проти 14,5 %, зміни серцевих тонів — у 84,0 % проти 65,5 %, шуми в серці — у 76,0 % проти 41,8 %, блювота — у 16,0 % проти 3,6 %, діарея — у 4,0 % проти 0 %, що відображало більшу тяжкість клінічного перебігу в дітей із мультисистемним запальним синдромом (табл. 3.2.).

Найбільш помітні міжпідгрупові відмінності були пов'язані із симптомами залучення серцево-судинної системи. Біль у грудній клітці спостерігався у 32,0 % дітей підгрупи 1 та у 14,5 % дітей підгрупи 2, що відображало виразну тенденцію до частішого кардіального дискомфорту при мультисистемному запальному



синдромі, хоча без статистично значущої різниці ($p = 0,129$). Приглушення серцевих тонів вислуховувалося у 84,0 % дітей підгрупи 1 та у 65,5 % дітей підгрупи 2 ($p = 0,176$). Найбільш переконлива міжпідгруппова різниця була встановлена щодо систолічного шуму: у підгрупі 1 він визначався у 76,0 % дітей, тоді як у підгрупі 2 — у 41,8 % випадків, і ця різниця була статистично значущою ($p = 0,007$). Отриманий результат свідчить, що аускультативні ознаки функціонального або запального серцевого залучення значно частіше супроводжують мультисистемний запальний синдром.

Гастроінтестинальні прояви в обох підгрупах також були досить поширеними, проте в дітей підгрупи 1 простежувалася тенденція до більшої частоти окремих симптомів. Біль у животі виявлявся у 56,0% дітей підгрупи 1 та у 60,0% дітей підгрупи 2 ($p = 0,627$), нудота — у 32,0 % та 41,8 % відповідно ($p = 0,465$). Водночас блювання в підгрупі 1 реєструвалося у 16,0 % дітей, тоді як у підгрупі 2 — лише у 3,6%, що формувало виражену тенденцію до міжпідгруппової різниці, хоча вона й не досягла статистичної значущості ($p = 0,073$). Діарея в дітей підгрупи 2 не спостерігалася, тоді як у підгрупі 1 була зафіксована у 4,0% випадків ($p = 0,313$). Отримані дані свідчать, що у дітей із мультисистемним запальним синдромом гастроінтестинальне залучення мало тенденцію до більшої клінічної вираженості.

Таблиця 3.2 - Частота серцево-судинних та гастроінтестинальних проявів у дітей підгрупи 1 та підгрупи 2

Показник	Підгрупа 1 (МЗС), n = 25	Підгрупа 2 (Long-COVID), n = 55
Утруднення дихання	15 (60,0 %)	36 (65,5 %)
Біль у грудній клітці	8 (32,0 %)	8 (14,5 %)
Зміни серцевих тонів	21 (84,0 %)	36 (65,5 %)
Шуми в серці	19 (76,0 %)	23 (41,8 %)
Біль у животі	14 (56,0 %)	33 (62,3 %)
Нудота	8 (32,0 %)	23 (41,8 %)
Блювота	4 (16,0 %)	2 (3,6 %)
Діарея	1 (4,0 %)	0 (0 %)

З боку дихальної системи істотних відмінностей між підгрупами також не виявлено. Кашель спостерігався у 52,0% дітей підгрупи 1 та у 43,6 % дітей підгрупи 2 ($p = 0,629$), а утруднення дихання — у 60,0 % та 65,5% відповідно ($p = 0,802$). Отже, респіраторні симптоми були типовими для обох клінічних варіантів постковідного синдрому, однак не дозволяли чітко диференціювати тяжкість стану.

Астеноневрологічні прояви були поширеними в обох підгрупах. Слабкість спостерігалася у 21 із 25 дітей підгрупи 1 (84,0%) та у 47 із 55 дітей підгрупи 2 (85,5%), без статистично значущої різниці ($p = 1,000$). Головний біль визначався у 48,0% дітей підгрупи 1 та у 49,1% дітей підгрупи 2 ($p = 1,000$), а головокружіння у 8,0% та 7,3% відповідно ($p = 1,000$). Це свідчить, що астеноневрологічний компонент є характерним для всього спектра постковідного синдрому в дітей і не має чіткої дискримінаційної цінності між підгрупами.

Порушення сну спостерігалися у 56,0% дітей підгрупи 1 та у 67,3% дітей підгрупи 2 ($p = 0,452$), а порушення уваги — у 40,0% та 52,7% відповідно ($p = 0,620$). Незважаючи на достатньо високу поширеність цих симптомів у дітей обох підгруп, статистично значущих відмінностей між ними не виявлено, що підкреслює



універсальний характер нейроповедінкових змін у структурі постковідного синдрому.

Таким чином, порівняльний аналіз клінічних проявів у дітей підгрупи 1 та підгрупи 2 показав, що обидва клінічні варіанти постковідного синдрому характеризуються високою частотою загальноінфекційних, астеноневрологічних, респіраторних і гастроінтестинальних симптомів. Водночас для дітей підгрупи 1, тобто з мультисистемним запальним синдромом, були більш характерними прояви серцево-судинного залучення, насамперед наявність систолічного шуму в серці, а також тенденції до частішого болю у грудній клітці, блювання, приглушення серцевих тонів. Це підтверджує, що зі зростанням тяжкості постковідного синдрому посилюється клінічна вираженість серцево-судинного компонента захворювання.

3.2 Характеристика клінічних та біохімічних лабораторних показників у дітей з перенесеною COVID-19 інфекцією

3.2.1 Показники загального аналізу крові та маркери системного запалення

Оцінка загальноклінічних лабораторних показників у дітей основної групи показала наявність змін, що відображають активність системного запального процесу після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції. Аналіз загального аналізу крові включав визначення рівнів гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, швидкості осідання еритроцитів, а також показників лейкоцитарної формули (визначення кількості нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів та базофілів).

Показники загального аналізу крові у дітей основної групи з перенесеною COVID-19 інфекцією свідчили про збереження ознак системної запальної відповіді у відновному періоді після перенесеної SARS-CoV-2 інфекції (табл. 3.7).

Середній рівень гемоглобіну становив $130,4 \pm 14,9$ г/л і перебував на нижній межі вікової норми; а у 17,5% дітей реєструвалися ознаки легкої анемії, що може відображати прояви відстроченої постінфекційної анемії.

Водночас у 37,5% (30 дітей) основної групи відзначалося підвищення швидкості осідання еритроцитів, що свідчило про збереження запальної активності у період постковідного синдрому. Порівняльна характеристика показників загального аналізу крові у дітей основної та контрольної груп наведена у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 - Показники загального аналізу крові у дітей основної та контрольної груп

Показник	Основна група (M $\pm$ SD)	Основна група Me [Q1; Q3]	Частота відхилень, n (%)	Контрольна група (M $\pm$ SD)	Контрольна група Me [Q1; Q3]
1	2	3	4	5	6
Гемоглобін, г/л	$128,3 \pm 13,5$	128,0 [117,0; 135,3]	↓ 13 (16,3)	$121,3 \pm 11,5$	122,0 [112,3; 130,8]
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	$4,54 \pm 0,55$	4,60 [4,10; 4,90]	↓ 7 (8,8)	$4,36 \pm 0,48$	4,30 [4,10; 4,60]
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	$8,27 \pm 3,98$	7,95 [5,80; 9,53]	↑ 17 (22,4)	$7,95 \pm 3,07$	7,70 [5,73; 10,03]
ШОЕ, мм/год	$16,2 \pm 13,0$	11,5 [6,0; 22,0]	↑ 30 (37,5)	$7,5 \pm 5,0$	6,0 [3,0; 10,0]
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	$267,6 \pm 76,8$	248,0 [210,0; 310,0]	↑ 9 (14,3)	$275,1 \pm 123,2$	250,5 [211,0; 288,0]



5589688885157877

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5	6
Сегментоядерні нейтрофіли, %	40,9 ± 13,6	42,5 [32,0; 50,0]	—	42,5 ± 15,2	43,0 [31,3; 55,8]
Паличкоядерні нейтрофіли, %	21,8 ± 13,8	18,0 [12,0; 29,0]	↑ 71 (94,7)	18,6 ± 11,3	18,5 [7,8; 26,8]
Лімфоцити, %	28,6 ± 15,5	28,0 [17,0; 36,0]	↓ 50 (66,7)	26,0 ± 13,2	22,5 [16,3; 30,8]
Моноцити, %	6,1 ± 2,6	6,0 [4,0; 8,0]	↑ 8 (10,8)	5,9 ± 2,0	6,0 [5,0; 7,0]

Аналіз лейкоцитарної формули виявив варіабельність співвідношення клітинних елементів крові, з тенденцією до зсуву у бік юних форм нейтрофільної ланки у 94,7% дітей.

Індивідуальний аналіз лейкоцитарної формули характеризувався помірним лейкоцитозом ($8,2 \pm 3,9 \times 10^9/\text{л}$), який перевищував вікові нормативні значення у 28,0% дітей. Підвищення швидкості осідання еритроцитів ($16,2 \pm 13,0$ мм/год) виявлено у 37,5 % обстежених, що підтверджувало персистенцію запальної активності у постковідному періоді.

У лейкоцитарній формулі відзначалася перевага нейтрофільної ланки із середнім рівнем сегментоядерних нейтрофілів 41 ± 13 % та підвищенням частки юних форм - паличкоядерних нейтрофілів ($19,6 \pm 10,8$ %), що перевищувало вікові нормативи приблизно у третини дітей. Виявлено також відносну лімфопенію ($28,3 \pm 9,7$ %), яка реєструвалася у 62,5 % пацієнтів, що може бути пов'язано з перерозподілом клітинних популяцій імунної системи у постінфекційному періоді. Моноцитоз відзначався у 9,8 % дітей та відповідав фазі відновлення після вірусного інфекції.



Узагальнюючи, результати загального аналізу крові у дітей з постковідним синдромом свідчать про збереження низькоінтенсивної системної запальної реакції, нейтрофільну активацію та відносну лімфопенію, що може відігравати роль у формуванні клінічних проявів постковідного синдрому.

С-реактивний білок (СРБ) був одним із ключових лабораторних маркерів для оцінки активності системного запального процесу у дітей з постковідним синдромом. Аналіз його рівнів дозволив охарактеризувати ступінь збереження імунно-запальної реакції у відновному періоді після перенесеної SARS-CoV-2 інфекції. У дітей основної групи рівень С-реактивного білка був достовірно вищим порівняно з контрольною групою.

У дітей основної групи середній рівень С-реактивного білка становив $32,4 \pm 22,8$ мг/л, при медіані 26 мг/л та міжквартильному діапазоні 12–42 мг/л. Мінімальні значення СРБ становили 6 мг/л, тоді як максимальні досягали 95 мг/л, що свідчить про значну міжіндивідуальну варіабельність та гетерогенність постінфекційної запальної відповіді.

Підвищення рівня СРБ понад 10 мг/л, яке розцінюється як маркер активного системного запалення, було зафіксовано у 58,7% дітей основної групи. Отримані дані вказують на збереження запального процесу більш ніж у половини пацієнтів у постковідному періоді, навіть за відсутності гострих інфекційних проявів.

Аналіз розподілу значень СРБ показав, що у 45,0% дітей реєструвалися помірно підвищені показники (10–40 мг/л), характерні для низькоградієнтного або персистуючого запалення. Такі зміни відповідали сучасним уявленням про патогенез постковідного синдрому, в основі якого лежать тривала активація імунної системи та цитокін-опосередковані механізми.

Кореляційний аналіз виявив статистично значущий прямий зв'язок між рівнем С-реактивного білка та швидкістю осідання еритроцитів ($r = 0,32$; $p = 0,0037$), що підтверджує узгоджену активацію гострофазових реакцій у дітей з постковідним синдромом. Така взаємозалежність є характерною для системних запальних процесів і відображає залучення класичних механізмів гострої фази запалення.



Водночас взаємозв'язок між рівнем СРБ та максимальною температурою тіла мав характер слабкої позитивної тенденції ($r = 0,22$; $p = 0,052$) і не досяг статистичної значущості. Це може свідчити про певну автономність лабораторних маркерів запалення від клінічних проявів лихоманки у постковідному періоді, що відрізняє даний стан від гострої інфекційної фази.

Також було встановлено статистично значущу кореляцію між рівнем СРБ та часткою паличкоядерних нейтрофілів у периферичній крові ($r = 0,25$; $p = 0,029$), що відображає активацію нейтрофільної ланки запалення та підтверджує системний характер імунної відповіді у дітей основної групи.

Слід зазначити, що кореляційного зв'язку між рівнем СРБ та показниками гуморальної імунної відповіді, зокрема концентрацією IgG до SARS-CoV-2, не виявлено ($r = 0,08$; $p = 0,495$). Це свідчить про те, що інтенсивність постінфекційної гуморальної відповіді не відображає активність поточного запального процесу та підтверджує незалежність імунної пам'яті від механізмів низькоградієнтного запалення.

Тромбоцитарна ланка в більшості дітей перебувала в межах вікової норми, однак у 11,3% пацієнтів спостерігався тромбоцитоз ($>400 \times 10^9/\text{л}$), що може відображати активацію мегакаріоцитарного ростка кровотворення у відповідь на запальний процес.

Кореляційний аналіз виявив наявність позитивних взаємозв'язків між максимальними значеннями температури тіла та лабораторними маркерами системного запалення. Зокрема, встановлено статистично значущу кореляцію між підвищенням температури та рівнем С-реактивного білка (Рис. 3.2), швидкістю осідання еритроцитів, а також часткою паличкоядерних нейтрофілів ($r = 0,25$; $p = 0,029$).



558968885157874

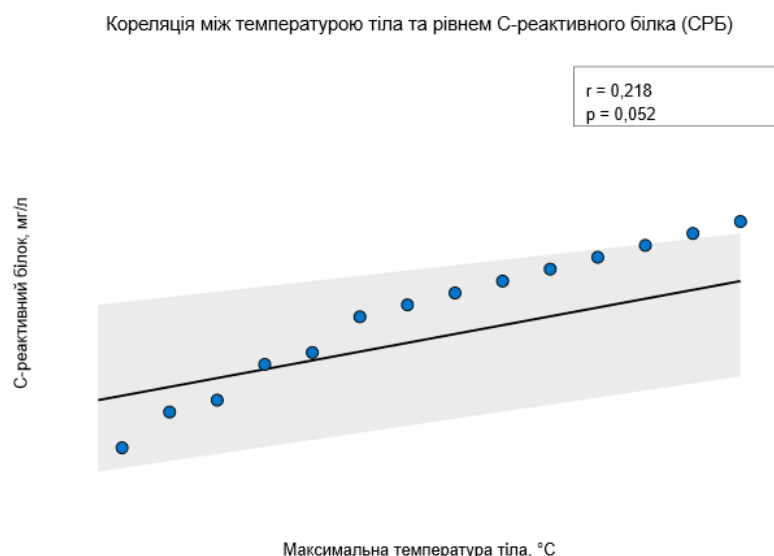


Рисунок 3.2 - Кореляційний аналіз між підвищенням температури та рівнем С-реактивного білка.

Водночас зв'язок між інтенсивністю лихоманки та рівнем С-реактивного білка мав характер слабкої позитивної тенденції ($r = 0,22$; $p = 0,052$) і не досяг статистичної значущості, що може свідчити про певну автономність температурної відповіді від класичних лабораторних маркерів запалення у постковідному періоді. Це узгоджується з сучасними уявленнями про дисрегуляцію терморегуляторних і нейроімунних механізмів після перенесеної вірусної інфекції.

При оцінці взаємозв'язку швидкості осідання еритроцитів із клінічними проявами виявлено статистично значущий слабкий прямий кореляційний зв'язок між рівнем ШОЕ та утрудненням дихання ($r = 0,26$; $p = 0,019$). Це вказує на те, що більш високі значення ШОЕ частіше реєструвалися у дітей із респіраторними проявами постковідного синдрому. Водночас кореляційний зв'язок між ШОЕ та іншими клінічними симптомами, включно з головним болем, кашлем, болем у грудній клітці, болем у животі, нудотою, блюванням, змінами серцевих тонів і шумами в серці, не досягав статистичної значущості ($p > 0,05$).



3.2.2 Порівняльна характеристика показників загального аналізу крові та маркерів системного запалення пацієнтів 1 та 2 підгрупи

Наступним етапом було дослідження лабораторних показників у дітей з постковідним синдромом в залежності від тяжкості постковідного синдрому. При оцінці показників загального аналізу крові встановлено, що рівень лейкоцитів у підгрупі важкого перебігу був статистично значущо вищим і становив $9,45 \pm 4,78 \times 10^9/\text{л}$ проти $7,73 \pm 3,59 \times 10^9/\text{л}$ у підгрупі середнього перебігу ($p = 0,049$). Рівні гемоглобіну та еритроцитів між підгрупами достовірно не відрізнялися, хоча в підгрупі важкого перебігу простежувалася тенденція до нижчих значень гемоглобіну ($124,16 \pm 14,71$ г/л проти $130,22 \pm 15,77$ г/л, $p = 0,099$), але не можна виключати можливий розвиток постінфекційної сідеропенії. Швидкість осідання еритроцитів в обох підгрупах залишалася підвищеною, однак без статистично значущої різниці ($16,88 \pm 15,01$ мм/год проти $15,49 \pm 11,65$ мм/год, $p = 0,787$). Аналогічно не виявлено достовірних міжпідгрупових відмінностей щодо рівня тромбоцитів ($277,88 \pm 87,43 \times 10^9/\text{л}$ проти $246,95 \pm 69,21 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,124$).

Аналіз лейкоцитарної формули виявив окремі статистично значущі особливості. Рівні паличкоядерних нейтрофілів у дітей із важким перебігом були вищими ($25,92 \pm 17,75\%$ проти $19,90 \pm 13,12\%$), але різниця не досягла статистичної значущості ($p = 0,381$). Рівень лімфоцитів також мав тенденцію до нижчих значень у 1 підгрупі важкого перебігу $24,71 \pm 16,76\%$ проти $30,43 \pm 16,18\%$, $p = 0,084$ підгрупи 2 середнього ступеня тяжкості, що узгоджується з більш вираженим запальним навантаженням при мультисистемному запальному синдромі. У підгрупі 2 відзначався вищий рівень моноцитів повторював цю тенденцію: у дітей з МЗС він становив $6,62 \pm 2,82\%$, тоді як у дітей з Long-COVID він становив $5,08 \pm 2,34\%$ ($p = 0,017$), що узгоджується з більш вираженою активністю запалення при МЗС.

Особливу увагу привертають біохімічні показники, для яких між підгрупами виявлено більш виражені відмінності. Найбільш значуща різниця стосувалася рівня АЛТ: у дітей 1 підгрупи її значення становило $20,58 \pm 25,35$ Од/л, тоді як у підгрупі 2 — лише $7,41 \pm 8,46$ Од/л ($p < 0,001$). Це свідчить про вираженість метаболічного



та цитолітичного ураження печінки у дітей з MIS-C. Крім того, у підгрупі 1 був достовірно вищим рівень сечовини — $7,12 \pm 10,53$ ммоль/л проти $4,61 \pm 1,76$ ммоль/л у дітей підгрупи 2 ($p = 0,042$), що може відображати тяжкість інтоксикації, катаболічні зрушення або транзиторне порушення ниркової перфузії на тлі системного запалення. Рівні креатиніну між підгрупами статистично значущо не відрізнялися ($72,21 \pm 39,41$ мкмоль/л проти $77,18 \pm 28,98$ мкмоль/л, $p = 0,686$), що свідчить про відсутність чітких ознак стійкого порушення клубочкової фільтрації навіть у дітей із тяжчим перебігом.

Рівень С-реактивного білка в обох підгрупах залишався підвищеним, що підтверджує збереження системної запальної реакції, однак статистично значущої різниці між ними не встановлено: $31,32 \pm 26,44$ мг/л у підгрупі MIS-C проти $26,70 \pm 23,21$ мг/л у підгрупі Long-COVID ($p = 0,593$), це свідчить, що С-реактивний білок є загальним маркером активності і підтверджує ступінь системної запальної реакції постковідного синдрому у дітей.

Найбільш виражені міжпідгрупові відмінності виявлено з боку показників системи коагуляції. У дітей з MIS-C рівень фібриногену був статистично значущо вищим і становив $4,25 \pm 1,20$ г/л, тоді як у дітей підгрупі Long-COVID — $3,42 \pm 1,21$ г/л ($p = 0,012$). Отримані дані підтверджують, що у дітей із MIS-C коагуляційна й гострофазова відповідь є більш вираженою, що узгоджується з патогенетичною роллю ендотеліальної дисфункції та активації коагуляційного каскаду. Додатково у підгрупі MIS-C був достовірно вищим тромбіновий час — $25,88 \pm 16,53$ с проти $17,28 \pm 4,85$ с, у підгрупі підгрупі Long-COVID ($p < 0,001$), що свідчить про виражені функціональні зміни кінцевої фази коагуляції. Також у дітей із важким перебігом був довшим активований частковий тромбопластиновий час: $30,91 \pm 10,07$ с проти $27,22 \pm 8,51$ с ($p = 0,040$). Такі зміни відображають дисрегуляцію коагуляційного балансу та підтверджують, що в підгрупі MIS-C система коагуляції залучена в патологічний процес більшою мірою.

Показник РФМК також продемонстрував статистично значущу міжпідгрупову різницю ($p = 0,028$), однак його інтерпретація потребує обережності через меншу кількість доступних спостережень і високу варіабельність у підгрупі



558968885157877

середнього перебігу. Незважаючи на це, сам факт відмінностей РФМК між підгрупами додатково підтверджує нерівномірність активації внутрішньосудинного згортання у дітей із різними клінічними перебігами перенесеної COVID-19 інфекції (Таблиця 3.4).

Аналізуючи отриманні данні можна константувати, що не всі лабораторні маркери однаково чутливі до тяжкості постковідного синдрому, а найбільш інформативними для стратифікації тяжкого перебігу виявилися показники, що відображають системне запалення, коагуляційну активацію та органне метаболічне навантаження.

Таблиця 3.4 - Порівняльна характеристика результатів лабораторного дослідження пацієнтів підгрупи 1 та підгрупи 2

Показник	Підгрупа 1, n= 25	Підгрупа 2, n=55	p
1	2	3	4
Гемоглобін, г/л	124,16 ± 14,71	130,22 ± 15,77	0,099
Еритроцити, ×10 ¹² /л	4,46 ± 0,51	4,58 ± 0,55	0,427
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	9,45 ± 4,78	7,73 ± 3,59	0,049
ШОЕ, мм/год	16,88 ± 15,01	15,49 ± 11,65	0,787
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	246,95 ± 69,21	277,88 ± 87,43	0,124
Паличкоядерні нейтрофіли, %	25,92 ± 17,75	19,90 ± 13,12	0,381
Сегментоядерні нейтрофіли, %	39,52 ± 14,80	40,42 ± 13,89	0,731
Еозинофіли, %	1,88 ± 2,17	2,02 ± 2,18	0,891
Лімфоцити, %	24,71 ± 16,76	30,43 ± 16,18	0,084
Моноцити, %	5,08 ± 2,34	6,62 ± 2,82	0,017
С-реактивний білок, мг/л	31,32 ± 26,44	26,70 ± 23,21	0,593
Серомукоїди	0,64 ± 1,52	0,18 ± 0,07	0,412
Сечовина, ммоль/л	7,12 ± 10,53	4,61 ± 1,76	0,042

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4
Креатинін, мкмоль/л	72,21 ± 39,41	77,18 ± 28,98	0,686
Білірубін, мкмоль/л	10,20 ± 5,22	11,97 ± 17,08	0,003
АЛТ, Од/л	20,58 ± 25,35	7,41 ± 8,46	<0,001
Тимолова проба	2,49 ± 4,20	1,08 ± 1,13	0,054
АЧТЧ, с	30,91 ± 10,07	27,22 ± 8,51	0,040
ПТІ, %	82,85 ± 13,54	84,95 ± 12,34	0,704
Тромбіновий час, с	25,88 ± 16,53	17,28 ± 4,85	<0,001
РФМК	7,15 ± 3,27	10,17 ± 29,28	0,028
Фібриноген, г/л	4,25 ± 1,20	3,42 ± 1,21	0,012

Порівняльний аналіз лабораторних показників у дітей із постковідним синдромом залежно від тяжкості перебігу захворювання показав, що у пацієнтів із важким перебігом у вигляді МЗС було сформоване системне запалення, коагуляційні порушення порівняно з дітьми з Long-COVID з середнім ступенем тяжкості.

Таким чином, у дітей із важким перебігом перенесеної COVID-19 інфекції у вигляді мультисистемного запального синдрому лабораторний профіль характеризувався більш вираженим запальним та коагуляційним компонентом порівняно з дітьми із середнім ступенем тяжкості. Найбільш значущими міжгруповими відмінностями були вищі рівні лейкоцитів, аланінамінотрансферази, сечовини, фібриногену, тромбінового часу та активованого часткового тромбoplastинового часу. Отримані дані підтверджують, що тяжкий клінічний перебіг постковідного синдрому у дітей супроводжується більш вираженою системною запальною відповіддю, залученням коагуляційної ланки гемостазу та метаболічним навантаженням на організм.



3.3.1 Рівні IgG до SARS-CoV-2 у дітей основної та контрольної груп та їх клінічне значення

У дослідження було включено 110 дітей віком від 5 до 12 років, з яких 80 пацієнтів становили основну групу з клінічно встановленим постковідним синдромом, а 30 дітей без анамнезу щодо SARS-CoV-2-інфекції на момент обстеження увійшли до контрольної групи. Серед дітей основної групи було 37 хлопчиків (46,3 %) та 43 дівчинки (53,7 %).

Визначення рівнів антитіл класу IgG до S-білка SARS-CoV-2 проводили з метою підтвердження перенесеної інфекції та оцінки інтенсивності гуморальної імунної відповіді у постковідному періоді. Попередній аналіз показав, що розподіл значень IgG у дітей основної групи суттєво відрізнявся від нормального, що підтверджувалося результатами тесту Шапіро–Уїлка ($p < 0,001$). У зв'язку з цим для міжгрупових та міжпідгрупових порівнянь застосовували непараметричний критерій Манна–Вітні, додатково використовуючи t-тест Вельча для перевірки стабільності отриманих результатів.

У дітей основної групи рівні IgG до SARS-CoV-2 характеризувалися значною індивідуальною варіабельністю. Середнє значення концентрації IgG становило $7,68 \pm 3,12$ BAU/мл, медіана — 8,6 BAU/мл, міжквартильний діапазон — 5,2–9,3 BAU/мл. Індивідуальний аналіз вмісту IgG до SARS-CoV-2 (>10 BAU/мл) виявив у 23,7% дітей основної групи високі рівні антитіл, що відповідало сформованій постінфекційній гуморальній відповіді. Водночас у 18,8 % пацієнтів реєструвалися низькі рівні IgG (<4 BAU/мл), що може свідчити про недостатню або виснажену гуморальну відповідь після перенесеної коронавірусної інфекції.

Аналіз показників з урахуванням статі не виявив статистично значущих відмінностей між хлопчиками та дівчатками. У хлопчиків середнє значення рівня IgG становило 6,95 BAU/мл, медіана — 8,64 BAU/мл, міжквартильний інтервал — 5,70–9,27 BAU/мл. У дівчаток відповідні показники складали 6,72 BAU/мл, 8,95 BAU/мл та 3,14–9,29 BAU/мл. За критерієм Манна–Вітні статистично значущих відмінностей між статевими підгрупами не виявлено ($p = 0,87$); результати t-тесту Вельча також не засвідчили достовірних розбіжностей ($p = 0,79$), що свідчить про

відсутність статевого диморфізму гуморальної імунної відповіді у дітей передпубертатного віку з перенесеною COVID-19 інфекцією.

У контрольній групі дітей, які не мали підтвердженої SARS-CoV-2-інфекції, рівні IgG до SARS-CoV-2 були нижче референтного значення, отже – негативні. Це підтверджує той факт, що діти цієї групи ще не зустрілися із SARS-CoV-2.

Порівняльний аналіз рівнів IgG до SARS-CoV-2 у дітей двох підгруп показав наявність статистично значущих відмінностей залежно від тяжкості перебігу постковідного синдрому. У дітей підгрупи 1, тобто з мультисистемним запальним синдромом, середній рівень IgG становив $7,00 \pm 2,44$ BAU/мл, тоді як у дітей підгрупи 2 із середнім ступенем тяжкості постковідного синдрому — $8,32 \pm 2,62$ BAU/мл. Міжпідгрупова різниця була статистично значущою ($p = 0,020$), що свідчить про нижчий рівень гуморальної імунної відповіді у дітей із тяжким клінічним фенотипом постковідного синдрому.

Аналогічна закономірність була підтверджена й при аналізі медіанних значень. У підгрупі 1 медіана рівня IgG становила 7,42 BAU/мл при міжквартильному діапазоні 5,42–9,02 BAU/мл, тоді як у підгрупі 2 — 9,18 BAU/мл при міжквартильному діапазоні 7,38–9,29 BAU/мл ($p = 0,020$). Таким чином, у дітей із середнім перебігом постковідного синдрому рівні IgG до SARS-CoV-2 були загалом вищими і більш стабільними, тоді як у пацієнтів із мультисистемним запальним синдромом спостерігалася тенденція до нижчих значень антитіл.

Особливу увагу привертає аналіз індивідуального розподілу рівнів антитіл. У дітей підгрупи 1 із мультисистемним запальним синдромом високих рівнів IgG (>10 BAU/мл) не виявлено взагалі, тоді як у підгрупі 2 вони спостерігалися у 2 дітей (3,6%); проте статистично значущої різниці за цим показником не встановлено ($p = 1,000$). Водночас низький рівень IgG (<4 BAU/мл) у дітей підгрупи 1 виявлявся у 20,0% ($n=5$) дітей, тоді як у підгрупі 2 — лише у 3,6 % ($n=2$), ця різниця була статистично значущою ($p = 0,028$). Це свідчить, що у дітей із мультисистемним запальним синдромом частіше відзначається недостатньо виражена або виснажена гуморальна імунна відповідь у постінфекційному періоді.



Отримані результати дозволяють припустити, що тяжкий перебіг постковідного синдрому у вигляді мультисистемного запального синдрому не асоціюється з більш високими титрами IgG до SARS-CoV-2. Навпаки, в цій підгрупі реєструвалися нижчі середні та медіанні значення антитіл, а також частіше спостерігалися низькі рівні IgG, що може відображати різні варіанти постінфекційної імунної реактивності, коли у частини дітей тяжкий клінічний перебіг обумовлений не стільки інтенсивністю гуморальної відповіді, скільки дисрегуляцією клітинних імунозапальних та ендотеліальних механізмів. Таким чином, рівень IgG до SARS-CoV-2 у дітей із постковідним синдромом відображає сформовану імунну пам'ять, однак не може розглядатися як маркер більш тяжкого клінічного перебігу.

З метою оцінки взаємозв'язку між інтенсивністю гуморальної імунної відповіді та клінічними проявами постковідного синдрому у дітей основної групи було проведено аналіз рівнів антитіл класу IgG до SARS-CoV-2 у поєднанні з клінічними симптомами захворювання. До аналізу включалися діти основної групи з наявними повними даними щодо рівня IgG та клінічних проявів постковідного синдрому. Оскільки розподіл показників IgG не відповідав нормальному, для оцінки взаємозв'язків використовували непараметричний кореляційний аналіз за Спірменом.

Проведений кореляційний аналіз не виявив статистично значущих зв'язків між рівнем IgG до SARS-CoV-2 та більшістю основних клінічних проявів перенесеної COVID-19 інфекції. Зокрема, не встановлено достовірних кореляцій між рівнем IgG та наявністю слабкості ($r = 0,009$; $p = 0,936$), головного болю ($r = 0,104$; $p = 0,359$), головокружіння ($r = 0,044$; $p = 0,697$), кашлю ($r = -0,073$; $p = 0,519$), утруднення дихання ($r = -0,044$; $p = 0,698$), болю в грудній клітці ($r = -0,109$; $p = 0,335$), болю в животі ($r = -0,003$; $p = 0,981$), нудоти ($r = -0,071$; $p = 0,532$), блювання ($r = -0,117$; $p = 0,301$) та діареї ($r = -0,110$; $p = 0,333$). Також не було виявлено статистично значущого зв'язку між рівнями IgG та порушеннями сну ($r = -0,036$; $p = 0,753$), порушеннями уваги ($r = -0,113$; $p = 0,318$), синусовою аритмією ($r = -0,071$; $p = 0,532$) чи неповною блокадою правої ніжки пучка Гіса ($r = -0,005$; $p = 0,962$). Це



свідчить про відсутність прямої залежності між концентрацією IgG та більшістю клінічних симптомів постковідного синдрому у дітей.

Лихоманка як один із провідних клінічних проявів постковідного синдрому також не продемонструвала достовірного зв'язку з рівнем IgG. Наявність самої лихоманки не корелювала з концентрацією антитіл ($r = 0,001$; $p = 0,990$), що підтверджує відсутність залежності між фактом температурної реакції та інтенсивністю гуморальної відповіді. Водночас при аналізі максимального значення температури тіла було виявлено слабкий позитивний кореляційний зв'язок із рівнем IgG ($r = 0,227$; $p = 0,043$). Це означає, що вищі значення IgG були асоційовані з дещо вищою максимальною температурою тіла, однак сила цього зв'язку залишалася низькою. Отриманий результат слід розглядати як обмежену статистичну асоціацію, яка не має достатньої клінічної вираженості для використання рівня IgG як маркера інтенсивності гарячкової реакції.

Таким чином, проведений аналіз показав, що рівень IgG до SARS-CoV-2 у дітей з постковідним синдромом відображає факт перенесеної інфекції та сформовану гуморальну імунну пам'ять, але не визначає вираженість більшості клінічних симптомів у постковідному періоді. Незважаючи на статистично значущо нижчі рівні IgG у дітей із мультисистемним запальним синдромом порівняно з дітьми із середнім ступенем тяжкості постковідного синдрому, більшість клінічних проявів не мала достовірного зв'язку з концентрацією антитіл. Єдиним клінічним параметром, для якого було встановлено слабкий позитивний кореляційний зв'язок із рівнем IgG, виявилося максимальне значення температури тіла. У цілому отримані результати свідчать про дисоціацію між гуморальною імунною відповіддю та клінічною вираженістю постковідного синдрому, що підкреслює багатфакторність його патогенезу та обмежену прогностичну цінність рівня IgG щодо клінічного перебігу захворювання.



3.4 Зміни системи коагуляції та рівнів D-dimer у дітей з перенесеною COVID-19 інфекцією.

3.4.1 Характеристика показників системи коагуляції у дітей основної та контрольної груп

Стан системи гемостазу у дітей з постковідним синдромом оцінювали на підставі показників коагулограми, що включали визначення активованого часткового тромбoplastинового часу, протромбінового індексу, тромбінового часу, рівня фібриногену та розчинних фібрин-мономерних комплексів. Аналіз проводився у дітей основної та контрольної груп з метою виявлення можливих порушень коагуляційного балансу після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції.

Розподіл основних показників коагулограми у дітей основної групи наведено на рисунку 3.3 у вигляді box-plot.

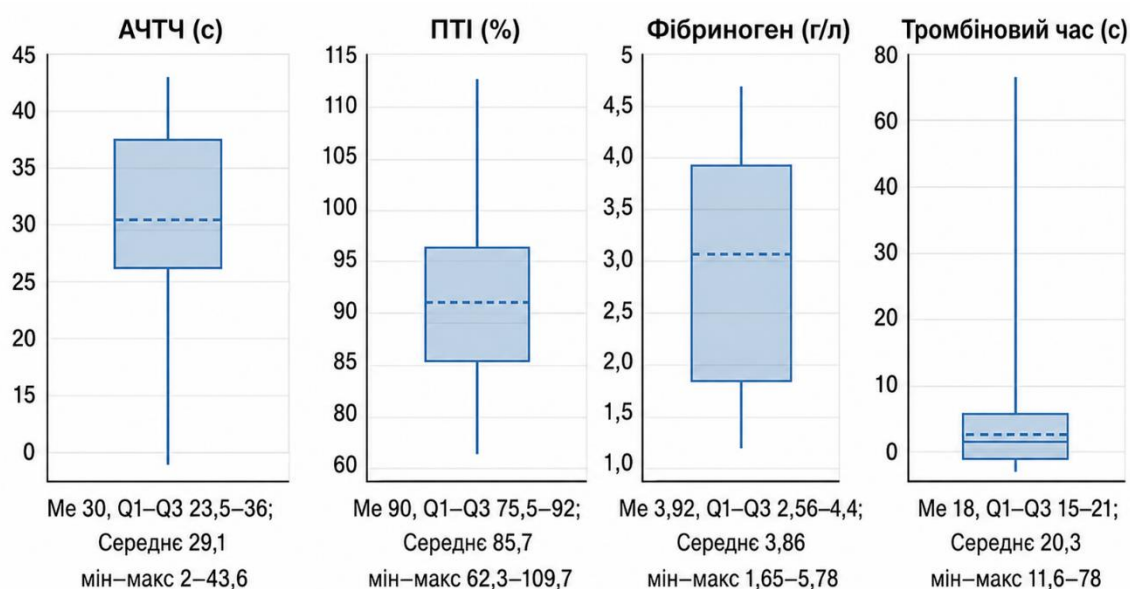


Рисунок 3.3 - Показники системи коагуляції у дітей основної групи.

*примітки: Me — медіана; Q1–Q3 — міжквартильний інтервал; «вуса» — мінімальне та максимальне значення; пунктирна лінія — середнє значення

Аналіз показників коагулограми у дітей основної групи виявив виражену варіабельність значень, що свідчило про гетерогенність змін системи гемостазу у постінфекційному періоді. Медіана активованого часткового тромбoplastинового



часу (АЧТЧ) становила 30,0 с, міжквартильний інтервал — 23,5–36,0 с. Подовження АЧТЧ понад 36 с було зафіксовано у 27 % дітей, тоді як скорочення АЧТЧ менше 25 с спостерігалось у 18 % пацієнтів. Виявлена двоспрямована варіабельність показника відображала співіснування як гіпокоагуляційних, так і гіперкоагуляційних реакцій, що могло відповідати різним фазам відновлення ендотеліальної функції після системного запалення.

Показники протромбінового індексу (ПТІ) коливалися в межах від 62 % до 112 %, при середньому значенні $85,7 \pm 11,8$ % та медіані 86,0 %. Зниження ПТІ менше 80 %, що відповідає подовженню протромбінового часу, було виявлено у 22 % дітей основної групи. Такі зміни можуть бути пов'язані з активацією гострофазових білків та змінами фібриногену у постковідному періоді.

Середній рівень фібриногену у дітей з постковідним синдромом становив $3,86 \pm 1,14$ г/л, медіана — 3,69 г/л, міжквартильний діапазон — 2,56–4,84 г/л. Гіперфібриногенемія ($>4,5$ г/л) була виявлена у 35 % пацієнтів, що свідчить про збереження активної гострофазової відповіді та участь фібриногену як ключового медіатора запалення та коагуляції. Встановлено статистично значущий позитивний кореляційний зв'язок між рівнем фібриногену та концентрацією IgG до SARS-CoV-2 ($r = 0,27$; $p = 0,017$), що вказує на взаємозв'язок між гуморальною імунною відповіддю та активацією коагуляційного каскаду у постковідному періоді.

Тромбіновий час у дітей основної групи також характеризувався варіабельністю. Середнє значення показника становило $20,3 \pm 9,1$ с, медіана — 18,0 с, міжквартильний діапазон — 15,0–21,0 с. Подовження тромбінового часу понад верхню межу норми (>25 с) реєструвалося у 18 % дітей, що може свідчити про уповільнену конверсію фібриногену у фібрин та функціональні зміни фінальної ланки коагуляційного каскаду.

У частини пацієнтів також відзначалося підвищення рівня розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), що асоціювалося з клінічними симптомами ураження серцево-судинної системи: приглушенням серцевих тонів, задишкою та болем у грудній клітці. Наявність таких змін підтверджує залучення мікроциркуляторного русла та ендотелію у патогенез постковідних ускладнень.



У дітей контрольної групи показники коагулограми характеризувалися відносною стабільністю та не мали ознак вираженої активації системи гемостазу. Медіана активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) становила 27,0 с [23,0; 29,0], протромбінового індексу — 96,35 % [84,25; 104,7], рівня фібриногену — 3,12 г/л [3,10; 3,55]. Отримані значення загалом відповідали фізіологічним межам і не свідчили про суттєві порушення коагуляційного каскаду чи персистуючу ендотеліальну активацію.

Таким чином, у дітей з постковідним синдромом, порівняно з контрольною групою, виявлено комплекс змін системи гемостазу, що характеризувався підвищенням АЧТЧ і рівня фібриногену, зниженням протромбінового індексу та значною варіабельністю показників коагуляційного каскаду. Отримані результати свідчать про збереження дисрегуляції системи коагуляції та ендотеліального запалення у постінфекційному періоді, що може створювати передумови для розвитку мікроциркуляторних і серцево-судинних порушень у дітей.

3.4.2 Порівняння показників системи коагуляції у дітей підгрупи 1 та підгрупи 2

При міжпідгруповому порівнянні показників системи коагуляції встановлено статистично значущі відмінності за рівнем фібриногену, тромбіновим часом, активованим частковим тромбопластиновим часом та розчинними фібрин-мономерними комплексами. Зокрема, рівень фібриногену у дітей підгрупи 1 був статистично значуще вищим і становив $4,25 \pm 1,20$ г/л, тоді як у дітей підгрупи 2 — $3,42 \pm 1,17$ г/л ($p = 0,012$). Медіанне значення фібриногену в підгрупі 1 становило 4,61 г/л при міжквартильному діапазоні 3,83–4,99 г/л, тоді як у підгрупі 2 — 3,21 г/л при міжквартильному діапазоні 2,41–4,56 г/л. Отримані дані свідчать про більш виражену гострофазову та прокоагулянтну відповідь у дітей із мультисистемним запальним синдромом.

Аналіз тромбінового часу також показав статистично значущі міжгрупові відмінності. У дітей підгрупи 1 цей показник становив $25,88 \pm 16,53$ с, тоді як у дітей підгрупи 2 — $17,28 \pm 4,02$ с ($p < 0,001$). Медіана тромбінового часу у підгрупі

1 дорівнювала 20,5 [17,5; 27,5] с, а в підгрупі 2 — 16,5 [14,0; 20,0] с. Таке подовження тромбінового часу в дітей із тяжким клінічним перебігом може відображати більш суттєве функціональне залучення фінальної фази коагуляційного каскаду на тлі системного запалення та змін концентрації фібриногену.

Подібна закономірність встановлена і для активованого часткового тромбопластинового часу. У підгрупі 1 середнє значення АЧТЧ становило $30,91 \pm 10,07$ с, тоді як у підгрупі 2 — $27,22 \pm 9,41$ с ($p = 0,040$). Медіана показника в дітей із мультисистемним запальним синдромом дорівнювала 34,0 [27,0; 38,0] с, а в дітей із середньотяжким перебігом — 28,0 [23,0; 34,0] с. Це доводить, що при важкому перебізі перенесеної COVID-19 інфекції, зміни внутрішнього шляху коагуляції є більш вираженими.

Щодо протромбінового індексу, статистично значущих міжгрупових відмінностей не встановлено. У дітей групи 1 ПТІ становив $86,92 \pm 13,54$ %, а в дітей групи 2 — $84,95 \pm 10,69$ ($p = 0,704$) %. Медіанні значення також були подібними: 89,0 [75,0; 97,0] % у підгрупі 1 проти 86,0 [79,0; 90,75] % у підгрупі 2. Відсутність достовірних відмінностей за цим показником свідчить, що зовнішній шлях коагуляції в обох підгрупах зазнав змін меншою мірою, ніж інші ланки гемостазу.

Показник розчинних фібрин-мономерних комплексів також продемонстрував статистично значущу різницю між підгрупами ($p = 0,028$). У дітей підгрупи 1 середнє значення РФМК становило $7,27 \pm 3,27$ мг/100 мл, медіана — 6,75 [4,75; 10,75], тоді як у дітей 2 підгрупи — $10,17 \pm 24,96$, медіана — 4,0 [3,0; 5,38]. Інтерпретація цього показника потребує обережності через виражену варіабельність у підгрупі 2 та меншу кількість валідних спостережень, однак сама наявність міжпідгрупової різниці додатково підтверджує неоднорідність активації системи внутрішньосудинного згортання у дітей з різними клінічними проявами постковідного синдрому.

Отже, у дітей підгрупи 1, тобто з мультисистемним запальним синдромом, зміни системи коагуляції були більш вираженими, ніж у дітей підгрупи 2 із

середнім ступенем тяжкості постковідного синдрому. Це проявлялося статистично значущо вищими рівнями фібриногену, подовженням тромбінового часу та АЧТЧ, що вказує на більшу активацію коагуляційного каскаду та глибше залучення ендотеліально-гемостатичних механізмів у патогенез тяжкого постковідного стану. Відсутність значущих відмінностей за протромбіновим індексом свідчить про нерівномірність коагуляційних змін, тоді як виявлені зрушення за іншими показниками підтверджують провідну роль системного запалення та ендотеліальної дисфункції у формуванні мультисистемного запального синдрому в дітей.

3.5 Зміни електрокардіографічних показників у дітей з перенесеною COVID-19 інфекцією

Електрокардіографічне дослідження проведено з метою оцінки функціонального стану серця, виявлення порушень ритму та провідності, а також непрямих ознак постінфекційного ураження міокарда у дітей, які перенесли COVID-19 інфекцію. У дітей основної групи ($n = 80$) електрокардіографічні зміни зареєстровано у 42 випадках, що становило 52,5 %. Синусова аритмія виявлялася у 23 дітей (28,8 %), неповна блокада правої ніжки пучка Гіса — у 19 дітей (23,8 %). Зміни серцевих тонів реєструвалися у 57 із 79 обстежених дітей (72,2 %), а шуми в серці — у 42 дітей (52,5 %). Таким чином, у структурі електрокардіографічних і клініко-аускультативних змін у дітей основної групи переважали синусова аритмія, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса, приглушення або зміни серцевих тонів та шуми в серці.

У дітей контрольної групи ($n = 30$) синусова аритмія виявлена у 2 випадках (6,7 %), неповна блокада правої ніжки пучка Гіса — в 1 дитини (3,3 %). Отже, у контрольній групі електрокардіографічні зміни реєструвалися поодинокі і суттєво рідше, ніж у дітей основної групи.

Порівняння отриманих даних показало, що в дітей основної групи частота синусової аритмії була вищою, ніж у контрольній групі, у 4,3 разу (28,8 % проти 6,7 %), а частота неповної блокади правої ніжки пучка Гіса — у 7,2 раза (23,8 %



проти 3,3 %). Що вказує на більшу частоту електрофізіологічних та провідникових змін у дітей у постковідному періоді порівняно з умовно здоровими дітьми.

При міжпідгруповому аналізі встановлено, що у дітей підгрупи 1 з мультисистемним запальним синдромом ($n = 25$) синусова аритмія реєструвалася у 9 випадках (36,0 %), неповна блокада правої ніжки пучка Гіса — у 8 випадках (32,0 %), зміни серцевих тонів — у 19 дітей (76,0 %), шуми в серці — також у 19 дітей (76,0 %). У дітей групи 2 з Long-COVID ($n = 55$) синусова аритмія виявлялася у 14 випадках (25,5 %), неповна блокада правої ніжки пучка Гіса — у 11 випадках (20,0 %), зміни серцевих тонів — у 38 із 54 дітей (70,4 %), шуми в серці — у 23 дітей (41,8 %). Отже, в дітей підгрупи 1 із мультисистемним запальним синдромом частота всіх зареєстрованих аускультативних та електрокардіографічних змін була вищою, ніж у дітей підгрупи 2, найбільш помітними буди аускультативні феномени (зміна звучності серцевих тонів, поява та динаміка шумів у серці).

Кореляційний аналіз між ступенем тяжкості перебігу та електрокардіографічними/аускультативними показниками показав, що статистично значущий зв'язок встановлено лише для шумів у серці: між наявністю шумів та тяжчим перебігом захворювання виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок ($r_s = 0,317$; $p = 0,004$). Для синусової аритмії ($r_s = 0,108$; $p = 0,340$), неповної блокади правої ніжки пучка Гіса ($r_s = 0,131$; $p = 0,248$) та змін серцевих тонів ($r_s = 0,180$; $p = 0,113$) статистично значущого зв'язку зі ступенем тяжкості не встановлено. Отримані дані свідчать, що зі зростанням тяжкості постковідного стану найбільш чітко асоціюється поява шумів у серці, тоді як інші виявлені електрокардіографічні зміни мають подібну спрямованість, але не досягають рівня статистичної значущості.

Упродовж 6 місяців після виписки зі стаціонару дітям основної групи проведено повторне електрокардіографічне обстеження. При повторній реєстрації ЕКГ у частини пацієнтів зберігалися синусова аритмія та неповна блокада правої ніжки пучка Гіса. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса виявлялася у 7 дітей (8,75 %), синусова аритмія — у 11 дітей (13,75 %). Збереження зазначених змін



частіше реєструвалося у дітей із тяжким перебігом захворювання в гострому періоді.

Резюме

Клінічний перебіг постковідного синдрому у дітей основної групи характеризувався мультисистемністю проявів із залученням загальноінфекційного, респіраторного, гастроінтестинального, астеноневрологічного та серцево-судинного компонентів. Найбільш частими клінічними симптомами були лихоманка (96,3 %), порушення сну (65,0 %), утруднення дихання (65,0 %), біль у животі (58,75 %), порушення уваги (57,5 %), головний біль (51,25 %), кашель (48,75 %) та нудота (46,25 %). У структурі перебігу переважав Long-COVID середнього ступеня тяжкості — 55 дітей (68,8 %), тоді як мультисистемний запальний синдром виявлено у 25 дітей (31,3 %). Тривалість госпіталізації була більшою у дітей із тяжким перебігом: $11,64 \pm 6,46$ дня проти $7,31 \pm 3,16$ дня у дітей із Long-COVID ($p = 0,0041$).

Лабораторний профіль у дітей основної групи відображав збереження системної запальної відповіді та активацію коагуляційної ланки гемостазу. Підвищення ШОЕ виявлено у 37,5 % дітей, лейкоцитоз — у 22,4 %, тромбоцитоз — у 14,3 %, відносну лімфопенію — у 66,7 %, підвищення частки паличкоядерних нейтрофілів — у 94,7 %. Середній рівень С-реактивного білка становив $32,4 \pm 22,8$ мг/л, при цьому підвищення понад 10 мг/л реєструвалося у 58,7 % дітей. Для системи гемостазу були характерні підвищення АЧТЧ і фібриногену, зниження протромбінового індексу та значна варіабельність коагуляційних показників порівняно з контрольною групою. Електрокардіографічні зміни виявлялися у 52,5 % дітей і були представлені синусовою аритмією (28,8 %) та неповною блокадою правої ніжки пучка Гіса (23,8 %).

Міжпідгруповий аналіз показав, що у дітей із мультисистемним запальним синдромом клінічний перебіг частіше характеризувався залученням серцево-судинної та шлунково-кишкової систем. У цій підгрупі частіше реєструвалися біль у грудній клітці (32,0 % проти 14,5 %), зміни серцевих тонів (84,0 % проти 65,5 %), шуми в серці (76,0 % проти 41,8 %), блювання (16,0 % проти 3,6 %) та діарея (4,0



5589688885157879

% проти 0 %). Найбільш переконлива міжпідгруппова різниця встановлена щодо шумів у серці ($p = 0,007$), а кореляційний аналіз підтвердив статистично значущий зв'язок між їх наявністю та тяжким перебігом захворювання ($r_s = 0,317$; $p = 0,004$).

У дітей із тяжким перебігом у вигляді мультисистемного запального синдрому лабораторні зміни були більш вираженими, ніж у дітей із Long-COVID середнього ступеня тяжкості. Для цієї підгрупи були характерні вищі рівні лейкоцитів ($9,45 \pm 4,78 \times 10^9/\text{л}$ проти $7,73 \pm 3,59 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,049$), АЛТ ($20,58 \pm 25,35$ Од/л проти $7,41 \pm 8,46$ Од/л; $p < 0,001$), сечовини ($7,12 \pm 10,53$ ммоль/л проти $4,61 \pm 1,76$ ммоль/л; $p = 0,042$), фібриногену ($4,25 \pm 1,20$ г/л проти $3,42 \pm 1,17$ г/л; $p = 0,012$), тромбінового часу ($25,88 \pm 16,53$ с проти $17,28 \pm 4,02$ с; $p < 0,001$) та АЧТЧ ($30,91 \pm 10,07$ с проти $27,22 \pm 9,41$ с; $p = 0,040$). Це підтверджує, що тяжкий клінічний варіант постковідного синдрому у дітей асоціюється з більш вираженим системним запаленням, метаболічним навантаженням і глибшим залученням ендотеліально-гемостатичних механізмів.

Матеріали розділу представлені у наукових працях: [138, 142, 143]

РОЗДІЛ 4

ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА МІОКАРДІАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ У ДІТЕЙ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ

Лабораторна оцінка специфічних маркерів кардіального стресу та коагуляційної активації у дітей з постковідним синдромом має важливе значення для поглибленого розуміння патофізіологічних механізмів постковідних змін. На відміну від загальноклінічних та неспецифічних маркерів запалення, дослідження рівнів D-dimer та N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) дозволяє оцінити ступінь залучення коагуляційної системи, ендотеліальної реактивності та субклінічного кардіального стресу у дітей після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції.

У попередньому розділі було встановлено, що постковідний синдром у дітей супроводжується полісистемністю клінічних проявів, ознаками системної імунозапальної активації, змінами лейкоцитарної формули, коагуляційними порушеннями та функціональними електрокардіографічними змінами. У зв'язку з цим подальший аналіз специфічних лабораторних маркерів D-dimer та NT-proBNP є логічним продовженням клініко-лабораторної характеристики дітей з постковідним синдромом і дає змогу більш детально оцінити вираженість коагуляційної активації та кардіального навантаження.

4.1 Рівні D-dimer як маркера активації коагуляційної ланки та ендотеліальної дисфункції

Рівень D-dimer у дітей основної групи, які перенесли інфекцію SARS-CoV-2 та мали клінічні ознаки постковідного синдрому, характеризувався значною індивідуальною варіабельністю. Значення D-dimer коливалися в межах від 1,24 до 160,0 нг/мл, що свідчить про гетерогенність активації коагуляційної системи у досліджуваній когорті.

Розподіл показників мав виражену правобічну асиметрію з наявністю поодиноких високих значень, що підтверджувалося результатами тесту Shapiro–Wilk, за яким розподіл відрізнявся від нормального. У зв'язку з цим кількісні



характеристики рівня D-dimer наводилися переважно у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу. Медіана рівня D-dimer в основній групі становила близько 91 нг/мл, що свідчить про підвищену коагуляційну активність у значної частини дітей з постковідним синдромом. Водночас у частини пацієнтів реєструвалися низькі значення D-dimer у діапазоні 1–10 нг/мл, що може відображати різний ступінь залучення системи гемостазу або індивідуальні особливості перебігу постковідного стану.

Гістограма розподілу рівнів D-dimer (рис. 4.1) демонструє асиметричний одновершинний розподіл із концентрацією більшості значень у нижньо-середньому діапазоні та довгим правобічним «хвостом», сформованим поодинокими високими показниками.

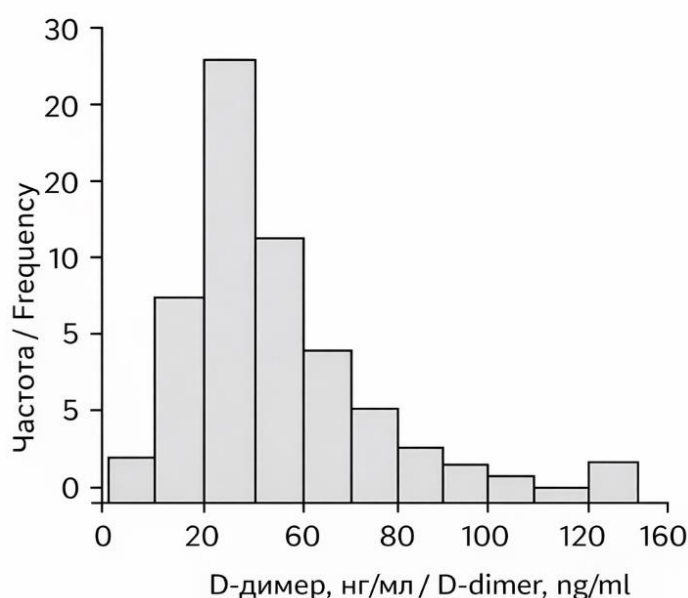


Рисунок 4.1 - Гістограма розподілу рівнів D-dimer у пацієнтів основної групи.

Box-plot розподілу рівнів D-dimer у пацієнтів основної групи (рис. 4.2) відображає широкий міжквартильний розмах та наявність кількох високих викидів, включно з максимальним значенням 160,0 нг/мл, що підтверджує суттєву гетерогенність ступеня активації коагуляційної системи у дітей із постковідним синдромом.

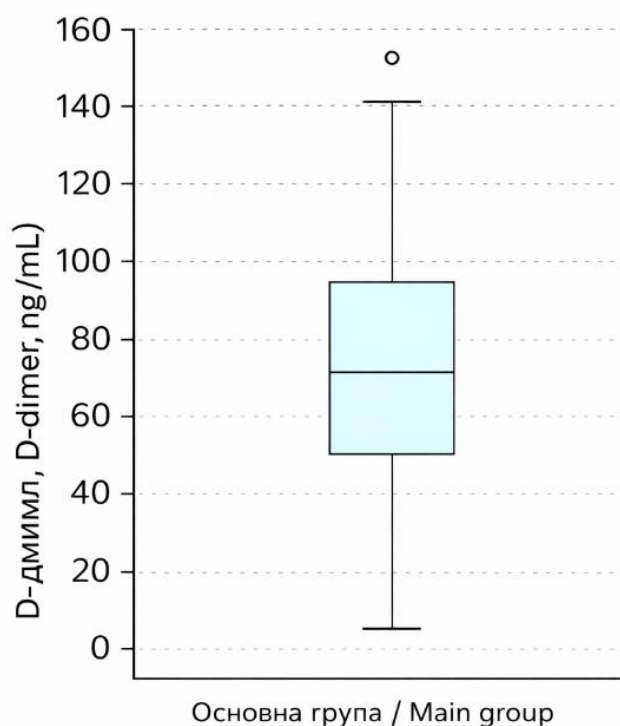


Рисунок 4.2 - Вох-plot розподілу рівнів D-dimer у пацієнтів основної групи.

У контрольній групі рівні D-dimer відповідали фізіологічному діапазону для дитячого віку. Середнє значення становило 1,99 нг/мл, медіана — 1,24 нг/мл, межі коливань — 1,14–3,76 нг/мл, стандартне відхилення — 0,94 нг/мл. Розподіл показників у контрольній групі за тестом Shapiro–Wilk ($p = 0,0016$), що зумовлено наявністю поодиноких підвищених значень. Основна частина показників перебувала в межах 1,1–1,5 нг/мл, із вузьким міжквартильним розмахом, без патологічних викидів.

Порівняльний аналіз рівнів D-dimer між основною та контрольною групами виявив вкрай статистично значущу різницю. За t-критерієм Вельча середній рівень D-dimer в основній групі становив приблизно 62,1 нг/мл, що було достовірно вище порівняно з контрольною групою (1,99 нг/мл; $p = 5,65 \times 10^{-18}$). Результати непараметричного тесту Mann–Whitney були узгодженими ($p = 6,51 \times 10^{-8}$), що підтверджує наявність істотної гіперкоагуляційної активності саме у дітей з постковідним синдромом.

Вох-plot порівняння рівнів D-dimer в основній та контрольній групах (рис. 4.3) демонструє, що міжквартильний діапазон D-dimer в основній групі перебував



приблизно в інтервалі 10–100 нг/мл, тоді як у контрольній групі — в межах 1,2–2,5 нг/мл, без перекриття значень між групами. Навіть максимальні показники D-dimer у здорових дітей не досягали рівнів, характерних для пацієнтів з постковідним синдромом.

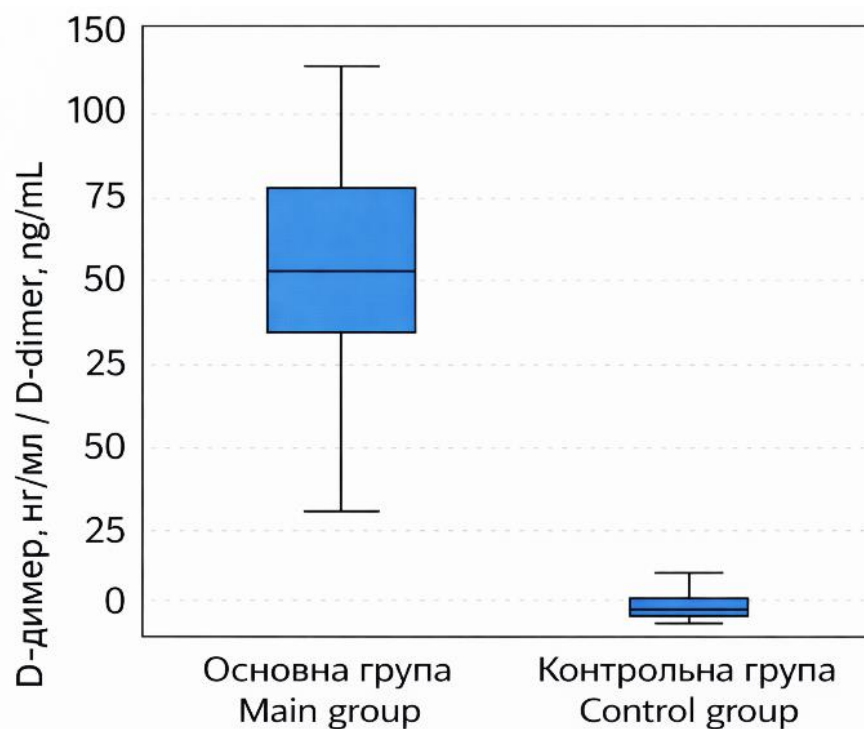


Рисунок 4.3 - Box-plot порівняння рівнів D-dimer в основній та контрольній групах.

Таким чином, підвищені та варіабельні рівні D-dimer у дітей з постковідним синдромом свідчать про активацію коагуляційного каскаду та збереження ендотеліальної дисфункції у постінфекційному періоді. Отримані дані підтверджують, що D-dimer може розглядатися як один із найбільш інформативних лабораторних маркерів коагуляційної активації у дітей із постковідним синдромом.

4.2 Рівні NT-proBNP як маркера субклінічного кардіального стресу у дітей з постковідним синдромом

Рівні N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) у дітей основної групи характеризувалися широким діапазоном значень і значною міжіндивідуальною варіабельністю, що відображає різний ступінь серцево-

судинної реактивності після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції. Після виключення пропусків у статистичний аналіз було включено 86 дітей віком 5–12 років.

Значення NT-proBNP в основній групі коливалися в межах 0,012–9,18 нг/мл та мали виражену правобічну асиметрію розподілу, що підтверджувалося результатами тесту Shapiro–Wilk. У зв’язку з цим для кількісної характеристики показника використовували медіану та міжквартильний інтервал поряд із середнім значенням і стандартним відхиленням. Середнє значення NT-proBNP становило 4,12 нг/мл, медіана — 4,95 нг/мл, стандартне відхилення — 2,12 нг/мл, міжквартильний інтервал — 3,15–5,31 нг/мл.

Гістограма розподілу NT-proBNP (рис. 4.4) демонструє чітко виражену основну популяцію значень у межах 4–6 нг/мл із правобічним «хвостом», сформованим поодинокими високими значеннями до 9,18 нг/мл. Такий характер розподілу вказує на те, що в більшості дітей рівні NT-proBNP перебували в межах помірно підвищених значень, однак у частини пацієнтів вони були значно вищими, що може відображати більш виражений субклінічний кардіальний стрес.

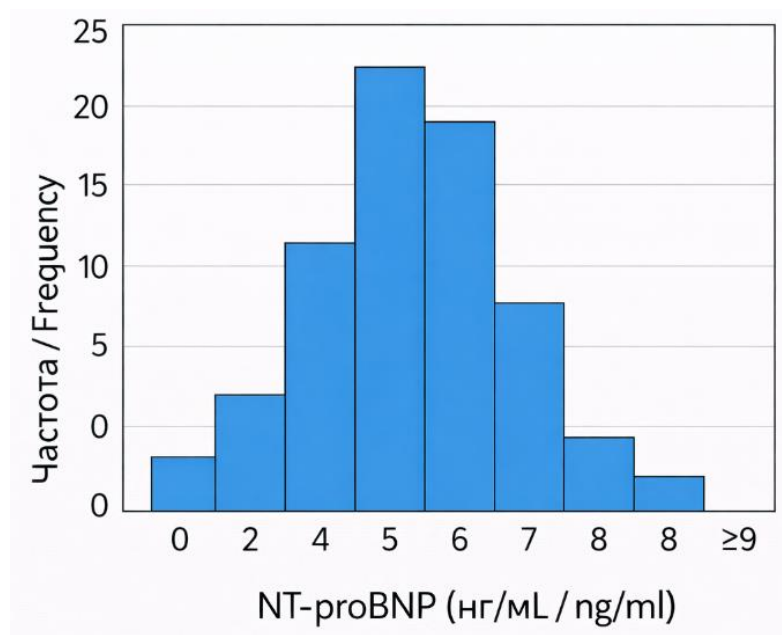


Рисунок 4.4 - Гістограма розподілу рівнів NT-proBNP у пацієнтів основної групи.

Box-plot розподілу NT-proBNP (рис. 4.5) доводить широкий міжквартильний розмах та наявність поодиноких викидів, які можуть мати клінічне значення як

потенційні маркери міокардіальної дисфункції у частини дітей з постковідним синдромом.

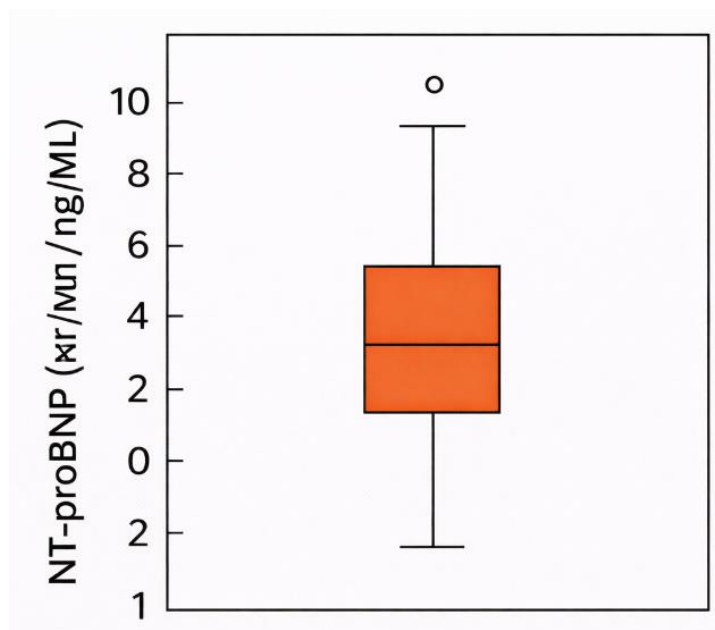


Рисунок 4.5 - Box-plot розподілу рівнів NT-proBNP у пацієнтів основної групи.

У контрольній групі рівні NT-proBNP були низькими та відносно однорідними. Медіанне значення становило 0,45 нг/мл, діапазон — 0,09–0,81 нг/мл, стандартне відхилення — 0,28 нг/мл. За тестом Shapiro–Wilk також виявлено відхилення від нормального розподілу ($p = 0,015$), однак вони були зумовлені наявністю кількох відносно вищих значень в межах 0,7–0,8 нг/мл і не мали клінічної значущості. Загалом профіль NT-proBNP у контрольній групі відповідав типовим фізіологічно низьким рівням із мінімальною варіабельністю.

Порівняльний аналіз рівнів NT-proBNP між основною та контрольною групами засвідчив статистично значуще підвищення показника у дітей з постковідним синдромом, що підтверджує залучення серцево-судинної системи у патогенезі постковідних змін.

Таким чином, підвищені та варіабельні рівні NT-proBNP у дітей основної групи можуть свідчити про субклінічне навантаження на міокард у періоді після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції. Отримані результати підтверджують доцільність подальшого аналізу інструментальних показників серцево-судинної



системи та їх взаємозв'язків із лабораторними маркерами коагуляції та імунної відповіді.

4.3.1 Порівняльна характеристика рівнів D-димеру у дітей залежно від ступеня тяжкості постковідного синдрому

Порівняльний аналіз рівнів D-димеру у дітей основної групи залежно від ступеня тяжкості постковідного синдрому показав, що у пацієнтів 1 підгрупи з мультисистемного запального синдрому активація коагуляційної ланки гемостазу була більш вираженою, ніж у дітей 2 підгрупи із Long-COVID середнього ступеня тяжкості. Це підтверджувалося як вищими середніми та медіанними значеннями показника, так і статистично значущою міжпідгруповою різницею.

У цілому в основній групі рівень D-димеру характеризувався значною варіабельністю: середнє значення становило $62,09 \pm 44,14$ нг/мл, медіана — 90,06 нг/мл, міжквартильний діапазон — 9,69–97,82 нг/мл, мінімальне значення — 1,24 нг/мл, максимальне — 160,0 нг/мл. Такий широкий діапазон коливань свідчив про гетерогенність коагуляційної відповіді у дітей з постковідним синдромом.

При міжпідгруповому порівнянні (рис. 4.6) встановлено, що в підгрупі 1 рівні D-димеру були вищими, ніж у підгрупі 2. Так, у дітей з мультисистемним запальним синдромом середнє значення D-димеру становило $78,64 \pm 45,47$ нг/мл, медіана — 100,05 нг/мл, міжквартильний діапазон — 53,16–101,90 нг/мл, мінімальне та найвище значення — 2,51–160,0 нг/мл. У дітей із Long-COVID середнього ступеня тяжкості середній рівень D-димеру був нижчим і становив $54,32 \pm 41,73$ нг/мл, медіана — 65,01 нг/мл, міжквартильний діапазон — 8,76–95,02 нг/мл, мінімальні та максимальні значення — 1,24–103,74 нг/мл.

Отримана міжпідгрупова різниця була статистично значущою ($p = 0,00095$), що свідчить про достовірно вищу активацію коагуляційного каскаду в дітей із мультисистемним запальним синдромом. Виявлені зміни узгоджуються з сучасними уявленнями про патогенез тяжкого постковідного перебігу, в якому важливу роль відіграють ендотеліальна дисфункція, системне запалення та гіперкоагуляційні порушення.

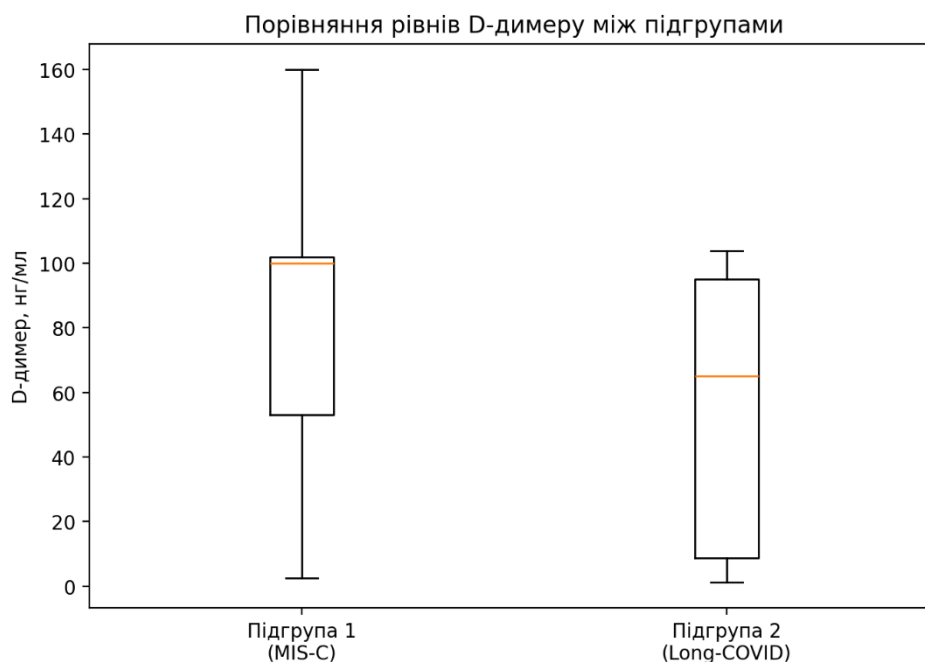


Рисунок 4.6 - Вох-plot порівняння рівнів D-димеру у дітей підгрупи 1 та підгрупи 2.

Таким чином, рівень D-димеру у дітей з постковідним синдромом асоціюється зі ступенем тяжкості клінічного перебігу. Більш високі значення цього маркера в підгрупі дітей з мультисистемним запальним синдромом підтверджують, що D-димер може розглядатися як один із найбільш інформативних лабораторних показників активації коагуляційної ланки гемостазу та ендотеліального ураження при важкому фенотипі постковідного синдрому, який супроводжується активацією патологічного фібринолізу, маркером якого є підвищення рівня D-димеру.

4.3.2 Порівняльна характеристика рівнів NT-proBNP у дітей залежно від ступеня тяжкості постковідного синдрому

Порівняльний аналіз рівнів NT-proBNP у дітей основної групи показав, що підвищення цього маркера субклінічного кардіального стресу також асоціюється з тяжчим перебігом постковідного синдрому. У дітей 1 підгрупи з мультисистемним запальним синдромом значення NT-proBNP були вищими, ніж у дітей 2 підгрупи з Long-COVID, які мали середнього ступеня тяжкості перебіг, що вказує на різну тяжкість ураження міокарду в підгрупах.

У цілому в основній групі середній рівень NT-proBNP становив $3,38 \pm 2,41$ нг/мл, медіана — 4,95 нг/мл, міжквартильний діапазон — 0,38–5,22 нг/мл, мінімальне значення — 0,012 нг/мл, максимальне — 9,18 нг/мл. Отримані дані підтверджують значну індивідуальну варіабельність кардіального навантаження у дітей після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції.

При аналізі підгруп (рис 4.7) встановлено, що в підгрупі 1 середнє значення NT-proBNP становило $4,20 \pm 2,34$ нг/мл, медіана — 5,22 нг/мл, міжквартильний діапазон — 3,76–5,31 нг/мл, межі коливань — 0,012–9,18 нг/мл. У підгрупі 2 середній рівень NT-proBNP був нижчим і становив $2,98 \pm 2,36$ нг/мл, медіана — 4,19 нг/мл, міжквартильний діапазон — 0,27–5,22 нг/мл, мінімум і максимум — 0,023–5,49 нг/мл.

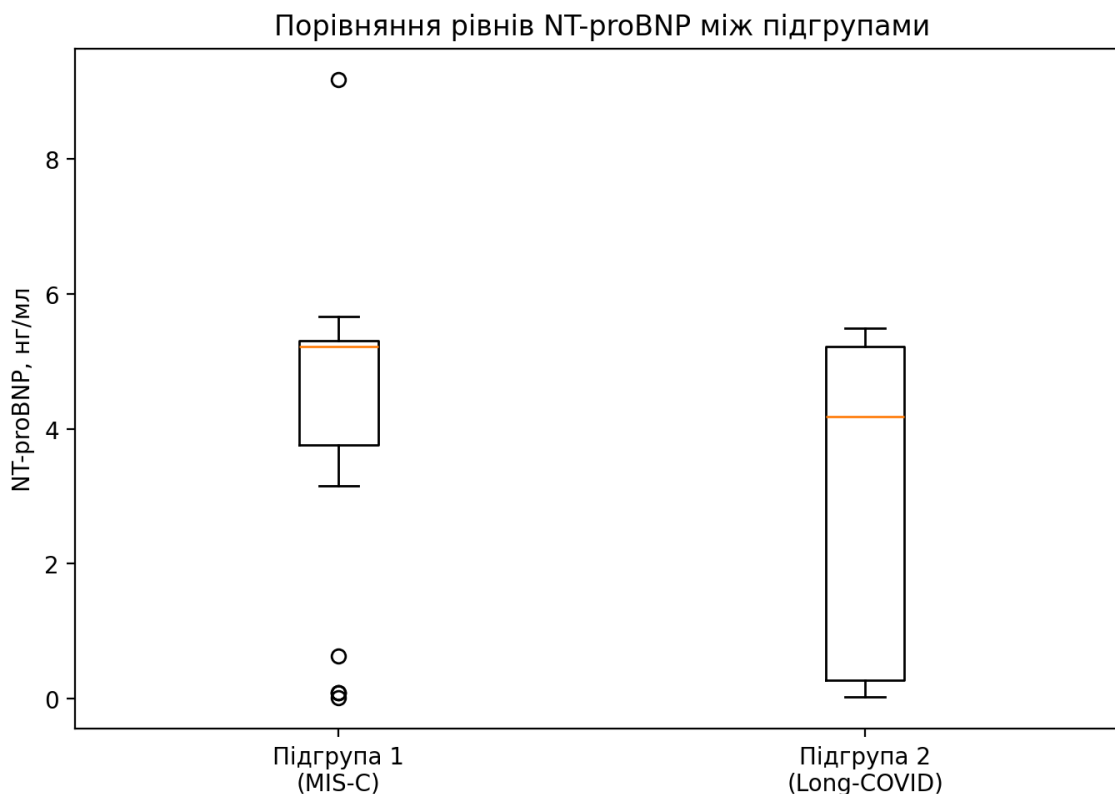


Рисунок 4.7 - Вох-plot порівняння рівнів NT-proBNP у дітей підгрупи 1 та підгрупи 2.

Міжпідгруппова різниця за рівнем NT-proBNP досягла статистичної значущості ($p = 0,044$), що підтверджує наявність більш вираженого субклінічного кардіального стресу у дітей з мультисистемним запальним синдромом. На відміну від D-димеру, для якого міжпідгрупові відмінності були більш вираженими, зміни

NT-proBNP мали менш різкий, але все ж достовірний характер, що вказує на його залежність від ступеня тяжкості.

Отримані результати дозволяють розглядати NT-proBNP як важливий лабораторний маркер раннього кардіального запалення у дітей із постковідним синдромом. Підвищення його рівня у підгрупі дітей з мультисистемним запальним синдромом свідчить про більшу напруженість компенсаторних механізмів серцево-судинної системи та підтримує доцільність використання цього показника для стратифікації ризику більш тяжкого перебігу постковідного синдрому.

4.3 Кореляційний зв'язок рівнів D-dimer та NT-proBNP зі ступенем тяжкості перебігу постковідного синдрому

З метою оцінки клінічного значення специфічних лабораторних маркерів коагуляційної активації та субклінічного кардіального стресу було проведено порівняльний аналіз рівнів D-dimer та NT-proBNP у дітей залежно від ступеня тяжкості перебігу постковідного синдрому. Основну групу було розподілено на дві підгрупи: дітей з важким перебігом та середнього ступеня тяжкості.

Аналіз показав, що рівні D-dimer у дітей із важким перебігом постковідного синдрому були вищими, ніж у дітей із перебігом середнього ступеня тяжкості. У підгрупі середнього перебігу медіана D-dimer становила 65,01 нг/мл, міжквартильний діапазон — 8,76–95,02 нг/мл, тоді як у підгрупі важкого перебігу — 100,05 нг/мл та 53,16–101,90 нг/мл відповідно. За критерієм Mann–Whitney виявлено статистично значущу різницю між підгрупами ($p = 0,00095$), що свідчить про асоціацію підвищення рівня D-dimer із більш тяжким клінічним перебігом постковідного синдрому (рис. 4,7).

Аналогічна тенденція спостерігалася і для NT-proBNP. У дітей із перебігом середнього ступеня тяжкості медіана NT-proBNP становила 4,19 нг/мл, міжквартильний діапазон — 0,27–5,22 нг/мл, тоді як у дітей із важким перебігом — 5,22 нг/мл та 3,76–5,31 нг/мл відповідно (рис. 4.8). Відмінності між підгрупами також були статистично значущими ($p = 0,044$), що дозволяє розглядати NT-



proBNP як маркер більш вираженого субклінічного кардіального стресу у дітей із тяжким перебігом постковідного синдрому (рис 4.8).

Порівняльна характеристика рівнів D-dimer та NT-proBNP у дітей залежно від ступеня тяжкості перебігу постковідного синдрому наведена в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 - Рівні D-dimer та NT-proBNP у дітей залежно від ступеня тяжкості перебігу постковідного синдрому

Показник	Підгрупа 1	Підгрупа 2	p
D-dimer, нг/мл			
n	25*	55	
M ± SD	78,64 ± 45,47	54,32 ± 41,73	
Me (Q1–Q3)	100,05 (53,16–101,90)	65,01 (8,76–95,02)	0,00095
Мін–макс	2,51–160,0	1,24–103,74	
NT-proBNP, нг/мл n			
	25	55	
M ± SD	4,20 ± 2,34	2,98 ± 2,36	
Me (Q1–Q3)	5,22 (3,76–5,31)	4,19 (0,27–5,22)	0,044
Мін–макс	0,012–9,18	0,023–5,49	

Примітка. p — рівень статистичної значущості за критерієм Mann–Whitney.

Графічне порівняння рівнів D-dimer залежно від ступеня тяжкості перебігу постковідного синдрому доцільно представити у вигляді box-plot на рисунку 4.6, а рівнів NT-proBNP — на рисунку 4.7.

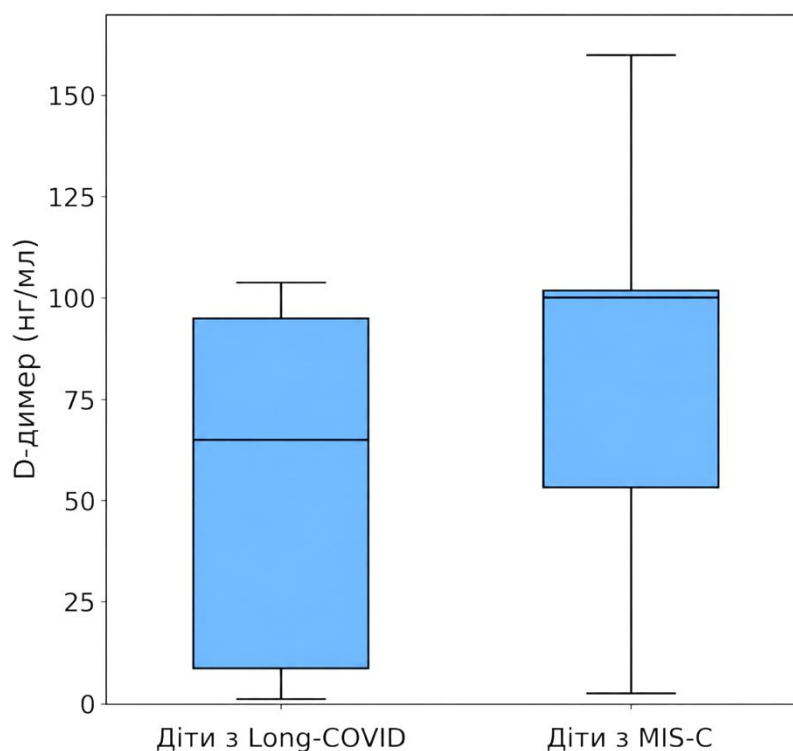


Рисунок 4.7 - Вох-plot порівняння рівнів D-dimer у дітей із середнім та важким перебігом постковідного синдрому.

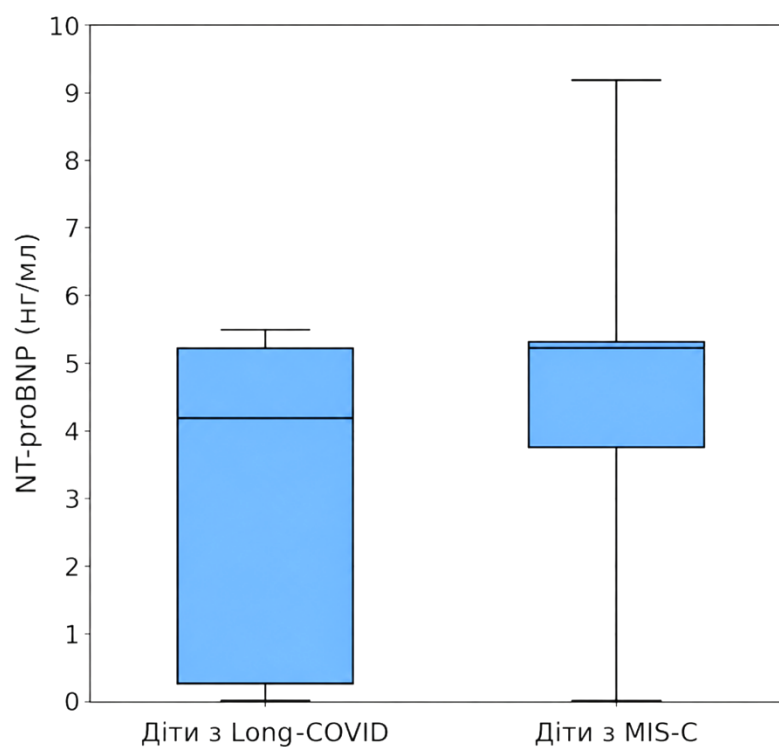


Рисунок 4.8 - Вох-plot порівняння рівнів NT-proBNP у дітей із середнім та важким перебігом постковідного синдрому.

Таким чином, зростання рівнів D-dimer та NT-proBNP у дітей з Long-Covid і МЗС підтверджує зв'язок між клінічною тяжкістю захворювання, активацією

коагуляційного каскаду та підвищенням кардіального навантаження. Отримані результати свідчать, що D-dimer та NT-proBNP можуть розглядатися не лише як лабораторні маркери тяжкості постковідного стану, а і як показники, асоційовані з різними фенотипами його клінічного перебігу.

4.3.3 Кореляційний зв'язок рівнів D-димеру та NT-proBNP зі ступенем тяжкості перебігу постковідного синдрому

З метою уточнення клінічного значення специфічних лабораторних маркерів коагуляційної активації та субклінічного кардіального стресу було проведено кореляційний аналіз між ступенем тяжкості перебігу постковідного синдрому та рівнями D-димеру і NT-proBNP у дітей основної групи. Для аналізу ступінь тяжкості кодували як порядкову ознаку, де підгрупа 1 — тяжкому перебігу у вигляді мультисистемного запального синдрому, а підгрупа 2 відповідала Long-COVID середнього ступеня тяжкості. Для оцінки взаємозв'язків використовували кореляційний аналіз Спірмена.

Проведений аналіз виявив статистично значущий прямий кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості перебігу постковідного синдрому та рівнем D-димеру ($r_s = 0,393$; $p = 0,00064$) (рис. 4.9). Отриманий зв'язок мав помірну силу і свідчив про те, що зі зростанням клінічної тяжкості постковідного синдрому у дітей посилюється активація коагуляційного каскаду. З огляду на те, що найвищі значення D-димеру спостерігалися саме в дітей із мультисистемним запальним синдромом, цей показник можна розглядати як один із найбільш чутливих лабораторних маркерів тяжкого перебігу постковідного стану. Патогенетично це узгоджується з роллю ендотеліальної дисфункції, мікроциркуляторних порушень та системного запалення у формуванні тяжких клінічних варіантів постковідного синдрому.

Для NT-proBNP також встановлено статистично значущий прямий зв'язок зі ступенем тяжкості перебігу ($r_s = 0,236$; $p = 0,043$), однак сила цього зв'язку була слабшою. Це підтверджує, що зі збільшенням тяжкості постковідного синдрому зростає і вираженість субклінічного кардіального стресу, проте даний показник

менш тісно пов'язаний із клінічною тяжкістю, ніж D-димер. Виявлена асоціація доводить, що в дітей із тяжчим постковідним перебігом, особливо при мультисистемному запальному синдромі, серцево-судинна система зазнає більшого навантаження, навіть за відсутності маніфестних ознак важкої серцевої недостатності (рис. 4.10).

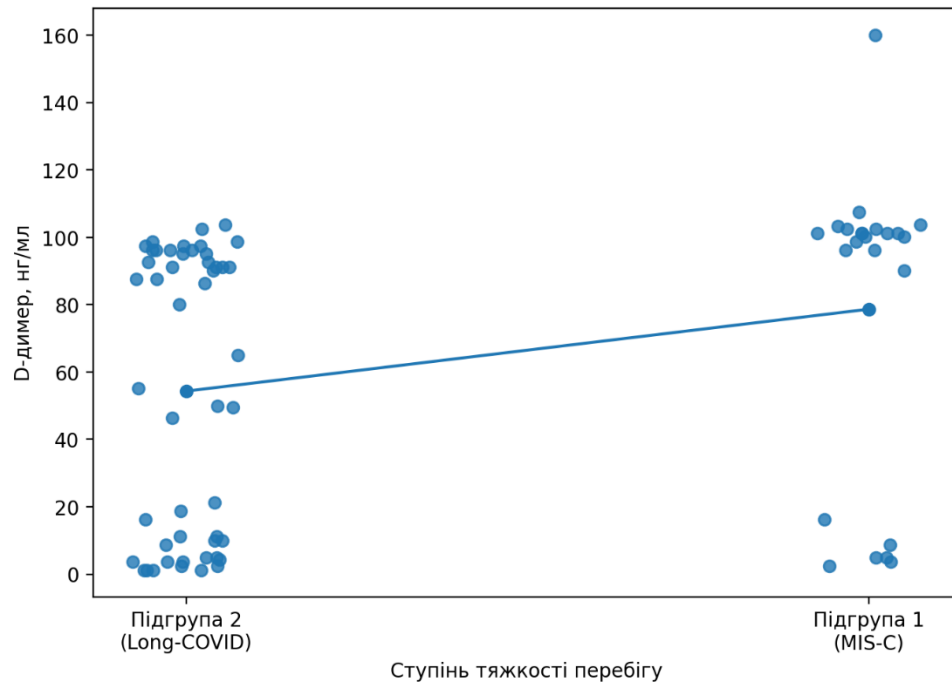


Рисунок 4.9 - Кореляція між ступенем тяжкості постковідного синдрому та рівнем D-димеру.

Порівняльний аналіз сили кореляцій показав, що D-димер демонструє тісніший зв'язок зі ступенем тяжкості постковідного синдрому, ніж NT-proBNP. Це дозволяє припустити, що коагуляційна активація та ендотеліальне ушкодження є більш чутливими відображеннями клінічної тяжкості постковідного стану в дітей, тоді як підвищення NT-proBNP відображає переважно компонент субклінічного кардіального навантаження. Таким чином, обидва маркери мають клінічну цінність, однак D-димер у даній когорті дітей є більш інформативним щодо оцінки тяжкості перебігу постковідного синдрому.



558968885157877

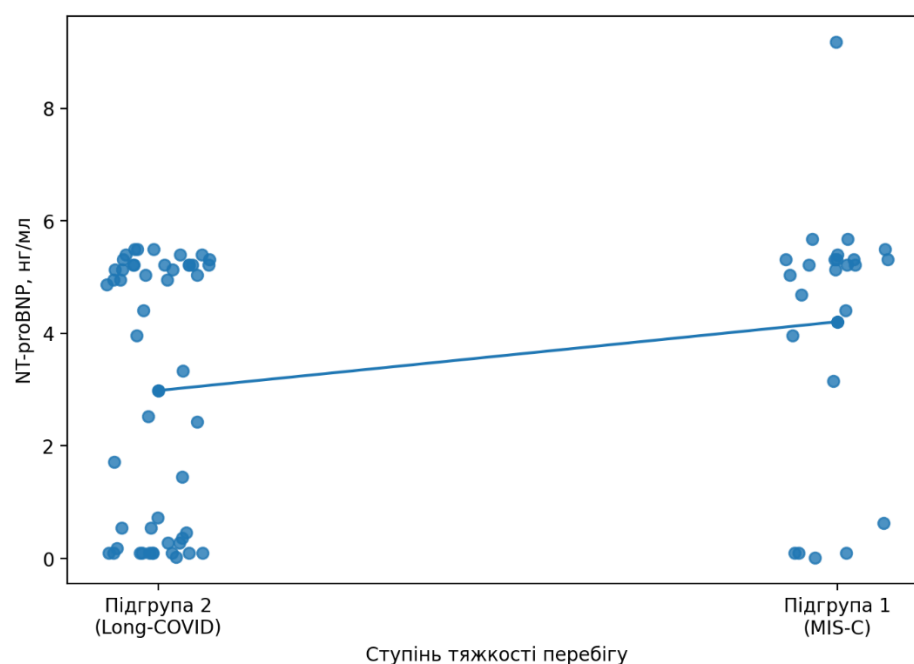


Рисунок 4.10 Кореляція між ступенем тяжкості постковідного синдрому та рівнем NT-proBNP.

Отримані результати підтверджують, що зі зростанням тяжкості постковідного синдрому у дітей посилюються як коагуляційні порушення, так і прояви субклінічного кардіального стресу. Виявлені кореляційні зв'язки обґрунтовують доцільність включення D-димеру та NT-proBNP до комплексу лабораторного моніторингу дітей із постковідним синдромом, особливо на етапі стратифікації ризику більш тяжкого перебігу та формування групи особливо пильного клінічного спостереження.

4.4 Аналіз взаємозв'язків між імунологічними, коагуляційними та кардіальними маркерами у дітей з постковідним синдромом

З метою поглибленого розуміння патогенетичних механізмів постковідного синдрому у дітей проведено комплексний кореляційний аналіз між показниками гуморальної імунної відповіді (IgG до SARS-CoV-2), маркерами активації системи коагуляції (D-dimer) та кардіоспецифічним маркером міокардіального стресу (NT-proBNP). Такий підхід дозволив оцінити не лише ізольовані зміни кожного з



лабораторних показників, а й характер їх взаємодії в межах єдиної патофізіологічної системи.

Аналіз проводився виключно в основній групі дітей з клінічно підтвердженим постковідним синдромом після вилучення пропусків і некоректних значень для кожної пари показників, що забезпечувало коректність статистичних розрахунків.

4.4.1 Взаємозв'язок між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та D-dimer

Кореляційний аналіз між концентрацією IgG до SARS-CoV-2 та рівнем D-dimer було проведено у 78 дітей основної групи. Отримано статистично значущий прямий кореляційний зв'язок помірної сили ($r = 0,55$; $p = 7,3 \times 10^{-7}$), що свідчить про асоціацію між інтенсивністю гуморальної імунної відповіді та ступенем активації коагуляційного каскаду.

Розсіювальна діаграма з лінійною регресійною моделлю (рис. 4.11) демонструє чітку тенденцію до підвищення рівнів D-dimer зі зростанням титру IgG. При цьому більші значення IgG асоціювалися не лише з вищими середніми рівнями D-dimer, а й із розширенням діапазону його варіабельності, що може свідчити про гетерогенність коагуляційної відповіді в умовах персистуючої імунної активації.

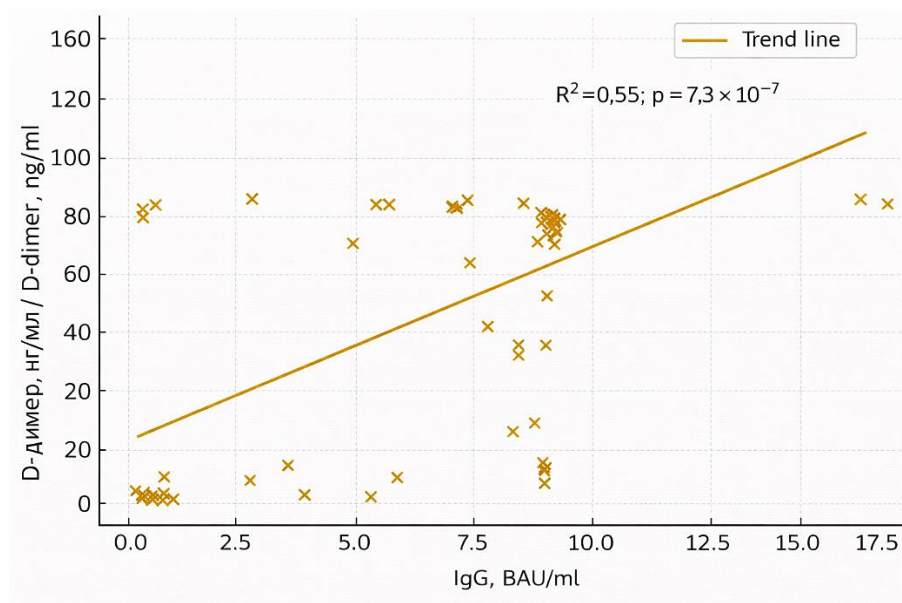


Рисунок 4.11 - Розсіювальна діаграма взаємозв'язку між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та D-dimer у пацієнтів основної групи.



Виявлений зв'язок може відображати збереження взаємодії між гуморальною імунною відповіддю та системою гемостазу у відновлювальному періоді після SARS-CoV-2-інфекції. Водночас отримані результати не дозволяють розглядати рівень IgG як прямий предиктор коагуляційних порушень, а лише вказують на їх статистичну асоціацію в межах постковідного синдрому.

4.4.2 Кореляційний зв'язок між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та D-димеру в підгрупах 1 та 2

З метою уточнення особливостей взаємозв'язку між гуморальною імунною відповіддю та активацією коагуляційної ланки гемостазу було проведено окремий кореляційний аналіз між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та D-димеру у дітей залежно від клінічного фенотипу постковідного синдрому. До аналізу включали лише валідні спостереження без пропусків для обох показників.

У загальній вибірці дітей основної групи встановлено статистично значущий прямий кореляційний зв'язок між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та D-димеру, що підтверджує наявність асоціації між інтенсивністю постінфекційної гуморальної відповіді та вираженістю коагуляційної активації. Однак при окремому аналізі за клінічними групами виявлено, що сила цього зв'язку є неоднаковою.

У підгрупі 1, до якої входили діти з мультисистемним запальним синдромом, до аналізу було включено 23 валідні спостереження. Між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та D-димеру в цій групі виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок, який не досягав статистичної значущості ($r_s = 0,287$; $p = 0,185$). Отриманий результат свідчить, що в дітей із мультисистемним запальним синдромом підвищення коагуляційної активності не має чіткої прямої залежності від рівня гуморальної імунної відповіді. Ймовірно, в цій групі більший вплив на активацію гемостазу мають системне запалення, ендотеліальна дисфункція та виражена імунозапальна реакція, ніж власне рівень антитілоутворення.

У підгрупі 2, яку склали діти з Long-COVID середнього ступеня тяжкості, до аналізу було включено 49 валідних спостережень. У цій групі встановлено помірний прямий статистично значущий кореляційний зв'язок між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та D-димеру ($r_s = 0,643$; $p = 6,41 \times 10^{-7}$). Це означає, що у дітей із Long-

COVID середнього ступеня тяжкості зі зростанням рівня IgG до SARS-CoV-2 спостерігається і підвищення D-димеру, тобто коагуляційна активація більш тісно пов'язана з інтенсивністю гуморальної імунної відповіді.

Таким чином, характер взаємозв'язку між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та D-димеру відрізняється залежно від клінічного фенотипу постковідного синдрому. У дітей групи 2 цей зв'язок є більш вираженим і статистично значущим, що може свідчити про системну, імунну та запальну відповідь на коронавірусну інфекцію, де рівень активації імунітету напряду залежить від кореляційних порушень (імунотромбоз) при Long-COVID. Натомість у дітей підгрупи 1 з мультисистемним запальним синдромом така залежність не досягає статистичної значущості, що, ймовірно, відображає більш складний, багатокomпонентний патогенез більш тяжкого постковідного фенотипу із домінуванням системного запалення та ендотеліального ушкодження.

4.4.2 Кореляційний зв'язок між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та NT-proBNP

Для оцінки можливого зв'язку між гуморальною імунною відповіддю та маркерами кардіального стресу проведено кореляційний аналіз між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та NT-proBNP.

Статистично значущого кореляційного зв'язку між зазначеними показниками не виявлено ($r \approx 0$; $p > 0,05$). Аналіз розсіювальної діаграми не продемонстрував тенденції до зростання або зниження рівнів NT-proBNP при зміні концентрації IgG. Це свідчить про відсутність прямої асоціації між інтенсивністю гуморальної імунної відповіді та рівнем маркерів міокардіального стресу у дітей з постковідним синдромом (рис. 4.12).



558968885157877

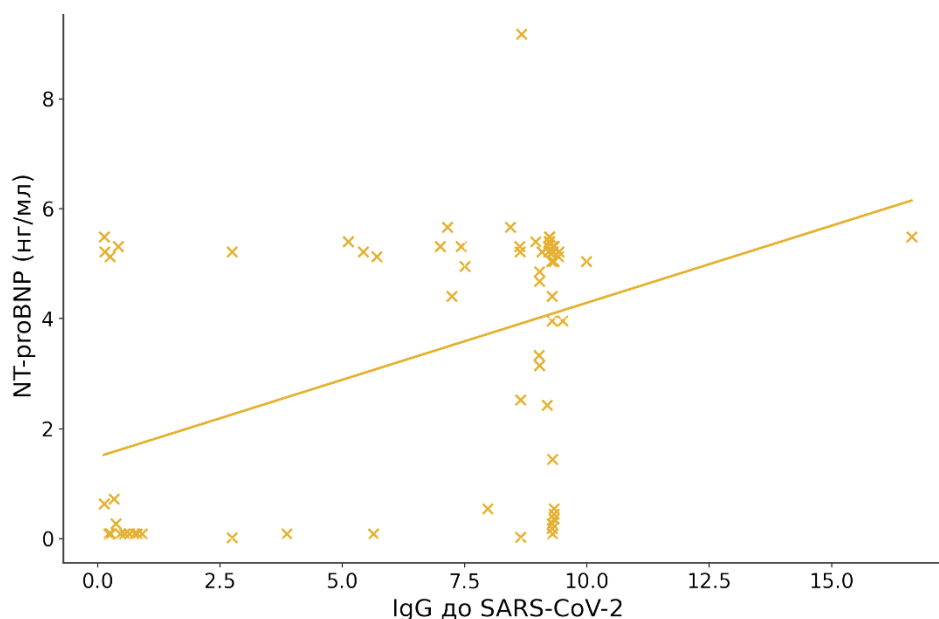


Рисунок 4.12 - Розсіювальна діаграма взаємозв'язку між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та NT-proBNP у пацієнтів основної групи.

Отримані дані вказують на те, що підвищення NT-proBNP у частини дітей, ймовірно, зумовлене іншими механізмами постковідної патології, не пов'язаними безпосередньо з рівнем антитілоутворення, зокрема ендотеліальною дисфункцією, мікроциркуляторними порушеннями або залишковими запальними процесами у міокарді.

4.4.3 В Кореляційний зв'язок між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та NT-proBNP у дітей підгрупи 1 та підгрупи 2

З метою уточнення взаємозв'язку між гуморальною імунною відповіддю та лабораторними ознаками субклінічного кардіального стресу було проведено окремий кореляційний аналіз між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та NT-proBNP у дітей залежно від клінічного фенотипу постковідного синдрому. До аналізу включали лише валідні спостереження без пропусків для обох показників.

У підгрупі 1, яку становили діти з мультисистемним запальним синдромом. Між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та NT-proBNP виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок, який не досягав статистичної значущості ($r_s = 0,195$; $p = 0,362$). Отриманий результат свідчить про відсутність достовірної прямої асоціації між напруженістю гуморальної імунної відповіді та рівнем субклінічного

кардіального стресу у дітей із мультисистемним запальним синдромом. Імовірно, у цій групі підвищення NT-proBNP визначається переважно тяжкістю системного запалення, ендотеліальної дисфункції та безпосереднім залученням міокарда, а не рівнем антитілоутворення як таким за рахунок більш раннього виникнення цього фенотипу.

У підгрупі 2, до якої були віднесені діти з Long-COVID середнього ступеня тяжкості, до аналізу було включено 50 валідних спостережень. У цій групі встановлено помірний прямий статистично значущий кореляційний зв'язок між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та NT-proBNP ($r_s = 0,468$; $p = 0,00061$). Це означає, що у дітей із Long-COVID середнього ступеня тяжкості зі зростанням рівня IgG до SARS-CoV-2 спостерігалось і підвищення NT-proBNP, тобто лабораторні ознаки субклінічного кардіального стресу в цій групі були більш тісно пов'язані з інтенсивністю постінфекційної гуморальної відповіді.

Таким чином, характер взаємозв'язку між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та NT-proBNP відрізнявся залежно від клінічного фенотипу постковідного синдрому. У дітей групи 2 виявлено більш виражений і статистично значущий прямий зв'язок, що може свідчити про більшу роль персистуючої імунної активації у формуванні субклінічного кардіального навантаження при Long-COVID та потребує оцінки функції міокарда. Натомість у дітей групи 1 з мультисистемним запальним синдромом такий зв'язок не досягав статистичної значущості, що, ймовірно, відображає складніший багатокомпонентний патогенез тяжкого постковідного фенотипу, при якому кардіальне ураження визначається не лише імунною відповіддю, а й вираженим системним запаленням та ендотеліальним ушкодженням.

4.4.4 Кореляційний зв'язок між NT-proBNP та D-dimer

Значно інший характер мав взаємозв'язок між маркерами кардіального стресу та коагуляційної активації. Для його оцінки проведено кореляційний аналіз між концентраціями NT-proBNP та рівнями D-dimer у дітей основної групи.



Встановлено виражений позитивний лінійний кореляційний зв'язок високої сили між NT-proBNP та D-dimer ($r = 0,88$; $p = 3,29 \times 10^{-22}$). Розсіювальний графік з лінією регресії (рис. 4.13) демонструє чіткий висхідний тренд: діапазон NT-proBNP 3–6 нг/мл переважно відповідав рівням D-dimer 80–110 нг/мл, тоді як низькі значення NT-proBNP (0,01–0,2 нг/мл) асоціювалися з мінімальними рівнями D-dimer (1–5 нг/мл) (рис. 4.13).

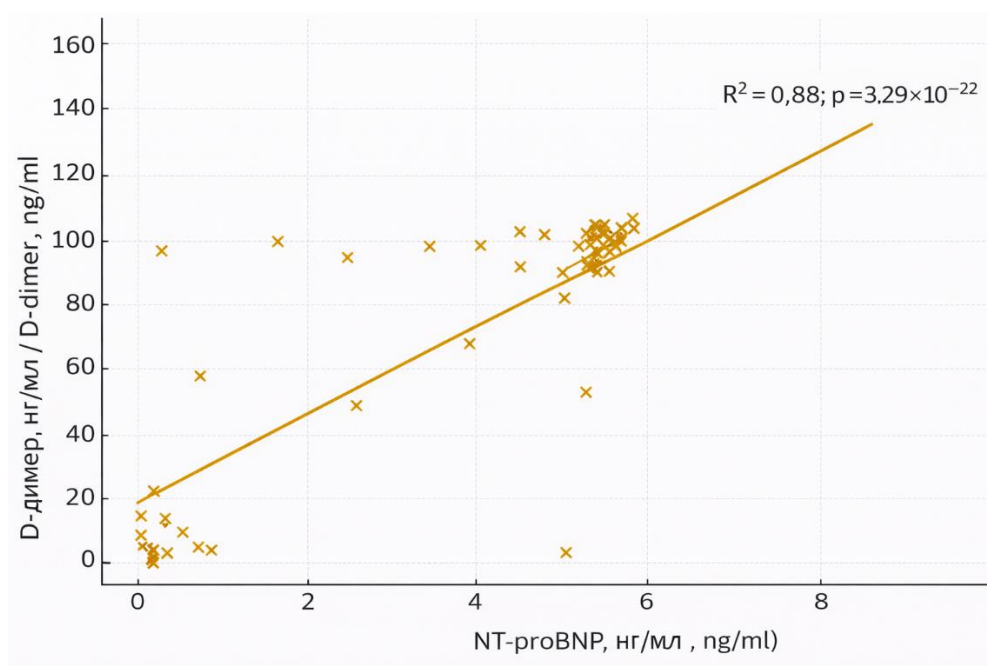


Рисунок 4.13 - Розсіювальна діаграма взаємозв'язку між NT-proBNP та D-dimer у пацієнтів основної групи.

Отримані результати свідчать про тісний зв'язок між субклінічним міокардіальним стресом та активацією коагуляційного каскаду, що може відображати спільні механізми ендотеліального ушкодження та системної запальної відповіді при постковідному синдромі. Висока сила кореляції між зазначеними показниками дає підстави розглядати їх як взаємопов'язані лабораторні маркери єдиного патофізіологічного каскаду.



4.4.5 Взаємозв'язок між рівнями NT-proBNP та D-димеру у дітей підгрупи 1 та підгрупи 2

З метою уточнення патофізіологічного взаємозв'язку між коагуляційною активацією та субклінічним кардіальним стресом було проведено окремий кореляційний аналіз між рівнями NT-proBNP та D-димеру у дітей залежно від клінічного фенотипу постковідного синдрому.

У підгрупі 1, яку склали діти з мультисистемним запальним синдромом, при проведенні кореляційного аналізу встановлено сильний прямий статистично значущий зв'язок між рівнями NT-proBNP та D-димеру ($r_s = 0,704$; $p = 0,00026$). Отриманий результат доводить, що у дітей з мультисистемним запальним синдромом зростання лабораторних ознак коагуляційної активації супроводжується підвищенням маркера субклінічного кардіального стресу, що підтверджує тісний зв'язок між ендотеліально-гемостатичними порушеннями, системним запаленням та залученням міокарда до патологічного процесу.

У дітей підгрупі 2, яку склали діти з Long-COVID середнього ступеня тяжкості, при проведенні кореляційного аналізу також виявлено сильний прямий статистично значущий зв'язок між рівнями NT-proBNP та D-димеру ($r_s = 0,735$; $p = 1,38 \times 10^{-8}$). Це означає, що і в дітей із Long-COVID зі зростанням рівня D-димеру підвищується рівень NT-proBNP, тобто посилення коагуляційної активації супроводжується наростанням лабораторних ознак субклінічного міокардіального навантаження.

Таким чином, в обох клінічних групах встановлено сильний прямий статистично значущий взаємозв'язок між рівнями NT-proBNP та D-димеру. Це свідчить про те, що коагуляційна активація та субклінічний кардіальний стрес є взаємопов'язаними компонентами єдиного патофізіологічного каскаду постковідного синдрому в дітей незалежно від клінічного фенотипу захворювання. Дещо вища сила кореляції в групі 2 може вказувати на більш стабільний взаємозв'язок між цими процесами при Long-COVID, однак в обох групах отримані результати підтверджують провідну роль ендотеліально-гемостатичних механізмів у формуванні постковідного серцево-судинного залучення.

4.4.6 Кореляційна матриця та статеві особливості досліджуваних маркерів

Для комплексної візуалізації взаємозв'язків між досліджуваними маркерами в основній групі побудовано кореляційну матрицю, що включала рівні IgG до SARS-CoV-2, NT-proBNP та D-dimer. Теплова карта (рис. 4.14) демонструє домінуючий кореляційний кластер між NT-proBNP і D-dimer, а також наявність помірного позитивного зв'язку між IgG та D-dimer. Візуалізація кореляційної матриці підтверджує, що найбільш тісний взаємозв'язок формують показники коагуляційної активації та субклінічного кардіального стресу.

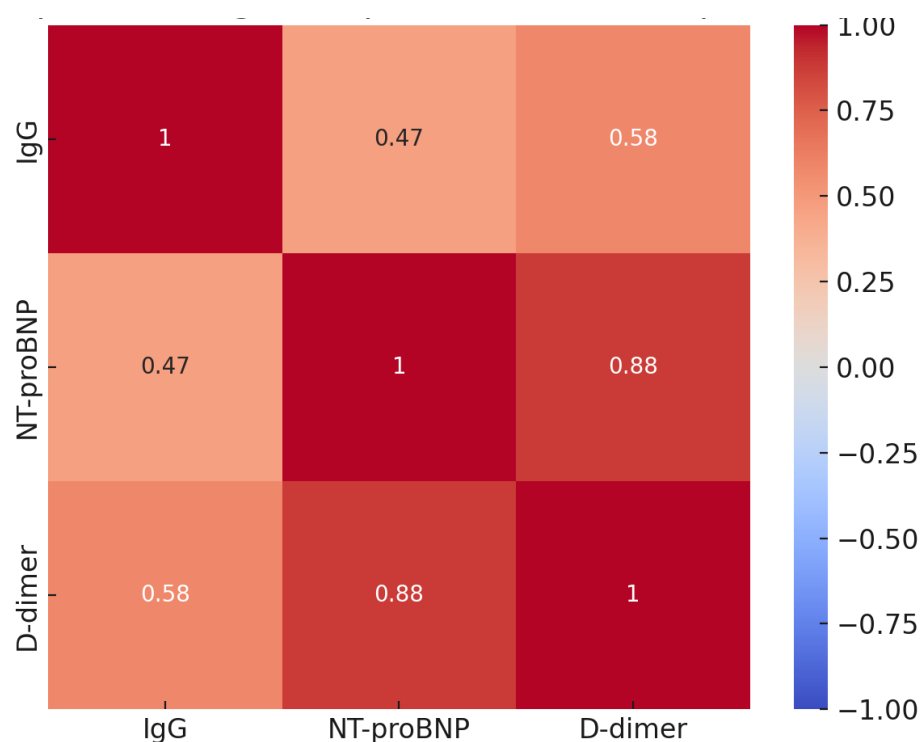


Рисунок 4.14 - Теплова карта (Кореляційна матриця між IgG, NT-proBNP та D-димером пацієнтів основної групи).

Аналіз статевих відмінностей у межах основної групи не виявив статистично значущого гендерного диморфізму для рівнів IgG, NT-proBNP та D-dimer ($p > 0,05$ для всіх порівнянь), що узгоджується з фізіологічними віковими особливостями.

У контрольній групі дітей кореляційний аналіз між досліджуваними маркерами не виявив значущих взаємозв'язків, що відображає стабільний



фізіологічний стан системи гемостазу, відсутність міокардіального навантаження та інтактність ендотелію у здорових дітей.

Резюме

У дітей із постковідним синдромом формувався взаємопов'язаний комплекс лабораторних змін, який охоплював гуморальну імунну відповідь, коагуляційну активацію, ендотеліальну дисфункцію та ознаки субклінічного кардіального стресу. Отримані дані підтвердили, що рівні IgG до SARS-CoV-2, D-димеру та NT-proBNP відображають різні, але патогенетично пов'язані компоненти постковідного стану.

Рівень IgG до SARS-CoV-2 у дітей основної групи характеризувався вираженою міжіндивідуальною варіабельністю. У дітей із мультисистемним запальним синдромом середній рівень IgG був статистично значущо нижчим, ніж у дітей із Long-COVID середнього ступеня тяжкості, і становив $7,00 \pm 2,44$ BAU/мл проти $8,32 \pm 2,62$ BAU/мл ($p = 0,0201$). Виявлений слабкий зворотний кореляційний зв'язок між рівнем IgG та належністю до групи тяжкого перебігу ($r_s = -0,262$; $p = 0,0188$) свідчить про асоціацію тяжкого клінічного фенотипу зі зниженням гуморальної імунної відповіді.

Рівень D-димеру в дітей із постковідним синдромом характеризувався значною варіабельністю та вираженою правобічною асиметрією розподілу. У порівнянні з контрольною групою рівні D-димеру були достовірно вищими, що підтверджувало збереження коагуляційної активації у постінфекційному періоді. У дітей із мультисистемним запальним синдромом середній рівень D-димеру становив $78,64 \pm 45,47$ нг/мл проти $54,32 \pm 41,73$ нг/мл у дітей із Long-COVID ($p = 0,00095$). Встановлено також статистично значущий прямий зв'язок між ступенем тяжкості перебігу та рівнем D-димеру ($r_s = 0,393$; $p = 0,00064$).

Рівні NT-proBNP у дітей основної групи також були підвищеними порівняно з контрольною групою та характеризувалися широким діапазоном значень, що вказувало на наявність субклінічного кардіального стресу. У дітей із мультисистемним запальним синдромом середній рівень NT-proBNP був вищим, ніж у дітей із Long-COVID, і становив $4,20 \pm 2,34$ нг/мл проти $2,98 \pm 2,36$ нг/мл (p



= 0,044). Виявлено слабкий прямий статистично значущий кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості перебігу та рівнем NT-proBNP ($r_s = 0,236$; $p = 0,043$).

Кореляційний аналіз показав, що характер взаємозв'язку між гуморальною імунною відповіддю та лабораторними маркерами коагуляційної активації і кардіального стресу залежав від клінічного фенотипу постковідного синдрому. У дітей із Long-COVID встановлено помірний прямий статистично значущий зв'язок між рівнями IgG та D-димеру ($r_s = 0,643$; $p = 6,41 \times 10^{-7}$), а також між рівнями IgG та NT-proBNP ($r_s = 0,468$; $p = 0,00061$). У дітей із мультисистемним запальним синдромом ці зв'язки були слабкими і статистично незначущими.

Найбільш виражений взаємозв'язок встановлено між рівнями NT-proBNP та D-димеру. В обох клінічних групах виявлено сильний прямий статистично значущий кореляційний зв'язок: у дітей із мультисистемним запальним синдромом — $r_s = 0,704$; $p = 0,00026$, у дітей із Long-COVID — $r_s = 0,735$; $p = 1,38 \times 10^{-8}$. Це підтверджує, що коагуляційна активація та субклінічний кардіальний стрес є взаємопов'язаними складовими єдиного патофізіологічного каскаду постковідного серцево-судинного ураження.

Таким чином, у дітей із постковідним синдромом найбільш тяжкий клінічний фенотип, представлений мультисистемним запальним синдромом, асоціювався з нижчими рівнями IgG до SARS-CoV-2, вищими рівнями D-димеру та NT-proBNP, а також із більш вираженими лабораторними ознаками серцево-судинного залучення. Отримані результати обґрунтовують доцільність комплексного лабораторного моніторингу дітей із постковідним синдромом із визначенням IgG до SARS-CoV-2, D-димеру та NT-proBNP для оцінки тяжкості перебігу та ризику субклінічного міокардіального ураження, що супроводжується патологічним фібринолізом.

Матеріали розділу представлені у наукових працях: [143, 144, 145]



РОЗДІЛ 5

ВИКОРИСТАННЯ SPECKLE-TRACKING – ЕХОКАРДІОГРАФІЇ ТА РЕЖИМУ ТКАНИННОЇ ДОПЛЕРОГРАФІЇ (TVI) У ДІТЕЙ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ

5.1 Загальна характеристика ехокардіографічного обстеження пацієнтів, що увійшли до дослідження

З метою оцінки функціонального стану серцево-судинної системи у дітей, які перенесли інфекцію, спричинену вірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому другого типу, та мали клінічні ознаки постковідного синдрому, проведено комплексне ехокардіографічне дослідження. Обстеження включало аналіз стандартних ехокардіографічних параметрів, показників діастолічної функції лівого шлуночка, тканинної доплерографії, а також оцінку глобального поздовжнього стрейну лівого шлуночка методом спекл-трекінг ехокардіографії.

З огляду на сучасні уявлення про патогенез постковідного синдрому, особливу увагу було приділено виявленню ранніх, у тому числі субклінічних, ознак ураження міокарда. Саме тому поряд із традиційною ехокардіографічною оцінкою насосної функції серця аналізувалися показники діастолічного наповнення, тканинні швидкості мітрального кільця та глобальний поздовжній стрейн, що дозволяє виявляти приховані зміни механіки міокарда ще до формування грубих порушень глобальної систолічної функції.

Для забезпечення коректності інтерпретації отриманих результатів всі ехокардіографічні показники основної групи порівнювали з відповідними значеннями у дітей контрольної групи. Далі проводився аналіз внутрішньогрупових взаємозв'язків між ехокардіографічними параметрами, лабораторними маркерами та ступенем тяжкості перебігу постковідного синдрому, а також оцінка можливостей прогнозування раннього ураження міокарда.



5.2 Ехокардіографічні показники у дітей контрольної групи

У дітей контрольної групи основні параметри ультразвукового дослідження серця відповідали віковим нормативним значенням та характеризувалися відносно однорідним розподілом. Кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка становив $38,03 \pm 5,16$ міліметра, кінцево-систолічний розмір — $22,53 \pm 3,51$ міліметра. Фракція викиду лівого шлуночка за методом Сімпсона перебувала в межах збереженої систолічної функції та становила $71,73 \pm 2,78$ відсотка.

Маса міокарда лівого шлуночка мала середнє значення $76,10 \pm 28,20$ грама, а індекс маси міокарда лівого шлуночка — $61,01 \pm 18,49$ грама на квадратний метр. Відносна товщина стінки становила $0,346 \pm 0,020$. Кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка дорівнював $62,97 \pm 21,05$ мілілітра, індекс кінцево-діастолічного об'єму — $53,22 \pm 12,32$ мілілітра на квадратний метр, кінцево-систолічний об'єм — $17,80 \pm 6,81$ мілілітра, ударний об'єм — $45,53 \pm 14,87$ мілілітра. Усі зазначені показники свідчили про відсутність структурно-функціональних змін серця у дітей контрольної групи.

Показники діастолічної функції лівого шлуночка також відповідали фізіологічним значенням. Співвідношення раннього та пізнього трансмітрального діастолічного наповнення становило $1,62 \pm 0,22$, медіана — 1,67 з міжквартильним інтервалом від 1,61 до 1,71. Час уповільнення раннього діастолічного наповнення становив $170,53 \pm 10,57$ мілісекунди, ізоволюмічний час релаксації — $74,73 \pm 9,54$ мілісекунди. У 29 дітей, що становило 96,7 відсотка контрольної групи, визначався нормальний тип діастолічного профілю, і лише в 1 дитини, тобто у 3,3 відсотка, виявлено порушення релаксації.

При оцінці глобального поздовжнього стрейну лівого шлуночка встановлено, що у дітей контрольної групи його середнє значення становило $-21,33 \pm 0,91$ відсотка, медіана -21,35%, міжквартильний інтервал — від -21,78 до -20,70%. Отже, у практично здорових дітей показники поздовжньої деформації міокарда характеризувалися вузьким діапазоном коливань та відповідали нормальному функціональному стану лівого шлуночка.

Таким чином, результати обстеження дітей контрольної групи свідчили про відсутність ехокардіографічних ознак порушення геометрії серця, зниження глобальної систолічної функції, клінічно значущих порушень діастолічного наповнення чи субклінічного ураження міокарда, міокардіальної дисфункції, що дозволило використовувати ці дані як референтні для подальшого порівняльного аналізу.

5.3 Оцінка діастолічної функції лівого шлуночка у дітей з постковідним синдромом

Оцінка діастолічної функції лівого шлуночка у дітей з постковідним синдромом має важливе значення, оскільки саме порушення активної релаксації міокарда можуть бути одними з перших проявів постінфекційного ураження серцевого м'яза. У зв'язку з цим у пацієнтів основної групи було детально проаналізовано співвідношення раннього та пізнього трансмітрального діастолічного наповнення, час уповільнення раннього діастолічного наповнення, ізоволюмічний час релаксації, а також співвідношення швидкості раннього трансмітрального потоку до швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця.

У дітей основної групи співвідношення раннього та пізнього трансмітрального діастолічного наповнення становило $1,56 \pm 0,23$, медіана — 1,61 з міжквартильним інтервалом від 1,46 до 1,68. У порівнянні з контрольною групою цей показник був нижчим, однак статистично значущої різниці між групами не встановлено. Це свідчить про те, що ізольоване зниження цього показника не є найбільш чутливим маркером постковідних змін міокарда, хоча тенденція до його зменшення все ж простежувалася.

Більш виражені відмінності були виявлені при аналізі часу уповільнення раннього діастолічного наповнення. У пацієнтів основної групи цей показник становив $151,48 \pm 27,93$ мілісекунди, медіана — 152,0 мілісекунди з міжквартильним інтервалом від 137,0 до 165,75 мілісекунди, що було достовірно нижче, ніж у дітей контрольної групи. Виявлене скорочення часу уповільнення



раннього діастолічного наповнення може відображати зміну комплаєнсу міокарда та ранні ознаки порушення діастолічної релаксації.

Ізоволюмічний час релаксації в основній групі становив $75,94 \pm 9,22$ мілісекунди, медіана — 74,0 мілісекунди з міжквартильним інтервалом від 72,0 до 77,0 мілісекунди. У порівнянні з контрольною групою цей показник був дещо вищим, однак статистично значущої різниці не виявлено. Отже, в цілому ізоволюмічний час релаксації не продемонстрував достатньої дискримінаційної здатності для чіткого розмежування дітей основної та контрольної груп, хоча окремі тенденції до його подовження мали місце.

Співвідношення швидкості раннього трансмітрального потоку до швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця в дітей основної групи становило $7,67 \pm 1,65$, медіана — 7,75 з міжквартильним інтервалом від 6,90 до 8,50. Отримані значення вказували на те, що в більшості дітей тиск наповнення лівого шлуночка ще не досягав виражено патологічного рівня, однак у частини пацієнтів уже спостерігалися ознаки його підвищення, що може мати клінічне значення в контексті раннього формування діастолічної дисфункції.

При аналізі якісних типів діастолічного профілю встановлено, що нормальний профіль діастолічного наповнення визначався у 62 дітей основної групи, що становило 77,5%. У 22,5% (18 дітей) були виявлені порушення діастолічної функції різного типу. Зокрема, порушення за першим типом реєструвалися у 3,75 % (3 дітей) а зміни за другим типом — у 18,75 % (15 дітей) (рис. 5.1). У контрольній групі патологічний тип діастолічного профілю виявлявся лише в однієї дитини. Отже, частота діастолічних порушень у дітей із постковідним синдромом була достовірно вищою, ніж у дітей контрольної групи (рис. 5.1).

Таким чином, результати аналізу діастолічної функції свідчать, що у дітей з постковідним синдромом мають місце початкові функціональні зміни міокарда як ознака міокардіальної дисфункції, які насамперед проявляються у вигляді скорочення часу уповільнення раннього діастолічного наповнення та зростання частоти патологічних типів діастолічного профілю. Це підтверджує доцільність обов'язкового включення оцінки діастолічної функції ЛШ до протоколу



ехокардіографічного обстеження дітей після перенесеної вірусної інфекції, спричиненої SARS-Cov-2.

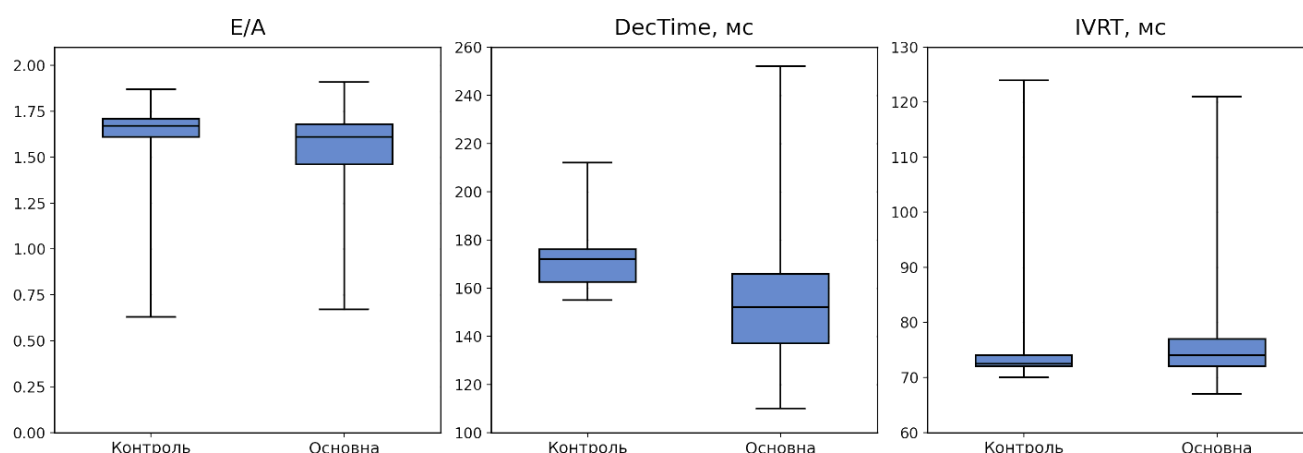


Рисунок 5.1 - Box-plot порівняння показників діастолічної функції ЛШ у дітей основної та контрольної груп.

5.4 Глобальний поздовжній стрейн лівого шлуночка у дітей з постковідним синдромом

Одним із найбільш чутливих інструментів виявлення ранньої міокардіальної дисфункції є оцінка глобального поздовжнього стрейну лівого шлуночка методом спекл-трекінг ехокардіографії. На відміну від фракції викиду, яка відображає загальну насосну функцію серця та змінюється переважно при більш виражених структурно-функціональних порушеннях, глобальний поздовжній стрейн дозволяє виявити ранні субклінічні зміни механіки міокарда.

У дітей основної групи середнє значення GLS лівого шлуночка становило - $17,79 \pm 2,26$ %, медіана — -17,70%, міжквартильний інтервал — від -19,33 до -16,20 %. Межі коливань цього показника були значно ширшими, ніж у контрольній групі, і становили від -23,8 до -13,1 %. Це свідчить про істотну неоднорідність ступеня залучення міокарда до патологічного процесу у дітей із постковідним синдромом (рис. 5.2).

У порівнянні з дітьми контрольної групи значення GLS в основній групі були достовірно менш негативними. Така зміна показника відображає зниження



абсолютної величини поздовжньої деформації міокарда і, відповідно, погіршення поздовжньої скоротливості лівого шлуночка як ознака міокардіальної дисфункції. Отримані результати дозволяють розглядати GLS як чутливий маркер раннього субклінічного ураження міокарда у дітей із постковідним синдромом навіть у тих випадках, коли стандартні показники глобальної систолічної функції ще залишаються в межах нормальних значень (рис. 5.2).

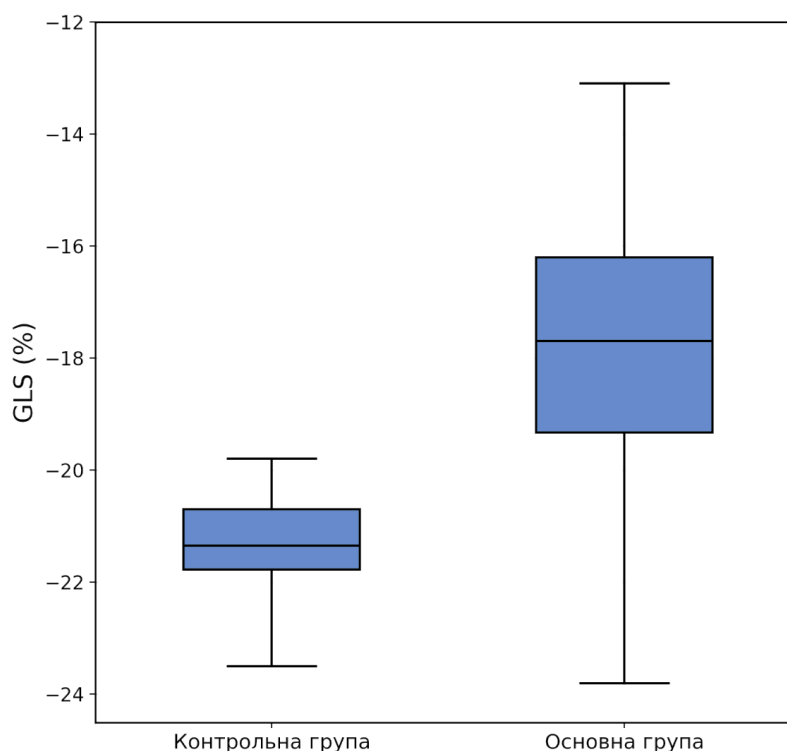


Рисунок 5.2 - Вох-plot порівняння глобального поздовжнього стрейну лівого шлуночка у дітей основної та контрольної груп.

Особливу увагу привертає той факт, що в основній групі спостерігалася не лише зміна середнього значення глобального поздовжнього стрейну, а й більша дисперсія результатів. Це підтверджує, що постковідний синдром у дітей є неоднорідним станом з різною глибиною серцевого залучення, а отже вимагає індивідуалізованої функціональної оцінки кожного пацієнта.

Таким чином, результати оцінки глобального поздовжнього стрейну свідчать про наявність достовірних ознак порушення поздовжньої механіки міокарда лівого шлуночка у дітей із постковідним синдромом. Це підтверджує високу діагностичну



цінність методу спекл-трекінг ехокардіографії при обстеженні дітей після перенесеної коронавірусної інфекції.

5.5 Зв'язок глобального поздовжнього стрейну зі ступенем тяжкості перебігу постковідного синдрому

Для уточнення клінічної значущості змін поздовжньої деформації міокарда проведено аналіз глобального поздовжнього стрейну лівого шлуночка залежно від ступеня тяжкості перебігу постковідного синдрому. Встановлено, що у дітей із мультисистемним запальним синдромом значення глобального поздовжнього стрейну були достовірно менш негативними, ніж у дітей із Long-COVID середнього ступеня тяжкості, що свідчило про більш виражену міокардіальну дисфункцію при тяжчому клінічному перебізі захворювання.

У підгрупі 2, яку склали діти з Long-COVID середнього ступеня тяжкості, середнє значення GLS становило $-18,14 \pm 2,20\%$, медіана $-18,40\%$, міжквартильний діапазон — від $-19,45\%$ до $-16,70\%$, при межах коливань від $-23,8\%$ до $-13,9\%$. У підгрупі 1, до якої були віднесені діти з МЗС, відповідний показник становив $-17,04 \pm 2,27\%$, медіана $-16,40\%$, міжквартильний діапазон — від $-17,80\%$ до $-15,80\%$, при мінімальному та максимальному значеннях $-22,6\%$ та $-13,1\%$ відповідно.

Отримана міжпідгруппова різниця була статистично значущою ($p = 0,0174$), що підтверджує більш виражене зниження GLS у дітей із тяжчим перебігом постковідного синдрому. Таким чином, у дітей з мультисистемним запальним синдромом показники поздовжньої деформації міокарда ЛШ були нижчими, ніж у дітей із Long-COVID середнього ступеня тяжкості, навіть за відсутності грубих змін глобальної систолічної функції.

Ранговий кореляційний аналіз за Спірменом виявив слабкий прямий статистично значущий зв'язок між ступенем тяжкості перебігу постковідного синдрому та значенням глобального поздовжнього стрейну ($r_s = 0,268$; $p = 0,016$). З урахуванням того, що менш негативні значення GLS відповідають гіршій поздовжній скоротливості міокарда, цей результат свідчить: зі зростанням тяжкості



постковідного синдрому у дітей посилюється субклінічне порушення поздовжньої деформації лівого шлуночка (рис. 5.3).

З клінічної точки зору отримані дані є важливими, оскільки підтверджують залежність між тяжкістю постковідного синдрому та ступенем залучення міокарда до патологічного процесу. Це дозволяє розглядати тяжкий перебіг, представлений мультисистемним запальним синдромом, як фактор підвищеного ризику розвитку субклінічної дисфункції лівого шлуночка, а GLS — як чутливий інструмент раннього виявлення таких змін при збереженій фракції викиду ЛШ.

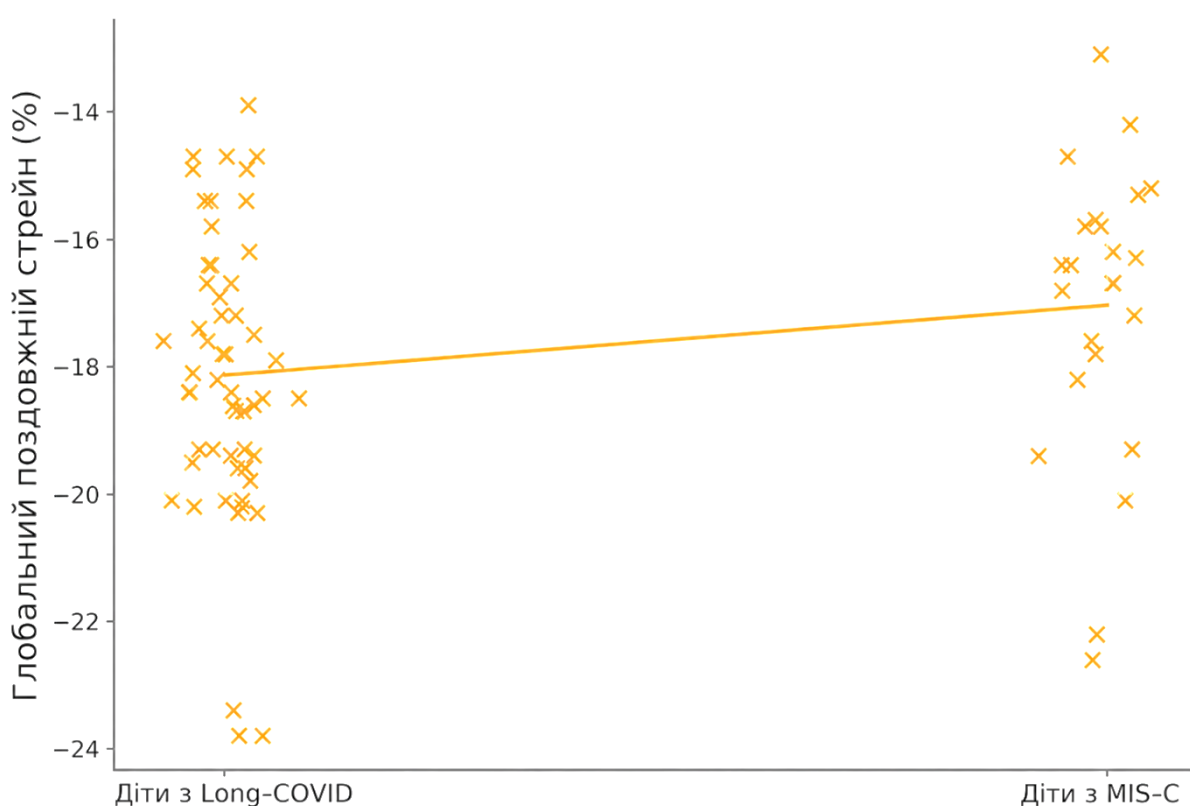


Рисунок 5.3 - Розсіювальна діаграма зв'язку між глобальним поздовжнім стрейном лівого шлуночка та ступенем тяжкості постковідного синдрому.

5.6 Кореляційний аналіз взаємозв'язку глобального поздовжнього стрейну з лабораторними маркерами

З метою уточнення можливих патофізіологічних взаємозв'язків між ехокардіографічними ознаками субклінічного ураження міокарда та лабораторними показниками у дітей з постковідним синдромом проведено окремий



кореляційний аналіз між глобальним поздовжнім стрейном лівого шлуночка, рівнем NT-proBNP та D-димеру з урахуванням клінічного фенотипу захворювання. Оцінку виконували окремо в групі 1, яку склали діти з мультисистемним запальним синдромом, та в групі 2, до якої були віднесені діти з Long-COVID середнього ступеня тяжкості.

При аналізі взаємозв'язку між GLS та NT-proBNP встановлено, що в обох групах спостерігалися лише слабкі прямі кореляційні зв'язки, які не досягали статистичної значущості. У групі 1 коефіцієнт Спірмена становив $r_s = 0,118$ при $p = 0,584$, а в групі 2 — $r_s = 0,110$ при $p = 0,449$. Отримані результати свідчать про відсутність достовірної прямої асоціації між рівнем субклінічної міокардіальної дисфункції та ступенем порушення поздовжньої деформації міокарда в межах окремих клінічних варіантах постковідного синдрому.

Аналогічно, при аналізі взаємозв'язку між GLS та D-димером статистично значущих кореляцій у жодній із груп не виявлено. У групі 1 встановлено дуже слабкий зворотний зв'язок ($r_s = -0,063$; $p = 0,775$), а в групі 2 — слабкий прямий зв'язок ($r_s = 0,137$; $p = 0,347$), які в обох випадках були статистично незначущими. Це свідчить про те, що вираженість порушення системи коагуляції не має достовірної прямої асоціації зі ступенем порушення поздовжньої механіки міокарда в межах окремих клінічних груп дітей з постковідним синдромом (рис. 5.4).

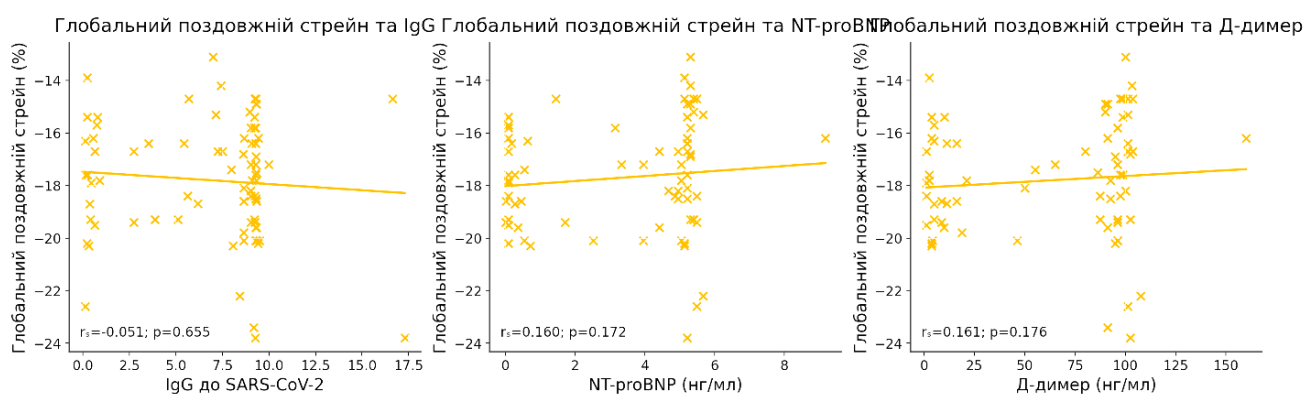


Рисунок 5.4 - Розсіювальні діаграми взаємозв'язку глобального поздовжнього стрейну лівого шлуночка з лабораторними маркерами у пацієнтів основної групи.



Таким чином, окремий аналіз за клінічними групами підтвердив відсутність статистично значущих зв'язків між GLS та лабораторними маркерами NT-proBNP і D-димером як у дітей з мультисистемним запальним синдромом, так і у дітей з Long-COVID (рис. 5.4). Отримані дані свідчать, що лабораторні маркери субклінічного кардіального стресу та коагуляційної активації не можуть розглядатися як самостійні індикатори ступеня порушення поздовжньої деформації міокарда в межах окремих клінічних фенотипів постковідного синдрому. Разом із тим слабкі тенденції до асоціації можуть відображати складний багатофакторний характер постковідного ураження серцево-судинної системи у дітей.

Отже, у досліджуваній вибірці достовірних кореляцій між глобальним поздовжнім стрейном лівого шлуночка та досліджуваними лабораторними маркерами не встановлено. Разом із тим слабкі позитивні тенденції для N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду та D-димеру можуть свідчити про потенційний взаємозв'язок між субклінічною міокардіальною дисфункцією при збереженій фракції викиду ЛШ, міокардіальним стресом та коагуляційно-ендотеліальними змінами.

5.7 Показники тканинної доплерографії та їх зв'язок із субклінічним ураженням міокарда

Для більш детальної оцінки міокардіальної функції в дітей з постковідним синдромом проведено аналіз показників тканинної доплерографії, зокрема систолічних та ранніх діастолічних швидкостей руху мітрального кільця. Після корекції технічних похибок у вихідному масиві встановлено, що систолічна швидкість латерального сегмента мітрального кільця (S'_{lat}) у дітей основної групи становила $0,116 \pm 0,022$ м/с, систолічна швидкість медіального сегмента (S'_{med}) — $0,106 \pm 0,022$ м/с, рання діастолічна швидкість латерального сегмента (e'_{lat}) — $0,119 \pm 0,027$ м/с, а рання діастолічна швидкість медіального сегмента (e'_{med}) — $0,111 \pm 0,017$ м/с. Отримані значення при ультразвуковому дослідженні відображали відносно однорідний розподіл показників локальної міокардіальної



механіки, однак у частини дітей спостерігалось їх зниження, що могло бути пов'язане з раннім функціональним залученням міокарда.

Кореляційний аналіз показав, що найбільш тісний зв'язок із GLS мав показник e'_{med} . Між ранньою діастолічною швидкістю медіального сегмента мітрального кільця та GLS встановлено слабкий, але статистично значущий зворотний зв'язок ($r_s = -0,289$; $p = 0,0098$). Це свідчить про те, що зі зниженням ранньої діастолічної швидкості медіального сегмента погіршується поздовжня деформація міокарда, тобто посилюються ознаки субклінічного ураження ЛШ.

Також статистично значущий зворотний зв'язок виявлено між S'_{lat} та GLS ($r_s = -0,262$; $p = 0,0199$). Отриманий результат вказує, що зі зниженням систолічної швидкості латерального сегмента мітрального кільця зменшується і поздовжня скоротливість міокарда. Подібна, хоча менш виражена, закономірність встановлена і для e'_{lat} , між яким та GLS виявлено слабкий статистично значущий зворотний зв'язок ($r_s = -0,236$; $p = 0,0366$).

Для показника S'_{med} статистично значущого зв'язку з GLS не встановлено ($r_s = -0,199$; $p = 0,078$), хоча спостерігалася тенденція до зворотної асоціації. Це свідчить про те, що не всі тканинно-доплерографічні параметри мають однакову чутливість щодо виявлення раннього субклінічного порушення поздовжньої механіки міокарда.

Таким чином, результати тканинної доплерографії підтверджують, що локальні показники міокардіальної механіки пов'язані зі станом глобальної поздовжньої деформації ЛШ. Найбільш інформативним показником виявилася рання діастолічна швидкість медіального сегмента мітрального кільця, тоді як додаткову діагностичну цінність також мали систолічна швидкість латерального сегмента та рання діастолічна швидкість латерального сегмента. Отримані дані дозволяють розглядати тканинну доплерографію як важливе доповнення до спекл-трекінг ехокардіографії при виявленні ранніх субклінічних змін міокарда у дітей з постковідним синдромом.



5.8 Клінічний випадок варіанту формування кардіоміопатії у пацієнтки з перенесеним міокардитом

Кардіоміопатія є незапальним захворюванням серця, що виникає після запального ураження міокарду. Структурна зміна розмірів, форми, функції серця виникає як компенсаторний механізм після ураження кардіоміоцитів. SARS-CoV-2 є вірусом, який має як пряму цитопатичну дію, так і опосередковану, через гіперактивацію клітин імунної системи. Варіант перебігу вірусного міокардиту який в подальшому призвів для формування дилатиційної кардіоміопатії є прикладом як важкого перебігу постковідного синдрому так і прикладом наголошення на вчасній діагностиці та менеджменту сформованого наслідку.

Перебіг важкої форми постковідного синдрому у представленому нижче клінічному випадку, з проявами серцевої недостатності як зі зниженою фракцією викиду, так і зі збереженою фракцією викиду та подальшим переходом в клінічно скомпенсований варіант реконвалісценту по коронавірусній інфекції викликаній вірусом SARS-CoV-2.

Госпіталізація пацієнтки М. була здійснена швидкою допомогою у приймальне дитяче відділення КНП «МДЛ №5» ЗМР. При надходженні основними скаргами як з боку дівчинки так і з боку батьків були стійка лихоманка, резистентна до антипіретичних препаратів (парацетамол у дозі 15 мг/кг та ібупрофен у дозуванні 10 мг/кг). Втомлюваність, слабкість, біль в ділянці серця, прискорене серцебиття при навантаженнях, задишка при фізичних навантаженнях. З анамнезу хвороби було відомо, що перші симптоми з'явилися з 2022 року, після перенесеної інфекції, викликаній SARS-CoV-2. Первинна госпіталізація була до КНП «МДЛ №5» ЗМР, де було встановлено діагноз: «Кардит, дилатаційний варіант». В травні 2024 року була госпіталізована повторно у зв'язку з погіршенням стану за рахунок проявів хронічної серцевої недостатності та інтоксикаційного синдрому.

При госпіталізації: слабкість, головокружіння, лихоманка (максимальне підвищення температури до 38,8, на момент госпіталізації – 36,8 С.). Утруднення дихання, біль у грудній клітці, біль у животі були тривалими симптомами, на які скаржилася дитина. Матір'ю дитини зазначалося, що в момент погіршення стану і



5589688885157879

після цього у дитини відмічається порушення сну, а саме збільшення тривалості засинання, нічні пробудження, та відчуття ранкової невиспанності.

При об'єктивному дослідженні: Шкірні покрови та видимі СО без особливостей. Тургор шкіри збережений, незначна блідість шкірних покривів. Лімфатичні вузли: пальпуються нижньопідчелюсні, потиличні та пахвинні, безболісні та не зпаяні з оточуючими тканинами. Перкуторно звук ясний. Над легеньми вислуховується дихання, хрипів немає. Перкуторно розширення меж серця. Аускультативно приглушення серцевих тонів, діяльність серця ритмічна, систолічний шум над верхівкою серця.

При повторній аускультатії серця на профілактичних візитах зберігається приглушення серцевих тонів з ритмічною діяльністю серця.

При проведенні ЕКГ: вольтаж достатній. Синусова аритмія до брадикардії. Електрична вісь серця (ЕВС) вертикальна. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса (БПНПГ). Обмінні процеси в міокарді не порушені.

Після перебування на консультативному прийомі на базі Центру дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України (м. Київ), було встановлено діагноз: Кардіоміопатія. Стан після перенесеного кардиту (постковідного) з порушенням систолічної функції ЛШ, ФВ 47%. Серцева недостатність 1 ст.

З моменту виписки при проведенні Ехо-КГ зі Speckle – tracking (11.05.2024 р): Легка дилатація ЛШ (Інд.КДО = 67,8 мл/м²). Діастолічна дисфункція ЛШ (псевдонормалізація, E/E' = 5,9). Глобальний поздовжній стрейн ЛШ має легке зниження, GLS = -16.3% (рис. 5.1, рис. 5.2). Реконвалісцент після перенесеного запального стану (міокардит), патерн вторинної КМП. Легка систолічна дисфункція ЛШ. Клапанний апарат серця без особливостей. Мінімальна регургітація на МК, ТК та клапані ЛА. На момент огляду МПП та МШП інтактні. ВАП не функціонує. Легеневі вени у → ЛП, порожнисті вени у → ПП. Кровообіг у черевному відділу аорти пульсовий. Ймовірність ЛГ низька (PV AccT, 160 мс).

За даними коагулограми при контрольному відвідуванні : АЧТЧ – 34, ППТ – 78, Тромбіновий час – 21, Фібриноген – 5,46. КФК-МВ – 17,7 Од/л.



Серед лікувальних заходів проводилася медикаментозна та немедикаментозна терапія. Серед немедикаментозних заходів застосовувалося обмеження фізичної активності з виключенням надмірних навантажень на момент погіршення стану та повторної госпіталізації. У зв'язку з встановленим діагнозом важкої форми перебігу постковідного синдрому у вигляді MIS-C (МЗС) викликаним SARS-CoV-2, та клінічним варіантом перебігу з запальним захворюванням серця (вірусний міокардит/ кардит), пацієнтці була призначена терапія системними глюкокортикостероїдами (ГКС). Окрім системних ГКС дитина отримувала інгібітори АПФ (Еналаприл у дозуванні 2,5 мг постійно довготривало), метаболічна терапія (Предуктал MR 35 мг 1р/д впродовж 1,5 місяця).

При визначення рівнів специфічних маркерів було виявлено: маркер порушення системи коагуляції D-димеру – 160, та маркер ураження кардіоміоцитів – NT-proBNP – 9,18.

Після проведеного стаціонарного лікування, пацієнтка була виписана зі стабілізацією загального стану та самопочуття і призначеною терапією. Пацієнтка продовжувала отримувати підтримуючу кардіотропну терапію і повторно через 3 місяці з моменту виписки їй була проведена Ехо-КГ зі Speckle – tracking з метою повторного визначення глобального повздовжнього стрейну ЛШ та порівняння основних ехокардіографічних параметрів з метою оцінки динаміки ураження міокарду (динаміка змін при ехокардіографії пацієнтки М. рис. 5.5 – 5.9).



558968885157879

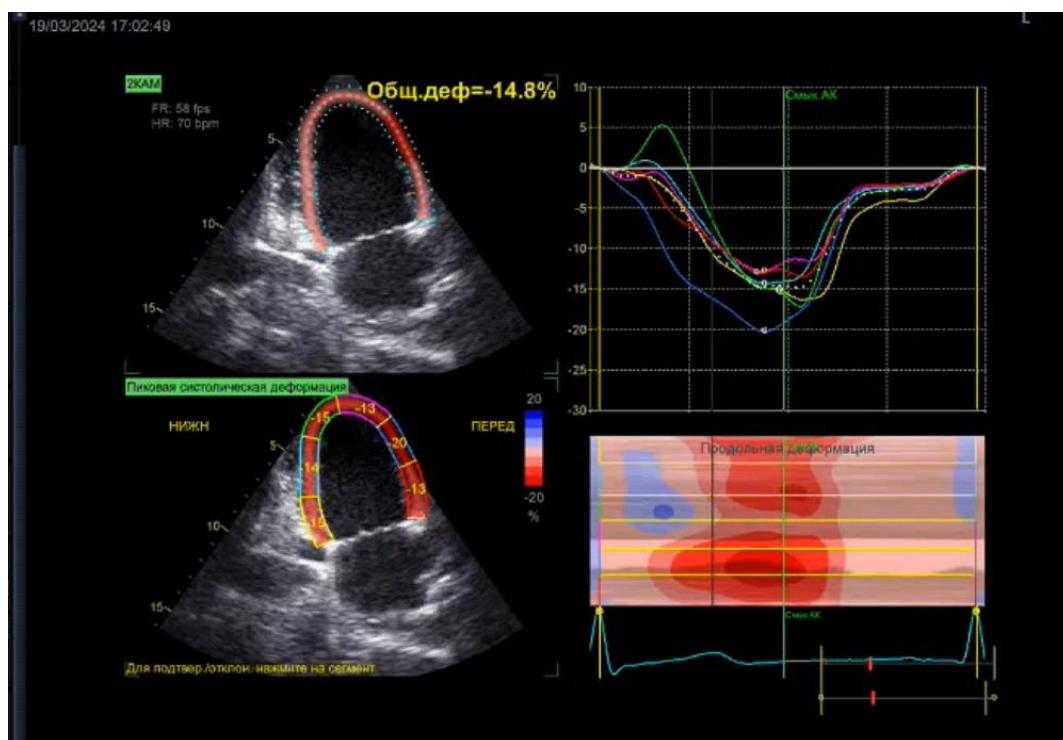


Рисунок 5.5 - Результаты визначення GLS з результатом **-14,98** з визначенням стрейну сегментів ЛШ у двокамерній позиції апікального доступу, перша госпіталізація.

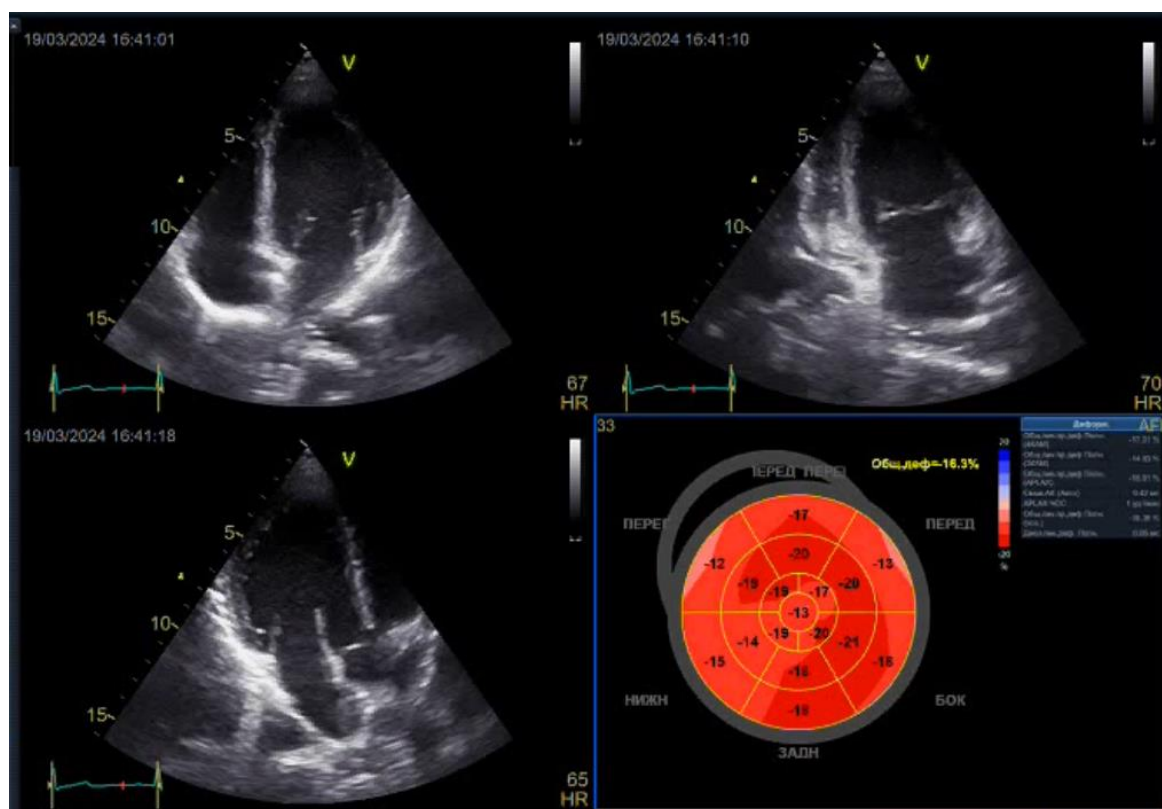


Рисунок 5.6 - Результаты визначення GLS з результатом **-16,3** через 3 місяці від повторної госпіталізації.



558968885157877

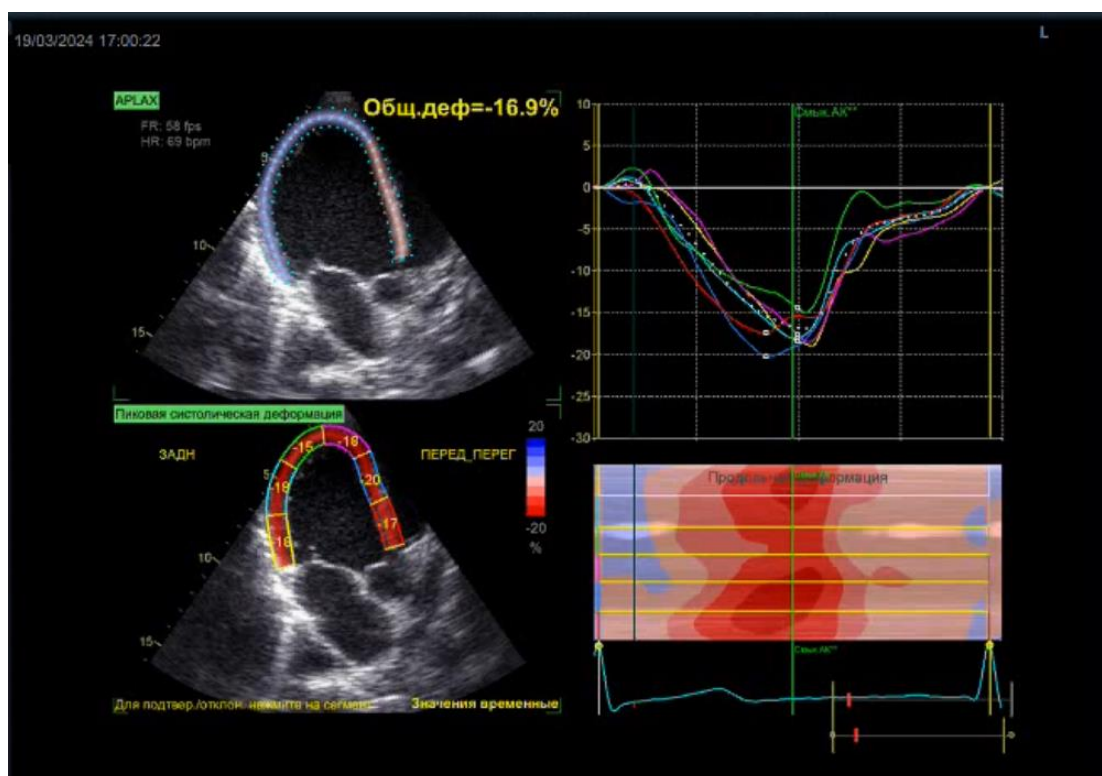


Рисунок 5.7 - Результати визначення GLS з результатом -16,9% з визначенням стрейну сегментів ЛШ у трьохкамерній позиції апікального доступу через 3 місяці від повторної госпіталізації.

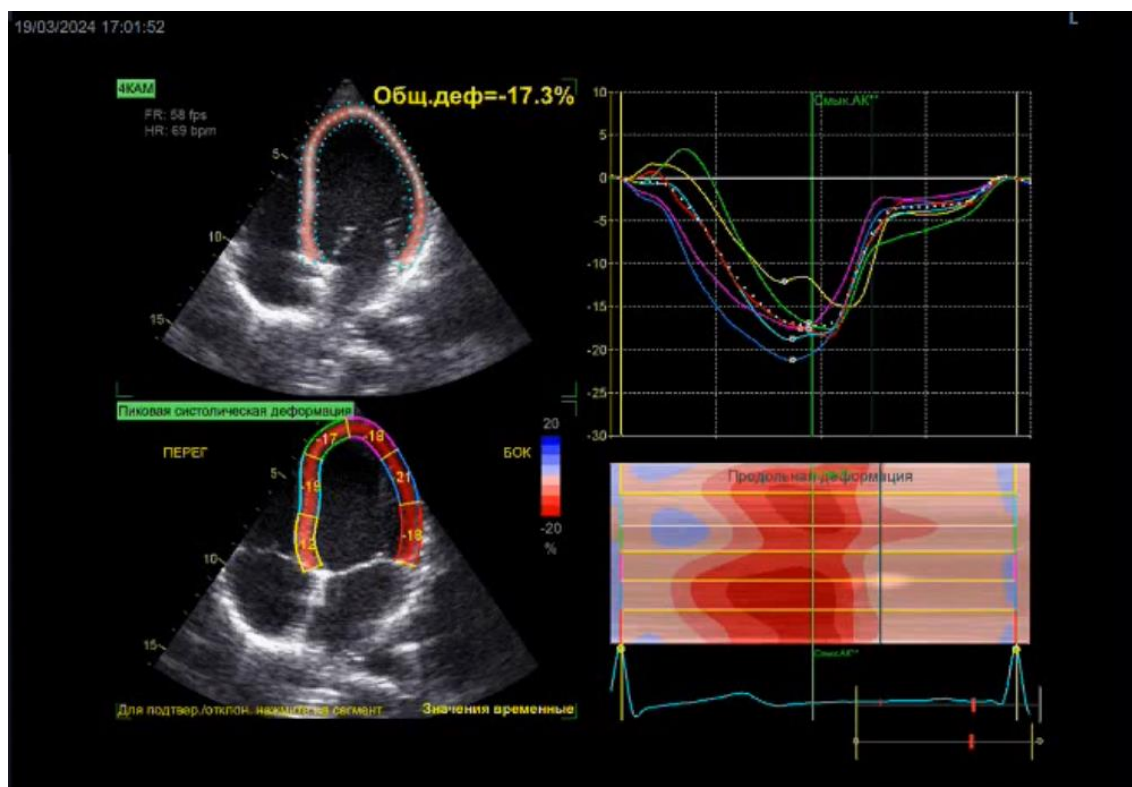


Рисунок 5.8 - Результати визначення GLS з результатом -17,3% з визначенням стрейну сегментів ЛШ у чотирьохкамерній позиції через 6 місяців.

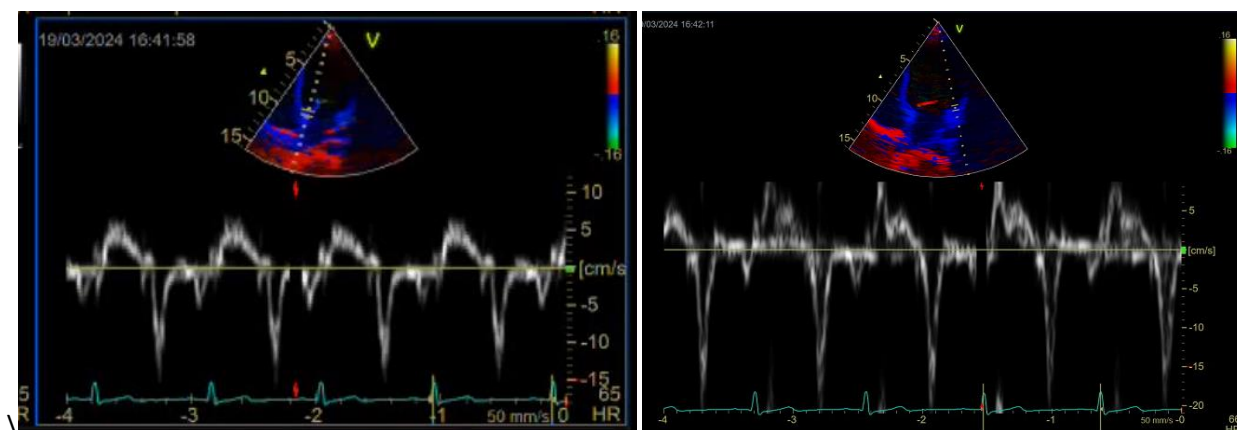


Рисунок 5.9 - Режим тканинної доплерографії (TVI): визначення e'_{med} . (перетинкове) та e'_{lat} . (бокове) – (швидкість тканинного кровотоку на рівні латеральної стінки ЛШ).

При проведенні повторної електрокардіографії (ЕКГ) специфічних ознак ураження серця виявлено не було. Ритм синусовий, тахікардія.

З моменту виписки, через 3 місяці проведеного повторного ехокардіографічного обстеження, було відмічено позитивну динаміку, при повторному обстеженні через 6 місяців пацієнтка за результатами визначення GLS наблизилась до нижньої межі нормативних показників.

Резюме

У дітей із постковідним синдромом ехокардіографічні зміни мали переважно функціональний і субклінічний характер та проявлялися порушеннями діастолічної функції й поздовжньої механіки міокарда. У дітей контрольної групи стандартні ехокардіографічні показники, параметри діастолічного наповнення та значення глобального поздовжнього стрейну відповідали віковим нормативним значенням і характеризувалися відносно вузьким діапазоном коливань.

Оцінка діастолічної функції ЛШ показала, що у дітей основної групи формуються ранні ознаки порушення міокардіальної релаксації при збереженій фракції викиду ЛШ. Найбільш чутливим показником виявився час уповільнення раннього діастолічного наповнення, який у дітей із постковідним синдромом був нижчим, ніж у контрольній групі. Патологічні типи діастолічного профілю



виявлено у 22,5 % дітей основної групи, тоді як у контрольній групі патологічний тип діастолічного наповнення реєструвався лише в однієї дитини.

Найбільш інформативним ехокардіографічним маркером раннього субклінічного ураження міокарда виявився GLS ЛШ. У дітей із постковідним синдромом його середнє значення становило $-17,79 \pm 2,26\%$, що було достовірно менш негативним, ніж у дітей контрольної групи, у яких GLS дорівнював $-21,33 \pm 0,91\%$. Це свідчило про зниження поздовжньої деформації міокарда навіть за відсутності грубих змін глобальної систолічної функції.

Міжпідгруповий аналіз показав, що у дітей із МЗС порушення поздовжньої механіки міокарда були більш вираженими, ніж у дітей із Long-COVID середнього ступеня тяжкості. У підгрупі з Long-COVID середнє значення GLS становило $-18,14 \pm 2,20 \%$, тоді як у дітей із мультисистемним запальним синдромом — $-17,04 \pm 2,27 \%$ ($p = 0,0174$). Встановлено також слабкий, але статистично значущий прямий зв'язок між ступенем тяжкості постковідного синдрому та значенням GLS ($r_s = 0,268$; $p = 0,016$), що підтверджувало посилення субклінічного ураження міокарда зі зростанням тяжкості перебігу захворювання.

При аналізі взаємозв'язку GLS з лабораторними маркерами достовірних кореляцій із NT-proBNP та D-димером не встановлено ні в дітей із МЗС, ні в дітей із Long-COVID. Це свідчить про те, що лабораторні маркери системи коагуляції та субклінічного кардіального стресу не можуть розглядатися як самостійні показники ступеня порушення поздовжньої деформації міокарда в межах окремих клінічних варіантах постковідного синдрому.

Показники тканинної доплерографії підтвердили наявність зв'язку між локальними параметрами міокардіальної механіки та глобальною поздовжньою деформацією лівого шлуночка. Найбільш інформативним показником виявилася рання діастолічна швидкість медіального сегмента мітрального кільця, для якої встановлено статистично значущий зворотний зв'язок із GLS ($r_s = -0,289$; $p = 0,0098$). Також значущі зворотні зв'язки виявлено для S' lat ($r_s = -0,262$; $p = 0,0199$) та e' lat ($r_s = -0,236$; $p = 0,0366$).



5589688885157874

Таким чином, у дітей із постковідним синдромом формуються ранні ехокардіографічні ознаки субклінічного ураження міокарда, що проявляються порушеннями діастолічної функції, зниженням GLS та окремими змінами локальної тканинної механіки. Найбільш інформативним маркером раннього ураження міокарда виявився GLS ЛШ, а тканинна доплерографія мала важливе додаткове значення для уточнення локальних функціональних змін.

Матеріали розділу представлені у наукових працях: [146]



РОЗДІЛ 6

ПРОГНОЗУВАННЯ РАНЬОГО УРАЖЕННЯ МІОКАРДА У ДІТЕЙ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ

6.1 Обґрунтування підходу до прогнозування раннього ураження міокарда

Одним із ключових завдань сучасної дитячої кардіології в умовах постковідного синдрому є не лише виявлення вже сформованих функціональних змін міокарда, але й своєчасне прогнозування раннього серцевого ураження ще на етапі субклінічних порушень. Такий підхід має принципове значення, оскільки саме ранні зміни скоротливості та діастолічної функції лівого шлуночка можуть передувати розвитку більш вираженої міокардіальної дисфункції, клінічному погіршенню стану дитини та формуванню триваліших кардіальних наслідків постковідного синдрому.

У проведеному дослідженні як найбільш чутливий маркер раннього субклінічного ураження міокарда було обрано глобальний поздовжній стрейн лівого шлуночка, визначений методом спекл-трекінг ехокардіографії. Саме цей показник, на відміну від традиційних параметрів глобальної систолічної функції, виявився здатним відображати початкові порушення поздовжньої деформації міокарда навіть за відсутності очевидного зниження фракції викиду лівого шлуночка.

Згідно з нормативними даними, нормальне середнє значення глобального поздовжнього стрейну у дітей становить -20,2 %, при 95% ДІ інтервалі від -20,8 до -19,5%. Відповідно, у межах даного дослідження патологічними розцінювали значення глобального поздовжнього стрейну, менш негативні за -20,2%, тобто понад -20,2%. Саме такий критерій було обрано як кінцеву точку при оцінці прогностичної значущості окремих лабораторних, клінічних та ехокардіографічних параметрів.

Такий підхід є патофізіологічно обґрунтованим, оскільки зменшення абсолютної величини глобального поздовжнього стрейну відображає погіршення



поздовжньої скоротливості міокарда ЛШ, тобто ранні ознаки міокардіального ураження. Отже, прогнозування патологічного значення GLS може розглядатися як модель прогнозування раннього субклінічного ураження міокарда у дітей із постковідним синдромом.

6.2 Оцінка прогностичної цінності окремих показників щодо патологічного значення глобального поздовжнього стрейну

На першому етапі прогностичного аналізу було оцінено можливість використання окремих клінічних і лабораторних показників як предикторів патологічного значення GLS ЛШ. Для цього виконано аналіз площі під характеристичною кривою оператора, що дозволило оцінити дискримінаційну здатність кожного з досліджених показників щодо кінцевої точки.

За обраним критерієм патологічний глобальний поздовжній стрейн, тобто значення понад -20,2%, виявлено у 71 із 80 дітей, що становило 88,8% основної групи. Отже, більшість дітей із постковідним синдромом вже мали ознаки зниження поздовжньої деформації міокарда, що підтверджує високу частоту субклінічного серцевого залучення в когорті обстежених.

У якості окремих потенційних предикторів було проаналізовано:

- рівень NT-proBNP;
- рівень Д-димеру;
- ступінь тяжкості перебігу постковідного синдрому;
- рівень IgG до поверхневого білка SARS-CoV-2.

Аналіз показав, що жоден із перелічених показників не продемонстрував достатньої самостійної прогностичної цінності щодо патологічного глобального поздовжнього стрейну.

Площа під характеристичною кривою оператора для NT-proBNP становила 0,420, що свідчить про дуже низьку дискримінаційну здатність показника. Оптимальна точка відсікання відповідала значенню 9,18 нг/мл, однак при цьому чутливість становила лише 1,5%, тоді як специфічність досягала 100 %. Така комбінація діагностичних характеристик свідчить, що ізольоване використання



цього маркера не дозволяє ефективно виявляти більшість дітей із патологічним GLS.

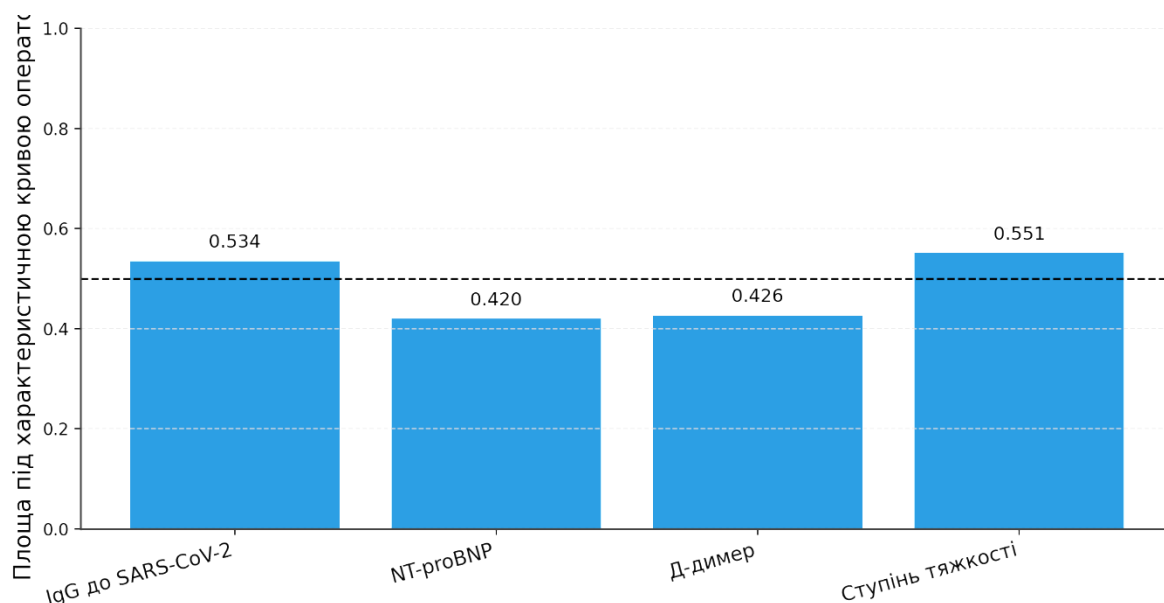


Рисунок 6.1 - Характеристичні криві оператора для окремих предикторів патологічного глобального поздовжнього стрейну у дітей основної групи.

Для Д-димеру площа під характеристичною кривою оператора становила 0,426. Оптимальна точка відсікання відповідала значенню 4,24 нг/мл, при цьому чутливість становила 85,9%, а специфічність — лише 25,0%. Це свідчить, що показник має відносно високу здатність виявляти дітей із патологічним GLS, однак при цьому характеризується надто низькою здатністю правильно виключати відсутність ураження міокарда.

Для ступеня тяжкості перебігу постковідного синдрому площа під характеристичною кривою оператора становила 0,551, що було найбільшим серед усіх окремо проаналізованих предикторів, однак також відповідало лише дуже слабкій дискримінаційній здатності. Оптимальною точкою відсікання був важкий перебіг, при якому чутливість становила 32,4%, а специфічність — 77,8%. Таким чином, важкий перебіг постковідного синдрому певною мірою асоціювався з вищою ймовірністю патологічного GLS, проте цього було недостатньо для використання такого показника як надійного самостійного інструмента прогнозування.



Для IgG до поверхневого білка вірусу площа під характеристичною кривою оператора становила 0,534, що також відповідає дуже низькій прогностичній цінності. За оптимального порогового значення 0,365 чутливість досягала 93,0%, однак специфічність залишалася низькою — 33,3% (рис. 6.1). Це свідчить про те, що даний показник може ідентифікувати значну частку дітей із патологічним глобальним поздовжнім стрейном, проте водночас не дозволяє надійно відмежовувати дітей без ознак субклінічного ураження міокарда (рис. 6.2).

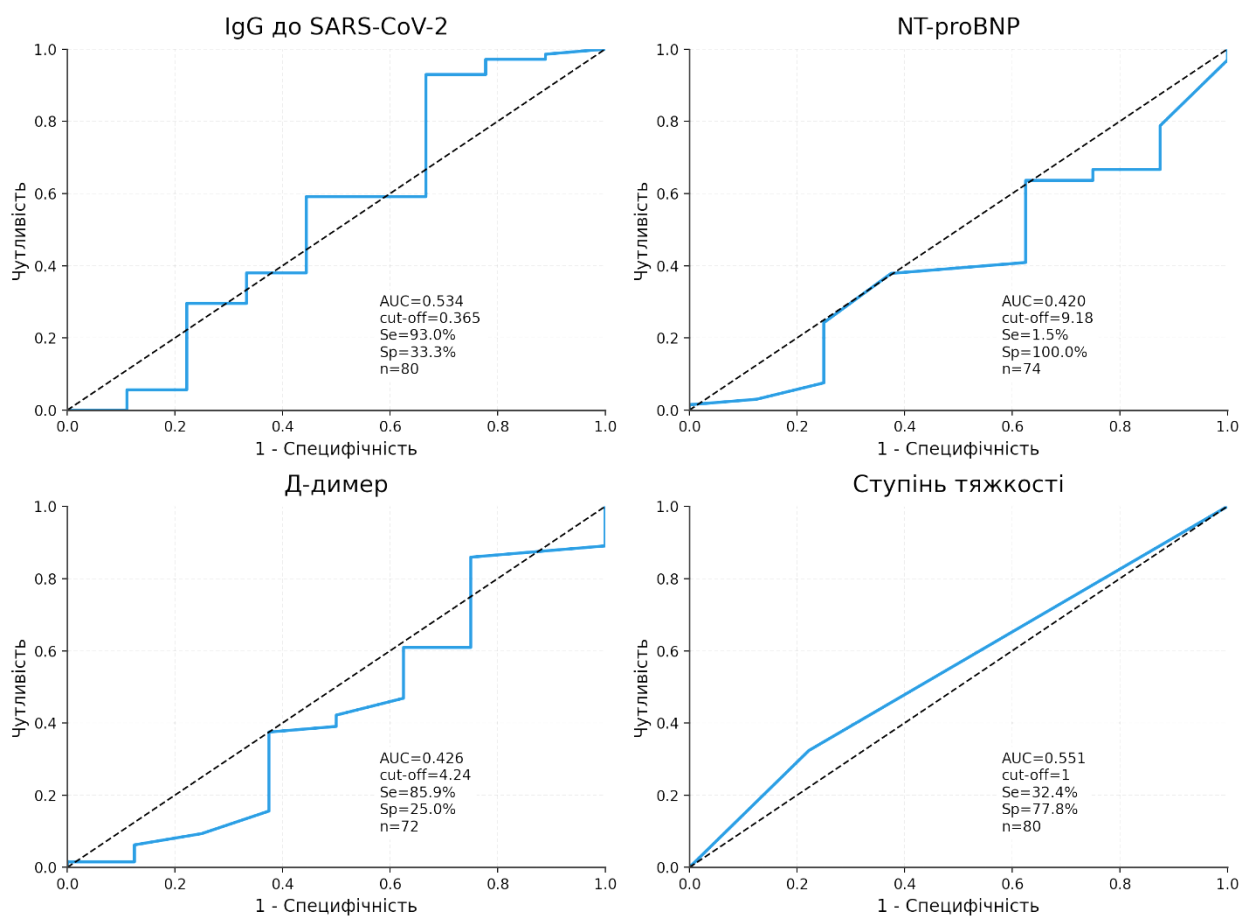


Рисунок 6.2 - Порівняльна діаграма площі під характеристичною кривою оператора для окремих предикторів патологічного глобального поздовжнього стрейну.

Отже, результати аналізу свідчать, що жоден окремий клінічний або лабораторний показник не може бути рекомендований як самостійний точний предиктор раннього міокардіального ураження у дітей із постковідним синдромом. Найімовірніше, це пов'язано з мультифакторним характером самого постковідного

ураження серця, яке не може бути повністю відображене одним лабораторним чи клінічним маркером.

6.3 Кореляційний аналіз показників, асоційованих з раннім ураженням міокарда

Окрім оцінки дискримінаційної здатності окремих показників, важливим етапом стало визначення їх асоціацій із GLS та клінічними характеристиками перебігу постковідного синдрому. Такий аналіз мав на меті визначити, які саме параметри не лише відрізняються між групами, а й дійсно відображають ступінь залучення міокарда до патологічного процесу.

Проведений раніше аналіз показав, що між ступенем тяжкості перебігу постковідного синдрому та глобальним поздовжнім стрейном існує слабкий, але статистично значущий прямий зв'язок. Це означає, що зі збільшенням тяжкості перебігу постковідного синдрому значення глобального поздовжнього стрейну стають менш негативними, тобто погіршується поздовжня скоротливість міокарда. Такий результат підтверджує клінічну значущість тяжкості перебігу як фактора ризику субклінічного міокардіального ураження.

Натомість для лабораторних показників — NT-proBNP Д-димеру та IgG до SARS-CoV-2— достовірних кореляцій із GLS не встановлено. Виявлені лише слабкі, статистично незначущі тенденції, що свідчать про обмежену інформативність цих показників як ізольованих індикаторів функціонального стану міокарда.

Суттєво більше значення для прогнозування раннього ураження міокарда продемонстрували показники тканинної доплерографії. Зокрема, між систолічною швидкістю латерального сегмента мітрального кільця та глобальним поздовжнім стрейном встановлено слабкий статистично значущий зворотний зв'язок. Аналогічно між ранньою діастолічною швидкістю медіального сегмента мітрального кільця та GLS також встановлено слабкий, але статистично значущий зворотний зв'язок. Це означає, що зі зниженням тканинно-доплерографічних



швидкостей погіршується поздовжня деформація міокарда, тобто підвищується ймовірність субклінічного міокардіального ураження.

Отримані результати мають важливе методологічне значення. Якщо лабораторні показники та клінічні характеристики відображають загальний стан дитини, інтенсивність запалення, коагуляційні зміни чи ступінь тяжкості перебігу захворювання, то тканинна доплерографія та GLS безпосередньо характеризують функціональний стан міокарда. Саме тому показники тканинної доплерографії, особливо рання діастолічна швидкість медіального сегмента мітрального кільця, були обрані для подальшого включення до комбінованих прогностичних моделей.

6.4 Побудова клініко-лабораторної моделі прогнозування патологічного глобального поздовжнього стрейну

Першим етапом комбінованого моделювання стало створення клініко-лабораторної прогностичної моделі, до якої включили найбільш доступні для рутинної клінічної практики змінні:

- ступінь тяжкості перебігу постковідного синдрому;
- вік дитини;
- стать;
- рівень NT-proBNP;
- рівень Д-димеру.

Така модель була побудована з метою перевірити, чи можна прогнозувати патологічне значення GLS на підставі лише клінічних і лабораторних параметрів, без залучення спеціалізованих ехокардіографічних маркерів.

Аналіз показав, що на вихідній вибірці клініко-лабораторна модель мала площу під характеристичною кривою оператора 0,615. Це відповідало невисокій дискримінаційній здатності та дозволяло припустити, що модель може певною мірою відрізнати дітей із патологічним і непатологічним значенням глобального поздовжнього стрейну. Однак після проведення перехресної валідації площа під характеристичною кривою оператора знижувалася до 0,435, тобто фактично нижче рівня випадкової класифікації.



Такий результат свідчить про нестабільність моделі та її низьку здатність до узагальнення на нові підвибірки. Інакше кажучи, клініко-лабораторна модель виявилася недостатньо надійною для практичного прогнозування раннього ураження міокарда. Це ще раз підтверджує, що ізольоване використання клінічних і лабораторних характеристик не забезпечує достатньої точності при оцінці ризику субклінічного постковідного ураження ЛШ з оцінкою маркерів ремоделювання міокарду.

6.5 Побудова розширеної моделі прогнозування патологічного глобального поздовжнього стрейну

З метою підвищення точності прогнозування раннього субклінічного ураження міокарда у дітей з постковідним синдромом було побудовано розширену багатofакторну модель логістичної регресії. Як кінцеву точку обрано патологічне значення GLS ЛШ понад $-20,2\%$, що відповідає наявності раннього порушення поздовжньої механіки міокарда. До моделі включено клінічні, лабораторні та ехокардіографічні показники, які за результатами попереднього аналізу мали потенційне патофізіологічне значення для формування субклінічного міокардіального ураження.

До складу розширеної моделі включено такі предиктори: ступінь тяжкості перебігу постковідного синдрому, вік дитини, стать, рівень NT-proBNP, рівень D-димеру, систолічну швидкість латерального сегмента мітрального кільця та ранню діастолічну швидкість медіального сегмента мітрального кільця. Імовірність патологічного значення глобального поздовжнього стрейну розраховували за логістичною функцією (формула 6.1):

$$P = \frac{1}{1+e^{-Z}} \quad \text{формула 6.1}$$

де P — імовірність патологічного GLS, а Z визначали за формулою:

$$Z = 3,369 + 0,191 \cdot \text{тяжкість} - 0,066 \cdot \text{вік} - 0,492 \cdot \text{стать} + 0,069 \cdot \text{NT-proBNP} \\ - 0,0086 \cdot \text{D-димер} - 0,071 \cdot S'_{lat} - 0,045 \cdot e'_{med}$$



де:

- тяжкість кодували як 0 — Long-COVID, 1 — мультисистемний запальний синдром;
- стать кодували як 0 — хлопчик, 1 — дівчинка;
- вік подавався в роках;
- NT-proBNP — у нг/мл;
- D-димер — у нг/мл;
- S' lat та e' med — у м/с.

Отримана модель продемонструвала помірну дискримінаційну здатність: площа під ROC-кривою на вихідній вибірці становила 0,729. Це свідчить про те, що поєднання клінічних, лабораторних та ехокардіографічних показників дозволяє точніше прогнозувати патологічне значення GLS, ніж використання будь-якого окремого маркера. Таким чином, раннє ураження міокарда у дітей з постковідним синдромом слід розглядати як багатофакторний стан, для оцінки ризику якого доцільно використовувати комбінований підхід (рис. 6.3).

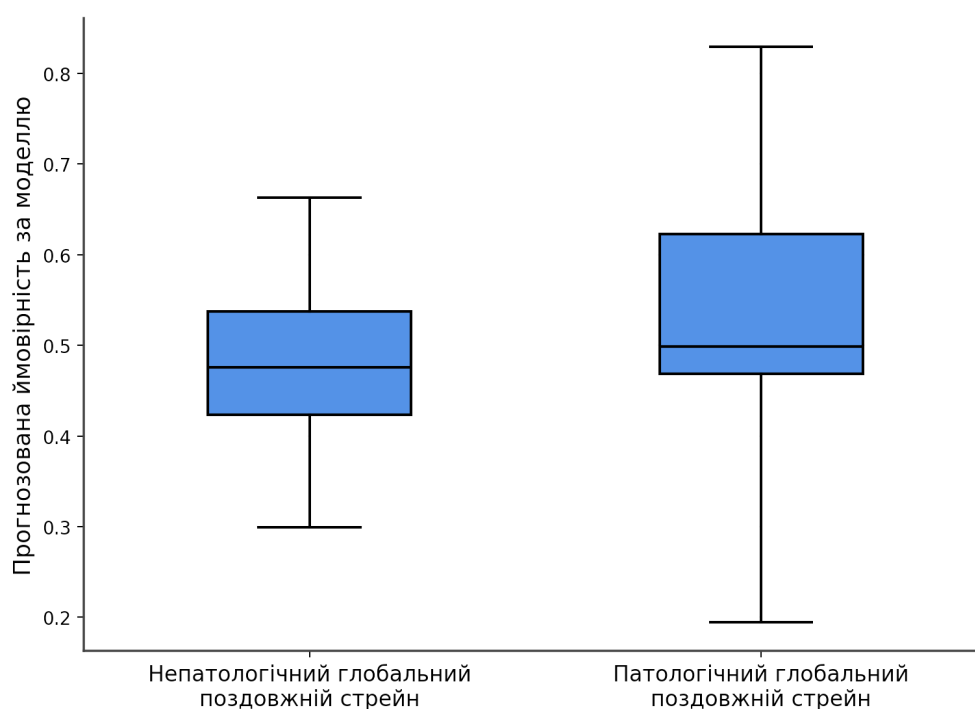


Рисунок 6.3 - Розподіл прогнозованої ймовірності патологічного глобального поздовжнього стрейну у фінальній парсимонійній моделі.



Разом із тим слід враховувати, що дана модель побудована на внутрішній вибірці та відображає насамперед дослідницький підхід до прогнозування. Її значення полягає в демонстрації того, що найкраща прогностична точність досягається не за рахунок одного лабораторного або клінічного показника, а при інтеграції кількох взаємодоповнювальних параметрів, які характеризують тяжкість перебігу, коагуляційну активацію, субклінічний кардіальний стрес та локальні порушення міокардіальної механіки.

6.6 Формування парсимонійної моделі прогнозування патологічного глобального поздовжнього стрейну

З метою спрощення практичного використання та зменшення ризику перенавантаження моделі було сформовано парсимонійний варіант прогнозування, до якого включено лише найбільш інформативні та водночас найменш надлишкові предиктори. Такий підхід дозволяє створити більш компактну й зручну для інтерпретації модель, яка може бути застосована в рутинній клінічній практиці як скринінговий інструмент оцінки ризику раннього субклінічного ураження міокарда.

До складу парсимонійної моделі включено лише вік дитини та ранню діастолічну швидкість медіального сегмента мітрального кільця. Імовірність патологічного значення GLS в цій моделі також розраховували за логістичною функцією (формула 6.2):

$$P = \frac{1}{1+e^{-Z}} \quad \text{формула 6.2}$$

де Z визначали за формулою:

$$Z = 2,605 - 0,0566 \cdot \text{вік} - 0,0440 \cdot e'_{med}$$

де:

- вік кодується в роках;
- e'_{med} — у м/с.



Площа під ROC-кривою для парсимонійної моделі на вихідній вибірці становила 0,607, що свідчить про нижчу дискримінаційну здатність порівняно з розширеною моделлю, однак підтверджує її прийнятну інформативність для спрощеного скринінгового підходу. Незважаючи на дещо меншу точність, ця модель має суттєву практичну перевагу завдяки своїй простоті та легкості застосування.

З клінічної точки зору важливо, що до складу парсимонійної моделі увійшов саме показник e'_{med} , який у попередньому аналізі продемонстрував найбільш тісний зв'язок із глобальним поздовжнім стрейном серед тканинно-доплерографічних параметрів. Це підкреслює його значення не лише як діагностичного, а й як прогностичного ехокардіографічного маркера раннього субклінічного ураження міокарда у дітей з постковідним синдромом.

Отже, парсимонійна модель є спрощеним, але клінічно змістовним інструментом прогнозування патологічного GLS. Її доцільно розглядати як допоміжний підхід для первинної стратифікації ризику, тоді як розширена модель має більшу наукову та аналітичну цінність завдяки вищій прогностичній точності.

6.7 Побудова комбінованої розширеної моделі з включенням ехокардіографічних показників

З урахуванням того, що показники тканинної доплерографії продемонстрували зв'язок із глобальним поздовжнім стрейном, наступним етапом стало створення комбінованої розширеної моделі, яка поєднувала клінічні, лабораторні та ехокардіографічні змінні. До цієї моделі було включено:

- ступінь тяжкості перебігу;
- вік;
- стать;
- рівень N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду;
- рівень Д-димеру;
- систолічну швидкість латерального сегмента мітрального кільця;
- ранню діастолічну швидкість медіального сегмента мітрального кільця.



На вихідній вибірці ця модель продемонструвала кращі результати, ніж клініко-лабораторна: площа під характеристичною кривою оператора становила 0,717. Це вже відповідає помірній дискримінаційній здатності та свідчить про те, що включення ехокардіографічних параметрів дійсно підвищує інформативність прогнозування.

Проте після проведення перехресної валідації площа під характеристичною кривою оператора зменшувалася до 0,513. Таким чином, хоча модель і мала кращий результат на вихідній вибірці, її перевага значною мірою втрачалася при перевірці на внутрішніх підвбірках. Це вказує на обмежену стабільність моделі та наявність ризику перенавчання.

З практичної точки зору цей результат є дуже важливим. Він демонструє, що механічне збільшення кількості предикторів не завжди призводить до створення більш якісного прогностичного інструменту. Навпаки, включення надлишкової кількості змінних при відносно невеликій вибірці може погіршувати узагальнюваність моделі (рис. 6.4).

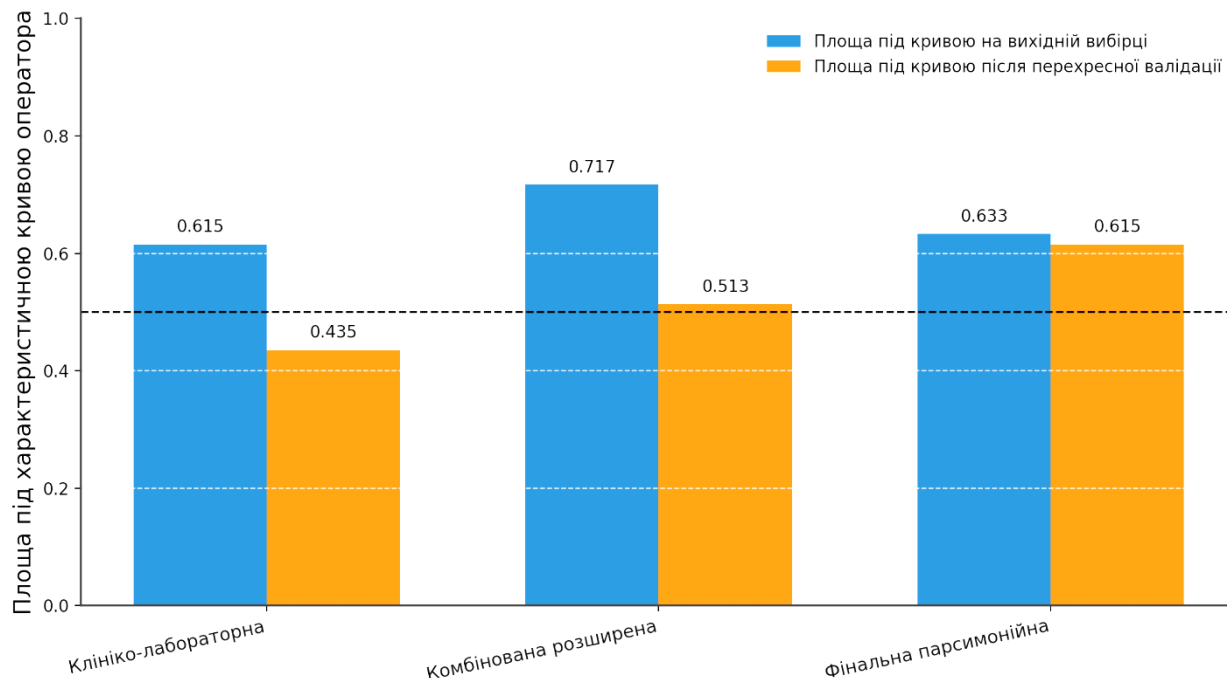


Рисунок 6.4 - Порівняння площі під характеристичною кривою оператора на вихідній вибірці та після перехресної валідації для побудованих прогностичних моделей.

6.8 Формування фінальної парсимонійної моделі прогнозування раннього ураження міокарда

З метою підвищення стабільності прогнозування та зменшення ризику перенавчання було сформовано фінальну парсимонійну модель, до якої включено лише найбільш інформативні змінні. За результатами порівняльного аналізу такою моделлю виявилась модель, що містила:

- вік дитини;
- ранню діастолічну швидкість медіального сегмента мітрального кільця.

На вихідній вибірці площа під характеристичною кривою оператора для цієї моделі становила 0,633, а після перехресної валідації — 0,615. На відміну від двох попередніх моделей, різниця між показниками на вихідній вибірці та після перехресної валідації була невеликою, що свідчить про її кращу внутрішню стабільність.

Таким чином, хоча дискримінаційна здатність фінальної парсимонійної моделі не була високою, саме вона виявилася найбільш збалансованою та придатною для внутрішнього прогнозування серед усіх протестованих моделей. Це дозволяє розглядати її як найбільш доцільну з методичної точки зору в межах наявної вибірки.

Аналіз внеску окремих предикторів у фінальну модель показав, що зі зниженням ранньої діастолічної швидкості медіального сегмента мітрального кільця зростає ймовірність патологічного GLS. Отже, саме цей показник виявився найважливішим ехокардіографічним компонентом прогнозування раннього міокардіального ураження. Вік дитини також мав певний внесок у прогноз, хоча його роль була менш вираженою (рис. 6.5).



558968885157847

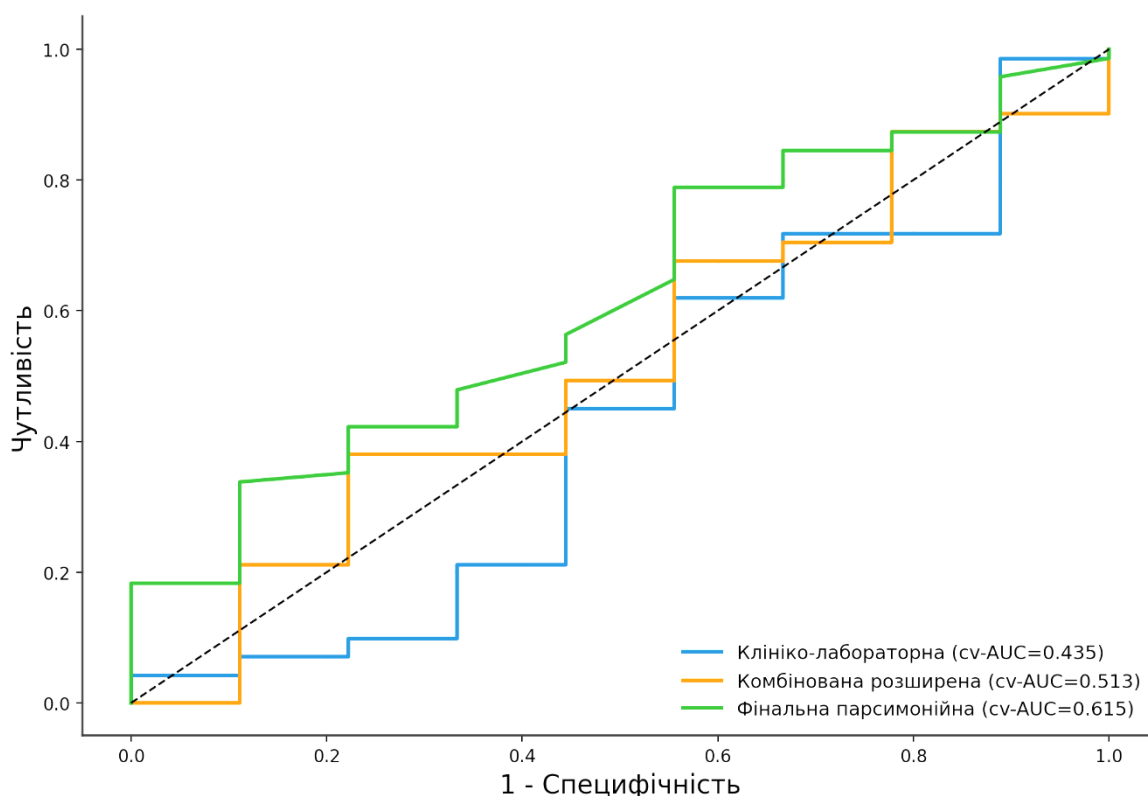


Рисунок 6.5 - Порівняння характеристичних кривих оператора клініко-лабораторної, комбінованої розширеної та фінальної парсимонійної моделей прогнозування патологічного глобального поздовжнього стрейну.

З клінічної точки зору це означає, що ранні порушення діастолічного руху мітрального кільця, особливо в медіальному сегменті, можуть виступати ключовим маркером формування субклінічного постковідного ураження лівого шлуночка. Саме тому оцінка тканинної доплерографії має не лише діагностичне, але й прогностичне значення.

Динамічна оцінка GLS у дітей з постковідним синдромом показала покращення глобальної поздовжньої деформації лівого шлуночка при повторному ехокардіографічному обстеженні. У загальній групі дітей середнє значення GLS становило $-17,79 \pm 2,26$ % при первинному обстеженні та $-18,92 \pm 1,74$ % при повторному обстеженні, що відповідало середньому покращенню показника на $1,12 \pm 0,75$ % ($p < 0,001$).

При аналізі залежно від клінічного варіанта постковідного синдрому встановлено, що у підгрупі 1 — дітей з МЗС — середнє значення GLS змінилося з



558968885157877

$-17,04 \pm 2,27$ % до $-18,38 \pm 1,82$ %, що відповідало покращенню на $1,34 \pm 0,77$ % ($p < 0,001$). У підгрупі 2 — дітей з Long-COVID — GLS покращився з $-18,14 \pm 2,20$ % до $-19,16 \pm 1,66$ %, середня зміна становила $1,02 \pm 0,73$ % ($p < 0,001$) (табл.6.1).

Таблиця 6.1 Динаміка GLS у дітей з МЗС та Long-COVID при повторному ехокардіографічному обстеженні

Група	GLS первинно, %	GLS повторно, %	Зміна GLS, %	p
Усі діти	$-17,79 \pm 2,26$	$-18,92 \pm 1,74$	$-1,12 \pm 0,75$	$p < 0,001$
Підгрупа 1	$-17,04 \pm 2,27$	$-18,38 \pm 1,82$	$-1,34 \pm 0,77$	$p < 0,001$
Підгрупа 2	$-18,14 \pm 2,20$	$-19,16 \pm 1,66$	$-1,02 \pm 0,73$	$p < 0,001$

Отримані дані свідчать про позитивну динаміку глобальної поздовжньої деформації міокарда у дітей з обома клінічними варіантами постковідного синдрому (рис.6.6). Водночас у дітей з МЗС первинні значення GLS були менш негативними, що підтверджує більш виражене субклінічне ураження міокарда в цій підгрупі.

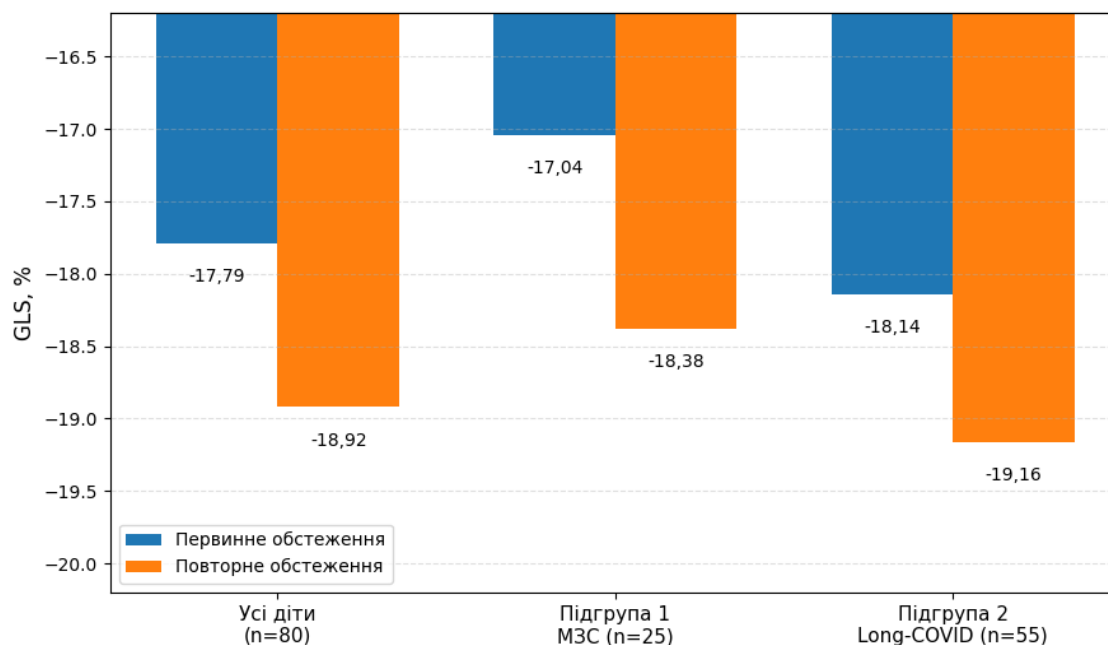


Рисунок 6.6 - Динаміка показника глобального поздовжнього стрейну лівого шлуночка у дітей з постковідним синдромом при повторному ехокардіографічному обстеженні.



Незважаючи на покращення показника при повторному обстеженні, збереження менш негативних значень GLS у частини дітей обґрунтовує необхідність подальшого кардіологічного моніторингу з використанням Speckle-tracking ехокардіографії.

Резюме

У дітей із постковідним синдромом патологічне значення глобального поздовжнього стрейну лівого шлуночка понад $-20,2\%$ виявлено у 71 із 80 дітей, що становило $88,8\%$ обстежених дітей. Це свідчить про високу частоту раннього субклінічного ураження міокарда в досліджуваній когорті та підтверджує доцільність використання глобального поздовжнього стрейну як кінцевої точки для прогностичного аналізу.

Аналіз окремих клінічних і лабораторних показників показав їх низьку самостійну прогностичну цінність щодо патологічного значення глобального поздовжнього стрейну. Площа під ROC-кривою для NT-proBNP становила 0,420, для D-димеру — 0,426, для ступеня тяжкості перебігу постковідного синдрому — 0,551, для IgG до SARS-CoV-2 — 0,534. Отримані дані свідчать, що жоден із цих показників не може розглядатися як надійний ізольований предиктор раннього субклінічного ураження міокарда у дітей з постковідним синдромом.

Кореляційний аналіз підтвердив, що з-поміж досліджених показників найбільше значення для оцінки раннього ураження міокарда мали ехокардіографічні параметри тканинної доплерографії. Встановлено статистично значущі зв'язки між глобальним поздовжнім стрейном і систолічною швидкістю латерального сегмента мітрального кільця, а також ранньою діастолічною швидкістю медіального сегмента мітрального кільця. Це доводить, що локальні порушення міокардіальної механіки тісніше пов'язані з раннім субклінічним ураженням міокарда, ніж загальні лабораторні або клінічні показники.

Клініко-лабораторна модель, що включала ступінь тяжкості, вік, стать, рівні NT-proBNP та D-димеру, продемонструвала обмежену прогностичну здатність: площа під ROC-кривою на вихідній вибірці становила 0,615, а після перехресної



валідації знижувалася до 0,435. Це підтверджує, що ізольоване використання клінічних і лабораторних параметрів не забезпечує достатньої точності для прогнозування раннього ураження міокарда.

Найкращу прогностичну ефективність продемонструвала розширена багатфакторна модель, до якої увійшли ступінь тяжкості перебігу, вік, стать, рівні NT-proBNP і D-димеру, а також показники тканинної доплерографії — систолічна швидкість латерального сегмента мітрального кільця та рання діастолічна швидкість медіального сегмента мітрального кільця. Площа під ROC-кривою для неї становила 0,729, що відповідає помірній дискримінаційній здатності та свідчить про вищу інформативність комбінованого підходу порівняно з окремими предикторами.

Фінальна парсимонійна модель, до якої увійшли лише вік дитини та рання діастолічна швидкість медіального сегмента мітрального кільця, виявилася найбільш стабільною при внутрішній валідації. Площа під ROC-кривою для неї становила 0,633 на вихідній вибірці та 0,615 після перехресної валідації. Площа під ROC-кривою для неї становила 0,729, але її дискримінаційна здатність була нижчою, ніж у розширеної моделі, саме вона мала кращий баланс між простою клінічною змістовністю та внутрішньою стабільністю.

Отже, раннє ураження міокарда у дітей із постковідним синдромом є багатфакторним станом, для прогнозування якого доцільно використовувати інтеграцію клінічних, лабораторних та ехокардіографічних показників. Найбільшу прогностичну цінність серед ехокардіографічних параметрів продемонструвала рання діастолічна швидкість медіального сегмента мітрального кільця, що дозволяє розглядати її як ключовий маркер спрощеного скринінгового прогнозування раннього субклінічного ураження міокарда в дітей із постковідним синдромом.

Матеріали розділу представлені у наукових працях: [145, 146].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене дослідження показало, що постковідний синдром у дітей 5–12 років є мультисистемним патологічним станом, у формуванні якого беруть участь клінічні, імунозапальні, коагуляційні, ендотеліальні та серцево-судинні механізми. За результатами обстеження 80 дітей основної групи встановлено, що у 100 % випадків в анамнезі впродовж попередніх 6–9 місяців був щонайменше один епізод SARS-CoV-2-інфекції, який мав легкий перебіг і не потребував госпіталізації. Через 4–6 тижнів після гострого періоду в дітей формувалася постковідний симптомокомплекс, що потребував госпіталізації: у 55 дітей (68,75 %) клінічна симптоматика тривалий час зберігалася без позитивної динаміки, а у 25 дітей (31,25 %) відзначалося погіршення стану з появою додаткових симптомів. У структурі клінічних варіантів переважав Long-COVID середнього ступеня тяжкості — 55 дітей (68,8 %), тоді як мультисистемний запальний синдром зареєстровано у 25 дітей (31,3 %). Отримані результати свідчать, що в дитячій популяції постковідний синдром має не лише пролонгований, але й клінічно неоднорідний перебіг, що узгоджується з даними літератури щодо можливості формування тривалих функціональних порушень у дітей навіть після безсимптомного або легкого перебігу гострої SARS-CoV-2-інфекції [4–8, 11].

Аналіз клінічної симптоматики засвідчив, що постковідний синдром у дітей характеризується поєднанням загальноінфекційних, астеноневрологічних, респіраторних, гастроінтестинальних, шкірно-слизових і серцево-судинних проявів. Найчастішими симптомами були лихоманка — 96,3 %, порушення сну — 65,0 %, утруднення дихання — 65,0 %, біль у животі — 58,75 %, порушення уваги — 57,5 %, головний біль — 51,25 %, кашель — 48,75 % та нудота — 46,25 %. Середнє максимальне значення температури тіла становило $38,4 \pm 0,9$ °C, а у 47,5 % дітей температура перевищувала 38,5 °C. Важливо, що лихоманка поєднувалася не лише із загальною слабкістю, головним болем, порушенням сну й уваги, але й з утрудненням дихання, болем у животі та нудотою, що підтверджує



мультисистемний характер постковідного стану. Отже, температурна реакція у дітей після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції є не ізольованим симптомом, а одним із клінічних проявів персистуючої системної запальної активації; подібна гетерогенність клінічного спектра з переважанням астеничних, респіраторних, неврологічних, гастроінтестинальних і серцево-судинних симптомів описана й в опублікованих дослідженнях постковідного синдрому у дітей [6–8, 11, 19, 20].

При аналізі клінічних відмінностей залежно від тяжкості встановлено, що обидві підгрупи характеризувалися полісимптомним перебігом, однак у дітей із мультисистемним запальним синдромом окремі прояви реєструвалися частіше. Так, біль у грудній клітці визначався у 32,0 % дітей групи 1 проти 14,5 % у групі 2, зміни серцевих тонів — у 84,0 % проти 65,5 %, шуми в серці — у 76,0 % проти 41,8 %, блювання — у 16,0 % проти 3,6 %, діарея — у 4,0 % проти 0 %. Найбільш переконлива міжпідгруппова різниця встановлена щодо шумів у серці ($p = 0,007$), а кореляційний аналіз підтвердив статистично значущий зв'язок між їх наявністю та важким перебігом захворювання ($r_s = 0,317$; $p = 0,004$). Отримані дані свідчать, що зі зростанням тяжкості постковідного синдрому у дітей посилюється клінічна вираженість серцево-судинного компонента, що має важливе значення для подальшої діагностичної маршрутизації пацієнтів. Це узгоджується з даними літератури, відповідно до яких при MIS-C серцево-судинне залучення реєструється частіше, ніж при інших постковідних станах, і може проявлятися порушеннями скоротливої функції міокарда, змінами клапанного апарату, підвищенням кардіальних біомаркерів, а також поєднанням із гастроінтестинальною симптоматикою [33–39, 76, 81, 83].

Додатковим непрямым підтвердженням більшої тяжкості перебігу постковідного стану в дітей із мультисистемним запальним синдромом стала тривалість стаціонарного лікування. У підгрупі 1 середня кількість ліжко-днів становила $11,64 \pm 6,46$ дня, медіана — 10,0 [7,0; 14,0], тоді як у підгрупі 2 — $7,31 \pm 3,16$ дня, медіана — 7,0 [5,0; 9,0] дня; різниця була статистично значущою ($p = 0,0041$). Це свідчить, що більш тяжкий клінічний фенотип постковідного синдрому асоціюється з більшою тривалістю активного патологічного процесу, вищою



інтенсивністю клінічних проявів і потребою в тривалішому медичному спостереженні. Подібні закономірності описані в опублікованих дослідженнях, у яких діти з MIS-C потребували більш інтенсивного та тривалого стаціонарного лікування, а також подальшого мультидисциплінарного спостереження після виписки, зокрема з боку дитячого кардіолога [35, 37, 38, 96, 97].

Результати загального аналізу крові у дітей основної групи підтвердили збереження низькоінтенсивної системної запальної реакції у постковідному періоді. Середній рівень гемоглобіну становив $128,3 \pm 13,5$ г/л, еритроцитів — $4,54 \pm 0,55 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитів — $8,27 \pm 3,98 \times 10^9$ /л, тромбоцитів — $267,6 \pm 76,8 \times 10^9$ /л, ШОЕ — $16,2 \pm 13,0$ мм/год. Підвищення ШОЕ зареєстровано у 37,5 % дітей, лейкоцитоз — у 22,4 %, тромбоцитоз — у 14,3%, зниження гемоглобіну — у 16,3%. Лейкоцитарна формула характеризувалася нейтрофільною активацією: підвищення частки паличкоядерних нейтрофілів виявлено у 94,7 % дітей, відносну лімфопенію — у 66,7 %, моноцитоз — у 10,8 %. У порівнянні з контрольною групою особливо показовими були вищі значення ШОЕ ($16,2 \pm 13,0$ мм/год проти $7,5 \pm 5,0$ мм/год), що підтверджує персистенцію запального процесу вже після завершення гострої фази інфекції. Таким чином, навіть рутинні загальноклінічні лабораторні показники відображають збереження системної запальної активності в дітей із постковідним синдромом. Це узгоджується з сучасними уявленнями про постковідний синдром як стан, у патогенезі якого важливу роль відіграють персистуюче низькоінтенсивне запалення, імунна дисрегуляція та ендотеліальна активація [20–24, 48–50].

Поглиблений аналіз маркерів запалення показав, що одним із найбільш чутливих показників активності постковідного процесу був С-реактивний білок. У дітей основної групи його середній рівень становив $32,4 \pm 22,8$ мг/л, медіана — 26 мг/л, міжквартильний діапазон — 12–42 мг/л, а підвищення понад 10 мг/л реєструвалося у 58,7% дітей. Помірно підвищені значення СРБ у межах 10–40 мг/л спостерігалось у 45,0% пацієнтів, що відповідає низькоградієнтному або персистуючому запаленню. Кореляційний аналіз встановив статистично значущий прямий зв'язок між рівнем СРБ та ШОЕ ($r = 0,32$; $p = 0,0037$), а також між СРБ та



часткою паличкоядерних нейтрофілів ($r = 0,25$; $p = 0,029$). Водночас зв'язок між СРБ та максимальною температурою мав лише характер тенденції ($r = 0,22$; $p = 0,052$), а між СРБ та IgG до SARS-CoV-2 кореляції не виявлено ($r = 0,08$; $p = 0,495$). Це свідчить, що в дітей із постковідним синдромом СРБ є маркером поточного системного запалення, але не відображає інтенсивність сформованої гуморальної імунної пам'яті. Отримані результати відповідають даним опублікованих досліджень, у яких СРБ розглядається як один із маркерів активності запальної відповіді при постковідних станах, однак підкреслюється, що жоден лабораторний показник не є специфічним для постковідного ураження і має інтерпретуватися лише у поєднанні з клінічними та інструментальними даними [21–24, 101–104, 122].

При міжпідгруповому порівнянні лабораторний профіль у дітей із мультисистемним запальним синдромом виявився більш напруженим, ніж у дітей з Long-COVID. У підгрупі 1 рівень лейкоцитів був вищим і становив $9,45 \pm 4,78 \times 10^9/\text{л}$ проти $7,73 \pm 3,59 \times 10^9/\text{л}$ у підгрупі 2 ($p = 0,049$). Водночас для дітей з MIS-C були характерні вищі значення АЛТ — $20,58 \pm 25,35$ Од/л проти $7,41 \pm 8,46$ Од/л ($p < 0,001$) та сечовини — $7,12 \pm 10,53$ ммоль/л проти $4,61 \pm 1,76$ ммоль/л ($p = 0,042$). Ці лабораторні зміни підтвердили, що у дітей з мультисистемним запальним синдромом більш високі показники запалення, метаболічного навантаження та ширше залучення органів-мішеней у дітей із тяжчим клінічним фенотипом постковідного синдрому. Водночас, СРБ у підгрупах 1 та 2 достовірно не відрізнявся, що дозволяє розглядати його як загальний маркер запального процесу, але не як визначальний інструмент стратифікації клінічної тяжкості. Така закономірність узгоджується з даними літератури, де MIS-C розглядається як постінфекційний гіперзапальний стан із більш вираженою системною реакцією, частішим залученням органів-мішеней та відмінностями лабораторного профілю порівняно з іншими постковідними станами у дітей [33–39, 76, 81, 83].

Окремий блок порушень стосувався системи гемостазу. У дітей основної групи медіана АЧТЧ становила 30,0 с [23,5; 36,0], ПТІ — 86,0 %, фібриногену — 3,69 г/л [2,56; 4,84], тромбінового часу — 18,0 с [15,0; 21,0]. Подовження АЧТЧ



понад 36 с виявлено у 27 % дітей, зниження ПТІ менше 80 % — у 22 %, гіперфібриногенемію понад 4,5 г/л — у 35 %, подовження тромбінового часу понад 25 с — у 18 %. У порівнянні з контрольною групою в дітей із постковідним синдромом відзначалися вищі значення АЧТЧ і фібриногену, нижчий ПТІ та загалом більша варіабельність коагуляційних показників. Це підтверджує, що навіть після завершення гострої фази SARS-CoV-2-інфекції у дітей зберігаються ознаки дисрегуляції коагуляційного каскаду та ендотеліального запалення. Отримані результати відповідають сучасним уявленням про COVID-19 та постковідний синдром як стани, асоційовані з ендотеліальною дисфункцією, тромбо-запаленням і персистуючою активацією системи гемостазу, що може зберігатися навіть за відсутності клінічно маніфестних тромботичних ускладнень [22–24, 26, 98–111].

Міжпідгруповий аналіз показав, що у дітей із мультисистемним запальним синдромом коагуляційні порушення були більш вираженими. Так, рівень фібриногену в підгрупі 1 становив $4,25 \pm 1,20$ г/л проти $3,42 \pm 1,21$ г/л у підгрупі 2 ($p = 0,012$), тромбіновий час — $25,88 \pm 16,53$ с проти $17,28 \pm 4,85$ с ($p < 0,001$), АЧТЧ — $30,91 \pm 10,07$ с проти $27,22 \pm 8,51$ с ($p = 0,040$). Додатково виявлено статистично значущий зв'язок між рівнем фібриногену та концентрацією IgG до SARS-CoV-2 ($r = 0,27$; $p = 0,017$), що вказує на взаємодію між гуморальною імунною відповіддю та коагуляційною активацією. У сукупності ці результати підтверджують провідну роль ендотеліально-гемостатичних механізмів у патогенезі тяжкого варіанта постковідного синдрому в дітей. Отримані дані узгоджуються з сучасними уявленнями про COVID-19-асоційовану коагулопатію та MIS-C як стани, при яких системне запалення, ендотеліальна дисфункція й активація гемостазу формують єдиний тромбо-запальний каскад, що може зберігатися й у постгострому періоді [22–24, 26, 98–111].

Важливим етапом дослідження стала лабораторна оцінка специфічних маркерів кардіального стресу та коагуляційної активації. Встановлено, що рівні IgG до SARS-CoV-2, D-димеру та NT-proBNP відображають різні, але патогенетично взаємопов'язані ланки постковідного стану. Середній рівень IgG у дітей основної



групи становив $7,68 \pm 3,12$ BAU/мл, при цьому високі значення понад 10 BAU/мл виявлено у 23,7 % дітей, а низькі менше 4 BAU/мл — у 18,8 %. У дітей із мультисистемним запальним синдромом середній рівень IgG був нижчим, ніж у дітей з Long-COVID: $7,00 \pm 2,44$ BAU/мл проти $8,32 \pm 2,62$ BAU/мл ($p = 0,020$), а низький рівень IgG менше 4 BAU/мл реєструвався частіше — 20,0 % проти 3,6 % ($p = 0,028$). Таким чином, у дітей із мультисистемним запальним синдромом тяжкий клінічний перебіг не асоціювався з більш інтенсивною гуморальною відповіддю, що може свідчити про складніший характер імунної дисрегуляції з можливим залученням клітинної ланки імунітету або відносною недостатністю гуморальної відповіді. Водночас більшість клінічних симптомів прямого зв'язку з рівнем IgG не мали, за винятком слабкого позитивного зв'язку з максимальною температурою тіла ($r = 0,227$; $p = 0,043$). Отже, рівень IgG у дітей після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції відображає сформовану імунну пам'ять, але не є надійним маркером клінічної вираженості постковідного стану. Це відповідає літературним даним про те, що постковідний синдром і MIS-C мають складний імунопатогенез, у якому гуморальна відповідь є лише однією з ланок, тоді як клінічна тяжкість визначається сукупністю імунозапальних, ендотеліальних, коагуляційних і серцево-судинних механізмів [6, 20, 21, 23, 33–40].

Рівень D-димеру в дітей із постковідним синдромом характеризувався значною варіабельністю та вираженою правобічною асиметрією. У контрольній групі середнє значення становило 1,99 нг/мл, тоді як в основній — близько 62,1 нг/мл; відмінності були вкрай статистично значущими як за t-критерієм Вельча ($p = 5,65 \times 10^{-18}$), так і за тестом Mann–Whitney ($p = 6,51 \times 10^{-8}$). При міжпідгруповому порівнянні в дітей 1 підгрупи із MIS-C середній рівень D-димеру становив $78,64 \pm 45,47$ нг/мл, медіана — 100,05 нг/мл, тоді як у дітей 2 підгрупи із Long-COVID — $54,32 \pm 41,73$ нг/мл, медіана — 65,01 нг/мл ($p = 0,00095$). Кореляційний аналіз підтвердив статистично значущий прямий зв'язок між ступенем тяжкості постковідного синдрому та рівнем D-димеру ($r_s = 0,393$; $p = 0,00064$). Отримані дані дозволяють розглядати D-димер як один із найбільш інформативних маркерів коагуляційної активації та важкого клінічного перебігу постковідного синдрому в



дітей. Це узгоджується з результатами опублікованих досліджень, у яких підвищення D-димеру в дітей після COVID-19 і при MIS-C розглядається як прояв ендотеліальної дисфункції, тромбо-запалення та персистуючої активації системи гемостазу навіть за відсутності клінічно маніфестних тромботичних ускладнень [22–24, 26, 88–90, 98–111].

Подібна, хоча менш різка закономірність, встановлена і для NT-proBNP як маркера субклінічного кардіального стресу. У дітей основної групи цей показник був підвищеним порівняно з контролем та характеризувався широким діапазоном значень. У підгрупі 1 середній рівень NT-proBNP становив $4,20 \pm 2,34$ нг/мл, тоді як у підгрупі 2 — $2,98 \pm 2,36$ нг/мл ($p = 0,044$). Кореляційний аналіз виявив слабкий, але статистично значущий прямий зв'язок між ступенем тяжкості постковідного синдрому та рівнем NT-proBNP ($r_s = 0,236$; $p = 0,043$). Це свідчить, що зі зростанням тяжкості клінічного перебігу у дітей збільшується вираженість кардіального навантаження, хоча за силою асоціації NT-proBNP поступається D-димеру. Таким чином, D-димер і NT-proBNP є взаємодоповнювальними маркерами ендотеліально-коагуляційного та кардіального компонентів постковідного ураження. Отримані результати відповідають даним літератури, де NT-proBNP розглядається як важливий маркер функціонального перевантаження міокарда, міокардіального стресу та кардіального залучення при MIS-C, особливо у поєднанні з іншими запальними й коагуляційними показниками [13, 27–31, 33–39, 79, 83, 112–120].

Кореляційний аналіз взаємозв'язків між імунологічними, коагуляційними та кардіальними маркерами показав, що характер цих асоціацій залежав від клінічного фенотипу постковідного синдрому. У дітей із Long-COVID встановлено помірний прямий зв'язок між IgG та D-димером ($r_s = 0,643$; $p = 6,41 \times 10^{-7}$), а також між IgG та NT-proBNP ($r_s = 0,468$; $p = 0,00061$), тоді як у дітей із мультисистемним запальним синдромом ці зв'язки не досягали статистичної значущості. Натомість найбільш виражений взаємозв'язок виявлено між NT-proBNP та D-димером: у групі 1 $r_s = 0,704$; $p = 0,00026$, у групі 2 $r_s = 0,735$; $p = 1,38 \times 10^{-8}$. Це дає підстави розглядати коагуляційну активацію та субклінічний кардіальний стрес як взаємопов'язані складові єдиного ендотеліально-запального каскаду, тоді як роль



гуморальної імунної відповіді в цьому процесі є більш опосередкованою. Такий висновок узгоджується з сучасними уявленнями про постковідні стани як результат взаємодії імунозапальної активації, ендотеліальної дисфункції, гемостатичних порушень і кардіального навантаження, а також з даними про доцільність комплексної, а не ізольованої інтерпретації D-димеру, NT-proBNP та імунологічних показників [20–24, 26, 98–122].

Електрокардіографічний аналіз доповнив клініко-лабораторну характеристику постковідного синдрому, підтвердивши функціональний характер частини серцево-судинних змін. У дітей основної групи електрокардіографічні порушення зареєстровано у 42 випадках, що становило 52,5 %. Синусова аритмія виявлялася у 23 дітей (28,8 %), неповна блокада правої ніжки пучка Гіса — у 19 дітей (23,8 %), зміни серцевих тонів — у 72,2 %, шуми в серці — у 52,5 %. У контрольній групі відповідні зміни реєструвалися значно рідше: синусова аритмія — у 6,7 %, НБПНПГ — у 3,3 %. У дітей із мультисистемним запальним синдромом частота синусової аритмії, НБПНПГ, змін серцевих тонів і шумів у серці була вищою, ніж у дітей із Long-COVID, хоча статистично значущий зв'язок із тяжкістю підтверджено лише для шумів у серці. Через 6 місяців після виписки у 11 дітей (13,75 %) зберігалася синусова аритмія, а у 7 дітей (8,75 %) — ознаки НБПНПГ, переважно в тих, хто мав тяжкий перебіг захворювання в гострому періоді. Отже, постковідне серцево-судинне залучення в дітей нерідко має функціональний, транзиторний, але клінічно значущий характер, що обґрунтовує доцільність динамічного кардіологічного нагляду. Це відповідає літературним даним, згідно з якими електрокардіографічні зміни у дітей після COVID-19 та при MIS-C часто є неспецифічними, можуть включати синусову тахікардію, аритмію, порушення реполяризації або провідності, а їх наявність потребує подальшого клінічного й інструментального контролю [13, 19, 20, 68, 79, 84, 125–128].

Важливим етапом роботи стала поглиблена ехокардіографічна оцінка дітей із постковідним синдромом, оскільки саме інструментальні методи дозволяють виявити ранні, у тому числі субклінічні, ознаки міокардіального залучення, які не завжди супроводжуються грубими клінічними проявами або вираженими змінами



стандартних лабораторних маркерів. У дітей контрольної групи основні ехокардіографічні параметри відповідали віковим нормативним значенням: кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка становив $38,03 \pm 5,16$ мм, кінцево-сistolічний — $22,53 \pm 3,51$ мм, фракція викиду — $71,73 \pm 2,78$ %, індекс маси міокарда лівого шлуночка — $61,01 \pm 18,49$ г/м². Показники діастолічної функції також були фізіологічними: співвідношення Е/А — $1,62 \pm 0,22$, час уповільнення раннього діастолічного наповнення — $170,53 \pm 10,57$ мс, ізоволюмічний час релаксації — $74,73 \pm 9,54$ мс. У 96,7 % дітей контрольної групи визначався нормальний тип діастолічного профілю, а середнє значення глобального поздовжнього стрейну лівого шлуночка становило $-21,33 \pm 0,91$ %. Отже, ехокардіографічні показники в контрольній групі можуть розглядатися як референтні для подальшого аналізу постковідних змін міокарда в дітей. Такий підхід відповідає сучасним уявленням про необхідність порівняння показників дітей із постковідним синдромом із віковими нормативними або контрольними значеннями, оскільки саме це дозволяє відмежувати фізіологічні варіанти від ранніх функціональних змін міокарда [13, 74–79, 123–132].

Порівняння з основною групою показало, що у дітей із постковідним синдромом формуються ранні порушення діастолічної функції лівого шлуночка. Співвідношення Е/А в основній групі становило $1,56 \pm 0,23$, а час уповільнення раннього діастолічного наповнення — $151,48 \pm 27,93$ мс, що було достовірно нижчим, ніж у дітей контрольної групи. Ізоволюмічний час релаксації дорівнював $75,94 \pm 9,22$ мс і не демонстрував достатньої дискримінаційної здатності. Водночас якісний аналіз діастолічного профілю показав, що нормальний тип діастолічного наповнення реєструвався лише у 62 дітей основної групи (77,5%), тоді як у 18 дітей (22,5%) виявлено діастолічні порушення, зокрема І тип — у 3 дітей (3,7%) та ІІ тип — у 15 дітей (18,75%). У контрольній групі патологічний тип діастолічного профілю виявлявся лише в однієї дитини. Це свідчить, що діастолічна дисфункція є однією з ранніх функціональних ознак постковідного міокардіального залучення в дітей, навіть за відсутності вираженого зниження глобальної насосної функції серця. Отримані результати узгоджуються з даними опублікованих досліджень, у

яких у дітей після COVID-19 та особливо після MIS-C описано транзиторні або субклінічні порушення функції міокарда, зміни діастолічних параметрів і необхідність застосування розширеної ехокардіографічної оцінки для їх своєчасного виявлення [13, 34–38, 74–79, 129–132].

Найбільш інформативним ехокардіографічним показником раннього субклінічного ураження міокарда виявився глобальний поздовжній стрейн лівого шлуночка, визначений методом speckle-tracking ехокардіографії. У дітей основної групи його середнє значення становило $-17,79 \pm 2,26$ %, медіана — $-17,70$ %, міжквартильний інтервал — від $-19,33$ до $-16,20$ %, а межі коливань — від $-23,8$ до $-13,1$ %. У порівнянні з контрольною групою ці значення були достовірно менш негативними, що відображає зниження абсолютної величини поздовжньої деформації міокарда і, відповідно, погіршення поздовжньої скоротливості лівого шлуночка. Особливо важливим є те, що ці зміни виявлялися навіть у тих випадках, коли традиційні показники глобальної систолічної функції ще не виходили за межі нормативних значень. Таким чином, глобальний поздовжній стрейн виявився чутливим інструментом виявлення раннього субклінічного ураження міокарда у дітей після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції. Це узгоджується з даними опублікованих досліджень, у яких показано, що speckle-tracking ехокардіографія дозволяє виявляти приховану міокардіальну дисфункцію у дітей після COVID-19 та при MIS-C навіть за збереженої фракції викиду, а показник GLS є одним із найбільш інформативних параметрів оцінки поздовжньої механіки лівого шлуночка [78, 133–137].

Аналіз залежності ехокардіографічних змін від ступеня тяжкості постковідного синдрому показав, що у дітей із мультисистемним запальним синдромом порушення поздовжньої механіки міокарда були більш вираженими, ніж у дітей із Long-COVID. У підгрупі 2 середнє значення GLS становило $-18,14 \pm 2,20$ %, медіана — $-18,40$ %, тоді як у підгрупі 1 — $-17,04 \pm 2,27$ %, медіана — $-16,40$ %; різниця була статистично значущою ($p = 0,0174$). Ранговий кореляційний аналіз за Спірменом підтвердив слабкий, але статистично значущий прямий зв'язок між ступенем тяжкості перебігу та значенням GLS ($r_s = 0,268$; $p = 0,016$). Оскільки



менш негативні значення GLS відповідають гіршій позовжній скоротливості міокарда, отримані результати свідчать, що зі зростанням тяжкості постковідного синдрому посилюється субклінічне порушення позовжньої механіки лівого шлуночка. Це дозволяє розглядати тяжкий клінічний фенотип як фактор підвищеного ризику раннього ураження міокарда. Подібні результати наведені в роботах, присвячених кардіальному ураженню при MIS-C, де описано більш часте та виражене залучення міокарда, зниження показників глобальної деформації, а також можливість поступового відновлення GLS при динамічному спостереженні, що обґрунтовує необхідність контролю таких дітей у постгострому періоді [33–38, 76, 81, 83, 137].

Принципово важливо, що при окремому аналізі взаємозв'язку між глобальним позовжнім стрейном і лабораторними маркерами достовірних кореляцій із NT-proBNP та D-димером не встановлено ні в дітей із мультисистемним запальним синдромом, ні в дітей із Long-COVID. Для NT-proBNP у групі 1 коефіцієнт Спірмена становив $r_s = 0,118$ при $p = 0,584$, а в групі 2 — $r_s = 0,110$ при $p = 0,449$. Для D-димеру в групі 1 виявлено дуже слабкий зворотний зв'язок ($r_s = -0,063$; $p = 0,775$), а в групі 2 — слабкий прямий зв'язок ($r_s = 0,137$; $p = 0,347$). Отже, хоча лабораторні маркери коагуляційної активації та кардіального стресу мають важливе патогенетичне значення, вони не відображають лінійно ступінь порушення позовжньої деформації міокарда на рівні кожного окремого пацієнта. Це підкреслює, що інструментальна оцінка серця, насамперед із використанням speckle-tracking технології, залишається незамінною для об'єктивного виявлення субклінічного ураження міокарда. Отримані результати узгоджуються з даними літератури про обмежену специфічність окремих лабораторних маркерів при постковідних серцево-судинних порушеннях у дітей та необхідність їх інтерпретації лише у поєднанні з клінічними й інструментальними методами обстеження [20, 21, 25, 122, 133–138].

Додаткову діагностичну цінність продемонструвала тканинна доплерографія. У дітей основної групи систолічна швидкість латерального сегмента мітрального кільця (S' lat) становила $0,116 \pm 0,022$ м/с, систолічна



швидкість медіального сегмента ($S' \text{ med}$) — $0,106 \pm 0,022$ м/с, рання діастолічна швидкість латерального сегмента ($e' \text{ lat}$) — $0,119 \pm 0,027$ м/с, а рання діастолічна швидкість медіального сегмента ($e' \text{ med}$) — $0,111 \pm 0,017$ м/с. Найбільш тісний зв'язок із глобальним поздовжнім стрейном мав показник $e' \text{ med}$: між ним і GLS встановлено слабкий, але статистично значущий зворотний зв'язок ($r_s = -0,289$; $p = 0,0098$). Також статистично значущі зворотні зв'язки виявлено для $S' \text{ lat}$ ($r_s = -0,262$; $p = 0,0199$) та $e' \text{ lat}$ ($r_s = -0,236$; $p = 0,0366$). Для $S' \text{ med}$ статистично значущого зв'язку не встановлено ($r_s = -0,199$; $p = 0,078$), хоча відзначалася тенденція до зворотної асоціації. Отримані результати свідчать, що локальні тканинно-доплерографічні показники відображають ранні зміни міокардіальної механіки й можуть використовуватися як важливе доповнення до speckle-tracking ехокардіографії. Особливої уваги заслуговує $e' \text{ med}$ як найбільш інформативний із досліджених параметрів. Це відповідає сучасним підходам до поглибленої ехокардіографічної оцінки дітей із постковідним синдромом, за яких стандартна ехокардіографія доповнюється методами кількісної оцінки міокардіальної функції, зокрема tissue Doppler imaging та speckle-tracking ехокардіографією, для виявлення ранніх субклінічних змін міокарда [78, 133–138].

Окремим клінічним підтвердженням клінічної значущості виявлених інструментальних змін став описаний випадок пацієнтки з тяжким перебігом постковідного синдрому, міокардитом і подальшим формуванням кардіоміопатії. У цієї дитини рівень D-димеру становив 160 нг/мл, NT-proBNP — 9,18 нг/мл, фракція викиду лівого шлуночка знижувалася до 47 %, а показник глобального поздовжнього стрейну при повторних обстеженнях демонстрував позитивну динаміку: від $-14,98$ % до $-16,3$ %, $-16,9$ % і згодом до $-17,3$ % через 6 місяців спостереження. Цей клінічний приклад свідчить, що хоча в більшості дітей постковідні кардіальні зміни мають субклінічний і потенційно зворотний характер, у частини пацієнтів можливий розвиток клінічно значущого ремоделювання міокарда. Водночас позитивна динаміка ехокардіографічних показників на тлі лікування підтверджує, що своєчасна діагностика та спостереження можуть сприяти ранньому виявленню й корекції таких станів. Подібні спостереження



наведені в літературі, де у дітей із MIS-C описано гостру дисфункцію міокарда, транзиторне зниження фракції викиду, підвищення кардіальних біомаркерів і поступове відновлення ехокардіографічних показників у динаміці, хоча в частини пацієнтів субклінічні зміни міокарда можуть зберігатися протягом кількох місяців [33–38, 76, 81, 83, 96, 97, 137].

Наступним важливим етапом дослідження стало прогнозування раннього субклінічного ураження міокарда. Як кінцеву точку обрано патологічне значення глобального поздовжнього стрейну понад $-20,2\%$, яке розцінювали як ознаку раннього порушення поздовжньої механіки лівого шлуночка. За цим критерієм патологічний GLS виявлено у 71 із 80 дітей, що становило $88,8\%$ основної групи. Це ще раз підкреслює високу частоту субклінічного міокардіального залучення в дітей із постковідним синдромом та клінічну доцільність розробки прогностичних моделей, здатних виділяти групу підвищеного ризику. Такий підхід узгоджується з сучасною тенденцією до ризик-орієнтованого ведення дітей після COVID-19 та MIS-C, оскільки стандартні клінічні й лабораторні показники не завжди дозволяють своєчасно ідентифікувати ранні порушення міокардіальної механіки, тоді як speckle-tracking ехокардіографія підвищує чутливість діагностики субклінічного ураження серця [78, 133–138].

Аналіз прогностичної цінності окремих клінічних і лабораторних показників показав, що жоден із них не має достатньої самостійної дискримінаційної здатності щодо патологічного глобального поздовжнього стрейну. Площа під ROC-кривою для NT-proBNP становила 0,420, для D-димеру — 0,426, для ступеня тяжкості перебігу — 0,551, для IgG до SARS-CoV-2 — 0,534. Таким чином, ні рівень NT-proBNP, ні D-димер, ні тяжкість клінічного перебігу, ні IgG не можуть бути використані як самостійні точні предиктори раннього ураження міокарда в дітей із постковідним синдромом. Це узгоджується з попередніми результатами кореляційного аналізу і свідчить, що субклінічне міокардіальне ураження є багатофакторним феноменом, який не може бути повністю описаний одним маркером. Подібний підхід відображений і в сучасній літературі, де підкреслюється, що окремі лабораторні маркери, зокрема D-димер, NT-proBNP,

тропонін, феритин або СРБ, мають важливе патогенетичне та діагностичне значення, однак не є достатньо специфічними для ізольованого прогнозування постковідного серцево-судинного ураження і потребують інтерпретації в комплексі з клінічними та інструментальними даними [20–24, 33–39, 98–122].

Перший етап комбінованого прогнозування — клініко-лабораторна модель, до якої включали ступінь тяжкості, вік, стать, NT-proBNP і D-димер, — продемонстрував лише обмежені можливості. На вихідній вибірці площа під ROC-кривою становила 0,615, однак після перехресної валідації знижувалася до 0,435, тобто фактично нижче рівня випадкової класифікації. Це свідчить про нестабільність моделі та її низьку здатність до узагальнення. Отже, лише клінічних та лабораторних параметрів недостатньо для надійного прогнозування раннього субклінічного ураження міокарда, що ще раз підкреслює необхідність інтеграції інструментальних показників у прогностичний алгоритм. Такий результат узгоджується з положеннями сучасних досліджень, відповідно до яких ранні та субклінічні порушення міокардіальної функції у дітей після COVID-19 або MIS-C не завжди можуть бути пояснені лише клінічною тяжкістю чи лабораторними маркерами, тому найбільш перспективним є багатокомпонентний підхід із включенням розширеної ехокардіографічної оцінки, зокрема speckle-tracking ехокардіографії [78, 133–138].

Суттєве покращення якості прогнозування досягнуто після включення ехокардіографічних параметрів. Розширена багатофакторна модель, яка включала ступінь тяжкості постковідного синдрому, вік, стать, рівні NT-proBNP і D-димеру, а також S' lat і e' med, продемонструвала площу під ROC-кривою 0,729. Це відповідає помірній дискримінаційній здатності та свідчить, що комбіноване використання клінічних, лабораторних та ехокардіографічних параметрів є значно ефективнішим, ніж оцінка будь-якого окремого показника. Таким чином, раннє ураження міокарда в дітей із постковідним синдромом доцільно розглядати як багатофакторний стан, ризик якого формується внаслідок взаємодії тяжкості перебігу, коагуляційної активації, кардіального стресу та локальних порушень міокардіальної механіки. Такий результат узгоджується з сучасною концепцією



комплексного моніторингу дітей після COVID-19 та MIS-C, відповідно до якої найбільшу діагностичну й прогностичну цінність має не ізольована оцінка окремого біомаркера, а інтеграція клінічних даних, лабораторних маркерів та розширених ехокардіографічних показників [13, 22, 23, 37, 78, 133–138].

Разом із тим найбільшу практичну цінність має не максимально складна, а найбільш стабільна та відтворювана модель. Саме тому особливу увагу привертає парсимонійний підхід, у якому найбільше прогностичне значення зберігали вік дитини та рання діастолічна швидкість медіального сегмента мітрального кільця. Такий результат є патогенетично логічним: показник e'_{med} безпосередньо відображає ранні порушення міокардіальної релаксації та локальної механіки лівого шлуночка, тобто стоїть ближче до самого функціонального феномена субклінічного ураження міокарда, ніж загальні лабораторні маркери запалення або коагуляції. Отже, найбільшу прогностичну цінність щодо раннього субклінічного ураження міокарда мають не стільки загальні клінічні чи лабораторні параметри, скільки інструментальні показники, що безпосередньо характеризують функціональний стан міокарда. Це положення доповнює дані літератури щодо ролі тканинної доплерографії та speckle-tracking ехокардіографії як методів, здатних виявляти ранні порушення міокардіальної функції при ще збережених традиційних ехокардіографічних показниках, і підкреслює доцільність використання простих, відтворюваних інструментальних параметрів у практичному алгоритмі спостереження дітей із постковідним синдромом [78, 133–138].

Узагальнюючи результати проведеного дослідження, можна стверджувати, що постковідний синдром у дітей 5–12 років є системним патологічним станом, у структурі якого серцево-судинне залучення посідає одне з провідних місць. Його основу становить поєднання персистуючого низькоінтенсивного запалення, ендотеліальної дисфункції, активації системи гемостазу, субклінічного кардіального стресу та ранніх порушень міокардіальної механіки. Клінічно це проявляється поєднанням астеноневрологічних, респіраторних, гастроінтестинальних і серцево-судинних симптомів, при цьому тяжкий клінічний фенотип у вигляді мультисистемного запального синдрому асоціюється з більш



вираженим серцево-судинним залученням, вищими рівнями лейкоцитів, АЛТ, сечовини, фібриногену, тромбінового часу, АЧТЧ, D-димеру та NT-proBNP, а також нижчими рівнями IgG до SARS-CoV-2 і менш негативними значеннями глобального поздовжнього стрейну. Отримані закономірності свідчать, що клінічні, лабораторні та інструментальні зміни в дітей із постковідним синдромом формують єдиний патофізіологічний каскад, центральними ланками якого є імунзапальна активація, ендотеліально-гемостатичні порушення та раннє міокардіальне залучення. Це узгоджується з даними сучасної літератури, відповідно до яких постковідний синдром у дітей розглядається як мультисистемний стан, а кардіальне залучення, особливо при MIS-C, формується внаслідок взаємодії запальних, ендотеліальних, коагуляційних та міокардіальних механізмів [20–24, 33–39, 60–65, 98–122].

Наукове значення отриманих результатів полягає в уточненні патогенетичних взаємозв'язків між клінічними проявами постковідного синдрому, імунологічними та коагуляційними маркерами, електрокардіографічними змінами та сучасними ехокардіографічними параметрами оцінки міокарда. Практичне значення полягає в обґрунтуванні необхідності комплексного моніторингу дітей із постковідним синдромом із обов'язковим включенням оцінки D-димеру, NT-proBNP, стандартної ехокардіографії, тканинної доплерографії та speckle-tracking оцінки глобального поздовжнього стрейну лівого шлуночка. Саме такий підхід дозволяє своєчасно виділити дітей групи підвищеного ризику щодо раннього ураження міокарда, індивідуалізувати подальше спостереження та оптимізувати діагностично-лікувальну тактику в цій категорії пацієнтів.



ВИСНОВКИ

Постковідний синдром у дітей залишається актуальною проблемою сучасної педіатрії у зв'язку з його мультисистемним характером, клінічною неоднорідністю та можливістю формування прихованих серцево-судинних порушень після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції. Особливе значення має раннє виявлення субклінічного ураження міокарда, оскільки стандартні клінічні, лабораторні та ехокардіографічні показники не завжди дозволяють своєчасно ідентифікувати початкові зміни міокардіальної функції. На сьогодні механізми взаємозв'язку між клінічним варіантом постковідного синдрому, імунозапальною активацією, коагуляційно-ендотеліальними порушеннями, кардіальним стресом і змінами позовжньої механіки лівого шлуночка у дітей залишаються недостатньо вивченими, що визначає необхідність удосконалення підходів до ранньої діагностики, прогнозування та динамічного моніторингу. У дисертаційній роботі на підставі проведеного комплексного клініко-лабораторного та інструментального дослідження наведено вирішення актуального завдання сучасної педіатрії щодо оптимізації діагностики та моніторингу серцево-судинних порушень у дітей 5–12 років із постковідним синдромом.

1. Постковідний синдром у дітей 5-12 років характеризується полісистемністю клінічних проявів із залученням загальноінфекційної, респіраторної, гастроінтестинальної, нервової та серцево-судинної систем. Найчастішими клінічними симптомами є лихоманка (96,3%), утруднення дихання (65,0%), порушення сну (65,0%), біль у животі (58,75%), зниження концентрації уваги (57,5%), головний біль (51,25%), кашель (48,75%) та нудота (46,25%). В структурі постковідного синдрому переважає середній ступінь тяжкості, який встановлено у 68,75 % дітей, тоді як підгрупу з мультисистемним запальним синдромом склало 31,25 % пацієнтів. При цьому, у дітей з мультисистемним запальним синдромом частіше вислуховується систолічний шум у серці (76,0% проти 41,8 %; $p = 0,007$), а також має місце тенденція до більшої частоти болю в грудній клітці, блювання, приглушення серцевих тонів та електрокардіографічних змін.



2. Рівень IgG до SARS-CoV-2 в основній групі перевищує референтні значення, тоді як в контролі є нижчим за них ($7,68 \pm 3,12$ BAU/мл, проти $0,426 \pm 0,227$ BAU/мл; $p < 0,001$), що підтверджує факт перенесеної інфекції та формування постінфекційної гуморальної імунної відповіді. У дітей з мультисистемним запальним синдромом рівні IgG є статистично значущо нижчими, ніж у дітей з Long-covid-19 ($7,00 \pm 2,44$ BAU/мл, проти $8,32 \pm 2,62$ BAU/мл; $p = 0,020$), а низький рівень IgG <4 BAU/мл виявлявся достовірно частіше (20,0% проти 3,6 %; $p = 0,028$). Єдиним клінічним параметром, для якого встановлено слабкий позитивний кореляційний зв'язок із рівнем IgG, є лихоманка ($r = 0,227$; $p = 0,043$).

3. Загальноклінічні та біохімічні лабораторні показники у дітей з постковідним синдромом відображають збереження системної запальної реакції у відновному періоді перенесеної SARS-CoV-2-інфекції та різняться у підгрупах. При наявності мультисистемного запального синдрому відмічено статистично значущо вищі рівні лейкоцитів ($9,45 \pm 4,78 \times 10^9$ /л, проти $7,73 \pm 3,59 \times 10^9$ /л; $p = 0,049$), аланінамінотрансферази ($20,58 \pm 25,35$ Од/л проти $7,41 \pm 8,46$ Од/л; $p < 0,001$) та сечовини ($7,12 \pm 10,53$ ммоль/л проти $4,61 \pm 1,76$ ммоль/л; $p = 0,042$), що свідчить про більшу тяжкість запальної відповіді.

4. У дітей з мультисистемним запальним синдромом є вищим рівень D-димеру ($78,64 \pm 45,47$ нг/мл; $p = 0,00095$), що доводить більш значуще залучення коагуляційної системи, та вміст NT-proBNP ніж у пацієнтів з Long-Covid-19: $5,22$ нг/мл ($3,76-5,31$ нг/мл, проти $4,19$ нг/мл ($0,27-5,22$ нг/мл): $p = 0,044$). Кореляційний аналіз підтверджує зв'язок між ступенем тяжкості перебігу постковідного синдрому та рівнем D-димеру ($r_s = 0,393$; $p = 0,00064$), а також між ступенем тяжкості та рівнем NT-proBNP ($r_s = 0,236$; $p = 0,043$).

5. У дітей віком 5–12 років з постковідним синдромом ехокардіографічне обстеження демонструє ранні функціональні порушення міокарда, що проявляються змінами діастолічної функції лівого шлуночка та достовірним зниженням глобального поздовжнього стрейну порівняно з контрольною групою, навіть за умов збереженої фракції викиду. При цьому у дітей з мультисистемним запальним синдромом порушення поздовжньої механіки міокарда більш виражені, ніж у дітей



з Long-COVID: глобальний поздовжній стрейн достовірно менш негативний ($-17,04 \pm 2,27$ % проти $-18,14 \pm 2,20$ %; $p = 0,0174$) та наявний прямий статистично значущий кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості перебігу та глобальним поздовжнім стрейном ($r_s = 0,268$; $p = 0,016$). Це дозволяє розглядати глобальний поздовжній стрейн як найбільш чутливий ехокардіографічний маркер раннього субклінічного ураження міокарда при постковідному синдромі.

6. Для прогнозування раннього субклінічного ураження міокарда у дітей 5-12 років з постковідним синдромом найбільшу прогностичну ефективність продемонструвала розширена багатофакторна модель, що включає клінічні, лабораторні та ехокардіографічні показники (ступінь тяжкості перебігу, вік, стать, рівні NT-proBNP і D-димеру), а також показники тканинної доплерографії S' lat та e' med. Це дозволяє розглядати ранню діастолічну швидкість медіального сегмента мітрального кільця як ключовий ехокардіографічний предиктор раннього субклінічного ураження міокарда у дітей з постковідним синдромом.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Діти, які мали важкий постковідний синдром, потребують спостереження протягом року з оглядом пацієнта 1 раз на 3-6 місяців (з урахуванням тяжкості перебігу) у зв'язку з ризиком розвитку тривалих змін як загального стану так і ураження серцево-судинної системи.

2. Під час спостереження дітей з мультисистемним запальним синдромом та Long-COVID для своєчасного виявлення ускладнень серцево-судинної системи і контролю до переліку обстежень рекомендується ввести визначення концентрації NT-proBNP та D-димеру від 2 разів за час спостереження дітей до нормалізації цих показників.

3. Для діагностики вторинного ураження міокарду (міокардиту) у дітей з постковідним синдромом рекомендується включати проведення Speckle-tracking – ехокардіографії з обов'язковим визначенням глобального повздовжнього стрейну та визначення показників в режимі тканинної доплерографії. У дітей з тяжким перебігом мультисистемного запального синдрому слід вивчати показники NT-proBNP, D-димеру та посегментарну скоротливість міокарду лівого шлуночка для прогнозування тяжкості ураження.

4. Для ранньої стратифікації ризику субклінічного ураження міокарда у дітей з постковідним синдромом доцільно використовувати прогностичну модель, що включає вік дитини та показник ранньої діастолічної швидкості медіального сегмента мітрального кільця в режимі тканинної доплерографії. Імовірність патологічного значення глобального повздовжнього стрейну лівого шлуночка доцільно розраховувати за логістичною функцією:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Z}}$$

де: $Z = 2,605 - 0,0566 \cdot \text{вік} - 0,0440 \cdot e'_{med}$

де P — імовірність патологічного значення GLS; вік кодується в роках; e'_{med} — рання діастолічна швидкість медіального сегмента мітрального кільця, м/с.



5589688885157877

Застосування даної моделі дозволяє виділяти дітей групи підвищеного ризику щодо патологічного значення глобального поздовжнього стрейну лівого шлуночка та обґрунтовувати необхідність розширеного ехокардіографічного обстеження і динамічного кардіологічного моніторингу.



558968885157877

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* Jun 2020 109(6):1088-1095. doi:10.1111/apa.15270
2. Jiehao C, Jing X, Daojiong L, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis.* Sep 2020. 1(6):1547-1551. doi:10.1093/cid/ciaa198
3. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in children. *N Engl J Med.* 2020Apr 23;382(17):1663-1665. doi:10.1056/NEJMc2005073
4. Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. Long-term symptoms after SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. *JAMA.* 2021;326:869–871. doi:10.1001/jama.2021
5. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection among children and young people: meta-analysis. *J Infect.* 2022;84:158–170 2022 Feb;84(2):158-170. doi:10.1016/j.jinf.2021.11.011
6. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, et al. Preliminary evidence on Long COVID in children. *Acta Paediatr.* 2021 Jul;110(7):2208-2211. doi:10.1111/apa.15870
7. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40:e482–e487. doi:10.1097/INF.0000000000003328
8. Buonsenso D, Espuny Pujol F, Munblit D, et al. Clinical characteristics and mental health problems in children with long COVID. *Preprints.* 2022 May;17(8):577-588. doi:10.2217/fmb-2021-0285
9. NICE. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188). London; 2020–2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
10. NICE. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 – Guidance. London: NICE; 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33555768/>
11. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022 Jun 23;12(1):9950. doi:10.1038/s41598-022-13495-5



12. Maddux AB, Berbert L, Young CC. Health Impairments in Children and Adolescents After Hospitalization for Acute COVID-19 or MIS-C. *Pediatrics*. 2022 Sep 1;150(3):e2022057798. doi:10.1542/peds.2022-057798
13. Funk AL, Kuppermann N. Post-COVID-19 Conditions Among Children 90 Days After SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2022;5;(7):e2223253. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.23253
14. Doshi JA, Sheils NE. SARS-CoV-2 Sequelae and Postdischarge Health Care Visits Over 5 Months Among Children Hospitalized for COVID-19 or MIS-C. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Dec 1;41(12):e513-e516. doi:10.1097/INF.0000000000003692
15. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Камінська Т.М., Банадига Н.В., Колоскова О.К. та ін. Аналіз поширеності COVID-19 серед дитячого населення України в перший рік пандемії. *Child's Health*. 2023;18(1):1–5. doi:10.22141/2224-0551.18.1.2023.1551
16. Колоскова О.К., Крамарьов С.О., Білоус Т.М., Іванова Л.А., Камінська Т.М., Незгода І.І. та ін. Особливості перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей України. *Актуальна інфектологія*. 2021;9(2). <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.2.2021.236219>
17. Крамарьов С.О., Серякова І.Ю., Євтушенко В.В., Камінська Т.М. Порівняльна характеристика третьої хвилі коронавірусної хвороби в дітей з попередніми спалахами захворюваності. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2022;4(124):5–14. doi 10.15574/SP.2022.124.5
18. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):130–140. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4)
19. Nehme M, Braillard O, Alcoba G, et al. COVID-19 symptoms: longitudinal evolution and persistence in outpatient settings. *Ann Intern Med*. 2021;174(5):723–725. doi:10.7326/M20-5926



20. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:n1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>
21. Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A, et al. The ACE2 in COVID-19: foe or friend? *Horm Metab Res*. 2020;52(5):257–263. doi:10.1055/a-1155-0501
22. Zabeida A, Winikoff R, Pelland-Marcotte M.-C., Charlebois J., Sabapathy C. COVID-19-associated coagulopathy in children: A multicenter observational cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70:e30079. doi:10.1002/pbc.30079
23. Boyarchuk O, Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L. Coagulation profile in hospitalized children with COVID-19: pediatric age dependency and its impact on long COVID development. *Front Immunol*. 2024;15:1363410. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1363410>
24. Farshidfar F, Koleini N, Ardehali H. Cardiovascular complications of COVID-19. *JCI Insight*. 2021;6(13):e148980. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.148980>
25. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–615. doi:10.1038/s41591-021-01283-z
26. Mahase E. Long covid could be four different syndromes. *BMJ*. 2020 Oct 14;371:m3981. doi:10.1136/bmj.m3981
27. Stein RA, Young LM. From ACE2 to COVID-19: a multiorgan endothelial disease. *Int J Infect Dis*. 2020;100:425–430. doi:10.1016/j.ijid.2020.08.083
28. Roberts KA, et al. Vascular manifestations of COVID-19: thromboembolism and microvascular dysfunction. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:598400. doi:10.3389/fcvm.2020.598400
29. Bonaventura A, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(5):319–329. doi:10.1038/s41577-021-00536-9
30. Otifi HM, Adiga BK. Endothelial Dysfunction in Covid-19 Infection. *Am J Med Sci*. 2022;363(4):281–287. doi 10.1016/j.amjms.2021.12.010

31. Zhang L, and al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, 01 Jun 2020, 18(6):1324-1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
32. Basta G. Direct or indirect endothelial damage? An unresolved question. *EBioMedicine*. 2021;64:103215. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103215
33. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 2021;143(1):21–32 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065
34. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429–436. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
35. Penner J, Abdel-Mannan O, Grant K, Maillard S, Kucera F, Hassell J, et al. 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(7):473–482. doi:10.1016/S2352-4642(21)00138-3
36. Євтушенко В.В., Серякова І.Ю., Крамарьов С.О., Кириця Н.С., Шадрін В.О., Воронов О.О. Кардіоваскулярні порушення у дітей з COVID-19. *Child's Health*. 2023;18(5):352–361. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.18.5.2023.1613>
37. Sirico D, Basso A, Sabatino J, Reffo E, Cavaliere A, Biffanti R, et al. Evolution of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging abnormalities during follow-up in patients with multisystem inflammatory syndrome in children. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23:1066–1074. doi:10.1093/ehjci/jeab31
38. Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, et al. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(8):896–903. doi:10.1093/ehjci/jeaa212



39. Tran Kiem Hao, Nguyen Huu Son. Comparison of post-COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and Kawasaki disease. *Journal of Clinical Medicine – Hue Central Hospital*. 2023 Oct 1;30(4):272-277. doi:10.4078/jrd.2023.0022
40. Six I, et al. The Endothelium and COVID-19: An Increasingly Clear Link. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6196. doi:10.3390/ijms23116196
41. Smadja DM, et al. COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: insight for mechanistic and clinical aspects. *Angiogenesis*. 2021;24(4):755–788. doi:10.1007/s10456-021-09805-6
42. Ackermann M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–128. doi:10.1056/NEJMoa2015432
43. Ambrosino P, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a unifying mechanism and a potential therapeutic target. *Biomedicines*. 2022; 10:812. doi:10.3390/biomedicines10040812
44. de Rooij L, Becker LM, Carmeliet P. A role for the vascular endothelium in post-acute COVID-19? *Circulation*. 2022; 145:1503–1505. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059682
45. Douaud G, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022. <https://www.nature.com/articles/s41586-022-04569-5>
46. Guedj E, et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(9):2823–2833. doi:10.1007/s00259-021-05215-4
47. Доценко С.Я. Зміни нейрогуморального статусу в хворих на негоспітальну пневмонію в асоціації з коронавірусною інфекцією COVID-19. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2024;4(88):314–322. doi:10.31718/2077-1096.24.4.314
48. Vannorsdall TD, et al. Cognitive Dysfunction, Psychiatric Distress, and Functional Decline After COVID-19. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*. 2022;63(2):133–143. doi: 10.1016/j.jaclp.2021.10.006



49. Ceban F, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022; 101:93–135. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.020
50. Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Камінська Т.М., Банадига Н.В., Колоскова О.К. та ін. Аналіз поширеності COVID-19 серед дитячого населення України в перший рік пандемії. *Child's Health*. 2023;18(1):1–5. doi:10.22141/2224-0551.18.1.2023.1551
51. Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44(4):695–709. doi:10.1038/s41401-022-00998-0
52. Fodor A, et al. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in COVID-19: mechanisms and therapeutic targets. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021:8671713. doi:10.1155/2021/8671713
53. Perico L, et al. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(1):46–64. doi: 10.1038/s41581-020-00357-4
54. Ma Z, Yang KY, Huang Y, Lui KO. Endothelial contribution to COVID-19: an update on mechanisms and therapeutic implications. *J Mol Cell Cardiol*. 2022; 164:69–82. doi: 10.1016/j.yjmcc.2021.11.003
55. Varga Z, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–14. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
56. Perrottelli A, et al. Cognitive Impairment after Post-Acute COVID-19 Infection. *J Pers Med*. 2022;12(12):2070. doi:10.3390/jpm12122070
57. Tavares-Júnior JW, et al. Covid-19 Associated Cognitive Impairment. *Cortex*. 2022; 152:77–97. doi: 10.1016/j.cortex.2022.04.006
58. Jaywant A, et al. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(13):2235–2240. doi:10.1038/s41386-021-00978-8



59. Miskowiak K, et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021; 46:39–48. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.03.019
60. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318(5):H1084–H1090. doi:10.1152/ajpheart.00217.2020
61. Shrestha AB, et al. Long COVID Syndrome and Cardiovascular Manifestations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics.* 2023;13(3):491. doi:10.3390/diagnostics13030491
62. DePace NL, Colombo J. Long-COVID Syndrome and the Cardiovascular System: A Review of Neurocardiologic Effects on Multiple Systems. *Curr Cardiol Rep.* 2022. doi:10.1007/s11886-022-01786-2
63. Składanek JA, et al. Long COVID and its cardiovascular consequences: What is known? *Adv Clin Exp Med.* 2023;33(3):299–308. doi:10.17219/acem/167482
64. Guzik TJ, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1666–1687. doi:10.1093/cvr/cvaa106
65. Teuwen LA, et al. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):389–391. doi:10.1038/s41577-020-0343-0
66. Колоскова О.К., Крамарьов С.О., Білоус Т.М., Іванова Л.А., Камінська Т.М., Незгода І.І. та ін. Особливості перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей України. *Актуальна інфектологія.* 2021;9(2):10-18. doi:10.22141/2312-413X.9.2.2021.236219
67. Крамарьов С.О., Серякова І.Ю., Євтушенко В.В., Камінська Т.М. Порівняльна характеристика третьої хвилі коронавірусної хвороби в дітей з попередніми спалахами захворюваності. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2022;4(124):5–14. doi 10.15574/SP.2022.124.5
68. Євтушенко В.В., Серякова І.Ю., Крамарьов С.О., Кириця Н.С., Шадрін В.О., Воронов О.О. Кардіоваскулярні порушення у дітей з COVID-19. *Child's Health.* 2023;18(5):352–361. doi:10.22141/2224-0551.18.5.2023.1613



69. Singh TK, et al. A Post-Pandemic Enigma: The Cardiovascular Impact of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2. *Circ Res.* 2023;132(10):1358–1373 doi:10.1161/CIRCRESAHA.122.322228
70. Lorente-Ros M, et al. Cardiovascular Manifestations of the Long COVID Syndrome. *Cardiol Rev.* 2023. doi:10.1097/CRD.0000000000000552
71. Su S, et al. Epidemiology, clinical presentation, pathophysiology, and management of long COVID: an update. *Mol Psychiatry.* 2023;28(10):4056–4069. doi:10.1038/s41380-023-02171-3
72. Huerne K, et al. Epidemiological and Clinical Perspectives of Long COVID Syndrome. *Am J Med Open.* 2023:100033. doi: 10.1016/j.ajmo.2023.100033
73. Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm.* 2020;17(11):1984–1990. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026
74. Мітюряєва-Корнійко І.О., Чуриліна А.В., Глебова Л.П., Андрущенко І.В., Кухта Н.М. Ехокардіографічні характеристики ускладненого перебігу коронавірусної інфекції у дітей (COVID-19) (огляд та портфоліо). *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy.* 2021;3(12):45–54. doi: 10.37336/2707-0700-2021-3-5
75. Magadum A, Kishore R. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. *Cells.* 2020;9(11):2508. doi: 10.3390/cells9112508
76. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation.* 2021;143(1):21–32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065
77. Мітюряєва-Корнійко І.О., Чуриліна А.В., Глебова Л.П., Андрущенко І.В., Кухта Н.М. Ехокардіографічні характеристики ускладненого перебігу коронавірусної інфекції у дітей (COVID-19) (огляд та портфоліо). *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy.* 2021;3(12):45–5475. doi: 10.37336/2707-0700-2021-3-5



78. Усачова О.В. Педіатричний мультисистемний запальний синдром, асоційований із COVID-2019 – новий виклик сучасності: історичні аспекти, підходи до діагностики та лікування. *Інфекційні хвороби*. 2022;4(110):4–9. doi: 10.11603/1681-2727.2022.4.13696
79. Seriakova IYu, Kramarov SO, Yevtushenko VV, Kyrytsia NS, Shadrin VO, Voronov OO, et al. Cardiovascular system damage in children with COVID-19. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2023;5(133):6–16. doi: 10.11603/1681-2727.2022.4.13696. doi: 10.15574/SP.2023.133.6
80. Усачова О.В. Педіатричний мультисистемний запальний синдром, асоційований із COVID-2019 – новий виклик сучасності: історичні аспекти, підходи до діагностики та лікування. *Інфекційні хвороби*. 2022;4(110):4–9. doi: 10.11603/1681-2727.2022.4.13696
81. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429–436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
82. Перцева Т.О., Гашинова К.Ю., Рудакова В.В. та ін. Клініко-лабораторні особливості коронавірусної хвороби та фактори ризику смерті у пацієнтів, що потребували госпіталізації у третю хвилю COVID-19 в Україні: одноцентрове ретроспективне дослідження. *Український пульмонологічний журнал*. 2022;4:6–18. doi: 10.31215/2306-4927-2022-30-4-6-18
83. Patel T, Kelleman M, West Z, et al. Comparison of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children–Related Myocarditis, Classic Viral Myocarditis, and COVID-19 Vaccine-Related Myocarditis in Children. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e024393. doi: 10.1161/JAHA.121.024393
84. Seriakova IYu, Kramarov SO, Yevtushenko VV, Kyrytsia NS, Shadrin VO, Voronov OO, et al. Cardiovascular system damage in children with COVID-19. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2023;5(133):6–16. doi: 10.15574/SP.2023.133.6



85. Siripanthong B, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463–1471. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001
86. Suthahar N, et al. From Inflammation to Fibrosis-Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(4):235–250. doi: 10.1007/s11897-017-0343-y
87. Azevedo PS, et al. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(1):62–69. doi: 10.5935/abc.20160005
88. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(11):1265–1275. doi: 10.1080/17474086.2020.1831383
89. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768
90. Nicolai L, et al. Vascular neutrophilic inflammation and immunothrombosis distinguish severe COVID-19 from influenza pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2021;19(2):574–581. doi: 10.1111/jth.15179
91. Memar EHE, Pourakbari B, Gorgi M, Ekbatani MS, Navaeian A, Khodabandeh M, Mahmoudi S, Mamishi S. COVID-19 and congenital heart disease: a case series of nine children. *World J Pediatr*. 2021 Feb;17(1):71-78. doi: 10.1007/s12519-020-00397-7
92. Волошина О.Б., Ковальчук Л.І., Балашова І.В. та ін. Вплив коронавірусної хвороби на ризик розвитку та клінічний перебіг захворювань серцево-судинної системи. *Одеський медичний журнал*. 2023;2(183):98–103. doi: 10.32782/2226-2008-2023-2-18
93. Перцева Т.О., Габшидзе Н.О. Фактори ризику тромбозу у осіб, які перенесли негоспітальну пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19). *Український пульмонологічний журнал*. 2023; 2:24–28. doi: 10.31215/2306-4927-2023-31-2-24-28



94. Szekely Y, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19. *Circulation*. 2020;142(4):342–353. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971
95. He W, et al. Myocardial injury and related mortality in hospitalized patients with COVID-19 during the Omicron pandemic. *Viol Sin*. 2023. doi: 10.1016/j.virs.2023.11.013
96. Penner J, Abdel-Mannan O, Grant K, et al. 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS). *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(7):473–482). doi: 10.1016/S2352-4642(21)00138-3
97. Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, et al. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(8):896–903. doi: 10.1093/ehjci/jeaa212
98. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18:1559–1561. doi: 10.1111/jth.14849.
99. Goshua G, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: Evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020;7: e575–e582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7
100. Middleton EA, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020;136(10):1169–1179. doi: 10.1182/blood.2020007008
101. Leppkes M, et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine*. 2020; 58:102925. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102925
102. Radermecker C, et al. Neutrophil extracellular traps infiltrate the lung airway, interstitial, and vascular compartments in severe COVID-19. *J Exp Med*. 2020;217(12):e20201012. doi: 10.1084/jem.20201012
103. Nagashima S, et al. Endothelial Dysfunction and Thrombosis in Patients With COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40:2404–2407. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314860



104. Manne BK, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1317–1329. doi: 10.1182/blood.2020007214
105. Yao Y, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients. *J Intensive Care*. 2020 Jul 10;8:49. doi: 10.1186/s40560-020-00466-z
106. Poudel A, et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis. *PLoS One*. 2021;16(8):e0256744. doi: 10.1371/journal.pone.0256744
107. Zhang S, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):12. doi: 10.1186/s13045-020-00954-7
108. Gungor B, et al. Elevated D-dimer levels on admission are associated with severity and increased risk of mortality in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021; 39:173–179. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.018
109. Iba T, et al. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2103–2109. doi: 10.1111/jth.14975
110. Conway EM, et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(10):639–649. doi: 10.1038/s41577-022-00762-9
111. Lazzaroni MG, et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev*. 2021; 46:100745. doi: 10.1016/j.blre.2020.100745
112. Luan YY, Yin CH, Yao YM. Update Advances on C-Reactive Protein in COVID-19 and Other Viral Infections. *Front Immunol*. 2021; 12:720363. doi: 10.3389/fimmu.2021.720363
113. Ponti G, et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):389–399. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685
114. Tjendra Y, et al. Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: a review of multiple biomarkers. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(12):1465–1474. doi: 10.5858/arpa.2020-0471-SA
115. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(11):2409–2411. doi: 10.1002/jmv.26097



116. Falcinelli E, et al. Role of endothelial dysfunction in the thrombotic complications of COVID-19 patients. *J Infect.* 2021;82(5):186–230. doi: 10.1016/j.jinf.2020.11.041
117. Hanff TC, et al. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(12):1578–1589. doi: 10.1002/ajh.25982
118. Rettew A, et al. COVID-19 Coagulopathy. *Life.* 2024;14(8):953. doi: 10.3390/life14080953
119. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):332–334. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.007
120. Ahnach M, et al. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *J Med Biochem.* 2020;39(4):500–507. doi: 10.5937/jomb0-27554
121. Gao Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020; 92:791–796. doi: 10.1002/jmv.25770
122. Gerber GF, Chaturvedi S. How to recognize and manage COVID-19-associated coagulopathy. *Hematology.* 2021:614–620. doi: 10.1182/hematology.2021000297
123. Acanfora D, et al. Impaired Vagal Activity in Long-COVID-19 Patients. *Viruses.* 2022;14(5):1035. doi:10.3390/v14051035
124. Goldstein DS. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clin Auton Res.* 2020;30(4):299–315. doi: 10.1007/s10286-020-00714-0
125. Kurtoğlu E, et al. Altered cardiac autonomic function after recovery from COVID-19. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2021;27(1):e12916. doi: 10.1111/anec.12916
126. Asarcikli LD, et al. Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-COVID period. *J Interv Card Electrophysiol.* 2022;63(3):715–721. doi:10.1007/s10840-022-01138-8
127. Suh H-W, Kwon C-Y, Lee B. Long-Term Impact of COVID-19 on Heart Rate Variability. *Healthcare.* 2023;11(8):1095. doi: 10.3390/healthcare11081095



128. Bisaccia G, et al. Post-Acute Sequelae of COVID-19 and Cardiovascular Autonomic Dysfunction. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(11):156. doi: 10.3390/jcdd8110156
129. Dweck MR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(9):949–958. doi:10.1093/ehjci/jeaa178
130. Mahmoud-Elsayed HM, et al. Echocardiographic Findings in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Can J Cardiol.* 2020;36(8):1203–1207. doi: 10.1016/j.cjca.2020.05.030
131. Sirico D, Basso A, Sabatino J, et al. Evolution of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging abnormalities during follow-up in patients with multisystem inflammatory syndrome in children. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022; 23:1066–1074. doi:10.1093/ehjci/jeab31
132. Patel T, Kelleman M, West Z, et al. Comparison of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-Related Myocarditis, Classic Viral Myocarditis, and COVID-19 Vaccine-Related Myocarditis in Children. *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e024393. doi:10.1161/JAHA.121.024393
133. Baycan OF, et al. Evaluation of biventricular function in patients with COVID-19 using speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020. doi: 10.1007/s10554-020-01968-5
134. Li Y, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients With COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2287–2299. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.04.014
135. Karagodin I, et al. Ventricular Changes in Patients with Acute COVID-19 Infection: Follow-up of the WASE-COVID Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2022;35(3):295–304. doi: 10.1016/j.echo.2021.10.015
136. Robinson S, et al. The assessment of left ventricular diastolic function: guidance and recommendations from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract.* 2024;11(1):16. doi: 10.1186/s44156-024-00051-2



137. Magoon R. Left-ventricular diastolic dysfunction in COVID-19. *Korean J Anesthesiol.* 2021;74(6):557–558. doi: 10.4097/kja.21010
138. Liantseva O. Clinical and laboratory characteristics of Post-COVID Syndrome in children aged 5-12 years in relation to IgG levels to SARS-CoV-2. *Eastern Ukrainian Medical Journal.* 2025;13(4):1099–1112. doi: 10.21272/eumj.2025;13(4);1099-1112
139. Лямцева О.В, Недельська С.М. Особливості перебігу постковідного синдрому у пацієнтів дитячого віку: огляд літератури. *Запорізький медичний журнал.* 2026;28(3):282–288. doi: 10.14739/2310-1210.2026.3.342597
140. Лямцева О.В, Компанієць П.В. Постковідний синдром у дітей: проблема майбутнього. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022: збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених; 2022 лют 04; Запоріжжя. Запоріжжя; 2022. с. 29–30*
141. Лямцева О.В, Недельська С.М. Ураження шкіри при COVID-19 у дітей. *Проблемні питання дерматовенерології дитячого віку: збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції; 2024 трав 16–17; Запоріжжя; 2024. с. 16–17*
142. Лямцева О.В. Важкий перебіг COVID-19 у дитини з ожирінням: клінічний випадок. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023: збірник тез доповідей 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю; 2023 трав 25–26; Запоріжжя; 2023. с. 121*
143. Недельська С.М., Лямцева О.В. Кореляція між імунною відповіддю та кардіоваскулярними змінами у дітей після SARS-CoV-2: значення IgG, NT-proBNP та D-димеру. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2026;34(1):7–22. doi: 10.26565/2313-6693-2026-58-01
144. Лямцева О.В. Порівняльна характеристика лабораторних проявів запальної відповіді у дітей з COVID-19 залежно від наявності IgG до SARS-CoV-2.



5589688885157877

Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2025: збірник тез доповідей 85 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю; 2025 трав 15–16; Запоріжжя; 2025. с. 110–111

145. Лямцева О.В., Недельська С.М. Клініко-лабораторні особливості постковідного синдрому у дітей 5-12 років та їх зв'язок з імунними, запальними, коагуляційними й кардіальними показниками. *Медична наука – 2025: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених; 2025 груд 04; Полтава; 2025. с. 35–37*
146. Лямцева О.В. Ехокардіографічна оцінка систолічної та діастолічної функції серця у дітей з постковідним синдромом. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2026: збірник тез доповідей 86 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю; 2026 трав 14–15; Запоріжжя; 2026. с. 149–150*



558968885157877

ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор



науково-педагогічної, навчальної
роботи та якості освіти
Запорізького державного
медико - фармацевтичного університету
кандидат біологічних наук, доцент
С.А. Моргунцова
2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** «Кількісне визначення NT-proBNP та D-димеру з метою оцінки ураження міокарду та системи коагуляції у дітей 5-12 років з постковідним синдромом»
- Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Марії Примаченко, 26, 69035), Лямцева О.В., Недельська С.М.
- Джерело інформації:** Лямцева О.В., Недельська С.М. Кореляція між імунною відповіддю та кардіоваскулярними змінами у дітей після SARS-CoV-2: значення IgG, NT-proBNP, та D-димеру. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2026. Т. 34 № 1(58). С. 7-22 DOI: 10.26565/2313-6693-2026-58-01
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра дитячих хвороб
- Терміни впровадження:** липень 2026 - грудень 2026
- Форма впровадження: у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів).
- Зауваження, пропозиції: немає.

«29» 15 2026 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри дитячих хвороб ННПО

Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
доктор медичних наук, професор

Овчаренко Л.С.

Володимирич В.Б.



5589688885157877

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з науково-педагогічної, навчальної
роботи та якості освіти

Запорізького державного

медико - фармацевтичного університету

кандидат біологічних наук, доцент

С.А. Моргунцова

2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Кількісне визначення NT-proBNP та D-димеру з метою оцінки ураження міокарду та системи коагуляції у дітей 5-12 років з постковідним синдромом»
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Марії Примаченко, 26, 69035), Лямцева О.В., Недельська С.М.
3. **Джерело інформації:** Лямцева О.В., Недельська С.М. Кореляція між імунною відповіддю та кардіоваскулярними змінами у дітей після SARS-CoV-2: значення IgG, NT-proBNP, та D-димеру. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2026. Т. 34 № 1(58). С. 7-22
DOI: 10.26565/2313-6693-2026-58-01
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра факультетської педіатрії
5. **Терміни впровадження:** липень - травень 2026
6. **Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів).
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

« 29 » 05 2026 р.

Завідувач кафедри факультетської педіатрії
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
доктор медичних наук, професор



Недельська С.М.

Володимирич В.Б.



558968885157879

ДОДАТОК АЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. директора

КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР

Шевченко Раїса Леонідівна

« 28 » 05 2026 р.



АКТ

про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Кількісне визначення NT-proBNP та D-димеру з метою оцінки ураження міокарду системи коагуляції у дітей 5-12 років з постковідним синдромом»
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Марії Примаченко, 26, 69035), Лямцева О.В., Недельська С.М..
3. **Джерело інформації:** Лямцева О.В., Недельська С.М. Кореляція між імунною відповіддю та кардіоваскулярними змінами у дітей після SARS-CoV-2: значення IgG, NT-proBNP, та D-димеру. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2025. Т. 33 № 6(57). Том 19, № 1(54), С. 52-68 DOI: 10.26565/2313-6693-2026-58-
4. Впроваджено в роботу педіатричного відділення №1 КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР
5. **Терміни впровадження:** з 28.05.2026 р. до 28.05.2026 р.
6. Загальна кількість – 45 спостережень.
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.4-5): кількісне визначення NT-proBNP та D-димеру на практиці дозволяє дослідити ураження міокарду та маркеру ураження системи коагуляції у дітей з постковідним синдромом.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: -строків лікування -тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - зменшення частоти ускладнень та функціональних порушень, економічні показники та ін.	95%	93 %

8. Форма Зауваження, додатки: не вносились.

« 28 » 05 2026 р.

Завідувачка педіатричного відділення №1

Литвиненко І.В.



558968885157877

ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
КНП ММР «Міська дитяча лікарня № 2»
Любов САВЧУК
« 01 » 2026 р.



АКТ

про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Кількісне визначення NT-proBNP та D-димеру з метою оцінки ураження міокарду системи коагуляції у дітей 5-12 років з постковідним синдромом»
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Марії Примаченко, 26, 69035), Лямцева О.В., Недельська С.М..
3. **Джерело інформації:** Лямцева О.В., Недельська С.М. Кореляція між імунною відповіддю та кардіоваскулярними змінами у дітей після SARS-CoV-2: значення IgG, NT-proBNP, та D-димеру. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2026. Т. 33 № 6(57). Том 34, № 1(58). С. 7-22 DOI: 10.26565/2313-6693-2026-58-01
4. Впроваджено в роботу соматичного відділення КНП ММР «Міська дитяча лікарня № 2»
5. **Терміни впровадження:** лютий - травень 2026 р.
6. Загальна кількість – 43 спостережень.
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.4-5): кількісне визначення NT-proBNP та D-димеру на практиці дозволяє дослідити ураження міокарду та маркеру ураження системи коагуляції у дітей з постковідним синдромом.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: -строків лікування -тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - зменшення частоти ускладнень та функціональних порушень, економічні показники та ін.	95%	93%

8. Форма Зауваження, додатки: не вносились.
« 01 » 06 2026 р.

Завідувач відділення

Михайло ГАПОНЕНКО



558968885157877

ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. Директора

КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня»

Соловйова Ангеліна Георгіївна

«26» 2026 р.

АКТ

про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

- Найменування пропозиції для впровадження:** «Кількісне визначення NT-proBNP та D-димеру з метою оцінки ураження міокарду системи коагуляції у дітей 5-12 років з постковідним синдромом»
- Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Марії Примаченко, 26, 69035), Лямцева О.В., Недельська С.М..
- Джерело інформації:** Лямцева О.В., Недельська С.М. Кореляція між імунною відповіддю та кардіоваскулярними змінами у дітей після SARS-CoV-2: значення IgG, NT-proBNP, та D-димеру. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2026. Т. 33 № 6(57). Том 34, № 1(58). С. 7-22 DOI: 10.26565/2313-6693-2026-58-01
- Впроваджено в роботу кардіологічного відділення КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня»
- Терміни впровадження:** лютий - квітень 2026 р.
- Загальна кількість – 47 спостережень.
- Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.4-5): кількісне визначення NT-proBNP та D-димеру на практиці дозволяє дослідити ураження міокарду та маркеру ураження системи коагуляції у дітей з постковідним синдромом.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: -строків лікування -тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - зменшення частоти ускладнень та функціональних порушень, економічні показники та ін.	95%	93%

- Форма Зауваження, додатки: не вносились.

«01» 06 2026 р.

Відповідальний за впровадження:

К.мед.н., доцент кафедри пропедевтики педіатрії ХНМУ Карпушенко Ю.В. *Саша*

ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Liantseva O. Clinical and laboratory characteristics of Post-COVID Syndrome in children aged 5-12 years in relation to IgG levels to SARS-CoV-2. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2025. Vol. 13, N 4. P. 1099–1112. [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(4\);1099-1112](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(4);1099-1112). (Дисертанткою було проведено набір пацієнтів, клінічне спостереження, діагностика хворих, забір матеріалу для лабораторного дослідження, літературний пошук та підготовлено статтю до друку).

2. Недельська С. М., Лямцева О.В. Кореляція між імунною відповіддю та кардіоваскулярними змінами у дітей після SARS-CoV-2: значення IgG, NT-proBNP та D-димеру. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2026. Т. 34. Вип. №1 (58). С. 7–22. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-01>. (Недельська С.М. – концепція та дизайн, редагування та остаточне затвердження статті. Дисертанткою проведено набір пацієнтів, клінічне спостереження, діагностика хворих, забір матеріалу для лабораторного дослідження, літературний огляд та підготовлено статтю до друку).

3. Лямцева О.В., Недельська С.М. Особливості перебігу постковідного синдрому у пацієнтів дитячого віку: огляд літератури. *Запорізький медичний журнал*. 2026. Т. 28, № 3(156). С. 282-288. DOI:10.14739/2310-1210.2026.3.342597 (Недельська С.М. – концепція та дизайн, редагування та остаточне затвердження статті. Дисертанткою проведено набір пацієнтів, клінічне спостереження, діагностика хворих, забір матеріалу для лабораторного дослідження, літературний огляд та підготовлено статтю до друку).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

4. Лямцева О.В., Компанієць П.В. Постковідний синдром у дітей: проблема майбутнього. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022*



(збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених - 04 лютого 2022 р. м.Запоріжжя, 2022. С. 29-30. *(Дисертанткою проведено літературний пошук, статистична обробка та аналіз опублікованих даних, підготовлено тези до друку).*

5. Лямцева О.В. Важкий перебіг COVID-19 у дитини з ожирінням: клінічний випадок. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023* (збірник тез доповідей 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю – 25-26 травня 2023 р. м.Запоріжжя, 2023. С. 121. *(Дисертанткою проведено огляд хворої, проведено дослідження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

6. Лямцева О.В., Недельська С.М. Ураження шкіри при COVID-19 у дітей. *Проблемні питання дерматовенерології дитячого віку* (збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції – 16-17 травня 2024 р. м.Запоріжжя, 2024. С. 16-17. *(Дисертанткою проведено літературний пошук, статистична обробка та аналіз опублікованих даних, підготовлено тези до друку).*

7. Лямцева О.В. Порівняльна характеристика лабораторних проявів запальної відповіді у дітей з COVID-19 залежно від наявності IgG до SARS-CoV-2. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2025* (збірник тез доповідей 85 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю – 15-16 травня 2025 р. м.Запоріжжя, 2025. С. 110-111. *(Дисертанткою проведено обстеження хворих, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

8. Лямцева О.В., Недельська С.М. Клініко-лабораторні особливості постковідного синдрому у дітей 5-12 років та їх зв'язок з імунними, запальними, коагуляційними й кардіальними показниками. *Медична наука – 2025* (матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених – 04 грудня 2025 р. м.Полтава, 2025. С. 35-37. *(Дисертанткою проведено обстеження хворих,*



558968885157877

літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).

9. Лямцева О.В. Ехокардіографічна оцінка систолічної та діастолічної функції серця у дітей з постковідним синдромом. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2026* (збірник тез доповідей 86 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю – 14-15 травня 2026 р. м.Запоріжжя, 2026. С. 149-150. *(Дисертанткою проведено обстеження хворих, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).*



558968885157879

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська науково-практичної конференція молодих вчених та студентів *«Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022* (04 лютого 2022 р., м. Запоріжжя). (публікація, усна доповідь).

2. 83 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю *«Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2023»* (25-26 травня 2023 р., м. Запоріжжя). (публікація, усна доповідь).

3. Всеукраїнська науково-практична конференція *«Проблемні питання дерматовенерології дитячого віку»* (16-17 травня 2024 р., м. Запоріжжя). (публікація).

4. 85 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю *«Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2025»* (15-16 травня 2025 р., м. Запоріжжя). (публікація, усна доповідь).

5. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених *Медична наука – 2025 "* (04 грудня 2025 р. м.Полтава). (публікація, усна доповідь).

6. 86 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю *«Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2026»* (14-15 травня 2026 р., м. Запоріжжя). (публікація, усна доповідь)

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ІТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



5589688885157877



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Лямцева Олена Валентинівна 3540803740;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 3540803740;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF97040000008E842100FF27B104;
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 09:38 23.06.2026;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 09:38 23.06.2026;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)