

Արձանագրություն N _____ “ _____ ” _____ 20__թ.

Բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման
ատենախոսության

Պ Լ Ա Ն - Ա Ն Ո Տ Ա Ց Ի Ա

Առկա ասպիրանտ

Արևհատ Գալուստի Կարապետյան
ԵՊԲՀ ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոն

Թեզի վերնագիրը -

«Ինտերլեյկին-10-ի ու ուռուցքի նեկրոտիկ գործոն α-ի
կլինիկական և կանխատեսող նշանակությունը COVID-
19 վարակով տարբեր տարիքային խմբերի երեխաների
շրջանում »

Գիտական ղեկավար

Բ. Գ. Դ., պրոֆեսոր Նաիրա Մարտունի Գյուլազյան
ԵՊԲՀ ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոն

Մասնագիտական դասիչը

ԺԴ. 00. 03 «Ներքին հիվանդություններ»

2024թ.

1. ԹԵՄԱՅԻ ԱՐԴԻԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

1.1. ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

COVID-19 վարակով պայմանավորված պանդեմիան դեռ շարունակվում է՝ խլելով բազմաթիվ մարդկանց կյանքեր: ԱՀԿ-ի տվյալներով, մինչ օրս աշխարհում COVID-19 վարակով պայմանավորված հիվանդացել է 700 մլն ավելի մարդ, իսկ մահացել է 7 010681 մարդ [1]:

COVID-19 համաճարակի ժամանակ (սկսած 2020 թ. սկզբից) երեխաները գրեթե անընկալունակ էին նոր վիրուսի հանդեպ, բայց հետո սկսեցին հայտնվել SARS-CoV-2-ի մի քանի նոր շտամներ և իրավիճակը փոխվեց դեպի վատը: Արդեն 2020թ. նոյեմբերի վերջից COVID-19-ից երեխաների և դեռահասների մահվան գրեթե 12000 դեպք գրանցվեց: Երբ COVID-19-ից մահվան դեպքերը կազմում էին 4,4 մլն, մանկական մահվան դեպքերից 17400-ը գրանցվել է մինչև 20 տարեկաններ երեխաների և դեռահասների մոտ՝ որից 53% կազմել են 10-19 տարեկան դեռահասները, իսկ 47%՝ 0-9 տարեկան երեխաները [2]:

Այժմ կորոնավիրուսը կարող է բավականին վտանգավոր հիվանդություն լինել երեխաների համար, շատ դեպքերում նրանց մոտ հիվանդությունը դեռ ունի թեթև կամ ասիմպտոմատիկ ձև՝ առանց բարդությունների: Համեմատած համավարակի ընթացքում ընդհանուր թվի հետ՝ մանկական մահացությունը կազմում է բոլոր կորոնավիրուսային մահերի ընդամենը 0,4%-ը: Ոչ ոք դեռ հստակ չգիտի, թե ինչու է երեխաների օրգանիզմը ավելի լավ է պաշտպանված: Բայց կան մի քանի վարկածներ: •Երեխաների օրգանիզմն ընդհանուր առմամբ ավելի առողջ է: Այս տարիքում քրոնիկական պաթոլոգիաները (շաքարախտ, սրտանոթային հիվանդություններ) ավելի քիչ են տարածված, թոքերը չեն վնասվում ծխելուց և վտանգավոր արտադրություններում աշխատելուց:

•Նորածիններն ավելի արագ իմունիտետ ունեն, քան մեծահասակները: Նրանք դեռևս չունեն բավականաչափ զարգացած «ծանր հրետանի»՝ հատուկ իմունային պատասխանի տեսքով: Երեխայի օրգանիզմը շատ արագ արտադրում է բազմաթիվ ունիվերսալ հակամարմիններ, որոնք օգտագործվում են նաև կորոնավիրուսի դեմ պայքարելու համար:

•Երեխաների թոքերը ավելի քիչ ԱՓՖ2 ընկալիչներ ունեն, որոնք գործակցում են SARS-CoV-2-ի հետ, հետևաբար, թոքերի հյուսվածքը ավելի քիչ է վնասվում:

Ենթադրվում է նաև, որ երեխաների մոտ COVID-19-ի ավելի թեթև ընթացքին կարող է նպաստել վիրուս-վիրուսային փոխազդեցությունը և վիրուսների մրցակցությունը, որոնք միաժամանակ են ներկա ռեսպիրատոր տրակտի լորձաթաղանթին, հատկապես վաղ հասակի երեխաների մոտ: Հարկ է նշել նաև, որ երեխաները ավելի հազվադեպ են լինում հանրային վայրերում և ինչպես հետևանք, քիչ են շփվում մարդկանց և/կամ տարբեր ռեսպիրատոր պաթոգենների հետ [3]

COVID-19-ի ախտանիշները երեխաների մոտ հաճախ նմանվում են սուր ռեսպիրատոր վիրուսային վարակի նշաններին:

Եթե մեծահասակների մոտ սովորաբար ըստ օրերի նկատվում է կլինիկական նշանների ի հայտ գալու որոշակի հաջորդականություն, ապա երեխաների մոտ հնարավոր չէ բացահայտել այս օրինաչափությունները: Նրանց մոտ COVID-19-ի զարգացումը կախված է՝ SARS-CoV-2 շտամի տեսակից, տարիքից, իմունային համակարգի վիճակից, վարակի աղբյուրից, տեսակից, տևողությունից և այլ գործոններից: Երեխաների մոտ հազվադեպ է հիվանդությունը սկսվում համի և հոտի կորուստից, այս նշանները նրանց մոտ ընդհանրապես չեն դիտվում: Մինչև 1 ամսական երեխաների մոտ COVID-19 վարակը ընթանում է թեթև եթե չկան բնածին տարբեր պաթոլոգիաներ [4, 5]: Սակայն, ի տարբերություն վերը նշված արդյունքների, Ֆրանսիայում COVID-19-ի ծանր ձևերի ամենացածր ցուցանիշը դիտվել է մինչև 3 ամսական երեխաների մոտ՝ չնայած հոսպիտալացված երեխաների մեծ թվին (37%) [6]: Այս անհամապատասխանությունը կարող է պայմանավորված լինել տարբեր հետազոտություններում ծանր հիվանդության տարբեր սահմանումներով: Հիվանդությունը առավել ծանր է ընթանում 1 ամսականից մինչև 1 տարեկան հասակային խմբում: Այս հասակի երեխաների մոտ վարակը բարդանում է բազմահամակարգային բորբոքման զարգացումով, որի ժամանակ նկարագրված է ԻՖՆ- γ , ԻԼ-1 β , ԻԼ-10, ԻԼ-6, ԻԼ-17 և ԻԼ-8 մակարդակի բարձրացում [7]: Երեխաները 1-5 տարեկան հասակային խմբում COVID-19 վարակը անելի թեթև են տանում, կամ անսիմպտոմ: Ավելի մեծ հասակային խմբում կարող է զարգանալ շնչարգելություն և շնչառության ռիթմի խանգարում: Այսպիսով, տարիքը կարևոր գործոն է, որը կապված է COVID-19-ով հիվանդ երեխաների հիվանդության ծանրության հետ [8-10]:

Չնայած մանկական տարիքային խմբում COVID-19-ը ընդհանուր առմամբ ունի ավելի բարենպաստ ընթացք, չի կարելի բացառել վարակի ծանր և կրիտիկական ձևերի զարգացումը: Ըստ ԱՀԿ-ի չափանիշների՝ Մանկական Տարիքային ժամանակավոր առաջարկություններով առաջարկվող կորոնավիրուսային վարակի ծանրությունը ներառում է թոքաբորբի առկայությունը, որը ցույց է տալիս հիվանդության առնվազն միջին ծանրության ձևը: Իսկ բարդությունների զարգացումը, ինչպիսիք են սուր ռեսպիրատոր դիսթրես համախտանիշը (ՍՌԴՀ), սեպսիսը, սեպտիկ շոկը և կենսաքիմիական ցուցանիշների շարքում, ԻԼ-6-ի բազմակի բարձր մակարդակի որոշումը մահացության բարձր ռիսկով կրիտիկական ձևի դրսևորում է [4, 11]: Ինչպես և մեծահասակների մոտ, համակցված պայմանները կարող են ազդել երեխաների մոտ COVID-19-ի կլինիկական ընթացքի վրա, և, հետևաբար, հայտնաբերվել են վատ կանխատեսման ավելի բարձր ռիսկի խմբեր: Դրանք ներառում են նորածիններին և փոքր հասակի երեխաներ, բնածին արատներով երեխաներ, ծանրաբեռնված պերինատալ պատմություն, սրտանոթային համակարգի, շնչառական օրգանների հիվանդություններ, չարորակ հիվանդություններ, Կալասակիի հիվանդություն, տարբեր ծագման իմունային անբավարարության վիճակներ, կովարակներ և շաքարային դիաբետ:

COVID-19-ի կլինիկական բնութագրերից շատերը բացատրվում են նախաբորբոքային ցիտոկինների գործողությամբ [12]: Բազմաթիվ հետազոտություններում ցույց է տրվել, որ ԻԼ-1-ը և ՈւՆԳ- α -ն կարող են խթանել այլ

ցիտոկինների արտադրությունը և, հետևաբար, հայտնի են որպես վաղ փուլի ցիտոկիններ: Պաթոգեն գործոններով գրգռվելուց հետո ԻԼ-1-ը և ՈւՆԳ-ձ-ն արագորեն արտադրվում են՝ մի քանի ժամվա ընթացքում հասնելով գագաթնակետին: Այնուհետև օրգանիզմը սկսում է ազատել հակաբորբոքային ցիտոկիններ՝ ԻԼ-4, ԻԼ-10, ԻԼ-17 և այլն, հակազդելու վնասակար պաթոգենների կողմից առաջացած խթանմանը և պահպանել բջջային հումեոստազը: Այնուամենայնիվ, պաթոգենների կողմից մշտական ուժեղ գրգռմամբ կամ չափազանց իմունային պատասխաններով, պրոբորբոքային և հակաբորբոքային պատասխանների միջև հավասարակշռությունը խախտվում է [12]: ԻԼ-1, ԻԼ-2, ԻԼ-6, ԻԼ-10 մակարդակները ավելանում է իմունային համակարգի զանգվածային, անվերահսկելի, հաճախ մահացու ակտիվացումով, օրինակ՝ վիրուսով պայմանավորված հեմոֆագոցիտար համախտանիշի զարգացման ռիսկը մեծանում է: ԻԼ ցուցանիշների բարձրացումը հաճախ ցույց է տալիս ցիտոկինային «փոթորկի» զարգացման ռիսկը [13]:

Բազմաթիվ հետազոտողների կողմից ապացուցված է, որ COVID-19 վարակի ժամանակ պրոբորբոքային ցիտոկինների մակարդակի արագ բարձրացումը ահազանգ է հիվանդության ծանր ընթացքի կամ կրիտիկական ձևի զարգացման մասին [14-16]: Մեծաթիվ հետազոտություններում արձանագրված է ԻԼ-6-ի կարևորագույն դերը COVID-19-ի իմունոպաթոգենեզում ինչպես մեծահասակների [17-19], այնպես էլ երեխաների շրջանում [20-22], որոնք վկայում են այդ ինտերլեյկինի մակարդակի բարձրացման մասին այն պացիենտների մոտ, որոնց մոտ հիվանդությունը ընթացել է ծանր: Lu W. և համահեղինակները հանգել են այն եզրակացության, որ ԻԼ-6-ը, ԻԼ-10-ը, Ֆերիտինը, պրոկալցիտոնինի քանակության բարձրացումը հնարավորություն է տալիս վաղ կանխատեսել COVID-19-ով երեխաների մոտ հիվանդության ծայրահեղ ծանր ընթացքը, որն սերտորեն կապված է իմուն կարգավորման հետևանքով առաջացած համակարգային ցիտոկինային փոթորկի հետ [23]:

Սակայն եթե ԻԼ-6 դերը COVID-19 վարակի ժամանակ ամրագրված է բազմաթիվ գիտական աշխատանքներում, ապա ԻԼ-10-ի և ՈւՆԳ-ձ-ի ազդեցության հետ կապված բազմաթիվ հարցադրումներ դեռ չունեն հստակ պատասխաններ՝ հատկապես երեխաների շրջանում:

Ամփոփելով վերը նշվածը, անհրաժեշտ է արձանագրել, որ չնայած COVID-19 վարակի իմունոպաթոգենեզի և կլինիկական ընթացքի մի շարք հարցեր ստացել են ապացուցողական լուծում, սակայն մեզ հասանելի գրականության ամփոփումը ցույց տվեց, որ ՈՒՆԳ-ձ և ԻԼ-10 մասին ստացված տվյալները փոքրաքանակ են և հակասական: Հիմնականում հիվանդներին բաժանել են խմբերի՝ հիմք ընդունելով հիվանդության ծանրությունը: Հստակեցված չեն COVID-19 ժամանակ ՈՒՆԳ-ձ և ԻԼ-10 մակարդակի փոփոխությունները երեխաների տարբեր տարիքային խմբերում: Այդ իսկ պատճառով շարունակվում են նրանց կլինիկական և պրոգնոստիկ նշանակությանը վերաբերող գիտահետազոտական աշխատանքները:

1.2. ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՔՆՆԱԴԱՏԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

1) *Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2*

Caroline Diorio, David T. Teachey, Hamid Bassiri, 2020.

Հետազոտությունը կատարվել է Ֆիլադելֆիայի մանկական հիվանդանոցում (CHOP) 2020թ. ապրիլի 3-ից մինչև մայիսի 15-ը ընկած ժամանակահատվածում հոսպիտալացված 20 հիվանդ երեխաների շրջանում, որոնցից 9 եղել են ծանր COVID-19-ով երեխաներ, 5՝ թեթև ընթացքով և 6-ը՝ բազմաօրգանային բորբոքային համախտանիշով: Վերլուծությունում ընդգրկվել են հինգ ցիտոկիններ (ԻՖՆ- γ , ԻԼ-10, ԻԼ-6, ԻԼ-8 և ՈւՆԳ- α): Արդյունքում եզրակացվել է, որ COVID-19-ով երեխաների շրջանում կարող է զարգանալ բազմաօրգանային բորբոքային համախտանիշ: Ծայրամասային արյան մեջ ՈւՆԳ- α և ԻԼ-10-ը-ի հետազոտման միջոցով հնարավոր է տարբերակել բազմաօրգանային բորբոքային համախտանիշով և ծանր COVID-19-ով հիվանդներին միմյանցից :

Ի տարբերություն, տվյալ աշխատանքի, որը կատարվել է փոքրաքանակ երեխաների շրջանում, մենք պլանավորում ենք հետազոտությունը կատարել 170 COVID-19-ով երեխաների շրջանում, որոնք բաժանելու են 3 տարիքային խմբերի: Ուսումնասիրելու ենք ՈւՆԳ- α -ն և ԻԼ-10-ը-ի հայտնաբերման հաճախականությունը և միջին մակարդակները համեմատելով հիմնական կլինիկական նշանները և լաբորատոր ցուցանիշները: Պարզելու ենք ուսումնասիրվող ցիտոկինների կանխորոշիչ նշանակությունը տարբեր տարիքային խմբերում:

2) *Early immune responses and prognostic factors in children with COVID-19: a single-center retrospective analysis*

Lu, W., Yang, L., Li, X. et al., 2021.

Այս հետազոտությունը կատարվել է COVID-19-ով 121 երեխաների շրջանում: Հիվանդներին բաժանել են 3 խմբերի՝ հիմք ընդունելով հիվանդության ծանրությունը՝ 1-ին խմբում ընդգրկվել են թեթև ընթացքով, 2-րդ խմբում ծանր, 3-րդ խմբում ծայրահեղ ծանր հիվանդները: Ուսումնասիրվել է ծայրամասային արյան լիմֆոցիտների քանակությունը, T-բջջներից ստացված ցիտոկինները, բորբոքային գործոնի մակարդակները: Հիվանդության ծանրությանը զուգահեռ դիտվել է ԻԼ-6, ԻԼ-10, ԻՖՆ- γ , SAA (շիճուկային Ա ամիլոիդ) և պրոկալցիտոնինի մակարդակների աճ, իսկ հեմոգլոբինի և եոզինոֆիլների քանակությունների նվազում: 2-րդ և 3-րդ խմբերում ընդգրկված երեխաների շրջանում դիտվել է լիմֆոցիտների քանակության ավելի նվազում, քան 1-ին թեթև խմբում ընդգրկվածների մոտ: Հեղինակները հանգել են այն եզրակացության, որ ԻԼ-6-ը, ԻԼ-10-ը, ֆերիտինը, պրոկալցիտոնինի քանակության բարձրացումը հնարավորություն է տալիս վաղ կանխատեսել COVID-19-ով երեխաների մոտ հիվանդության ծայրահեղ ծանր ընթացքը, որն սերտորեն կապված է իմուն կարգավորման հետևանքով առաջացած համակարգային ցիտոկինային փոթորկի հետ:

Մենք պլանավորում ենք հետազոտությունը իրականացնել միայն միջին ծանրությանը գնահատված COVID-19-ով երեխաների շրջանում, համեմատելու ենք կլինիկա-լաբորատոր ցուցանիշները տարբեր տարիքային խմբերում: Ուսումնասիրելու ենք նաև ՈՒՆԳ- α և ԻԼ-10-ի մակարդակի փոփոխությունները՝ կապված հիմնական կլինիկական նշանների և լաբորատոր ցուցանիշների հետ:

3) *Прогностическая роль интерлейкинов крови у детей с COVID-19*

Мусаелян О.А., Голубева М.В., Борисова Ю.В., Шапошников., Погорелова Л.В., 2023

Հետազոտվել է COVID-19-ով 112 երեխա 1-18 տարեկան: Երեխաները բաժանվել են 3 խմբի ըստ հիվանդության ծանրության ընթացքի՝ թեթև ընթացքով 35, միջին՝ 25, ծանր ընթացքով 21 պացիենտ: Հսկիչ խումբը կազմել է 31 առողջ երեխա համապատասխան տարիքի: Հետազոտության նպատակն է եղել որոշել ԻԼ-6, ԻԼ-10, ԻԼ-17, ԻԼ-18-ի կանխատեսող նշանակությունը կախված հիվանդության ծանրությունից: ԻԼ մակարդակի որոշումը կատարվել է 2 անգամ՝ առաջին 7 օրվա ընթացքում և հիվանդության 8-14-րդ օրերում: Հեղինակների եզրակացությունում նշվում է, որ հիվանդության ծանր ձևը կանխատեսվում է, երբ առաջին շաբաթվա ընթացքում բարձրանում է ԻԼ-6, ԻԼ-17-Ի, ԻԼ-18-ի մակարդակները: Վերջիններիս մակարդակի բարձրացումը հիվանդության 8-14-րդ օրերին կանխատեսում է հիվանդության ան բարենպաստ ելքը: Նրանց բարձր մակարդակը կորելացվում է թոքերի ախտահարման հետ, հատկապես ՍՌԴՀ պրոգրեսիվման հետ: Ի տարբերության այդ ցիտոկինների ԻԼ 10-ի մակարդակը չի գերազանցել ռեֆերենս թվերը, անկախ հիվանդության ընթացքի ծանրությունից:

Մեր հետազոտության մեջ պլանավորում ենք COVID-19-ով միջին ծանրությամբ գնահատված երեխաների շրջանում ուսումնասիրել հիվանդության կլինիկական առանձնահատկությունները տարբեր տարիքային խմբերում: Տարիքային բաժանումը կատարվելու է հետևյալ կերպ՝ 28 օրեկանից-11 ամսեկան, 1-5 և 6-18 տարեկաններ: Պլանավորվում է ուսումնասիրել ցիտոկինների՝ ԻԼ-10 և ՈՒՆԳ- α -ի կանխորոշիչ նշանակությունը տարբեր տարիքային խմբերի երեխաների շրջանում: Ինչպես նաև նրանց կապը հիվանդության կլինիկական և լաբորատոր ցուցանիշների հետ:

4) *The Predictive Value of Serum IL-6 in Pediatric Critically Ill Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19*

Hanan M Ibrahim, Mervat GE Mansour, Ahmed R Rezk, Hossam K Ahmed, 2023

Նշված կոհորտային հետազոտությունը իրականացվել է մանկական ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքում: Հետազոտությունն իրականացվել է 2-10 տարեկան 53 հիվանդի շրջանում, միջին տարիքը 6 տարեկան: Երեխաները բաժանվել են 2 խմբի: Առաջին ինխմբում ներառված է եղել 24 հիվանդ COVID-19 ախտորոշումով, իսկ երկրորդ խմբում 29 հիվանդ, սակայն այս խմբի երեխաների մոտ դիտվել է նաև բազմաօրգանային բորբոքային համախտանիշ: Երկու խմբերի համար կատարված լաբորատոր աշխատանքները ներառել են՝ ստանդարտ թեստեր (արյան ընդհանուր հետազոտություն, ԷՆԱ, C-ռեակտիվ սպիտակուց, շիճուկի ֆերիտին) և շիճուկային

ԻԼ-6-ի որոշում (նորմալ արժեքները մինչև 7 պգ/մլ): Եզրակացվել է, որ համակարգային բորբոքումը, որը հանդիսանում է COVID-19-ի և համակարգային բորբոքային համախտանիշի հիմնական հատկանիշ, արտացոլվում է շիճուկային ԻԼ-6-ի ավելացմամբ և ԷՆԱ-ի, C-ռեակտիվ սպիտակուցի և շիճուկի ֆերիտինի ավելացմամբ: Նշվում է, որ շիճուկի ԻԼ 6-ի քանակության բարձրացումը շատ սպեցիֆիկ է ծանր բազմաօրգանային բորբոքային համախտանիշի վաղ ախտորոշման գործում:

Մենք պլանավորում ենք հետազոտությունը կատարել 170 միջին ծանրությամբ գնահատված COVID-19-ով երեխաների շրջանում, որոնք բաժանվելու են 3 տարիքային խմբերի: Վերլուծելու ենք խմբերում կլինիկա-լաբորատոր ցուցանիշները և համեմատելու ենք միմյանց հետ: Ուսումնասիրելու ենք այդ խմբերում քիչ հետազոտված ցիտոկիններ՝ ՈւՆԳ- α -ն և ԻԼ-10-ը, փորձելու ենք տալ նրանց կանխորոշիչ նշանակությունը տարբեր տարիքային խմբերի համար:

**5) *Профиль цитокинов при коронавирусной инфекции у детей школьного возраста*
Перегоедова В.Н., Богомолова И.К., 2023.**

Կատարվել է մեկնագամյա հետազոտությունն 7-17 տարեկան (մեդիանան 13) 98 հիվանդի շրջանում: Երեխաները բաժանվել են 3 խմբի ըստ հիվանդության ծանրության ընթացքի. ասիմպտոմ ընթացքով 16, թեթև՝ 54, միջին ծանրության՝ 28: Հսկիչ խումբը կազմել է 93 առողջ երեխա: Հետազոտության նպատակն է եղել որոշել ցիտոկինային պրոֆիլը COVID-19 ունեցող դպրոցական տարիքի երեխաների արյան շիճուկում: Անկախ կորոնավիրուսային վարակի ծանրությունից, դպրոցի տարիքի երեխաների ցիտոկինային պրոֆիլների հավաքածուն՝ ԻԼ-6, ԻԼ-1 β , ԻՖՆ- γ , ԻԼ-2, ԻԼ-4, ԻԼ-8, վիճակագրորեն զգալի ավելի բարձր էր, քան վերահսկիչ խմբում: COVID-19 վարակը կապված է ԻԼ-10, ԻԼ-12p70, ԻԼ-17A հիպոցիտոկինեմիայի հետ՝ համեմատած վերահսկիչ խմբի նմանատիպ ցուցանիշների հետ ($p < 0.05$), մինչդեռ ենթախմբերի միջև վիճակագրական տարբերություն չի հայտնաբերվել: ՈւՆԳ- α -ի կոնցենտրացիան COVID-19-ով երեխաների մոտ եղել է վերահսկիչ խմբի հոման արժեքների սահմաններում:

Մենք պլանավորում ենք հետազոտությունը իրականացնել միայն միջին ծանրությամբ գնահատված COVID-19-ով երեխաների շրջանում և հետազոտելու ենք 3 տարիքային խումբ՝ 28 օրեկանից-11 ամսեկան, 1-5 և 6-18 տարեկանների: Համեմատելու ենք նաև կլինիկա-լաբորատոր ցուցանիշները տարբեր տարիքային խմբերում: Ուսումնասիրելու ենք ՈւՆԳ- α և ԻԼ-10-ի մակարդակի փոփոխությունները՝ կապված հիմնական կլինիկական նշանների և լաբորատոր ցուցանիշների հետ:

6) *Reduced inflammatory responses to SARS-CoV-2 infection in children presenting to hospital with COVID-19 in China*

Guoqing Qiana , Yong Zhangb , Yang Xud, Weihua Hue , Ian P. Hallc et al, 2021.

Հետազոտությունը եղել է ռետրոսպեկտիվ 127 լաբորատոր COVID-19 հաստատված 1 ամս. մինչև 16 տարեկան երեխաների շրջանում: Կատարվել է հիվանդների

կլինիկական առանձնահատկությունների, լաբորատոր արդյունքների, պլազմայի ցիտոկինների/քիմոկինների և լիմֆոցիտների ենթապոպուլյացիայի վերլուծություններ: Արդյունքում արձանագրվել է, որ երեխաների միջին տարիքը եղել է 7,3 [IQR 4,9] տարեկանը: Բոլորի մոտ, բացառությամբ մեկի, հիվանդությունը ընթացել է ծանր, մեծամասնությունը եղել է 2 տարեկանից ցածր: Չնայած նրան, որ 53%-ը ունեցել է վիրուսային թոքաբորբ՝ ախտորոշված համակարգչային տոմոգրաֆիայի սկանավորման ժամանակ, միայն 2 հիվանդի մոտ է լիմֆոցիտների մակարդակը եղել ցածր: ԻԼ-2, ԻԼ-4, ԻԼ-6, ՈՒՆԳ-a և ԻՖՆ-γ մակարդակները եղել են անփոփոխ թեթև, միջին կամ ծանր հիվանդությամբ հիվանդների շրջանում: Պարզել են, որ երեխաների իմունային արձագանքը COVID-19 վարակի նկատմամբ զգալի է տարբերվում է մեծահասակներից: Կատարված հետազոտությունը ցույց է տվել, որ SARS-CoV-2-ը չի առաջացնում ուժեղ բորբոքային պատասխան կամ «ցիտոկինային փոթորիկ» և դա կարող է ընկած լինել ընդհանուր ցուցանիշների լավացման հիմքում, այն երեխաների մոտ, ում մոտ ախտորոշվել է COVID-19 :

Աշխատանքում հստակեցված չեն երեխաների տարիքային խմբերը, համեմատությունը կատարվել է ըստ հիվանդության ընթացքի ծանրության, լաբորատոր ցուցանիշներից ներկայավված է միայն լիմֆոցիտների մակարդակը: Մենք պլանավորում ենք հետազոտությունը իրականացնել միայն միջին ծանրությանը գնահատված COVID-19-ով երեխաների շրջանում և հետազոտելու ենք 3 տարիքային խումբ: Համեմատելու ենք կլինիկա-լաբորատոր ցուցանիշները տարբեր տարիքային խմբերում: Ուսումնասիրելու ենք ՈՒՆԳ-α և ԻԼ-10-ի մակարդակի փոփոխությունները՝ կապված հիմնական կլինիկական նշանների և լաբորատոր ցուցանիշներից:

2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՊՍՏԱԿԸ

Ուսումնասիրել COVID-19 վարակով երեխաների տարբեր տարիքային խմբերում հիվանդության կլինիկական առանձնահատկությունները և ԻԼ-10 ու ՈՒՆԳ-α դերն ու կանխորոշիչ նշանակությունը:

ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ

1. Ուսումնասիրել COVID-19 վարակով երեխաների տարբեր տարիքային խմբերում կլինիկա-լաբորատոր ցուցանիշները:
2. Վերլուծել COVID-19 վարակով երեխաների տարբեր տարիքային խմբերում կլինիկական նշանների կապը լաբորատոր ցուցանիշների հետ:
3. Հետազոտել COVID-19 վարակով երեխաների արյան մեջ պրո-(ՈՒՆԳ-α,) և հակաբորբոքային (ԻԼ-10) ցիտոկինների հայտնաբերման հաճախականությունը և միջին մակարդակները՝ տարբեր տարիքային խմբերում:
4. Ուսումնասիրել ՈՒՆԳ-α և ԻԼ-10 միջին մակարդակները՝ կախված հիմնական կլինիկա-լաբորատոր ցուցանիշներից:
5. Պարզել COVID-19 վարակով երեխաների տարբեր տարիքային խմբերում ՈՒՆԳ-α և ԻԼ-10 դերն ու կանխորոշիչ նշանակությունը:

3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍԱԿԸ

Յիմնարար, սրտապեկտիվ, կլինիկա-լաբորատոր

4. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ և ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

4.1 ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ

Հետազոտվելու են նոր կորոնավիրուսային վարակով մինչև 18 տարեկան COVID-19 ՊՇՌ դրական ախտորոշմամբ 170 երեխաներ, որոնք ստանալու են բուժում Ինֆեկցիոն հիվանդությունների ազգային կենտրոնում: Երեխաների խմբերի բաժանումը կատարվելու է հետևյալ կերպ՝ 28 օրեկանից-11 ամսեկան, 1-5 և 6-18 տարեկաններ:

Հիվանդները հետազոտվելու են ըստ ԱՀԿ-ի հետազոտական և բուժման արձանագրությունների:

Ցիտոկինների հետազոտման համար պլանավորվում է հիվանդներից վերցնել լրացուցիչ 2 մլ արյուն հիվանդանոց ընդունվելիս:

Ցիտոկինների հետազոտման գումարը վճարելու է ասպիրանտը:

4.2 ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Կլինիկական

COVID-19 վարակով երեխաների օբյեկտիվ գնում և կլինիկական բնութագրում:

COVID-19 վարակով երեխաների տարբեր խմբերում կլինիկա-լաբորատոր ցուցանիշների վերլուծություն հիվանդանոց ընդունվելիս:

Լաբորատոր

Ըստ պլանային հետազոտության կատարվելու է՝

- Արյան և մեզի ընդհանուր քննություն:
- Արյան բիոքիմիական քննություն:
- Կոագուլոգրամմա
- Քթըմպանի քսուկից ՊՇՌ հետազոտություն՝ COVID-19 վիրուսի ՌՆԹ-ի որակական հայտնաբերման համար:
- Թոքերի ռենտգեն հետազոտություն
- Թոքերի ՀՇ հետազոտություն (անհրաժեշտության դեպքում)
- Որովայնի օրգանների ՈԻՁ հետազոտություն (անհրաժեշտության դեպքում):

Բոլոր վերը նշված հետազոտությունները հասանելի են <<Ինֆեկցիոն հիվանդությունների ազգային կենտրոն>> հոսպիտալացված պացիենտներին և կատարվելու են անվճար:

- Արյան իմունոֆերմենտային (ԻՖԱ) հետազոտություն ՈԻՆԳ-α և ԻԼ-10 հայտնաբերման համար:

ՈԻՆԳ-α և ԻԼ-10 մակարդակի որոշման համար օգտագործվելու է եռափուլ (սենդվիչ) պինդ-ֆազային ԻՖԱ-ի վրա հիմնված մեթոդ: Ավտոմատ սպեկտրոֆոտոմետրի միջոցով իրականացվելու է օպտիկական խտության որոշում երկալիք ռեժիմով, որից հետո միջին օպտիկական խտությունը հաշվվում է և

կառուցվում ճշտումային կորագիծը՝ օպտիկական խտություն/կոնցենտրացիա առանցքներով:

Հետազոտությունը կատարվելու է «Արաբկիր» բժշկական համալիրի իմունաբանական լաբորատորիայի հետ միասին:

5. ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԱՄԱՊԱՏԱՄԽԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ ԹԵՄԱՅԻՆ

Սույն աշխատանքը հանդիսանում է ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոնի գիտական թեմայի համահունչ, ելնելով ՀՀ COVID-19 համաճարակի առկայությունից: Ըստ ԱՀԿ ցուցումների կատարվում է COVID-19 վարակի կլինիկայի և բուժման մոտեցումների ուսումնասիրությունն ու կիրառությունը: Աշխատանքի բնույթը համատեղ է՝ ԵՊԲՀ ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոն և «Ինֆեկցիոն հիվանդությունների ազգային կենտրոն»:

Ասպիրանտի մասնաբաժինը տվյալ աշխատանքում կազմում է 90%:

Հետազոտության ժամանակ կատարվելու է՝

- նոր կորոնավիրուսային վարակով երեխաների օբյեկտիվ գնումը, կլինիկական բնութագրումը, վարումը, բուժումը,
- ցիտոկինների որոշումը արյան շիճուկում,
- ստացված ցուցանիշների վերլուծությունը, ժամանակակից վիճակագրական ծրագրերի օգտագործմամբ:

6. ԿՐԹԱԿԱՆ ԾՐԱԳՐԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿԱՑՈՒՅՑ

	Կրեդիտային համակարգով դասընթացներ, քննություններ	Քանակ	Ժամանակահատված Աշուն/գարուն
1.	Ընդհանուր կրթական դասընթացներ	20 կրեդիտ	Աշուն/գարուն
2.	Մասնագիտական դասընթացներ	20 կրեդիտ	Գարուն
3.	Որակավորման քննություններ		2023, 2026

7. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱՑՈՒՅՑ

	Ուսումնառության ժամանակաշրջանում անհրաժեշտ գործառույթներ	Ժամանակաշրջան
1.	Սկզբնաղբյուրների վերլուծություն	2023– 2027
2.	Հետազոտության մեթոդների տիրապետում	2023– 2024
3.	Ընթացիկ ատեստավորում (1)	2024
4.	Հետազոտությունների նյութերի հավաքում	2020- 2024
5.	Ընթացիկ ատեստավորում (2)	2025
6.	Գիտական հոդվածների հրատարակում	2025 – 2027
7.	Սեփական հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա Web of Science շտեմարանի Thomson Reuters կազմակերպության ազդեցության գործակից ունեցող ամսագրում գիտական հոդված	2024- 2027

8.	Աշխատանքի ձևակերպում	2026
9.	Ամփոփիչ ատեստավորում	2026
10.	Զեկույցների ներկայացում	2024-2027
11.	Գործուղումներ	2025, 2026
12.	Աշխատանքի նախնական փորձաքննություն	2027 մարտ
13	Ատենախոսության պաշտպանություն	2027 հունիս

8. ԹԵՄԱՅԻ ՇՐՋԱՆԱԿՆԵՐՈՒՄ ԱՌԿԱ ՀՐԱՏԱՐԱԿՈՒՄՆԵՐ ,ԳԻՏԱԿԱՆ ԶԵԿՈՒՑՈՒՄՆԵՐ

1. Ղազարյան Ա.Գ., Կարապետյան Ա.Գ., Ասոյան Վ.Ա., Գյուլազյան Ն.Ս. ՊՇՈՒ-ի ախտորոշիչ նշանակությունը COVID-19 կասկածով պացիենտների մոտ//Հիմնարար և կիրառական գիտական հետազոտություններ. արդիական խնդիրներ և ձեռքբերումներ”, միջազգային գիտաժողով, գիտական հոդվածների ժողովածու, 31 մայիսի, 2022, Երևան, էջ. 36-47
2. Karapetyan A., Ghazaryan A. Atoyas S., Gyulazyan N. Severe SARS-Cov-2 infection with extrapulmonary manifestation in a 3-month-old child.//Journal of Clinical and Medical Images Case Reports,2023; 3(4): p.1487
3. Ghazaryan A. Asoyan V. Hovhannisyas A. Kozmoyan M. Karapetyan A. Minasyan A., Gyulazyan N. Comparative study of TNF- α and IL-10 levels at different times of the course of COVID-19//The Journal of Infection in Developing Countries, September 2023: vol 17, No 09: p.1207-1212.
4. Казарян А.Г., Карапетян А.Г., Навоян Ц.А. Магдесиева Р.Б., Гюлазян Н.М. Возможный дебют COVID-19 с поражения ЖКТ//Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Приложение № 62, Материалы 29-ой Объединенной Российской гастроэнтерологической Недели, 26-28 октября 2023г., Москва, № 5, Т. 33, 41.
5. Казарян А.Г., Карапетян А.Г., Навоян Ц.А., Козмоян М.Р., Мхитарян А.Л., Гюлазян Н.М. ПЦР негативный COVID-19: сочетание типичных респираторных симптомов с проявлениями поражения ЖКТ//Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Приложение № 62, Материалы 29-ой Объединенной Российской гастроэнтерологической Недели, 26-28 октября 2023г., Москва, № 5, Т. 33, стр. 41.

9. ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. World Health Organization <https://data.who.int/dashboards/covid19/death>
2. UNICEF <https://data.unicef.org/topic/child-survival/covid-19/> December 2023
3. Nickbakhsh S., Mair C., Matthews L, Reeve R, Johnson PCD, Thorburn F, et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2019; 116 (52): 27142—27150.
4. Временные методические рекомендации «COVID-19 у детей». Версия 1 (03.04.2020). М., 2020. 68 с.
5. Dong Y., Mo X., Hu Y., et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China//Pediatrics. 2020; 16: 16.

6. Ouldali N., Yang D.D., Madhi F., Levy M., Gaschignard J., et. al. Factors Associated With Severe SARS-CoV-2 Infection // *Pediatrics*. 2021. Vol. 147 (3).
7. Consiglio C.R., Cotugno N., Sardh F., Pou C., Amodio D., et. al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19//*Cell*. 2020. Vol. 12, Is. 183 (4). P. 968–981.
8. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China//*Pediatrics*. 2020. Vol. 145 (6).
9. Graff K., Smith C., Silveira L., Jung S., Curran-Hays S., et.al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children//*The Pediatric infectious disease journal*. 2021. Vol. 1, Is. 40 (4). P. 137–145.
10. DeBiasi R.L., Song X., Delaney M., Bell M., Smith K., et. al. Severe Coronavirus Disease-2019 in Children and Young Adults in the Washington, DC, Metropolitan Region//*The Journal of pediatrics*. 2020. Vol. 223. P. 199–203.
11. Henry B. M., Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019//*Clin Chem Lab Med*. 2020, Mar 16. pii:/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0272/cclm-2020-0272.xml.
12. Yongzhi X. COVID-19-associated cytokine storm syndrome and diagnostic principles: an old and new Issue//*Emerging microbes & infections*. 2021. Vol. 10 (1). P. 266–276.
13. Туляндина Е.В. Цитокиновый шторм: особенности патогенеза, роль в развитии вирусной инфекции/ Е.В. Туляндина, Д.А. Писков//*Устойчивое развитие науки и образования*. 2019. №1. С.256-260.
14. Ильченко Л.Ю. COVID-19 и поражение печени/ Л. Ю. Ильченко, И.Г. Никитин, И.Г. Федеров//*Архив внутренней медицины*. 2020; 10 (3): 188-197.
15. Никифоров В.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинические эпидемиологические аспекты/ В.В. Никифоров, Т.Г. Суранова, Т.Я Чернобровкина и др.//*Архив внутренней медицины*. 2020. 10 (2): 87-93.
16. Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни (COVID-19): фокус на интерлейкин 6/ Е.Л. Насонов// *Научно-практическая ревматология*. 2020. 58 (3): 245-261.
17. Lui T. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019 /T.Lui, J.Zhang, Y.Yang et al. //medRxiv.2020.DOI:10.1101
18. Zhu Z. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019 /Z.Zhu, T.Cai, L.Fan et al. //Int J Infect Dis.2020. DOI:10.1016
19. Herold T. Level of IL-6 predictors respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients / T. Herold, V. Jurinovic, C. Arnreixh et al. //medRxiv. DOI:10.1101
20. Moustafa Gamal Amin Ghonem, Wael Husseiny Soliman Bakir, Heba ElsayedGabr. Association between Interleukin 6 Serum Level and Severity of Disease among Pediatrics with Covid-19//*The Egyptian Journal of Hospital Medicine (July 2022) Vol. 88, Page 2751-2757*

21. Hala K Shafiek , Hanan M Abd El Lateef , Naglaa F Boraey , Mohamed Nashat , Ghada A B Abd-Elrehim, et. al. Cytokine profile in Egyptian children and adolescents with COVID-19 pneumonia: A multicenter study //PediatrPulmonol. 2021 Dec; 56(12): 3924-3933.
22. Hanan M Ibrahim, Mervat GE Mansour, Ahmed R Rezk, Hossam K Ahmed. The Predictive Value of Serum IL-6 in Pediatric Critically Ill Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19//An International Journal of Medicine, Volume 116, Issue Supplement_1, June 2023, hcad069.656.
23. Lu, W., Yang, L., Li, X. et al. Early immune responses and prognostic factors in children with COVID-19: a single-center retrospective analysis//*BMC Pediatr* 21, 181 (2021).

Գիտական ղեկավար՝

ստորագրություն

Հայցորդ՝

ստորագրություն

հեռախոսաշխ., տուն, բջջ. +37455566561 , 010566561
e-mail: Arevikkarapetyan11@mail.ru