



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση

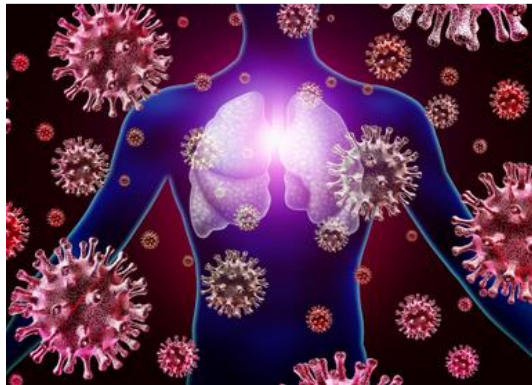


ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αιματολογικές και βιοχημικές μεταβολές παιδιών που έχουν νοσήσει από COVID-19

POST GRADUATE THESIS

Laboratory tests of SARS CoV 2 causing COVID-19 disease in children



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

Μαρίνα Πολυχρονίδου

Marina Polychronidou

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Αναστάσιος Κριεμπάρδης

Anastasios Kriebardis

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2023



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

Laboratory tests of SARS CoV 2 causing COVID-19 disease in children

MARINA POLYCHRONIDOU

Dml20018

polychronidou@hotmail.com

NAME OF STUDENT (IF THERE ARE TWO STUDENTS)

Registration Number of Second Student

Write here your email in case that someone wants to communicate with you

FIRST SUPERVISOR

ANASTASIOS KRIEBARDIS

SECOND SUPERVISOR

SOTIRIOS FORTIS

AIGALEO 2023

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 10/7/2023

Όνόματα εξεταστών

Υπογραφή

1^{ος} Εξεταστής Αναστάσιος Κριεμπάρδης

2^{ος} Εξεταστής Σωτήριος Φόρτης

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Μαρίνα Πολυχρονίδου του Θεοδώρου, με αριθμό μητρώου dml20018 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Ευχαριστίες

Ένα μεγάλο ευχαριστώ για την πολύτιμη υποστήριξη του επιβλέποντα Καθηγητή μου, κ. Αναστάσιο Κριεμπάρδη.

Επίσης να ευχαριστήσω την προϊσταμένη όλων των παραϊτρικών εργαστηρίων, του Γενικού Νοσοκομείου Παιδων Π.&Α. Κυριακού, Κα Χρυσούλα Φιτσιλή.

Τέλος να ευχαριστήσω θερμά την οικογένειά μου για την πίστη τους σε εμένα και τις δυνατότητές μου, με κατανόηση και στήριξη τους καθ'όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Αφιέρωσεις

Στον σύζυγό μου και στα δυο υπέροχα παιδιά μας.

Περίληψη

Η νόσος COVID 19 εμφανίστηκε το Δεκέμβριο του 2019 στην Κίνα και μέσα σε διάστημα τριών μηνών χαρακτηρίστηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ως πανδημία. Προκαλείται από την μετάδοση του ιού SARS CoV2, ο οποίος αποτελεί τρίτο είδος της οικογένειας Coronaviridae του γένους β-CoV που έχει μεταπηδήσει στον άνθρωπο από κάποιο ζώο. Ο ιός, μεταδίδεται κυρίως μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας και προκαλεί μια σειρά συμπτωμάτων στους ασθενείς με κυριότερο το οξύ αναπνευστικό σύνδρομο. Η νόσος προσβάλλει τόσο ενήλικες όσο και παιδιά ωστόσο, άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και άτομα με συννοσηρότητες έχουν περισσότερες περιπτώσεις να νοσήσουν βαριά. Σκοπό της παρούσας μελέτης αποτελεί η ανάδειξη των εργαστηριακών εξετάσεων που πρέπει να πραγματοποιούνται σε παιδιά με νόσο COVID 19 έτσι ώστε τα περιστατικά να αντιμετωπίζονται γρήγορα και αποτελεσματικά. Από τη συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, προκύπτει μια σειρά εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων που πρέπει να πραγματοποιούνται στα παιδιά κατά την είσοδό τους στο νοσοκομείο. Αυτές περιλαμβάνουν, βασικούς παράγοντες που υποδεικνύουν φλεγμονή και μη σωστή λειτουργία βασικών συστημάτων του οργανισμού όπως τα κύτταρα του αίματος, η λειτουργία του μυοκαρδίου, του ήπατος και των νεφρών. Από την ανάλυση προέκυψε ότι οι κυριότεροι εργαστηριακοί παράγοντες που επηρεάζονται στα παιδιά είναι τα επίπεδα της CRP, της φεριτίνης του ορού, της Γαλακτικής δεϋδρογενάσης και των Δ-διμερών ενώ τα ποσοστά εμφάνισης λεμφοπενίας βρέθηκαν πολύ χαμηλότερα σε σχέση με τους ενήλικες ασθενείς. Πιο σημαντικά, ασθενείς με σοβαρή νόσο έχουν αρκετές πιθανότητες να αναπτύξουν σύνδρομο MIS-C, μια υπερφλεγμονώδη κατάσταση κλινικά παρόμοια με άλλες ασθένειες όπως η νόσος Kawasaki, το σύνδρομο τοξικού σοκ και το σύνδρομο ενεργοποίησης των μακροφάγων η οποία δύναται να προκαλέσει σημαντικά προβλήματα και να οδηγήσει σε θάνατο. Συμπερασματικά, κρίνεται απαραίτητο να πραγματοποιούνται ταχύτατα οι απαραίτητες εξετάσεις που υποδεικνύουν οι προτεινόμενοι θεραπευτικοί αλγόριθμοι, έτσι ώστε ο κάθε ασθενής να αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά με προσωποποιημένο τρόπο.

Λέξεις κλειδιά: SARS CoV2, COVID 19, παιδιά, εξετάσεις, διάγνωση

Abstract

COVID-19 appeared in December 2019 in China and within three months the WHO announce a pandemic. It is caused by the transmission of the SARS-CoV2 virus, which is a third species of the family Coronaviridae that belongs to the genus β -CoV and has been transmitted to humans from an animal. The virus is transmitted mainly through the respiratory chain and causes a number of symptoms in patients with acute respiratory syndrome being most common. The disease affects both adults and children, however, older people and people with comorbidities are more likely to get seriously ill. The purpose of this study is to highlight the laboratory tests that should be performed on children with COVID 19 in order to be treated quickly and effectively. A systematic review of the international literature reveals a series of laboratory and imaging tests that must be performed on children upon admission to the hospital. These include key factors that indicate inflammation and malfunction of key body systems such as blood cells, myocardial, liver and kidney function. The analysis showed that the main laboratory factors that are affected in children are the levels of CRP, serum ferritin, lactic dehydrogenase and D-dimers, while the incidence of lymphopenia was much lower than in adult patients. Most important, patients with severe disease are more likely to develop MIS-C syndrome, an inflammatory condition clinically similar to other diseases such as Kawasaki disease, toxic shock syndrome and macrophage activation syndrome which can cause significant problems and lead to death. In conclusion, it is necessary to quickly carry out the necessary tests indicated by the proposed treatment algorithms, so that each patient to be treated effectively in a personalized way.

Key words: SARS CoV2, COVID 19, children, laboratory tests, diagnosis, treatment

Περιεχόμενα

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	IV
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	V
ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ.....	VI
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	VII
ABSTRACT	IX
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	XIV
ΠΑΓΚΟΣΜΙΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΌΣ ΥΓΕΙΑΣ.....	XIV
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	3
1.1. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΚΟΡΟΝΟΪΩΝ.....	3
1.2. Ο ΙΟΣ SARS-COV-2	4
1.3. ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ ΤΟΥ ΙΟΥ SARS-COV-2.....	5
1.4. ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΟΥ ΙΟΥ SARS-COV-2.....	6
1.5. Η ΝΟΣΟΣ COVID-19	7
1.5.1. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ COVID-19.....	9
1.5.2. ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ COVID-19	9
1.5.3. ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ COVID-19	9
1.5.4. ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ COVID-19	10
1.5.5. ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ COVID-19	10
1.5.6. ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ COVID-19.....	10
1.6. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ COVID-19	11
1.7. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ COVID-19	12
1.7.2. ΕΜΒΟΛΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ SARS-COV-2 ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ.....	15
1.8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ COVID-19	16
1.8.1. ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ	16

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	18
2.1. Η ΝΟΣΟΣ COVID-19 ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ.....	18
2.2. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ COVID-19.....	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	21
3.1. ΕΡΓΑΣΤΗΡΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ COVID-19.....	21
3.1.1. ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	21
3.1.1.1. Η ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ.....	21
3.1.1.2. Ο ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ	22
3.1.1.3. ΕΡΥΘΡΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ.....	22
3.1.1.4. ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ	23
3.1.1.5. ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ.....	23
3.1.2. ΓΑΛΑΚΤΙΚΗ ΔΕΥΔΡΟΓΕΝΑΣΗ (LDH LDH)	23
3.1.3. ΦΩΣΦΟΚΙΝΑΣΗ ΚΡΕΑΤΙΝΗΣ (CRK).....	24
3.1.4. ΕΞΕΤΑΣΗ ΣΑΚΧΑΡΟΥ	24
3.1.5. ΟΥΡΙΑ	25
3.1.6. ΗΠΑΤΙΚΗ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ.....	25
3.1.6.1. Η ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΗ ΤΗΣ ΑΛΑΝΙΝΗΣ (ALT)	25
3.1.6.2. Η ΑΛΚΑΛΙΚΗ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗ (ALP).....	26
3.1.6.3. Η Γ-ΓΛΟΥΤΑΜΥΛ-ΤΡΑΝΣΠΕΠΤΙΔΑΣΗ(Γ-GT)	26
3.1.7. C-ΑΝΤΙΔΡΩΣΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ (CRP).....	27
3.1.8. ΦΕΡΙΤΙΝΗ	27
3.1.9. ΈΛΕΓΧΟΣ ΠΗΞΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	28
3.1.10. ΠΑΛΜΙΚΗ ΟΞΥΜΕΤΡΙΑ – ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΕΡΙΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	30
4.1. ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ COVID-19.....	30
4.1. ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ COVID-19.....	34

4.2. ΣΥΝΔΡΟΜΟ MIS-C.....	38
4.3. ΑΝΟΣΟΚΑΤΕΣΤΑΛΜΕΝΑ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ COVID-19.....	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....	45
5.1 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ	45
ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	49
ΠΗΓΕΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	56

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
ACE2	Angiotensin-Converting Enzyme 2	Μετατρεπτικό Ένζυμο της Αγγειοτενσίνης – 2
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	Συνδρόμου οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας
CoV2	Coronavirus 2	Κορονοϊός 2
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	Νόσος που προκαλείται από τον κορονοϊό του 2019
FDA	Food and Drug Administration	Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ
FiO2	Fraction of inspired Oxygen	Συγκέντρωση του οξυγόνου στον εισπνεόμενο αέρα
hCoVs	Human Coronaviruses	Κορονοϊοί που μολύνουν ανθρώπους
mRNA	Messenger RNA	Αγγελιαφόρο RNA
RNA	Ribonucleic Acid	Ριβονουκλεϊκό οξύ
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome	Σοβαρό οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο
SpO2	Oxygen Saturation	Κορεσμός Οξυγόνου
WHO	World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

Πρόλογος

Η νόσος της COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) πρωτοεμφανίστηκε τον Δεκέμβριο του 2019 στην πόλη Wuhan της Κίνας. Λόγω των σοβαρών επιπτώσεων της νόσου, καθώς και της ταχύτατης εξάπλωσής της σε όλο τον κόσμο, ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας την χαρακτήρισε ως πανδημία στις 11 Μαρτίου του 2020 ⁽¹⁾. Η νόσος COVID-19 είναι αποτέλεσμα του ιού που προκαλεί σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2 (SARS-CoV-2, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) και μεταδίδεται τόσο με άμεσο όσο και με έμμεσο τρόπο. Στον άμεσο τρόπο μετάδοσης συμπεριλαμβάνεται η μεταφορά μέσω σταγονιδίων ενώ στον έμμεσο επαφή με μολυσμένα αντικείμενα και αερομεταφερόμενη μετάδοση ⁽²⁾. Ο ιός SARS-CoV-2 είναι ένας κορονοϊός με γονιδίωμα μονόκλωνου RNA θετικής πολικότητας της οικογένειας *Coronaviridae* και ταξινομείται σε 4 κύρια γένη τον α- /β- /γ- / δ- coronaviruses ⁽³⁾. Ο ιός SARS-CoV-2 βρέθηκε να ανήκει στο γένος β-, ιοί που προσβάλλουν κυρίως τον άνθρωπο, τις νυχτερίδες και άλλα ζώα ενώ κάτω από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο εμφανίζει χαρακτηριστική μορφολογία κορόνας ⁽⁴⁾.

Η παθογένεση της λοίμωξης SARS-CoV-2 έχει να κάνει με τη δέσμευση του ιού σε ανθρώπινα κύτταρα που εκφράζουν το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης – 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) η οποία ακολουθείται από είσοδο του ιού στα κύτταρα, αντιγραφή του γενετικού του υλικού και τελικά μείωση των επιπέδων έκφρασης της πρωτεΐνης ACE2 στα προσβεβλημένα κύτταρα ⁽⁵⁾. Η έκφραση της πρωτεΐνης ACE2 είναι πολύ υψηλή στα κύτταρα των πνευμόνων, του πεπτικού, της καρδιάς των νεφρών και των αιμοφόρων αγγείων με επακόλουθο την πρόκληση τοπικής και συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης στα συγκεκριμένα όργανα ⁽⁶⁾. Περιορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η έκφραση της πρωτεΐνης αυτής στο επιθήλιο των πνευμόνων αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας ⁽⁷⁾.

Στα παιδιά η νόσος τις περισσότερες των περιπτώσεων έχει ήπια συμπτωματολογία με περίπου 15–42% να είναι ασυμπτωματική ⁽⁸⁾. Παθογενετικά, το παράδοξο είναι ότι τα κύτταρα των πνευμόνων των παιδιών εκφράζουν πολύ υψηλά επίπεδα της πρωτεΐνης ACE2, η οποία πιθανολογείται ότι μπορεί να προσφέρει προστασία του συστήματος απορρύθμισης της αγγειοτενσίνης κατά τη διάρκεια της COVID-19 ⁽⁹⁾. Κλινικά, το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών δεν χρειάζονται νοσοκομειακή περίθαλψη καθώς η νόσος είναι είτε

ασυμπτωματική είτε ελαφράς μορφής. Ωστόσο, τα παιδιά που θα χρειαστεί να νοσηλευτούν συνήθως παρουσιάζουν κάποιους παράγοντες κινδύνου όπως η νεαρή ηλικία και προυπάρχοντα νοσήματα όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το άσθμα και ο καρκίνος ^(10, 11, 12). Το ποσοστό των παιδιών που παρουσιάζει βαριά νόσο και θα χρειαστεί νοσκοκομειακή περίθαλψη προσδιορίζεται σε 10%, το ποσοστό που θα χρειαστεί νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας 0.5-2% και το ποσοστό των παιδιών που θα παιθάνουν σε 0.08% ⁽¹³⁾.

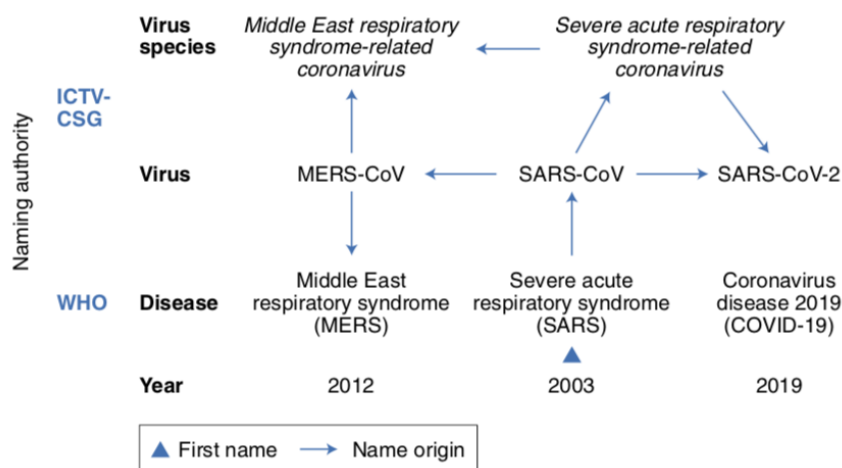
Στα παιδιά με βαριά μορφής νόσο, κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο πραγματοποιούνται μια σειρά απεικονιστικών, βιοχημικών, ορμονολογικών και αιματολογικών εξετάσεων έτσι ώστε να διαπιστωθεί η σοβαρότητα της νόσου. Οι παραπάνω εξετάσεις είναι εξαιρετικά σημαντικές καθώς από αυτές καθορίζετε από τον θεράποντα ιατρό το σύστημα το οποίο έχει επιβαρυνθεί από την μόλυνση με τον SARS-CoV-2 και κατ'επέκταση αποφασίζεται η καλύτερη θεραπεία. Οι απεικονιστικές εξετάσεις και ιδίως η αξονική τομογραφία θώρακος είναι εξαιρετικά σημαντικές για την διαπίστωση της ύπαρξης και της έκτασης των βλαβών στους πνεύμονες. Ωστόσο, λόγω της μεγάλης της ακτινοβολίας πραγματοποιείται μόνο σε παιδιά με πολύ σοβαρή νόσο ⁽¹⁴⁾. Ως εκ τούτου οι εργαστηριακές εξετάσεις είναι καθοριστικής σημασίας για την εκτίμηση της κατάστασης και την θεραπεία των παιδιών.

Σκοπό της παρούσας εργασίας αποτελεί η λεπτομερής ανασκόπηση των διεθνών μελετών που αφορούν τον προσδιορισμό των επιπέδων διαφόρων παραγόντων και δεικτών που προέρχονται από εργαστηριακές εξετάσεις σε παιδιά που νοσηλεύτηκαν με COVID-19 από την αρχή της πανδημίας έως σήμερα. Η μελέτη αποσκοπεί στην μέτα-ανάλυση των σημαντικών και καθοριστικών εξετάσεων που πρέπει να πραγματοποιούνται τόσο στην αρχή όσο και στην αποθεραπεία της νόσου. Στο τέλος της μελέτης, το ιατρικό προσωπικό θα είναι σε θέση να πραγματοποιήσει γρήγορα τις απαιτούμενες εξετάσεις βοηθώντας στην άμεση αντιμετώπιση των περιστατικών.

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

1.1. Οικογένεια Κορονοϊών

Οι κορονοϊοί (Coronaviruses, CoVs), ανήκουν στην οικογένεια *Coronaviridae*, της τάξης *Nidovirales* ⁽³⁾. Εντός της οικογένειας υπάρχουν 4 κύρια γένη ο α- κωρονοϊός (α-CoV), ο β- κωρονοϊός (β-CoV), ο γ- κωρονοϊός (γ-CoV) και ο δ- κωρονοϊός (δ-CoV). Οι α-CoV και β-CoV είναι γνωστό ότι μολύνουν θηλαστικά ενώ οι γ-CoV και δ-CoV μολύνουν πτηνά. Από του κορονοϊούς, σήμερα γνωρίζουμε επτά που έχουν την ικανότητα να μολύνουν ανθρώπους (human coronaviruses, hCoVs) προκαλώντας ένα μεγάλο εύρος συμπτωμάτων που κυμαίνεται από ασυμπτωματική έως βαριά νόσο που μπορεί να προκαλέσει θάνατο. Τέσσερις από αυτούς, οι 229E, HKU1, NL63 και OC43 είναι κοινοί σε παγκόσμια κλίμακα, συνήθως μολύνουν παιδιά προκαλώντας ήπια συμπτώματα του ανώτερου αναπνευστικού ⁽¹⁵⁾. Ο ιός SARS-CoV-2 αποτελεί τρίτο είδος της οικογένειας *Coronaviridae* του γένους β-CoV που έχει μεταπηδήσει στον άνθρωπο από κάποιο ζώο σε διάστημα 20 ετών και έχει οδηγήσει σε επιδημικό κύμα ⁽³⁾. Ιστορικά, το 2002 εμφανίστηκε το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS) το οποίο αναφέρθηκε για πρώτη φορά στην Κίνα. Πολύ σύντομα η νόσος εξαπλώθηκε σε όλο τον κόσμο προκαλώντας εκατοντάδες θανάτους και παρουσιάζοντας ένα ποσοστό θνησιμότητας 11% ⁽¹⁶⁾. Το 2012, ακολούθησε το αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής (MERS) πρωτοεμφανιζόμενο στη Μέση Ανατολή έχοντας ένα ποσοστό θνησιμότητας 37% ^(17,18). Το Δεκέμβριο του 2019 μια σειρά από βαριάς μορφής πνευμονίες αγνώστου προελεύσεως στην πόλη Wuhan της Κίνας οδήγησαν στην ταυτοποίηση του SARS-CoV-2 που προκαλεί τη νόσο COVID-19 ⁽²⁾.

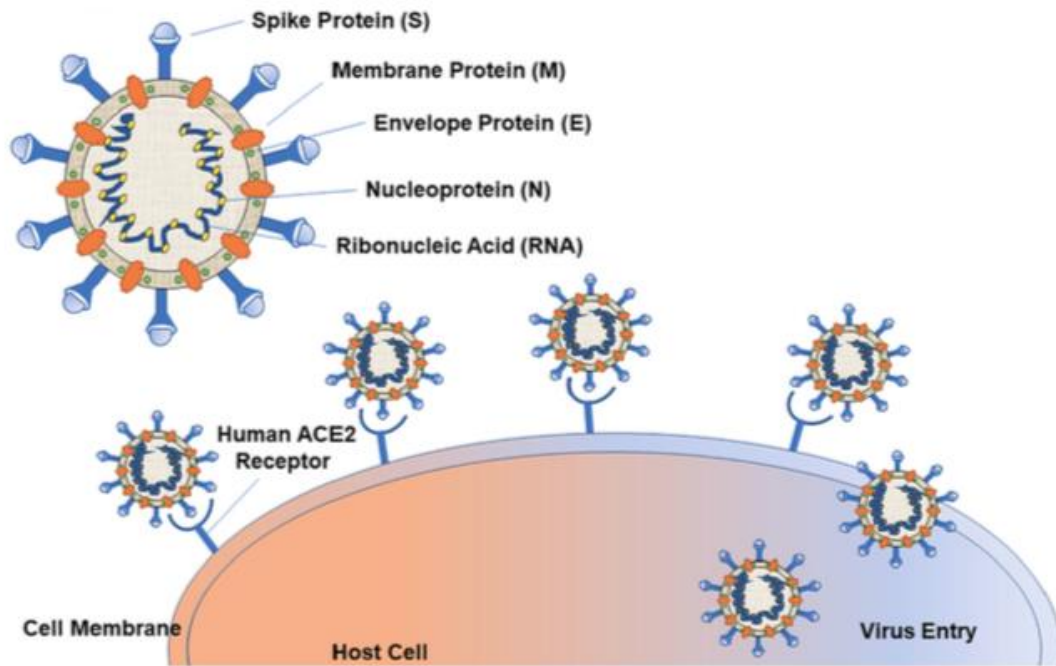


Εικόνα 1. Ιστορική ονοματολογία των 3 κορονοϊών που μεταπήδησαν από ζώα στον άνθρωπο ⁽³⁾.

Γενετικές μελέτες που αφορούν την προέλευση των παραπάνω ειδών υποδεικνύουν τις νυχτερίδες με ενδιαμέσο ξενιστή τις μοσχογαλές (civet cats) για τον SARS-CoV-1 και την Αραβική καμήλα για τον MERS-CoV ^(19, 20, 21). Ο ενδιαμέσος ξενιστής για τη μεταπήδηση του SARS-CoV-2 από τη νυχτερίδα στον άνθρωπο δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη με σιγουριά, ωστόσο γενετικές μελέτες πιθανολογούν τα φολιδωτά ζώα (rangolins) ^(19,22). Τέλος φυλογενετικά ο SARS-CoV-2 έχει μεγαλύτερη συγγένεια με τον SARS-CoV-1 συγκριτικά με τον MERS-CoV ⁽¹⁹⁾.

1.2. Ο ιός SARS-CoV-2

Οι ιοί της οικογένειας CoVs έχουν ως γονιδίωμα RNA με μέγεθος που κυμαίνεται από 26 έως 32 kb. Δομικά, ο ιός SARS-CoV-2 διαθέτει τέσσερις κύριες πρωτεΐνες. Αυτές είναι η πρωτεΐνη από την ακίδα του ιού (Spike, S), την πρωτεΐνη του φακέλου του ισωματίου (Envelope, E), τη γλυκοπρωτεΐνη της μεμβράνης (Membrane, M) και την πρωτεΐνη του νουκλεοκαψιδίου (Nucleocapsid, N) ⁽²³⁾. Οι πρωτεΐνες αυτές φέρουν μεγάλη ομολογία με τις αντίστοιχες πρωτεΐνες των ιών SARS-CoV και MERS-CoV. Η πρωτεΐνη της ακίδας του ιού είναι πολύ σημαντική καθώς αποτελεί το μέσο της πρόσδεσης του ιού στα ανθρώπινα κύτταρα μετά την είσοδό του στον οργανισμό ⁽²⁴⁾. Η πρωτεΐνη της ακίδας προσδένεται μέσω της υπομονάδας 1 (Subunit, S1) του υποδοχέα πρόσδεσης (receptor-binding domain, RBD) στον υποδοχέα ACE2 και ακολουθεί σύντηξη της υπομονάδας 2 (subunit 2, S2) της ακίδας στη μεμβράνη του κυττάρου ⁽²⁵⁾. Με την είσοδο του ιού στο κύτταρο ξενιστή, ακολουθεί η αντιγραφή του γενετικού υλικού του ιού, και τελικά η δημιουργία πολλαπλών νέων ισωματίων τα οποία θα απελευθερωθούν και θα μολύνουν εκ νέου γειτονικά κύτταρα. Τρία κύρια ένζυμα του ιού SARS-CoV-2, καθοριστικά για την αναπαραγωγή του είναι ήδη γνωστά τα οποία ίσως αποτελούν βασικό θεραπευτικό στόχο για την ανάπτυξη φαρμάκων καταπολέμησης της νόσου COVID-19 ⁽²⁶⁾. Αν και όπως ήδη αναφέρθηκε υπάρχει πολύ μεγάλη ομολογία μεταξύ του SARS-CoV-2 και των SARS-CoV και MERS-CoV, οι περιοχές του υποδοχέα πρόσδεσης RBD που αλληλεπιδρούν με τον ACE2 διαφέρουν σημαντικά. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι οι προηγούμενες φαρμακευτικές προσεγγίσεις δεν είναι αποτελεσματικές στον ιό SARS-CoV-2, με αποτέλεσμα την επιτακτική ανάγκη εύρεσης νέων ⁽²⁷⁾.



Εικόνα 2. Σχηματική αναπαράσταση των κύριων δομικών πρωτεϊνών του ιού SARS-CoV-2 καθώς και του υποδοχέα ACE2 τον οποίο χρησιμοποιεί για την είσοδό του στα ανθρώπινα κύτταρα ⁽²³⁾.

1.3. Παραλλαγές του ιού SARS-CoV-2

Όπως όλοι οι ιοί RNA, ο SARS-CoV-2, καθώς μολύνει ένα νέο ανθρώπινο ξενιστή προσαρμόζεται στο καινούριο περιβάλλον. Η προσαρμογή αυτή πραγματοποιείται μέσω ανάπτυξης γενετικών μεταλλάξεων ενώ με την πάροδο του χρόνου. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση νέων παραλλαγών του στελέχους οι οποίες διαφέρουν από το προγονικό στέλεχος. Έως σήμερα, Ιανουάριος του 2022, έχουν περιγραφεί διάφορες παραλλαγές, κάποιες από τις οποίες θεωρούνται παραλλαγές ανησυχίας από τον ΠΟΥ λαμβάνοντας υπόψη τις επιπτώσεις τους στη παγκόσμια δημόσια υγεία, τη μείωση της εξουδετέρωσης τους από αντισώματα που λαμβάνονται μέσω προηγούμενης φυσικής μόλυνσης ή εμβολιασμού και την ικανότητα αποφυγής ανίχνευσης. Με βάση την πρόσφατη επιδημιολογική ενημέρωση από τον ΠΟΥ (5 Ιανουαρίου 2022), από την αρχή της πανδημίας έως σήμερα έχουν εντοπιστεί πέντε παραλλαγές ανησυχίας (Πίνακας 1) ^(28,29).

Πίνακας 1. Παραλλαγές ανησυχίας του SARS-CoV-2 έως τις 5 Ιανουαρίου 2022 (ΠΟΥ).

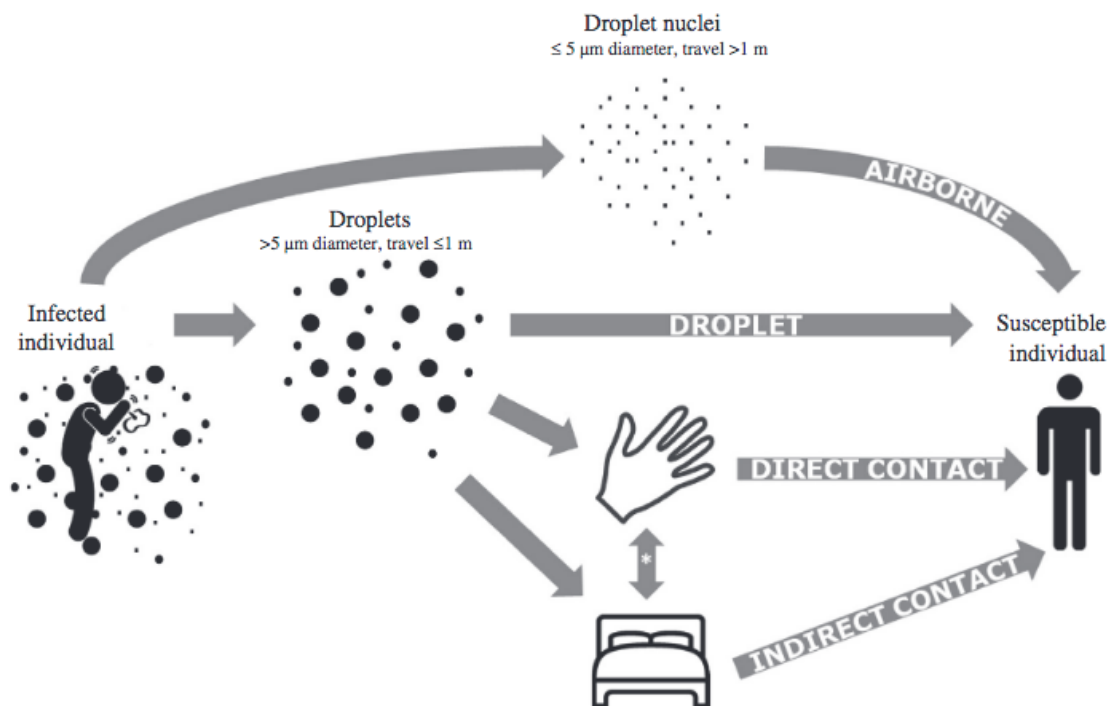
Όνομασία ΠΟΥ	Μεταλλαγές	Χώρα πρώτης ανίχνευσης	Μεταλλαγές ακίδας	Πρώτη ανίχνευση	Επίπτωση στη μετάδοση	Επίπτωση στη σοβαρότητα της νόσου
Alpha	B.1.1.7	Ηνωμένο Βασίλειο	N501Y, D614G, P681H	09 /2020	Άυξηση	Άυξηση
Beta	B.1.351	Νότιο Αφρική	K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	09 /2020	Άυξηση	Άυξηση
Gamma	P.1	Βραζιλία	K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y	12/2020	Άυξηση	Άυξηση
Delta	B.1.617.2	Ινδία	L452R, T478K, D614G, P681R	12/2020	Άυξηση	Άυξηση

Παρά την άνευ προηγουμένου ταχύτητα ανάπτυξης εμβολίων κατά της πρόληψης του COVID-19 και τις ισχυρές παγκόσμιες προσπάθειες μαζικού εμβολιασμού, η εμφάνιση αυτών των νέων παραλλαγών SARS-CoV-2 απειλεί να ανατρέψει τη σημαντική πρόοδο που έχει σημειωθεί μέχρι στιγμής στον περιορισμό της εξάπλωσης αυτής της ιογενούς ασθένειας.

1.4. Τρόποι μετάδοσης του ιού SARS-CoV-2

Ο κύριος τρόπος μετάδοσης του ιού από άτομο σε άτομο είναι μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων. Τα σταγονίδια που μεταφέρονται στο εξωτερικό περιβάλλον από άτομα προσυμπτωματικά, ασυμπτωματικά και συμπτωματικά είναι δυνατό να περιέχουν τον ιό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μετάδοση σε άλλα άτομα όταν η επαφή είναι στενή. Η μετάδοση του ιού μπορεί επίσης να προκληθεί από αερομεταφορά. Ένας άλλος καλά μελετημένος τρόπος μετάδοσης είναι η επαφή ενός ατόμου με αντικείμενα τα οποία προηγουμένως έχουν εκτεθεί στον ιό μέσω σταγονιδίων ή αερομεταφοράς από μολυσμένα άτομα. Μελέτες έχουν δείξει την αντοχή και επιβίωση του ιού σε διάφορες επιφάνειες έως και 72 ώρες μετά την εναπόθεσή του ⁽³⁰⁾. Χαρακτηριστικό είναι ότι η σταθερότητα του ιού είναι μεγαλύτερη σε επιφάνειες από ανοξείδωτο χάλυβα και πλαστικές επιφάνειες σε σύγκριση με

επιφάνειες από χαλκό και χαρτόνι (30). Επίσης, μελέτες έδειξαν ότι ο ιός μπορεί να παραμείνει ζωντανός στους 20 °C έως και 28 ημέρες σε μη πορώδη υλικά ενώ ο χρόνος ζωής του μειώνεται σημαντικά όταν αφορά πορώδη υλικά (31). Αξίζει να σημειωθεί ότι η μόλυνση φαίνεται να είναι υψηλότερη στις μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), σε σύγκριση με γενικούς θαλάμους. Ο SARS-CoV-2 είναι δυνατό να εντοπιστεί σε δάπεδα, ποντικά υπολογιστών, κάδους απορριμμάτων και χειρολαβές κρεβατιών, καθώς και στον αέρα έως και 4 μέτρα από ασθενείς (32). Λόγω των παραπάνω οι καλύτεροι τρόποι πρόληψης αποτελούν οι κοινωνικές αποστάσεις, το ταχτικό πλύσιμο χεριών, ο μη συγχρωτισμός και η χρήση μάσκας προστασίας.



Εικόνα 3. Σχηματική αναπαράσταση των τρόπων μετάδοσης του ιού SARS-CoV-2 (Πηγή (33)).

1.5. Η νόσος COVID-19

Η νόσος COVID-19 που προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2, έχει χαρακτηριστεί από τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας ως πανδημία. Σύμφωνα με τα δεδομένα έως και το Δεκέμβριο του 2021 η νόσος έχει προσβάλει 267.542.116 άτομα και έχει προκαλέσει 5.290.148 θανάτους παγκοσμίως. Στη Ελλάδα έχουν αναφερθεί 978.402 μολύνσεις με συνολικό αριθμό θανάτων 18.815 άτομα (33).

Η νόσος παρουσιάζει μία ευρεία συμπτωματολογία που κυμαίνεται από ασυμπτωματική με ήπια συμπτώματα έως και βαριάς μορφής που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Σήμερα γνωρίζουμε ότι υπάρχουν συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου που μπορούν να προβλέψουν την σοβαρότητα της νόσου. Αυτοί έχουν να κάνουν με την ηλικία, ασθενείς μεγαλύτεροι των 60 ετών έχουν περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν βαριά. Επίσης συννοσηρότητες όπως παχυσαρκία, καρδιαγγειακή νόσο, χρόνια νεφρική νόσο, διαβήτης, χρόνια πνευμονοπάθεια, κάπνισμα, καρκίνος, ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρή νόσο. Ασθενείς με τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου έχουν έως και 6 φορές περισσότερες πιθανότητες να νοσηλευτούν και έως και 12 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να καταλήξουν σε θάνατο από COVID-19 ⁽³⁴⁾.

Σύμφωνα με τα κριτήρια που έχουν θεσπιστεί, ήπια χαρακτηρίζεται η νόσος όταν οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί ή συμπτωματικοί χωρίς κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα πνευμονίας και $SpO_2 \geq 94\%$ σε FiO_2 21%. Η νόσος χαρακτηρίζεται ως μέτριας βαρύτητας όταν οι ασθενείς παρουσιάζουν κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα πνευμονίας και $SpO_2 \geq 94\%$ σε FiO_2 21%. Ασθενείς με σοβαρή νόσο παρουσιάζουν κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα πνευμονίας και υπάρχει συνύπαρξη ενός από τα παρακάτω χαρακτηριστικά : $SpO_2 < 94\%$ σε FiO_2 21% ή $PO_2/FiO_2 < 300$ ή Αναπνοές $> 30/min$ ή έχουν διηθήματα σε $> 50\%$ του πνευμονικού παρεγχύματος. Τέλος, κρίσιμη θεωρείτε η νόσος που παρουσιάζει συνδρόμου οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARDS) ή σήψη ή σηπτικό σοκ ⁽³⁵⁾.

Όπως προαναφέρθηκε, η νόσος COVID-19 επηρεάζει κυρίως το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα με πιο σοβαρή διαταραχή της εμφάνισης του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Η εμφάνιση πνευμονίας από τον ιό SARS-CoV-2, πραγματοποιείται σε δύο φάσεις. Κατά την πρώιμη φάση, ο ιός πολλαπλασιάζεται και ενδέχεται να προκαλέσει καταστροφή των ιστών. Αυτή ακολουθείται από μια δεύτερη φάση, όπου η συνεχόμενη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος με ταυτόχρονη συσσώρευση ανοσοποιητικών κυττάρων προκαλεί απελευθέρωση μεγάλων συγκεντρώσεων κυτταροκινών με αποτέλεσμα τη δημιουργία τοπικής φλεγμονής στους πνεύμονες ⁽³⁶⁾.

Ωστόσο, η νόσος μπορεί να επηρεάσει πολλαπλά οργανικά συστήματα. Αυτά είναι το καρδιαγγειακό, αιματολογικό, γαστρεντερικό, ηπατικό, νεφρικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα.

1.5.1. Καρδιαγγειακό σύστημα και COVID-19

Η νόσος COVID-19 θεωρείται ότι επηρεάζει με πολυπαραγοντικό τρόπο τη σωστή λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος. Οι υποδοχείς ACE2 εκφράζονται στα κύτταρα του μυοκαρδίου με αποτέλεσμα την πρόσδεση του ιού SARS-CoV-2 σε αυτά και την εμφάνιση μυοκαρδίτιδας. Χαρακτηριστικό είναι ότι η μελέτη 39 ασθενών με COVID-19 που επιβίωσαν, υπέδειξε ύπαρξη DNA του SARS-CoV-2 στα κύτταρα του μυοκαρδίου ⁽³⁷⁾. Η εμφάνιση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (Acute coronary syndrome , ACS), είναι επίσης πολύ συχνή επίπτωση της COVID-19. Πιθανώς οφείλεται σε πολλαπλούς παράγοντες όπως η δημιουργία υπερπηκτικότητας του αίματος, η απελευθέρωση κυτταροκινών, η επιδείνωση της προϋπάρχουσας στεφανιαίας αρτηριακής νόσου, μείωση ροής αίματος λόγω αιμοδυναμικής διαταραχής, μείωση της παροχής οξυγόνου ⁽³⁸⁾.

1.5.2. Αιματολογικό σύστημα και COVID-19

Μία από τις πιο χαρακτηριστικές παθήσεις που σχετίζονται με την COVID-19 είναι η εκδήλωση λευκοπενίας. Αν και ο μηχανισμός που οδηγεί σε λευκοπενία δεν είναι γνωστός υποθέσεις περιλαμβάνουν την καταστροφή των λεμφοκυττάρων λόγω άμεσης εισβολής του ιού, απόπτωση των λεμφοκυττάρων λόγω υψηλής συγκέντρωσης κυτταροκινών ή πιθανή εισβολή του ιού στα λεμφικά όργανα ⁽³⁹⁾. Η θρομβοπενία παρατηρείται επίσης συχνά στους ασθενείς με COVID-19. Πιθανότατα οφείλεται σε μια σειρά παραγόντων που περιλαμβάνουν την καταστολή των αιμοπεταλίων από τον ιό, τον σχηματισμό αυτοαντισωμάτων και την ενεργοποίηση της διαδικασίας πήξης του αίματος ⁽⁴⁰⁾. Είναι ευρέως γνωστό ότι η COVID-19 προκαλεί υπερπηκτικότητα του αίματος μέσω ενεργοποίησης του συστήματος πήξης του αίματος. Πιθανολογείται ότι αυτό μπορεί να οφείλεται σε τραυματισμό του αγγειακού ενδοθηλίου από υπερέκκριση κυτταροκινών και ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, μονοκυττάρων και μακροφάγων, αυξημένη έκφραση ιστικού παράγοντα, παράγοντα von Willebrand και παράγοντα VIII που οδηγούν στη δημιουργία θρομβίνης και στο σχηματισμό θρομβικού ινώδους ⁽⁴¹⁾.

1.5.3. Γαστρεντερικό σύστημα και COVID-19

Το γαστρεντερικό σύστημα είναι επίσης πιθανό να επηρεαστεί από την COVID-19. Τα κυριότερα συμπτώματα είναι ναυτία, διάρροια, εμετός και κοιλιακό άλγος. Μια μετα-

ανάλυση που συμπεριλάμβανε 12.797 ασθενείς υπέδειξε ότι διάρροια μπορεί να εμφανιστεί σε ποσοστό 12,4%, ναυτία ή και εμετός σε 9%, απώλεια όρεξης σε 22,3% και κοιλιακό άλγος σε 6,2%. Το ποσοστό θνησιμότητας σε ασθενείς που εμφάνισαν γαστρεντερικές διαταραχές παρουσιάστηκε ίδιο με το γενικό ποσοστό ⁽⁴²⁾.

1.5.4. Ενδοκρινολογικές διαταραχές και COVID-19

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο ασθενείς με ενδοκρινολογικές διαταραχές όπως ο σακχαρώδης διαβήτης έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν σοβαρή νόσο. Ενδοκρινικές διαταραχές όπως μη φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, υπογλυκαιμική κέτωση και διαβητική κετοξέωση έχουν αναφερθεί επίσης και σε ασθενείς που νοσηλεύονται χωρίς υποκείμενα νοσήματα. Σε μια αναδρομική μελέτη 658 ασθενών που νοσηλεύτηκαν με COVID-19, το 6,4% παρουσίασε κέτωση με το 64% αυτών χωρίς υποκείμενο διαβήτη ⁽⁴³⁾.

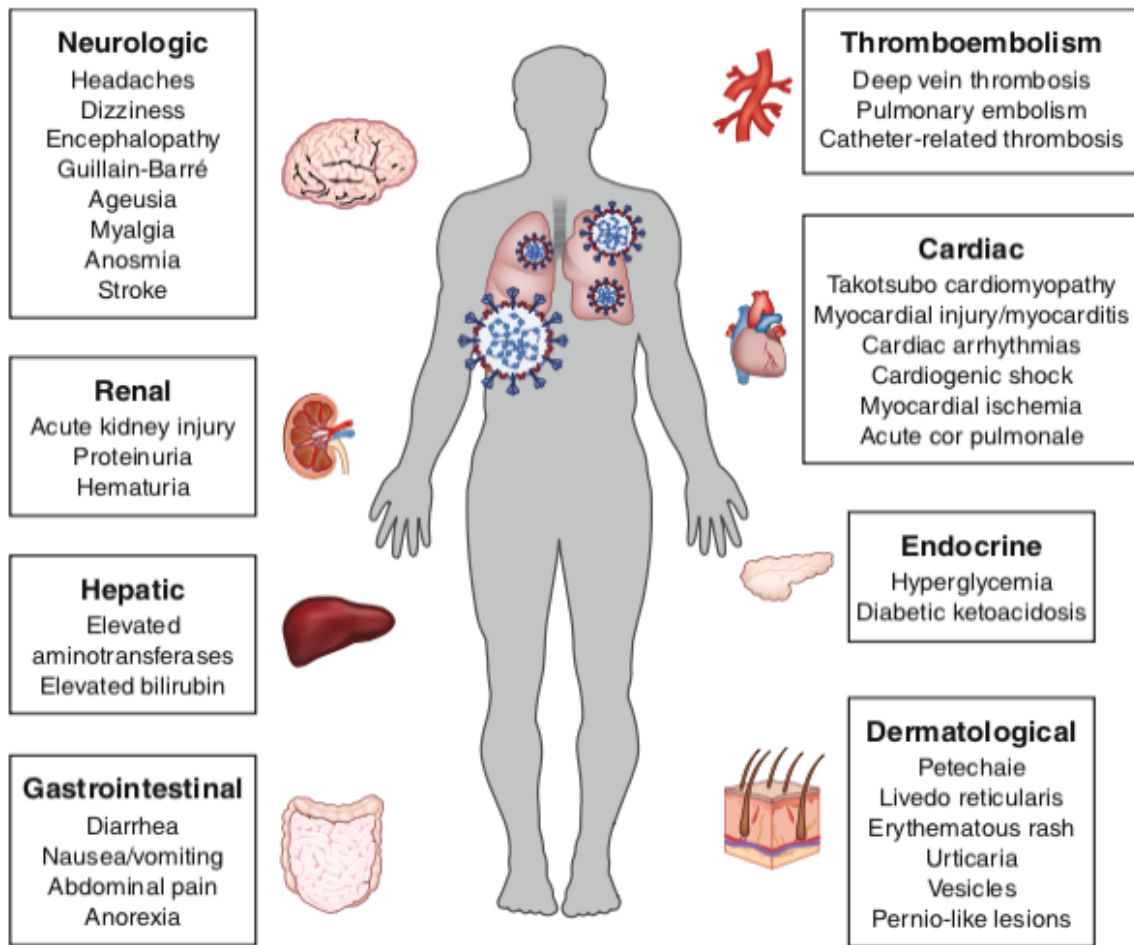
1.5.5. Νεφρικές διαταραχές και COVID-19

Ασθενείς που νοσηλεύονται με σοβαρή νόσο COVID-19 έχουν μεγάλη πιθανότητα να εμφανίσουν προβλήματα στους νεφρούς, με πιο συχνή εκδήλωση της οξείας νεφρικής βλάβης. Μελέτες έχουν δείξει ότι η οξεία νεφρική βλάβη είναι η συχνότερη διαταραχή μετά από αυτή στους πνεύμονες και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας ⁽⁴⁴⁾. Ένας πιθανός μηχανισμός πρόκλησης νεφρικής βλάβης είναι η σύνδεση του ιού στα κύτταρα του νεφρού καθώς έχει βρεθεί ότι εκφράζουν υψηλά ποσοστά της πρωτεΐνης ACE2. Άλλο μηχανισμό αποτελεί η μικροαγγειακή δυσλειτουργία λόγω ενδοθηλιακής βλάβης. Το πρόβλημα στους νεφρούς εκδηλώνεται με μια σειρά κλινικών και εργαστηριακών εκδηλώσεων όπως πρωτεϊνουρία, αιματουρία, ηλεκτρολυτικές ανωμαλίες όπως υπερκαλιαιμία, υπονατρία και μεταβολική οξέωση.

1.5.6. Κεντρικό νευρικό σύστημα και COVID-19

Σε περίπου ένα τρίτο των ασθενών με COVID-19 έχουν αναφερθεί προβλήματα που σχετίζονται με το νευρικό σύστημα. Ήπια προβλήματα περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, ζάλη, ανορεξία, αγευσία και ανοσμία. Ωστόσο τα προβλήματα δύναται να είναι πιο σοβαρά σε

ασθενείς με βαριά νόσο όπως οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο και σύγχυση ή μειωμένη συνείδηση. Οι μηχανισμοί προκλήσεις των παραπάνω συμπτωμάτων δεν είναι πλήρως διασαφηνισμένοι ωστόσο έχει διαπιστωθεί έκφραση των υποδοχέων ACE2 στον εγκέφαλο. Επίσης θεωρείται ότι ο ιός μπορεί να εισέλθει στο κεντρικό νευρικό σύστημα με διασυναπτική μεταφορά μέσω του οσφρητικού νεύρου μέσω μόλυνσης των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων ή μετανάστευση λεμφοκυττάρων μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ^(45,46).



Εικόνα 4. Σχηματική αναπαράσταση των συστημάτων που επηρεάζονται από τη μόλυνση με τον ιό SARS-CoV-2. Πηγή ⁽⁴⁷⁾.

1.6. Συμπτώματα ασθενών με COVID-19

Όπως ήδη αναφέρθηκε η νόσος επηρεάζει διαφορετικά άτομα με διαφορετικούς τρόπους. Ωστόσο τα πιο συχνά συμπτώματα που έχουν αναφερθεί είναι : πυρετός (88-100%), βήχας (68-85%) και πτύελα (23- 41%), ανορεξία (84%), εξασθένιση (70-80%), πονο-

κέφαλος (52-55%), αγευσία (43%), ανοσμία (37%), κοιλιακό άλγος (25%), νευρομυϊκή συμμετοχή (19%), δύσπνοια (18- 85%), οδυνοφαγία (19-20%), μυαλγία (15-48%), πόνος στο στήθος (6–20%), εγκεφαλικό επεισόδιο (6%), ρινίτιδα (5%), ναυτία/έμετος (4–5%), διάρροια (4–15%) και αιμόπτυση (0–5%). Σημαντικό είναι ότι κλινικές μελέτες έχουν συσχετίσει το υψηλό ιικό φορτίο των ασθενών με την εμφάνιση υψηλότερων θερμοκρασιών και χαμηλότερης συγκέντρωσης οξυγόνου, ωστόσο το ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο δεν συσχετίστηκε με την ηλικία των ασθενών ⁽⁴⁸⁾ .



Εικόνα 5. Σχηματική αναπαράσταση των συμπτωμάτων της νόσου COVID-19. Πηγή ⁽⁴⁷⁾.

1.7. Πρόληψη της νόσου COVID-19

Η ταχύτατη εξάπλωση της νόσου COVID-19 οδήγησε σε μία σειρά από πρωτοφανή μέτρα τα οποία έχουν να κάνουν με την πρόληψη της νόσου και σχετίζονται με τον τρόπο μετάδοσης. Για περίπου ένα χρόνο τα μέτρα πρόληψης των πολιτών ενηλίκων και παιδιών ήταν αποκλειστικά η χρήση μάσκας προστασίας, η αποφυγή συνωστισμού, η τήρηση αποστάσεων ασφαλείας και το σχολαστικό πλύσιμο των χεριών. Ωστόσο, η επείγουσα ανάγκη για εύρεση κατάλληλης φαρμακευτικής προστασίας έναντι του ιού SARS-CoV-2, οδήγησε σε ταχύτατη, πρωτοφανή για την παγκόσμια ιστορία, παραγωγή εμβολίων. Στις 27 Δεκεμβρίου του 2020 ξεκίνησε στην Ευρωπαϊκή Ένωση ο εμβολιασμός για τον ιό SARS-CoV-2 με

σειρά προτεραιότητας στις ομάδες πληθυσμού που πλήττονται συχνότερα και αναπτύσσουν συχνότερα σοβαρή νόσο.

1.7.1. Διαθέσιμα εμβόλια για τον ιό SARS-CoV-2

Τα εμβόλια που χρησιμοποιούνται σήμερα έναντι του SARS-CoV-2 στην Ευρωπαϊκή Ένωση χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες, με βάση τον τρόπο κατασκευής τους (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Διαθέσιμα εμβόλια σήμερα (Ιανουάριος 2022) στην Ευρωπαϊκή Ένωση (Πηγή www.ema.europa.eu)

Εμβόλιο	Εταιρία / προμηθευτής	Τύπος Εμβολίου	Άδεια Κυκλοφορίας (Υπό όρους)
Comirnaty	BioNTech Manufacturing GmbH	mRNA	21/12/2020
COVID-19 Vaccine Janssen	Janssen-Cilag International NV	Vector-Ad26	11/03/2021
Nuvaxovid	Novavax CZ	Protein subunit	20/12/2021
Spikevax (Moderna)	Moderna Biotech Spain S.L.	mRNA	6/01/2021
Vaxzevria (COVID-19 Vaccine AstraZeneca)	AstraZeneca AB	Vector-ChAdOx1	29/01/2021

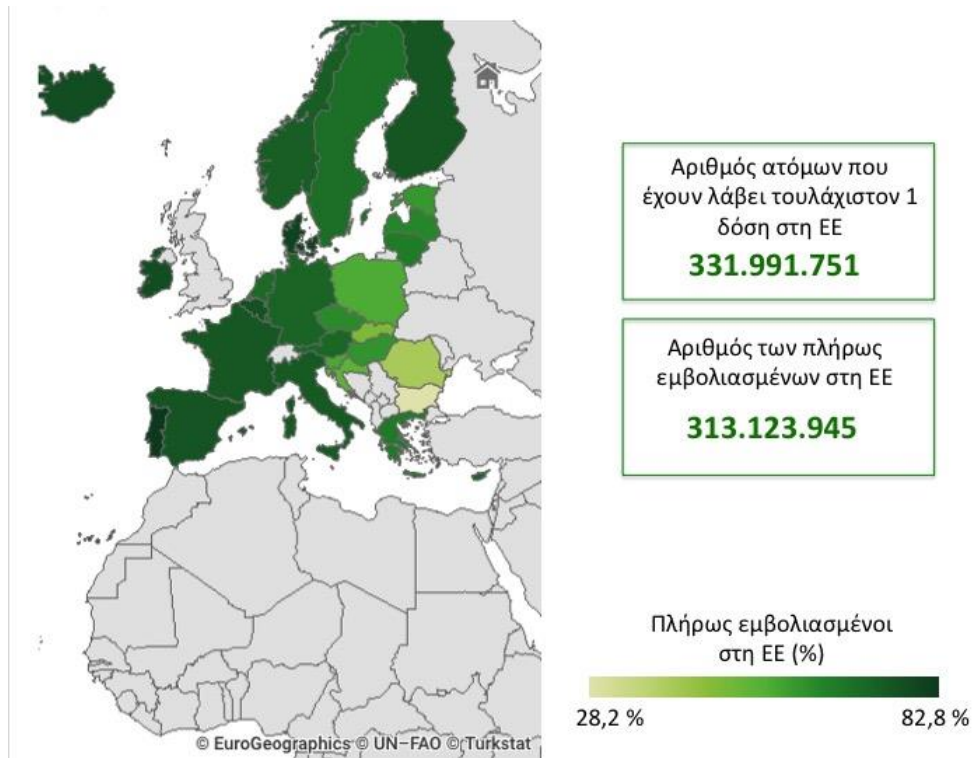
Η πρώτη περιλαμβάνει εμβόλια ριβονουκλεϊνικού οξέος (RNA). Αυτά αποτελούνται από τμήματα του γενετικού υλικού του ιού, τα οποία εγχέονται απευθείας στα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος. Πιο συγκεκριμένα, τα εμβόλια mRNA χαρακτηρίζονται από ισχυρή ανοσογονικότητα, χαμηλό κόστος παρασκευής και παραγωγής, ευνοϊκά προφίλ ασφάλειας, γρήγορη παραγωγή ενώ απαιτούν ειδικά συστήματα αποθήκευσης και παράδοσης. Πρόκειται για μια εξελιγμένη τεχνολογία παρασκευής εμβολίων που χρησιμοποιείται για πρώτη φορά σε ανθρώπους, αν και ερευνητικά μελετάται τα τελευταία 20 χρόνια για διαφορετικούς ιούς, όπως η λύσσα, η γρίπη και ο Ζίκα ⁽⁴⁹⁾. Ωστόσο, τα εμβόλια mRNA για τον COVID-19 είναι τα πρώτα που εγκρίθηκαν και χρησιμοποιούνται σε ανθρώπους. Το κύριο πλεονέκτημα αυτής της τεχνολογίας είναι ότι επιτρέπει στα κύτταρα του σώματος να παράγουν πρωτεΐνες της ακίδας του ιού αντί να τις εγχέουν όπως στα συμβατικού τύπου εμβόλια. Αυτό μειώνει τον χρόνο που απαιτείται για την κατασκευή του εμβολίου. Το mRNA εισέρχεται στα ανθρώπινα κύτταρα ενθυλακωμένο σε νανοσωματίδια λιπιδίων (LNP) που εμποδίζουν τα κύτταρα του σώματος να το υποβαθμίσουν και δίνουν

σταθερότητα στο mRNA, το οποίο είναι ένα εύθραυστο μόριο. Το mRNA δεν παραμένει στα κύτταρα του σώματος για περισσότερο από 48 ώρες. Μόλις περάσει τις οδηγίες του στον μηχανισμό παραγωγής πρωτεϊνών στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του σώματος, τα ένζυμα που ονομάζονται ριβονουκλεάσες (RNases) αποδομούν το mRNA (50). Μετά την παραγωγή της πρωτεΐνης S από τα κύτταρα του σώματος, η ανοσολογική απόκριση ξεκινά, παράγοντας εξειδικευμένα αντισώματα και και ειδικά T λεμφοκύτταρα. Τα εξουδετερωτικά αντισώματα μπορούν να σταματήσουν την προσκόλληση της πρωτεΐνης ακίδας ή των αιωρούμενων θραυσμάτων της στα κύτταρα. Τα φονικά T-κύτταρα (CD8+) σε εμβολιασμένα άτομα αναγνωρίζουν και καταστρέφουν τυχόν κύτταρα μολυσμένα από κορονοϊό που εμφανίζουν τα θραύσματα πρωτεΐνης ακίδας στις επιφάνειές τους.

Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει εμβόλια ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης, τα οποία δεν χρησιμοποιούν γενετικό υλικό αλλά χρησιμοποιούν πρωτεΐνες ή πεπτίδια του ιού, συσκευασμένες σε νανοσωματίδια για καλύτερη παροχή και πρόσληψη από τα κύτταρα του σώματος. Αυτός ο τύπος εμβολίου θεωρείται πολύ ασφαλής και ανίκανος να προκαλέσει ασθένεια. Δεδομένου ότι τα πεπτίδια που χρησιμοποιούνται είναι ελάχιστα ανοσογόνα, απαιτούν ανοσοενισχυτικά και επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις. Μπορούν κυρίως να προκαλέσουν λογική ενεργοποίηση CD4+ T-κυττάρων και ειδικές αποκρίσεις εξουδετέρωσης-αντισώματος, αλλά δείχνουν φτωχότερη διέγερση των CD8+ T κυττάρων (51).

Η τρίτη κατηγορία είναι τα εμβόλια ικών φορέων, τα οποία χρησιμοποιούν ικούς φορείς με ανεπάρκεια αναπαραγωγής ή εξασθενημένου ικούς φορείς ικανούς για αναπαραγωγή για να εισαγάγουν ένα κομμάτι μεταγραφόμενου DNA από τον SARS-CoV-2 σε άλλον άσχετο ιό, όπως έναν τροποποιημένο αδενοϊό. Μετά την ένεση, οι φορείς εισέρχονται στα κύτταρα του σώματος αλλά δεν μπορούν να αναπαραχθούν ενδοκυτταρικά. Το φερόμενο γενετικό υλικό διαφεύγει από τους φορείς και ταξιδεύει στον πυρήνα, όπου το DNA αποθηκεύεται αλλά δεν ενσωματώνεται με το DNA του σώματος (52). Στη συνέχεια, μεταγράφεται σε mRNA και μεταφράζεται σε πρωτεΐνες ακίδας. Αυτές οι πρωτεΐνες αρχίζουν να συναρμολογούνται στις επιφάνειες των μολυσμένων κυττάρων. Μόλις οι πρωτεΐνες S ή τα θραύσματά τους αναγνωριστούν από το ανοσοποιητικό σύστημα, αρχίζει να στέλνει προειδοποιητικά σήματα και να δημιουργεί ειδικά εξουδετερωτικά αντισώματα και ενεργοποιημένα T κύτταρα (CD4+ και CD8+), καθώς και κύτταρα μνήμης των τύπων B- και T-κυττάρων. Η προστασία που παράγεται από αυτά τα εμβόλια κυμαίνεται μεταξύ 62

και 90% (μέσος όρος στο 70%) ⁽⁵³⁾. Οι φορείς που χρησιμοποιούνται με αυτά τα εμβόλια έχουν μια σκληρή πρωτεϊνική επικάλυψη που βοηθά στην προστασία του γενετικού υλικού μέσα τους. Για το λόγο αυτό, το εμβόλιο δεν χρειάζεται να παραμείνει κατεψυγμένο και μπορεί να αποθηκευτεί για τουλάχιστον 6 μήνες σε θερμοκρασίες ψυγείου (2–8 °C). Επιπλέον, αυτά τα εμβόλια μπορούν να προκαλέσουν ισχυρές ανοσολογικές αποκρίσεις και δεν απαιτούν την ενσωμάτωση ανοσοενισχυτικών μαζί τους.



Εικόνα 6. Χάρτης που απεικονίζει το ποσοστό των πλήρως εμβολιασμένων στην ΕΕ (Ιανουάριος 2022) (Τροποποίηση από qar.ecdc.europa.eu).

1.7.2. Εμβόλια για τον SARS-CoV-2 στα παιδιά

Τα εμβόλια που έχουν εγκριθεί απ' τους Διεθνείς Οργανισμούς Αξιολόγησης (FDA και EMA) για τα παιδιά ηλικίας >12 ετών είναι τα εμβόλια που έχουν παραχθεί με τη μεθοδολογία mRNA και πιο συγκεκριμένα το εμβόλιο Comirnaty της Pfizer Biontech και το Spikevax της Moderna. Στις 28 Μαΐου του 2021 ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Αξιολόγησης Φαρμάκων (EMA), ενέκρινε την χρήση των παραπάνω εμβολίων σε δύο δόσεις στους μύες του άνω βραχίονα, με διαφορά τριών εβδομάδων. Η κύρια μελέτη που οδήγησε στην συγκεκριμένη έγκριση πραγματοποιήθηκε σε σε σχεδόν 2.000 παιδιά ηλικίας 12 έως 15 ετών που δεν είχαν σημάδια προηγούμενης λοίμωξης. Αυτοί έλαβαν είτε το εμβόλιο είτε ένα

εικονικό φάρμακο (εικονική ένεση), χωρίς να γνωρίζουν ποιο τους χορηγήθηκε. Από τα 1.005 παιδιά που έλαβαν το εμβόλιο, κανένα δεν εμφάνισε COVID-19 σε σύγκριση με 16 παιδιά από τα 978 που έλαβαν την εικονική ένεση. Αυτό σημαίνει ότι, σε αυτήν τη μελέτη, το εμβόλιο ήταν 100% αποτελεσματικό στην πρόληψη του COVID-19⁽⁵⁴⁾.

Στις 25 Νοεμβρίου του 2021 ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Αξιολόγησης Φαρμάκων (EMA) επέκτεινε την έγκριση για χρήση του εμβολίου Comirnaty των Pfizer/BioNTech σε παιδιά ηλικίας 5-11 ετών. Στην Ελλάδα οι εμβολιασμοί της συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας ξεκίνησαν στις 15 Δεκεμβρίου του 2021. Τα παιδιά αυτής της ηλικίας εμβολιάζονται ενδομυϊκά σε δύο δόσεις με διαφορά τριών εβδομάδων, των 10 μικρογραμμάτων η καθεμιά, ενώ τα παιδιά 12 ετών και άνω κάνουν 30 μικρογραμμάρια ανά δόση. Η κύρια μελέτη που οδήγησε στην εν λόγω έγκριση εισήγαγε 2000 παιδιά ηλικίας 5-11 ετών και έδειξε ότι η ανοσολογική απόκριση στο Comirnaty στη δόση των 10 μg ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρήθηκε με την υψηλότερη δόση (30 μg) στις ηλικίες 16-25 ετών. Αυτά τα παιδιά έλαβαν είτε το εμβόλιο είτε ένα εικονικό φάρμακο (εικονική ένεση). Από τα 1.305 παιδιά που έλαβαν το εμβόλιο, τρία ανέπτυξαν COVID-19 σε σύγκριση με 16 από τα 663 παιδιά που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αυτό σημαίνει ότι, σε αυτήν τη μελέτη, το εμβόλιο ήταν 90,7% αποτελεσματικό στην πρόληψη του συμπτωματικού COVID-19. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών είναι παρόμοιες με εκείνες σε άτομα ηλικίας 12 ετών και άνω. Περιλαμβάνουν πόνο στο σημείο της ένεσης, κόπωση, πονοκέφαλο, ερυθρότητα και πρήξιμο στο σημείο της ένεσης, μυϊκό πόνο και ρίγη. Αυτές οι επιδράσεις είναι συνήθως ήπιες ή μέτριες και βελτιώνονται εντός λίγων ημερών από τον εμβολιασμό ⁽⁵⁴⁾.

1.8. Θεραπεία της νόσου COVID-19

1.8.1. Μονοκλωνικά αντισώματα

Μελέτες σχετικά με θεραπευτικές παρεμβάσεις που δύναται να βοηθήσουν τους ασθενείς που νοσούν με COVID-19 να καταπολεμήσουν τη λοίμωξη ανέδειξε την αξία των μονοκλωνικών αντισωμάτων. Όπως περιγράφηκε νωρίτερα κατά την είσοδο του ιού στον οργανισμό ή μετά από εμβολιασμό το ανοσοποιητικό σύστημα ενεργοποιείται και μεταξύ των άλλων παράγει αντισώματα που εξουδετερώνουν τα κύτταρα που έχουν μολυνθεί με τον ιό. Τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2 είναι τεχνητά αντισώματα που

μιμούνται τα φυσικά αντισώματα ενίονται στον οργανισμό και βοηθούν στην γρήγορη καταπολέμηση της λοίμωξης. Επί του παρόντος, 3 διαφορετικά προϊόντα μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά του SARS-CoV-2 έχουν λάβει Άδειες Χρήσης Έκτακτης Ανάγκης (EUA) από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία του ήπιου έως μέτριου βαθμού COVID-19 σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς με εργαστηριακά επιβεβαιωμένο SARS-CoV-2 λοίμωξη που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο ή/και νοσηλεία. Αυτά είναι :

- Τα Bamlanivimab με etesevimab. Πρόκειται για εξουδετερωτικά mAb που συνδέονται με διαφορετικούς, αλλά επικαλυπτόμενους, επίτοπους στην πρωτεΐνη ακίδας RBD του SARS-CoV-2. Η διανομή του bamlanivimab συν etesevimab τέθηκε σε παύση στις Ηνωμένες Πολιτείες επειδή και οι δύο παραλλαγές Gamma (P.1) και Beta (B.1.351) έχουν μειωμένη ευαισθησία στο bamlanivimab και το etesevimab. Ωστόσο, η διανομή των παραγόντων έχει αποκατασταθεί σε πολιτείες με χαμηλά ποσοστά αυτών και άλλων παραλλαγών που έχουν μειωμένη ευαισθησία στο bamlanivimab και το etesevimab. Το Bamlanivimab plus etesevimab είναι εγκεκριμένο για ενήλικες και παιδιά όλων των ηλικιών, συμπεριλαμβανομένων των βρεφών και των νεογνών.
- Τα Casirivimab με imdevimab. Αυτά είναι ανασυνδυασμένα ανθρώπινα mAb που συνδέονται με μη επικαλυπτόμενους επίτοπους της πρωτεΐνης ακίδας RBD του SARS-CoV-2.
- Το Sotrovimab. Αυτό το mAb αναγνωρίστηκε αρχικά το 2003 από έναν επιζώντα του SARS-CoV. Στοχεύει σε έναν επίτοπο στο RBD της πρωτεΐνης ακίδας που διατηρείται μεταξύ του SARS-CoV και του SARS-CoV-2.

Ο FDA έχει επεκτείνει τις EUA για το bamlanivimab με etesevimab και το casirivimab με imdevimab για να εγκρίνει τη χρήση τους ως προφύλαξη μετά την έκθεση για ορισμένα άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μόλυνσης από SARS-CoV-2 και, εάν έχουν μολυνθεί, βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή ασθένεια.

Κεφάλαιο 2

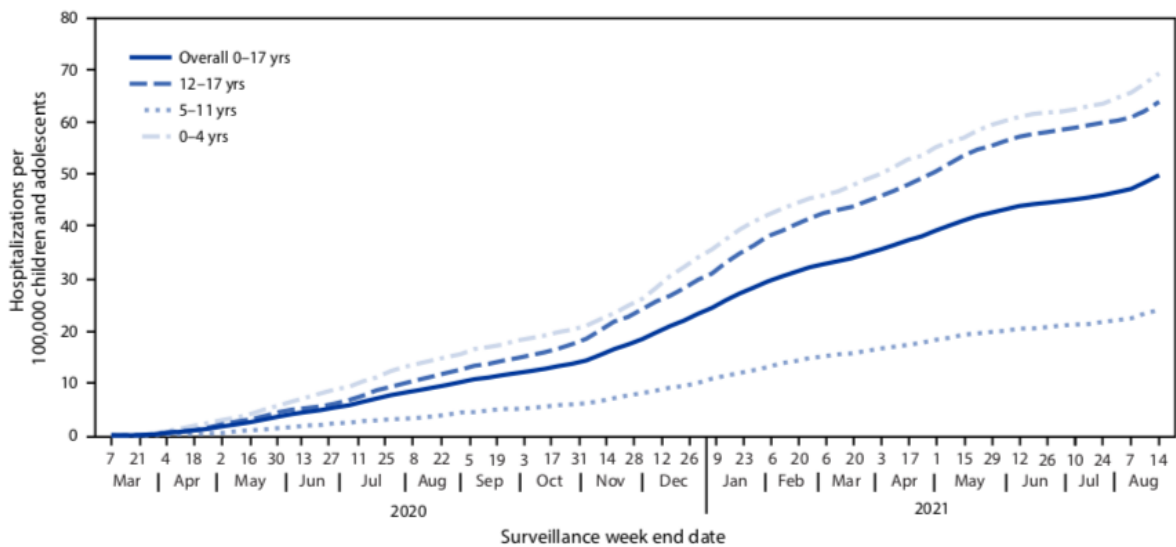
2.1. Η νόσος COVID-19 στα παιδιά

Παρόλο που παγκοσμίως η νοσηλεία και ο θάνατος από COVID-19 αφορά στο μεγαλύτερο ποσοστό ενήλικες, η νόσος COVID-19 δύναται να είναι σοβαρή σε παιδιά και εφήβους. Μέχρι σήμερα, αρκετές επιστημονικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε παιδιά διαφόρων ηλικιών με αποτέλεσμα να γνωρίζουμε βασικά σημεία που αφορούν τόσο την εξέλιξη της νόσου όσο και την κατάλληλη θεραπεία που πρέπει να λάβουν.

Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο εισήγαγε παιδιά ηλικίας 5-17 ετών θετικά στον SARS-CoV-2 στο χρονικό διάστημα μεταξύ 24 Μαρτίου 2020 έως 22 Φεβρουαρίου 2021. Στη συγκεκριμένη μελέτη με τη βοήθεια εφαρμογής στο κινητό και την επίβλεψη κηδεμόνα, αναφέρονταν η χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων της νόσου καθώς και τα συμπτώματα. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε δύο ομάδες παιδιά ηλικίας 5-11 ετών και παιδιά ηλικίας 12-17 ετών. Ως δείγμα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν παιδιά ίδιας ηλικίας τα οποία είχαν συμπτώματα αλλά ήταν αρνητικά στα εργαστηριακά τεστ για του ιό. Στο σύνολο 258.790 παιδιά από τα οποία 75.529 είχαν έγκυρο τεστ για SARS-CoV-2 χρησιμοποίησαν την εφαρμογή. Τα πιο συχνά συμπτώματα ήταν πονοκέφαλος (62,2%) και κόπωση (55,0%). Η διάμεση διάρκεια της νόσου ήταν 6 ημέρες έναντι 3 ημερών στα παιδιά με αρνητικό τεστ και η διάρκεια των συμπτωμάτων συσχετίστηκε θετικά με την ηλικία. Το 4,4 % των παιδιών παρουσίασαν συμπτώματα για πάνω από 28 ημέρες και η επιπλέον ανάλυση έδειξε ότι τα παιδιά αυτά ήταν συνήθως μεγαλύτερα σε ηλικία. Τα πιο συχνά συμπτώματα αυτών των παιδιών τις πρώτες 4 εβδομάδες νόσησης ήταν κόπωση, πονοκέφαλος και ανοσμία ⁽⁵⁵⁾.

Μια μελέτη του δικτύου COVID (Coronavirus Disease 2019–Associated Hospitalization Surveillance Network, COVID-NET), αφορούσε τα ποσοστά των παιδιών ηλικίας 0-17 ετών που χρειάστηκε να νοσηλευτούν σε 14 πολιτείες των ΗΠΑ το διάστημα από 1η Μαρτίου του 2020 έως 14 Αυγούστου του 2021. Η μελέτη έδειξε ότι το ποσοστό εισαγωγής στο νοσοκομείο ήταν 49.7 ανά 100.000 παιδιά και εφήβους. Η κατηγοριοποίηση σε ηλικιακές ομάδες έδειξε ότι μεγαλύτερη πιθανότητα έχουν να νοσηλευτούν παιδιά ηλικίας 0-4 ετών (69,2 εισαγωγές ανά 100.000) και έφηβοι ηλικίας 12-17 ετών (63,7 εισαγωγές ανά 100.000), ενώ το χαμηλότερο ποσοστό εντοπίστηκε στην ηλικιακή ομάδα 5-11 ετών (24

εισαγωγές ανά 100.000). Πιο σημαντικά η μελέτη υπέδειξε ότι κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι εβδομάδων που η επικρατούσα παραλλαγή ήταν η δέλτα οι εισαγωγές αυξανόταν περίπου 1,4 φορές κάθε εβδομάδα. Η μεγαλύτερη αύξηση παρατηρήθηκε στην ηλικιακή ομάδα 0-4 χρόνων όπου στις 14 Αυγούστου αυξήθηκε 10 φορές σε σχέση με την εβδομάδα στις 26 Ιουνίου ⁽⁵⁶⁾ (Εικόνα 5).



Εικόνα 7. Αύξηση των εισαγωγών στα νοσοκομεία λόγω μόλυνσης από SARS-CoV-2 σε παιδιών ηλικίας 0-17 ετών σε 14 πολιτείες των ΗΠΑ το χρονικό διάστημα από Μάρτιο 2020 έως 14 Αυγούστου 2021. Πηγή ⁽⁵⁶⁾

Μια άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο ηνωμένο Βασίλειο κατέγραψε του θανάτους παιδιών ηλικίας 0-17 ετών στο διάστημα από τον Ιανουάριο του 2020 έως τον Ιούνιο του 2020. Η μελέτη έδειξε το θάνατο 1550 παιδιών στο σύνολο, εκ των οποίων για τα 437 παιδιά οφειλόταν η νόσος COVID-19. Ωστόσο στατιστικές συγκρίσεις και αναλύσεις δεν κατάφεραν να επιδείξουν σημαντική διαφορά στο γενικό ποσοστό των θανάτων για το αντίστοιχο χρονικό διάστημα του 2019, υποδηλώνοντας ότι πιθανά η νόσος COVID-19 δεν οδηγεί σε σημαντική θνητότητα στα παιδιά ⁽⁵⁷⁾.

Όσο αναφορά την επανα-μόλυνση των παιδιών με τον ιό SARS-CoV-2 τα διαθέσιμα δεδομένα είναι πολύ λίγα, παρόλα αυτά η πιθανότητα φαίνεται να είναι πολύ μικρή. Από μια ανασκόπηση των κλινικών φακέλων 172 παιδιών που είχαν κάποια στιγμή θετικό τεστ σε διάστημα πολλών μηνών μόνο 4 μολύνθηκαν ξανά και από αυτά, τα 2 ήταν ασυμπτωματικά ενώ τα άλλα 2 δεν χρειάστηκε να νοσηλευτούν ⁽⁵⁸⁾.

Από τα παραπάνω μπορούμε να συμπεράνουμε την ανάγκη για παρακολούθηση των παιδιών που βρίσκονται θετικά για τον ιό SARS-CoV-2. Όπως είναι αναμενόμενο η αύξηση των κρουσμάτων στον γενικό πληθυσμό συνοδεύεται και από αύξηση κρουσμάτων στα παιδιά. Αυτό φαίνεται να συμβαίνει πιο έντονα όταν εισάγονται νέες παραλλαγές στον πληθυσμό. Ωστόσο, το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών φαίνεται ότι θα νοσήσουν ήπια και τα συμπτώματα θα διαρκούν 2-5 ημέρες και κάποια θα χρειαστούν νοσηλεία και εντατική ιατρική παρακολούθηση. Σημαντικό είναι στα παιδιά με πιο σοβαρή μορφή της νόσου το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό να είναι ενημερωμένο έτσι να αντιμετωπίζει γρήγορα τα περιστατικά πριν εμφανιστούν σοβαρότερες διαταραχές.

2.2. Συμπτώματα παιδιών με COVID-19

Τα συμπτώματα στα παιδιά δεν διαφέρουν πολύ με αυτά των ενηλίκων. Σε μια μεγάλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ, έως τον Μάιο του 2020, παρουσιάστηκαν τα συμπτώματα 5188 παιδιών ηλικίας 0-9 χρόνων και 12.698 παιδιών ηλικίας 10-19 ετών. Στα παιδιά ηλικίας 0-9 χρόνων η συχνότητα των συμπτωμάτων ήταν πυρετός, βήχας ή δύσπνοια (63 %), πυρετός (46%), βήχας (37%), δύσπνοια (7%), μυαλγία (10%), ρινόρροια (7%), πονόλαιμος (13%), πονοκέφαλος (15%), ναυτία/έμετος (10%), πόνος στην κοιλιά (7%), διάρροια (14%), απώλεια όσφρησης ή γεύσης (1%). Στα παιδιά 10-17 ετών η συχνότητα των συμπτωμάτων ήταν, πυρετός (35%), βήχας (37%), δύσπνοια (16%), μυαλγία (30%), ρινόρροια (8%), πονόλαιμος (29%), πονοκέφαλος (42%), ναυτία/έμετος (10%), πόνος στην κοιλιά (8%), διάρροια (14%), απώλεια όσφρησης ή γεύσης (10%) ⁽³⁴⁾.

Τέλος μια μέτα-ανάλυση 9335 παιδιών ηλικίας 0-19 ετών σε 31 χώρες που νόσησαν με SARS-CoV-2, στα οποία το 13% ήταν ασυμπτωματικοί ασθενείς, τα ποσοστά των συμπτωμάτων που εμφάνισαν ήταν : πυρετός (63%), βήχας (34%), ναυτία/έμετος (20%), διάρροια (20%), δύσπνοια (18%), ρινόρροια (17%), εξανθήματα (16%), κούραση (16%), πόνος στην κοιλιά (15%), σήματα που μοιάζουν με ασθένεια Kawasaki (13%), νευρολογικά συμπτώματα (12%), επιπεφυκίτιδα (11%) και φαρυγγικό ερύθημα (9%) ⁽¹⁴⁾.

Κεφάλαιο 3

3.1. Εργαστηριακές εξετάσεις για ασθενείς με COVID-19

Ο Θεραπευτικός αλγόριθμος της νόσου στην Ελλάδα σήμερα φαίνεται στην Εικόνα 6. Κατά την προσέλευση του ασθενή στο τμήμα επειγόντων περιστατικών των νοσοκομείων όλοι οι ασθενείς πρέπει να εκτιμώνται για την κατάσταση της νόσου με τη διενέργεια ακτινογραφίας θώρακος και μια σειρά από εργαστηριακές εξετάσεις. Αυτές περιλαμβάνουν γενική αίματος, σάκχαρο, ουρία, κρεατίνη, ηπατική βιοχημεία, LDH, CRP, φερίτινη, έλεγχος πήξης, D-dimers, παλμική οξυμετρία ή αέρια αίματος.

3.1.1. Γενική αίματος

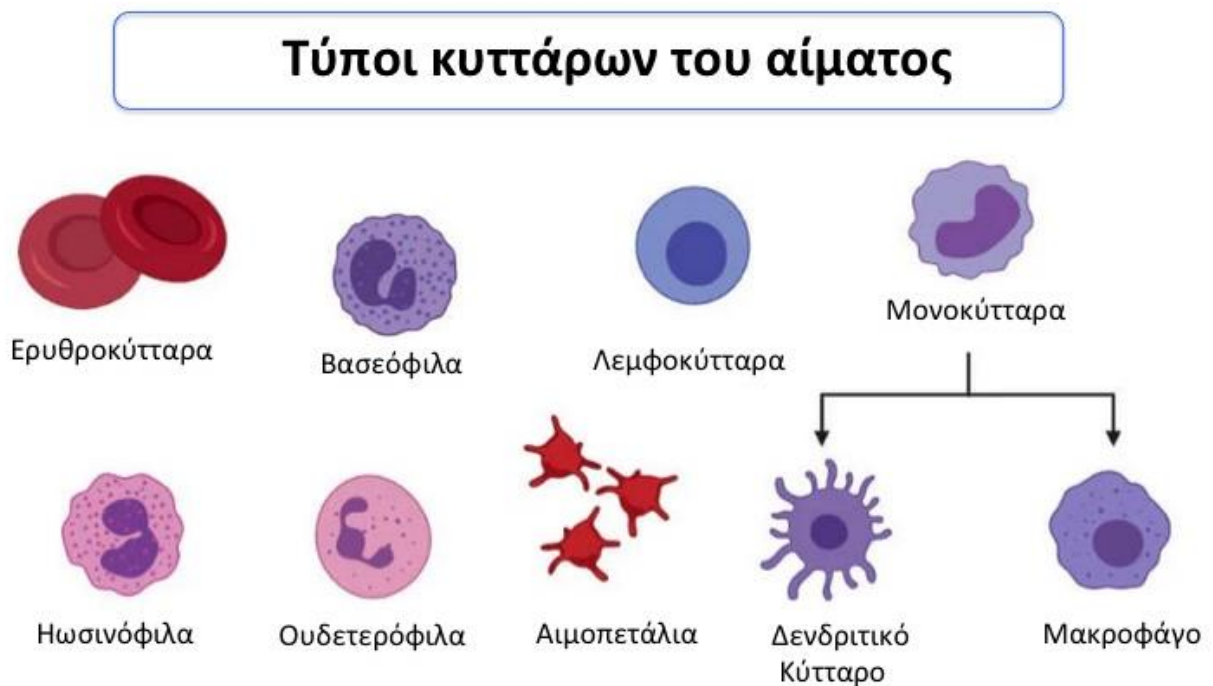
Η γενική αίματος είναι μια εξέταση στην οποία εξετάζονται η μορφολογία και ο αριθμός των έμμορφων στοιχείων του αίματος και αναλύονται κυρίως τρεις βασικοί τύποι κυττάρων τα λευκά και ερυθρά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια. Στη γενική αίματος προσδιορίζεται επίσης η αιμοσφαιρίνη, που είναι η κύρια πρωτεΐνη που μεταφέρει οξυγόνο στο αίμα και ο αιματοκρίτης, που είναι ο χώρος που καταλαμβάνουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια στο αίμα. Επίσης παρέχει πληροφορίες για το μέγεθος και το σχήμα των ερυθρών αιμοσφαιρίων, πληροφορίες για το μέγεθος των αιμοπεταλίων, δηλαδή αν είναι μεγαλύτερα ή μικρότερα από το φυσιολογικό και πληροφορίες για το είδος και το ποσοστό των διαφορετικών 5 ειδών των λευκών αιμοσφαιρίων.

3.1.1.1. Η αιμοσφαιρίνη

Η αιμοσφαιρίνη, αποτελεί μια πρωτεΐνη μεταφορέα και βρίσκεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Κύριος ρόλος της είναι να μεταφέρει οξυγόνο από την εισπνοή στα κύτταρα των ιστών και να απομακρύνει το παραγόμενο διοξείδιο του άνθρακα. Τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης αυξάνονται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως στην υπερτριγλυκεριδαμία, σε συνθήκες έντονης άσκησης, σε προχωρημένη ηπατική νόσο, σε παθήσεις των ενδοκρινών αδένων, σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτικά πνευμονικά νοσήματα και στο πολλαπλό μυέλωμα. Από την άλλη πλευρά τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης δύναται να βρεθούν μειωμένα σε καταστάσεις βαριάς αιμορραγίας, σε αναιμία, όταν υπάρχει υπερθυρεοειδισμός, σε κατάσταση κύρωσης του ήπατος και σε νεοπλασίες όπως λευχαιμίες ⁽⁵⁹⁾.

3.1.1.2. Ο αιματοκρίτης

Ο αιματοκρίτης αποτελεί τον λόγο του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων προς τον ολικό όγκο του αίματος. Η φυσιολογική τιμή του είναι συνήθως τρεις φορές μεγαλύτερη από αυτή της αιμοσφαιρίνης. Η τιμή του αιματοκρίτη αυξάνεται στην αφυδάτωση, στην καταπληξία, στην πολυκυτταραιμία και στη δευτεροπαθή ερυθροκυττάρωση. Ελαττωμένες τιμές μπορεί να ανιχνευτούν στις αναιμίες, στην αιμοαραίωση, σε αιματολογικές παθήσεις και λοιμώξεις καθώς και μετά από γεύμα ⁽⁶⁰⁾.



Εικόνα 8. Τύποι κυττάρων του αίματος (Τροποποίηση από microbenotes.com).

3.1.1.3. Ερυθρά αιμοσφαίρια

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια (Red Blood Cells, RBC), είναι κύτταρα που παράγονται από το μυελό των οστών, το κύριο αιμοποιητικό όργανο, με μια διαδικασία που καταλήγει στην ωρίμανση των πρώιμων κυττάρων σε κύτταρα που παράγουν αιμοσφαιρίνη. Ο χρόνος ζωής τους στην κυκλοφορία είναι περίπου 120 ημέρες. Σκοπός τους είναι, όπως και της αιμοσφαιρίνης, η μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς και η απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα. Καθώς τα κύτταρα αυτά φέρουν την αιμοσφαιρίνη, η αύξηση και ελάττωση του αριθμού τους πραγματοποιείται σε καταστάσεις όμοιες με αυτές της αιμοσφαιρίνης που περιγράφηκαν νωρίτερα ⁽⁵⁹⁾.

3.1.1.4. Λευκά αιμοσφαίρια

Με τον όρο λευκά αιμοσφαίρια (White Blood Cells, WBC), αναφερόμαστε σε μια ομάδα κυττάρων, που παράγονται στον μυελό των οστών και αποτελούν τον κύριο μηχανισμό άμυνας του οργανισμού έναντι σε λοιμώξεις. Στην κατηγορία περιλαμβάνονται τα λεμφοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα, τα βασεόφιλα, τα ηωσινόφιλα και τα μεγάλα μονοπύρρηνα κύτταρα. Η ομάδα των λεμφοκυττάρων περιλαμβάνει τα Τ λεμφοκύτταρα, τα Β λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα φυσικούς φονείς. Η αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων πάνω από τα ανώτατα όρια ονομάζεται λευκοκυττάρωση ενώ η μείωση κάτω από το κατώτατο όριο ονομάζεται λευκοπενία. Όπως είναι αναμενόμενο, αύξηση του αριθμού τους παρατηρείται σε λοιμώξεις, σε διάφορες νεοπλασίες, σε παθήσεις του μυελού των οστών, σε καταστάσεις οξείας αιμορραγίας, παρουσία μεταβολικών διαταραχών ενώ μείωση του αριθμού του παρατηρείται σε αναιμίες, λευχαιμίες, αναφυλακτικό σοκ, βακτηριακές λοιμώξεις, σε βαρύ νεφρικό τραυματισμό, και συγγενείς παθήσεις ⁽⁶¹⁾.

3.1.1.5. Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια ή θρομβοκύτταρα είναι απύρρηνα κύτταρα (κυτταρικά θραύσματα), μικρά, δισκοειδή και διάφανα με διάμετρο περίπου 2-3 μm. Ο μέσος χρόνος ζωής τους κυμαίνεται μεταξύ 5 και 9 ημερών. Κύρια λειτουργία των αιμοπεταλίων είναι η συμμετοχή τους στη διαδικασία της αιμόστασης. Λόγω της παραπάνω λειτουργίας, χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία ενώ υψηλός αριθμός σε θρόμβωση. Οι θρόμβοι που δημιουργούνται στο αίμα λόγω αύξησης του αριθμού τους μπορεί να οδηγήσουν σε εγκεφαλικό, έμφραγμα ή και πνευμονική εμβολή ⁽⁶²⁾.

3.1.2. Γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH ή LDH)

Η μέτρηση της ολικής LDH αποτελεί ένα μη ειδικό δείκτη κυτταρικής βλάβης καθώς κατανέμεται σε πολλούς διαφορετικούς ιστούς στον οργανισμό. Τα αυξημένα επίπεδά της μπορεί να οφείλονται σε μια σειρά παθήσεων όπως έντονη σωματική άσκηση, φυσιολογική εγκυμοσύνη, κυκλοφορική ανεπάρκεια με καταπληξία και ανοξία, συμφορητική καρδιοπάθεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, πνευμονικό, νεφρικό ή εγκεφαλικό

έμφρακτο, ορισμένα αιματολογικά νοσήματα, παθήσεις ήπατος, κακοήθεις νεοπλασίες, παθήσεις σκελετικών μυών, χρόνιες νεφρικές παθήσεις, οξεία παγκρεατίτιδα ⁽⁶³⁾.

3.1.3. Φωσφοκινάση κρεατίνης (CPK)

Η Φωσφοκινάση κρεατίνης ή αλλιώς Κινάση κρεατίνης (CK), απαντάται σε υψηλές συγκεντρώσεις στους σκελετικούς μύες και το μυοκάρδιο ενώ σε μικρότερες συγκεντρώσεις στον εγκέφαλο και τις λείες μυϊκές ίνες. Τα επίπεδα της CK στον ορό αυξάνονται σε ασθενείς με πνευμονικό έμφραγμα και οίδημα ενώ δε μεταβάλλεται στην περικαρδίτιδα, τη στηθάγχη, το νεφρικό έμφρακτο, τα ηπατοχολικά νοσήματα και στην κακοήθη αναιμία. Μια σταδιακή αύξηση της CK συνήθως μικρότερη από πενταπλάσια της φυσιολογικής τιμής είναι συνηθισμένη μετά από μυϊκό τραυματισμό, ενδομυϊκές ενέσεις, ηλεκτρομυογραφία, χειρουργικές διαδικασίες ή άσκηση. Η σκληρή και παρατεταμένη άσκηση αυξάνει τα επίπεδα CPK και η αύξηση εξαρτάται από το φύλο, τη φυλή, το βαθμό στο οποίο το άτομο έχει αθληθεί αφού οι καλά προπονημένοι αθλητές παρουσιάζουν μικρότερες αυξήσεις ⁽⁶⁴⁾.

3.1.4. Εξέταση Σακχάρου

Το σάκχαρο ή γλυκόζη είναι η κύρια πηγή κυτταρικής ενέργειας στον οργανισμό. Ουσιαστικά είναι ένας μονοσακχαρίτης που βρίσκεται φυσικά σε φρούτα ενώ σχηματίζεται και από την πέψη των υδατανθράκων και τη μετατροπή του γλυκογόνου από το ήπαρ. Η γλυκόζη κρίνεται απαραίτητη για τη σωστή λειτουργία του εγκεφάλου και των ερυθροκυττάρων. Η περίσσεια γλυκόζης αποθηκεύεται ως γλυκογόνο στο ήπαρ και τα μυϊκά κύτταρα. Οι ορμόνες που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της γλυκόζης είναι η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη, η θυροξίνη, η σωματοστατίνη, η κορτιζόλη και η επινεφρίνη. Η μέτρηση των επιπέδων του σακχάρου νηστείας χρησιμοποιείται στη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη και της υπογλυκαιμίας. Ο έλεγχος του σακχάρου σε τυχαίο δείγμα αίματος γίνεται συνήθως για την μη ειδική εκτίμηση του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Η μέτρηση του σακχάρου στο αίμα, πραγματοποιείται με σκοπό να διαγνώσει και να παρακολουθήσει νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη κύησης, της νεογνικής υπογλυκαιμίας, της ιδιοπαθούς υπογλυκαιμίας και του καρκίνου των νησιδίων του παγκρέατος ⁽⁶⁵⁾.

3.1.5. Ουρία

Η ουρία συντίθεται στο ήπαρ ως μέρος του κύκλου της ουρίας, είτε από την διάσπαση των αμινοξέων μέσω της οξειδωσης, είτε από την αμμωνία. Η μετατροπή της αμμωνίας σε ουρία ή ουρικό οξύ τα οποία είναι λιγότερο τοξικά, βοηθά στην γρήγορη απομάκρυνσή της από τον οργανισμό. Η συσσώρευση της αμμωνίας στο αίμα σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια δύναται να οδηγήσει σε ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Τα επίπεδα της ουρίας συνήθως αυξάνονται σε μια σειρά παθήσεων και συμπτωμάτων όπως η αδυναμία, η καταβολή, η κόπωση, η έλλειψη συγκέντρωσης, η ευερεθιστότητα, η υπνηλία, η ολιγουρία, η ανουρία, η απόφραξη ουροποιητικού, στον κολικό νεφρού, στην υπέρταση, στον σακχαρώδη διαβήτη, στην καρδιακή ανεπάρκεια, στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, στη αφυδάτωση, στην κίρρωση του ήπατος και στις αιμορραγίες πεπτικού.

3.1.6. Ηπατική βιοχημεία

Οι ηπατικές βιοχημικές εξετάσεις περιλαμβάνουν τις τρανσαμινάσες (AST και ALT), τα χολοστατικά ένζυμα (αλκαλική φωσφατάση και γ-GT), τη χολερυθρίνη καθώς και τις εξετάσεις ελέγχου της συνθετικής ικανότητας του ήπατος. Η Ασπαραγινική τρανσαμινάση (AST), συναντάται σε πολλά όργανα του οργανισμού σε διαφορετικές συγκεντρώσεις όπως στην καρδιά, στο ήπαρ, στους σκελετικούς μύες, στους νεφρούς, στον εγκέφαλο, στο πάγκρεας, τη σπλήνα τους πνεύμονες και τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Αύξηση του ενζύμου δύναται να παρατηρηθεί σε διάφορες παθήσεις όπως καρδιακά νοσήματα, χειρουργικές επεμβάσεις, παθήσεις ήπατος, λοιμώδης μονοπυρήνωση, πνευμονικό, νεφρικό ή εγκεφαλικό έμφραγμα, οξεία παγκρεατίτιδα, υποθυρεοειδισμό, βαριά αιμολυτική αναιμία, όγκο του εγκεφάλου, εντερικές βλάβες και νεοπλασίες ^(66,67).

3.1.6.1. Η τρανσαμινάση της αλανίνης (ALT)

Η τρανσαμινάση της αλανίνης (ALT), συναντάται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο ήπαρ, ενώ το μυοκάρδιο και άλλοι ιστοί την έχουν σε πολύ μικρότερες. Ο προσδιορισμός των επιπέδων της είναι πολύ χρήσιμος στον έλεγχο νοσημάτων του ήπατος και της χολής, όπου αυξάνεται παράλληλα με την AST, ενώ στο έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν παρου-

σιάζει μεταβολές. Αύξηση παρατηρείτε και σε άλλες παθήσεις όπως παγκρεατίτιδα, καρδιακή ανεπάρκεια με ηπατική συμφόρηση, μυοκαρδίτιδα, εκτεταμένο έμφραγμα του μυοκαρδίου, λοιμώδη μονοπυρήνωση, αιμολυτικά νοσήματα, υποθυρεοειδισμό, βαριά καταπληξία και οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Σημαντικός επίσης είναι και ο λόγος των AST/ALT, γνωστός και ως πηλίκο DeRitis. Ο λόγος AST/ALT, φυσιολογικά κυμαίνεται σε 1, ωστόσο σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις όπως η αλκοολική ηπατοπάθεια, αυξάνεται στο 3 και σε άλλες πέφτει κάτω από τη μονάδα. Η χρόνια αύξηση των τρανσαμινασών σε ασυμπτωματικούς ασθενείς προκαλείται από αιτίες όπως χρήση φαρμάκων και αλκοολούχων ποτών, χρόνια ιογενή ηπατίτιδα ⁽⁶⁶⁾.

3.1.6.2. Η αλκαλική φωσφατάση (ALP)

Η αλκαλική φωσφατάση (ALP) προέρχεται από τα ισόενζυμα των οστών και του ήπατος ενώ μικρότερες ποσότητες από το έντερο, το σπλήνα και τους νεφρούς. Τα επίπεδα της αυξάνονται σε παθήσεις των οστών, παθήσεις ήπατος και χολής, νεφρών, στη λοιμώδη μονοπυρήνωση, σε λοίμωξη από μεγαλοκυταροϊό στα παιδιά, υπερπαραθυρεοειδισμό, παθήσεις εντέρου, χρόνια μυελογενή λευχαιμία, τροφική υπεργλυκαιμία, καρκινικό όγκο, ασθενείς με μυοκάρδιο, νεφρικό, πνευμονικό ή σπληνικό έμφρακτο και ελάττωση σε υπερβιταμίνωση D, σκορβούτο, κακοήγη αναιμία, υποβιταμίνωση C, υποθυρεοειδισμό, αχονδροπλασία, κρετινισμό, νανισμό, βαριά χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ανεπάρκεια του πλακούντα, κοιλιοκάκη και σύνδρομο γάλακτος-αλκαλικών ⁽⁶⁶⁾.

3.1.6.3. Η Γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση(γ-GT)

Τέλος, η Γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση(γ-GT) παράγεται από το ήπαρ, τα χοληφόρα, τους νεφρούς και το πάγκρεας. Η μέτρηση των επιπέδων της πάντα συμπληρώνει τη μέτρηση της αλκαλικής φωσφατάσης και υποδηλώνει προβλήματα που σχετίζονται με το ήπαρ. Στα παιδιά, τα επίπεδα της γ-GT αποτελούν πιο ευαίσθητο δείκτη για τις παθήσεις του ήπατος σε σχέση με τα επίπεδα της ALP. Επίσης, αποτελεί ένα πολύ ευαίσθητο δείκτη για τους χρόνιους αλκοολικούς και παρακολουθείται πάντα όταν υποβάλλονται σε θεραπεία. Αυξάνεται επίσης σε νοσήματα του ηπατοχολικού συστήματος, σε λοιμώδη μονοπυρήνωση, στη νόσο Crohn, στον υπερθυρεοειδισμό, σε παθήσεις νεφρών, σε παθήσεις

του παγκρέατος, όταν υπάρχουν ιστικές βλάβες, στον καρκίνο του προστάτη και σε άλλα νεοπλάσματα ⁽⁶⁸⁾.

3.1.7. C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη (CRP)

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αποτελεί μια γλυκοπρωτεΐνη του ορού και παράγεται από το ήπαρ κατά τη διάρκεια οξείας φλεγμονής. Η CRP είναι ανιχνεύσιμη μέσα σε 6-10 ώρες μετά τη φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού και μπορεί να αυξηθεί μέχρι και 4.000 φορές, όταν η φλεγμονώδης απόκριση οξείας φάσης βρίσκεται στην κορύφωσή της. Λόγω του μικρού χρόνου ζωής της, η ανίχνευση είναι ενδεικτική της παρουσίας φλεγμονής. Τα συνεχόμενα αυξημένα επίπεδα της CRP, δηλαδή η χρόνια φλεγμονή είναι ένδειξη μεταβολικού συνδρόμου. Σημαντική είναι η χρήση της και στην αξιολόγηση της εμφάνισης καρδιακών παθήσεων. Η τιμές της πρωτεΐνης αυτής μεταβάλλονται σε πολλά διαφορετικά νοσήματα όπως στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και του ρευματικού πυρετού, στη διαφοροποίηση της νόσου του Crohn από την ελκώδη κολίτιδα, στη διαφοροποίηση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας από τον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, στη στεφανιαία νόσο. Επίσης χρησιμοποιείται ως δείκτης για αρτηριακές νόσους και για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία των φλεγμονωδών παθήσεων ⁽⁶⁹⁾.

3.1.8. Φεριτίνη

Η φεριτίνη είναι μια πρωτεΐνη που περιέχει μεταβλητές ποσότητες σιδήρου. Ένα μόριο φεριτίνης δεσμεύει έως 5.000 άτομα σιδήρου, καθιστώντας τη φεριτίνη την κύρια πρωτεΐνη αποθήκευσης σιδήρου. Έτσι, η συγκέντρωση της φεριτίνης είναι ευθέως ανάλογη των συνολικών αποθεμάτων σιδήρου στο σώμα. Η μέτρηση της φεριτίνης στον ορό αντικατοπτρίζει την κατάσταση του σιδήρου του οργανισμού. Τα επίπεδά της μειώνονται σημαντικά στη σιδηροπενική αναιμία. Η έλλειψη σιδήρου και η σιδηροπενική αναιμία επηρεάζονται από μια σειρά κοινωνιοοικονομικών παραγόντων ενώ στα νεογνά που γεννιούνται πρόωρα ή έχουν χαμηλό βάρος ο κίνδυνος για ανεπάρκεια σιδήρου είναι αυξημένος.

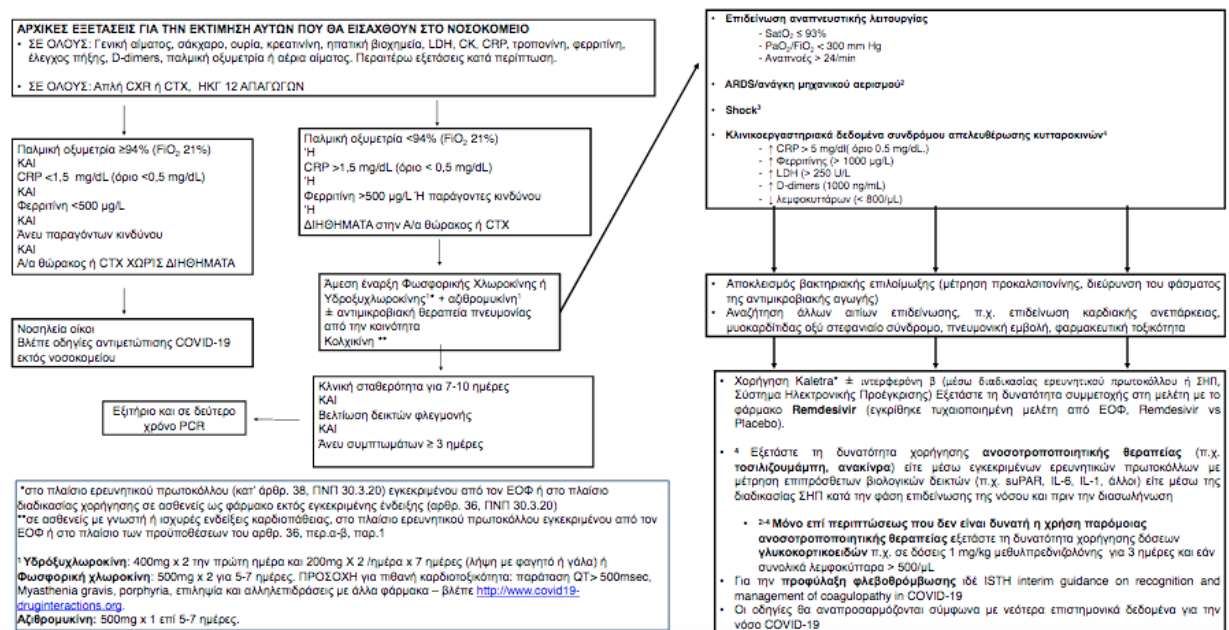
3.1.9. Έλεγχος πήξης αίματος

Ο έλεγχος του χρόνου πήξης του αίματος είναι μια πολύ σημαντική εξέταση που χρησιμοποιείται για να καθορίσει νοσήματα όπως η θρομβοφιλία η οποία δύναται να οδηγήσει σε καρδιαγγειακές παθήσεις. Εργαστηριακά οι κυριότεροι παράγοντες που ελέγχονται είναι ο χρόνος προθρομβίνης (PT – INR), ο μερικός χρόνος θρομβοπλαστίνης (APTT), το Ινωδογόνο (Fibr) και τα Δ-Διμερή (D-Dimers). Η αρχική εξέταση του χρόνου πήξης του αίματος σε εργαστηριακές συνθήκες πραγματοποιείται με τη μέτρηση του PT – INR. Οι χαμηλές τιμές, μικρότερες του 1.00 επιδεικνύουν υπερπηκτικότητα του αίματος. Συμπληρωματικά ελέγχεται ο χρόνος APTT, όπου αν βρεθεί παρατεταμένος πραγματοποιείται συσχέτιση με αυτοάνοσα νοσήματα που προκαλούν θρομβοφιλία. Η μέτρηση του Fibr, επιδεικνύει υψηλή πιθανότητα σχηματισμού θρόμβου καθώς συμμετέχει στον φυσιολογικό σχηματισμό θρόμβων και αιμόστασης. Τέλος τα D-Dimers, αποτελούν τα προϊόντα αποικοδόμησης του ινωδογόνου και των θρόμβων που πιθανώς έχουν σχηματισθεί πρόσφατα. Τα αυξημένα επίπεδά του υποδεικνύουν θρομβωση στον οργανισμό και αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής.

3.1.10. Παλμική οξυμετρία – μέτρηση αερίων αίματος

Η παλμική οξυμετρία είναι η απλούστερη εξέταση για την εκτίμηση του κορεσμού του οξυγόνου στο αίμα. Το αποτέλεσμά της χρησιμοποιείται σαν γενικός δείκτης της μεταφοράς του οξυγόνου στους περιφερικούς ιστούς. Ωστόσο, η παλμική οξυμετρία εκτιμά μόνο την οξυγόνωση, όχι τις απόλυτες τιμές του οξυγόνου στο αίμα. Για την εκτίμηση επιπλέον παραγόντων της αναπνευστικής λειτουργίας πραγματοποιείται ο έλεγχος των αερίων αίματος στο εργαστήριο. Σε αυτή περιλαμβάνεται η λήψη αρτηριακού αίματος και η ανάλυση των αερίων οξυγόνο και διοξείδιο του άνθρακα. Στο δείγμα μετράται επίσης το pH, τα διττανθρακικά, η αιμοσφαιρίνη, οι ηλεκτρολύτες, το σάκχαρο, το γαλακτικό και η κρεατινίνη. Οι μετρήσεις αυτές αποτελούν πολύτιμα στοιχεία για την αξιολόγηση της οξυγόνωσης των ιστών, τη πνευμονική λειτουργία, τη νεφρική λειτουργία και την οξεοβασική ισορροπία. Οι τιμές των αερίων του αίματος επηρεάζονται από πολλές παθήσεις όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, το πνευμονικό εμφύσημα, την πνευμονική ίνωση, το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας αλλά και σε περιπτώσεις οξείας πνευμονοπάθειας όπως πνευμονία και παρόξυνση άσματος ⁽⁷⁰⁾.

Ο συνδυασμός των παραπάνω εξετάσεων μαζί με τα ευρήματα των ακτινογραφιών και το κλινικό ιστορικό του ασθενούς συμβάλουν καθοριστικά στην επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής παρέμβασης των ασθενών με COVID-19 και αφορά τόσο ενήλικες όσο και παιδιά. Οι ασθενείς με ελαφρά συμπτώματα χωρίς κίνδυνο επιδείνωσης της νόσου παρακολουθούνται στενά και συνήθως νοσηλεύονται για μικρό χρονικό διάστημα. Οι ασθενείς ωστόσο που παρουσιάζουν μη φυσιολογικές τιμές στις παραπάνω εξετάσεις, οι οποίες συνήθως συνοδεύονται με ευρήματα διήθησης θώρακος λαμβάνουν θεραπεία με Φωσφορική Χλωροκίνη ή Υδροξυχλωροκίνη σε συνδυασμό με αζιθρομυκίνη. Η σταθεροποίηση της κλινικής κατάστασης εντός 7 ημερών οδηγεί σε έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο. Αντίθετα οι ασθενείς οι οποίοι δεν θα επιδείξουν βελτίωση ή η κατάστασή τους θα επιδεινωθεί θα χρειαστούν αναπνευστική υποστήριξη, με αυξημένη νοσοκομειακή φροντίδα όπως συστήνεται στην Εικόνα 6.



Εικόνα 9. Θεραπευτικός αλγόριθμος ασθενούς με COVID-19 λοίμωξη στο νοσοκομείο (ΕΟΔΥ).

Κεφάλαιο 4

4.1. Ευρήματα εργαστηριακών εξετάσεων σε παιδιά με λοίμωξη COVID-19

Μια από τις μεγαλύτερες μετα-αναλύσεις μέχρι σήμερα, που αφορούσε παιδιά με COVID-19 δημοσιεύτηκε τον Ιανουάριο του 2021 και παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον. Στη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 129 μελέτες που διεξήχθησαν σε διαφορετικές χώρες και ηπείρους. Από αυτές, περίπου το 1/3 (36/129) αφορούσε παιδιά που νοσηλεύτηκαν στην Κίνα και το 1/5 (36/129) παιδιά που νοσηλεύτηκαν στις ΗΠΑ. Στο σύνολο εξετάστηκαν 9335 παιδιά από τα οποία 4851 χρειάστηκε να νοσηλευτούν ένα ποσοστό που αγγίζει το 57,4%. Φυσικά στις περιπτώσεις αυτές τα παιδιά είχαν μέτρια έως βαριά συμπτώματα και έτσι χρειάστηκε να αναζητήσουν νοσοκομειακή διάγνωση και φροντίδα. Το ποσοστό των αγοριών της συγκεκριμένης μελέτης ανερχόταν σε 55,5% και αφορούσαν την ηλικιακή ομάδα 0-17 ετών. Οι πιο κοινές συνοσηρότητες των παιδιών που καταγράφηκαν ήταν η ανοσοκαταστολή και πνευμονικές ασθένειες ⁽¹⁴⁾.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα εργαστηριακά ευρήματα. Οι πιο κοινές εργαστηριακές αναλύσεις που επηρεάστηκαν στα παιδιά από τη νόσο φαίνονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Μη φυσιολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων σε παιδιά με COVID-19

Παράγοντας	Αριθμός παιδιών	Ποσοστό (%)
CRP	556/1165	54,2
Φερίτινη ορού	247/525	46,7
Γαλακτική δεϋδρογενάση	356/922	36,5
D-dimers	272/711	35
Προκαλσιτονίνη	137/879	25
Ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων	207/1092	19
Αριθμούς λευκοκυττάρων	138/953	20
Λεμφοκυτταροπενία	174/920	19
Λεμφοκυττάρωση	82/1037	8
Αμινοτρανσφεράσες του ορού	287/816	30
Κίνηση κρεατίνης του μυοκαρδίου	82/293	25

Οι παραπάνω εξετάσεις καθώς και τα ευρήματα των ακτινοβολιών οδήγησαν στη διαχείριση των ασθενών με διάφορους τρόπους ανάλογα με τη βαρύτητα της κάθε κατάστασης. Οι πιο κοινές θεραπευτικές παρεμβάσεις που χρησιμοποιήθηκαν ήταν χορήγηση αντιμικροβιακών φαρμάκων σε ποσοστό 32,2%, χορήγηση ανοσογλοβινών ενδοφλεβίως σε ποσοστό 19,5% και συστηματική θεραπεία με στεροειδή σε ποσοστό 19,3%. Άλλες θε-

ραπευτικές παρεμβάσεις περιελάμβαναν χορήγηση ασπιρίνης, χορήγηση εισπνεόμενης ιντερφερόνης, αντιικά φάρμακα όπως ribavirin, oseltamivir, lopinavir. Υποστήριξη της οξυγόνωσης με μηχανικό αερισμός πραγματοποιήθηκε σε 490 ασθενείς ποσοστό 12,2% ⁽¹⁴⁾.

Σημαντικό επίσης είναι ότι το 22,9% των ασθενών παρουσίασαν σοβαρή νόσο και χρειάστηκε να νοσηλευτούν σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Τα παραπάνω δεδομένα για τις σοβαρές περιπτώσεις αναφέρθηκαν από 33 διαφορετικές μελέτες. Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών αυτών με σοβαρή νόσο εμφάνισαν συμπτώματα πολυσυστηματικού φλεγμονώδους συνδρόμου (multi-system inflammatory syndrome , MIS-C), ωστόσο στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση δεν υπήρχε θάνατος ασθενή.

Μία άλλη μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε συνολικά 37 άρθρα, που περιελάμβαναν 2874 ασθενείς εκ των οποίων όλες εκτός από 10 ήταν από την Κίνα. Τα κύρια συμπτώματα των ασθενών σε αυτή την ανάλυση, όπως και στις περισσότερες ήταν ο πυρετός (48,5%) και ο βήχας (40,6%). Άλλα συμπτώματα ήταν η καταρροή (11,0%), ο πονοκέφαλος (9,2%), ο πονόλαιμος (6,8%). Η ασυμπτωματική λοίμωξη και οι σοβαρές περιπτώσεις, αντίστοιχα, αντιπροσώπευαν το 27,7% και το 1,1% των ασθενών.

Οι εργαστηριακές εξετάσεις έδειξαν εμφάνιση λεμφοπενίας μόνο στο 5,5% των ασθενών, σε σχέση με τους ενήλικες όπου η λευκοπενία εμφανίζεται σε πολύ μεγαλύτερα ποσοστά. Οι υπόλοιπες εργαστηριακές εξετάσεις έδειξαν αύξηση C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στο 14,0% των ασθενών, υψηλό επίπεδο LDH με αύξηση στο 17,4%, υψηλό επίπεδο MB κινάσης κρεατίνης με αύξηση στο 43%, το υψηλό επίπεδο AST με αύξηση στο 12,3% και υψηλό ρυθμό καθίζησης ερυθροκυττάρων στο 29,7% των ασθενών ⁽⁷¹⁾.

Όσο αναφορά τις απεικονιστικές εξετάσεις των ασθενών, στο 36% αυτών, τα ευρήματα της ακτινογραφίας θώρακα δεν ήταν φυσιολογικά. Μεταξύ των ασθενών με μη φυσιολογικά απεικονιστικά ευρήματα, οι μονόπλευρες βλάβες, οι αμφοτερόπλευρες βλάβες και η αδιαφάνεια από εσμυρισμένο γυαλί αντιπροσώπευαν το 29,4%, το 24,7% και το 32,9% των περιπτώσεων. Σε αξιολογήσεις δημογραφικών χαρακτηριστικών, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 93,6% των παιδιατρικών ασθενών με COVID-19 είχαν επαφή με επιβεβαιωμένο κρούσμα.

Μία αναδρομική μελέτη 10 παιδιών που είχαν μολυνθεί με SARS-COV-2 από τις 27 Ιανουαρίου έως τις 10 Μαρτίου 2020, στην Τσανγκσά της Κίνας, εξέτασε επίσης τα κλινικά και παθολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών καθώς και τα εργαστηριακά ευρήματα. Από τα παιδιά τρεις ήταν άνδρες και επτά γυναίκες. Όλοι είχαν ιστορικό στενής επαφής με

ενήλικες με COVID-19 πριν από την εμφάνιση της νόσου. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιελάμβαναν πυρετό σε τέσσερις περιπτώσεις, αναπνευστικά συμπτώματα σε τρεις περιπτώσεις, πυρετικούς σπασμούς σε μία περίπτωση, έμετο σε μία περίπτωση, κοιλιακό άλγος σε μία περίπτωση και ασυμπτωματική λοίμωξη σε δύο περιπτώσεις. Οι καθιερωμένες εξετάσεις αίματος έδειξαν ότι δεν υπήρχαν ανωμαλίες στην αιμοσφαιρίνη ή στα αιμοπετάλια. Κατά τη στιγμή της εισαγωγής, ο αριθμός λευκοκυττάρων και ο αριθμός των λεμφοκυττάρων των παιδιών ήταν φυσιολογικοί, με εξαίρεση ένα παιδί που είχε αυξημένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων. Ωστόσο ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων του συγκεκριμένου παιδιού επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από 3 ημέρες νοσηλείας. Οι λειτουργίες του ήπατος, των νεφρών και των ενζύμων του μυοκαρδίου, η πήξη και οι δείκτες γλυκόζης αίματος και φεριτίνης ορού ήταν φυσιολογικές. Τα ευρήματα αξονικής τομογραφίας των πνευμόνων έδειξαν αλλαγές σε τέσσερις περιπτώσεις, μία περίπτωση έδειξε αλλαγές παρόμοιες με βρογχοπνευμονία και οι υπόλοιπες περιπτώσεις ήταν φυσιολογικές ⁽⁷²⁾.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια μελέτη που ανέλυσε συγκριτικά, τα διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά μεταξύ παιδιών και των οικογενειών τους που έχουν μολυνθεί από τον ιό SARS-CoV-2. 14 οικογένειες με συνολικά 9 παιδιά αναλύθηκαν συμπεριλαμβανομένης της γενικής κατάστασης, των κλινικών, εργαστηριακών εξετάσεων και απεικονιστικών χαρακτηριστικών τους. Όλα τα παιδιά εντοπίστηκαν θετικά στη νόσο, μετά την έναρξη των συμπτωμάτων στις οικογένειές τους. Τρία παιδιά είχαν συμπτώματα πυρετού (22,2%) ή βήχα (11,2%) και έξι (66,7%) παιδιά δεν είχαν κανένα σύμπτωμα. Μεταξύ των 14 ενηλίκων ασθενών, τα κύρια συμπτώματα περιελάμβαναν πυρετό (57,1%), βήχα (35,7%), σφίξιμο/πόνος στο στήθος (21,4%), κόπωση (21,4%) και πονόλαιμο (7,1%). Σχεδόν το 70% των ασθενών είχαν φυσιολογικό (71,4%) ή μειωμένο (28,6%) αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και το 50% (7/14) είχε λεμφοκυτταροπενία. Τα παιδιά είχαν φυσιολογικό ή μειωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της ιογενούς λοίμωξης. Έξι παιδιά (66,7%) εμφάνισαν αυξημένη CK-MB. Η ALT, η AST και ο άλλος δείκτης ήπατος και νεφρού ήταν όλα φυσιολογικά. Όλοι οι δείκτες φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένων των CRP, PCT, ESR και IL-6 ήταν όλοι εντός του φυσιολογικού εύρους. Δύο παιδιά (22,2%) εμφάνισαν βρογχίτιδα και ένα (11,1%) βρογχική πνευμονία. Ένα αγόρι (11,1%) παρουσίασε πνευμονικές αλλοιώσεις την πρώτη ημέρα που εισήχθη στο νοσοκομείο και οι οποίες

εξαφανίστηκαν μετά από πέντε ημέρες. Τα υπόλοιπα πέντε (55,6%) παιδιά είχαν φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος.

Το 71,4% των ενηλίκων ασθενών είχαν φυσιολογικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων ενώ το 28,6% μειωμένο, και 10 (71,4%) είχαν λεμφοπενία. Υπήρχαν 4 (28,6%) ασθενείς με αυξημένη CRP, PCT, αμυλοειδές ορού Α (SAA), D-διμερές και IL-6. Οι απεικονιστικές εξετάσεις έδειξαν μεγαλύτερες βλάβες από αυτές των παιδιών. Σε σύγκριση με τα παιδιά, μόνο δύο (14,3%) ασθενείς παρουσίασαν αυξημένη CK-MB. Η φερριτίνη στους ενήλικες ασθενείς ήταν υψηλότερη από τα παιδιά αλλά οι περισσότεροι ήταν φυσιολογικοί (78,6%). Τέσσερις (28,6%) ενήλικες έδειξαν φυσιολογική απεικόνιση στο στήθος.

Από τη συγκεκριμένη μελέτη διαφαίνεται επίσης ότι η νόσος COVID-19 στα παιδιά προκαλείται κυρίως από οικογενειακή μετάδοση και τα συμπτώματά τους είναι ήπια και η πρόγνωση είναι καλύτερη από τους ενήλικες. Ωστόσο, τα αποτελέσματα PCR στα κόπρανα του, έδειξε μεγαλύτερο χρόνο ανίχνευσης του ιού σε σχέση με τις οικογένειές τους (73).

Μια περιγραφική μελέτη που αφορά 130 παιδιά με επιβεβαιωμένο COVID-19 που διαγνώστηκαν από 28 κέντρα σε 10 περιοχές της Ιταλίας, κατά τους πρώτους μήνες της πανδημίας αναλύει επίσης τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα. Από αυτά τα παιδιά 67 (51,5%) είχαν συγγενή με COVID-19 ενώ 34 (26,2%) είχαν συννοσηρότητες, με συχνότερες τις αναπνευστικές, καρδιακές ή νευρομυϊκές χρόνιες παθήσεις. Συνολικά, 98 (75,4%) είχαν ασυμπτωματική ή ήπια νόσο, 11 (8,5%) είχαν μέτρια νόσο, 11 (8,5%) είχαν σοβαρή νόσο και 9 (6,9%) είχαν κρίσιμη εμφάνιση της νόσου κυρίως βρέφη κάτω των 6 μηνών. Εβδομήντα πέντε (57,7%) παιδιά νοσηλεύτηκαν, 15 (11,5%) χρειάστηκαν κάποια αναπνευστική υποστήριξη και εννέα (6,9%) νοσηλεύτηκαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Όλα επιβίωσαν.

Από τα 130 παιδιά, τα 71 (54,6%) υποβλήθηκαν σε εργαστηριακό έλεγχο. Ανιχνεύτηκε λευκοπενία και λεμφοπενία σε 36,8% και 15,7%, αντίστοιχα ενώ αυξήσεις στην ασπαρτική αμινοτρανσφεράση και στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αναφέρθηκαν στο 18,3% και 11,8% αντίστοιχα. Μεταξύ των 41 (31,5%) παιδιών με ακτινογραφία θώρακος, 17 (41,5%) εμφάνισαν αδιαφάνεια από εσμυρισμένο γυαλί, 15 (36,6%) παρουσίασαν αρνητική ακτινογραφία και 4 (9,8%) είχαν εστιακή ενοποίηση. Πενήντα πέντε (42,3%) παιδιά νοσηλεύτηκαν στο σπίτι και 75 (57,7%) νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο. Η συγκεκρι-

μένη μελέτη που περιλαμβάνει κυρίως παιδιά με COVID-19 που χρειάστηκε να νοσηλευτούν στο νοσοκομείο, υποδηλώνει ότι η νόσος COVID-19 μπορεί να έχει ένα μη αμελητέο ποσοστό σοβαρών εκδηλώσεων σε συγκεκριμένους παιδιατρικούς πληθυσμούς όπως βρέφη μικρότερα των 6 μηνών ⁽⁷⁴⁾.

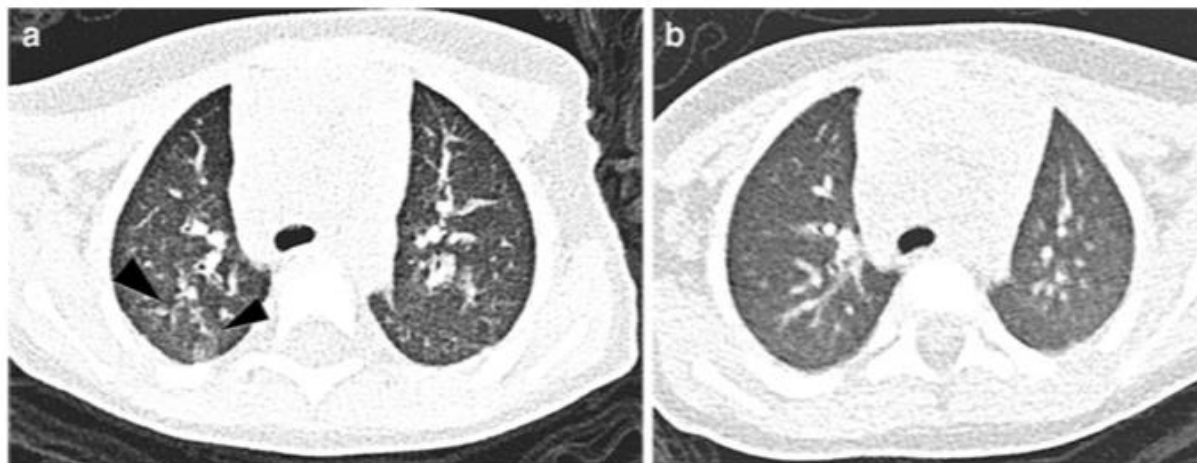
Τέλος μια μελέτη του 2022 συνέκρινε τα κλινικά συμπτώματα και αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων σε 20 νοσηλευόμενα παιδιά θετικά στον COVID-19, 58 ασθενείς με οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος (acute respiratory tract infections, ARTI) και 20 υγιή παιδιά αντιστοίχισης ηλικίας και φύλου. Η μελέτη έδειξε ότι η διάμεση ηλικία ασθενών με COVID-19 ήταν τα 14,5 έτη, υψηλότερη από αυτό των ασθενών με ARTI. Σύγκριση των τιμών των αποτελεσμάτων των εργαστηριακών εξετάσεων υπέδειξε σημαντικές διαφορές στα λευκά αιμοσφαίρια στις μετρήσεις αιμοπεταλίων καθώς και στην αναλογία ουδετερόφιλων-λεμφοκυττάρων.

Αν και δεν υπήρχε στατιστική διαφορά των πρωτεϊνών CRP και PCT, σε ασθενείς με ARTI λόγω μόλυνσης με RSV, το ποσοστό των CRP και PCT ήταν υψηλότερο, υποδηλώνοντας εντονότερη ανοσολογική αντίδραση στους ασθενείς με ARTI. Επιπροσθέτως, έλεγχος των συγκεντρώσεων των κυτοκινών του ορού έδειξε ότι σε ασθενείς με COVID-19 τα επίπεδα 14 από τις 27 κυτοκίνες που μετρήθηκαν ήταν χαμηλότερα. Επτά κυτοκίνες (IL-1Ra, IL-1β, IL-9, IL-10, TNF-α, MIP-1α και VEGF) έδειξαν διαφορετική συγκέντρωση μεταξύ των ασθενών με COVID-19 και ασθενών με ARTI. Συμπερασματικά οι ασθενείς με COVID-19 ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και εμφάνιζαν ηπιότερα συμπτώματα και πιο ευνοϊκή πρόγνωση από αυτούς με ARTI. Τέλος η ανοσολογική απάντηση σε παιδιά με ήπια COVID-19 ήταν χαμηλού βαθμού ⁽⁷⁵⁾.

4.1. Ευρήματα απεικονιστικών εξετάσεων σε παιδιά με COVID-19

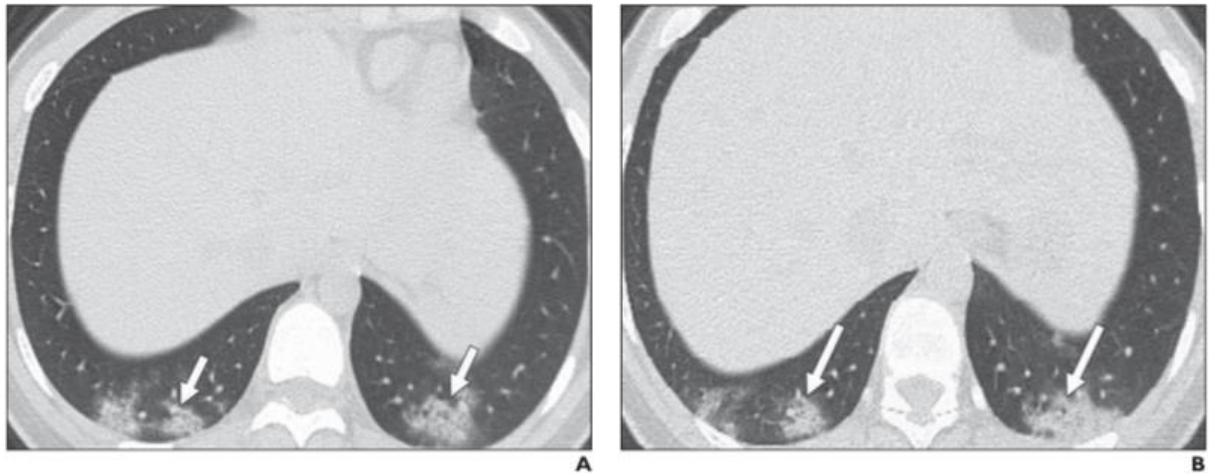
Μια μελέτη 5 παιδιών ηλικίας από 10 μηνών έως 6 ετών (μέσος όρος 3,4 ετών), που βρέθηκαν θετικά για COVID-19 με RT-PCR κατέγραψε τα ευρήματα σε οποιαδήποτε αξονική τομογραφία θώρακος που έγινε στα παιδιά, μαζί με βασικές κλινικές παρατηρήσεις. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ένα μεγάλο νοσοκομείο τριτοβάθμιας περίθαλψης στην Κίνα, κατά την περίοδο από τις 28 Ιανουαρίου 2019 έως τις 8 Φεβρουαρίου 2020. Τρία από τα πέντε παιδιά είχαν αλλοιώσεις στην αξονική τομογραφία στις 2 ημέρες, 4 ημέρες και 9 ημέρες, αντίστοιχα, μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Ωστόσο κατά τη διάρκεια της θε-

ραπεία οι αξονικές τομογραφίες βελτιώθηκαν σημαντικά και οδήγησαν στην πλήρη εξαφάνιση των αλλοιώσεων. Συμπερασματικά, σε σύγκριση με αναφορές σε ενήλικες, στην συγκεκριμένη μελέτη βρέθηκαν παρόμοιες αλλά πιο μέτριες πνευμονικές ανωμαλίες στην αξονική τομογραφία ⁽⁷⁶⁾.



Εικόνα 10. Απεικονίσεις αξονικής τομογραφίας ενός παιδιού ηλικίας 1 έτους και 5 μηνών α) κατά την πρώτη ημέρα εισόδου στο νοσοκομείο με COVID-19 και b) μετά από 5 ημέρες αντιϊκής αγωγής. Με βέλη φαίνονται οι απεικονιστικές αλλοιώσεις στον δεξιό πνεύμονα (Πηγή ⁽⁷⁶⁾).

Μια άλλη μελέτη εξέτασε αναδρομικά τα ευρήματα αξονικής τομογραφίας και τα κλινικά συμπτώματα 30 παιδιατρικών ασθενών με εργαστηριακά επιβεβαιωμένο COVID-19 που επισκέφθηκαν έξι κέντρα στην Κίνα από τις 23 Ιανουαρίου 2020 έως τις 8 Φεβρουαρίου 2020. Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν από 10 μήνες έως 18 ετών. Ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών ή εκείνοι χωρίς εξετάσεις αξονικής τομογραφίας θώρακα αποκλείστηκαν. Δύο καρδιοθωρακικοί ακτινολόγοι και ένας καρδιοθωρακικός απεικονιστής χαρακτήρισαν και βαθμολόγησαν την έκταση της προσβολής των πνευμόνων. Μεταξύ των παιδιών, τα ευρήματα CT ήταν συχνά αρνητικά (77%). Τα θετικά ευρήματα CT που παρατηρήθηκαν σε παιδιά περιελάμβαναν αδιαφάνεια από εσμυρισμένο γυαλί με περιφερειακή κατανομή στους πνεύμονες. Υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της αύξησης της ηλικίας και της αυξανόμενης σοβαρότητας των ευρημάτων. Έντεκα από τους 30 ασθενείς (37%) υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία θώρακος παρακολούθησης, με 10 από τις 11 εξετάσεις (91%) να μην παρουσιάζουν καμία αλλαγή, εγείροντας ερωτήματα σχετικά με τη χρησιμότητα της αξονικής τομογραφίας στη διάγνωση και τη διαχείριση του COVID-19 στα παιδιά ⁽⁷⁷⁾.

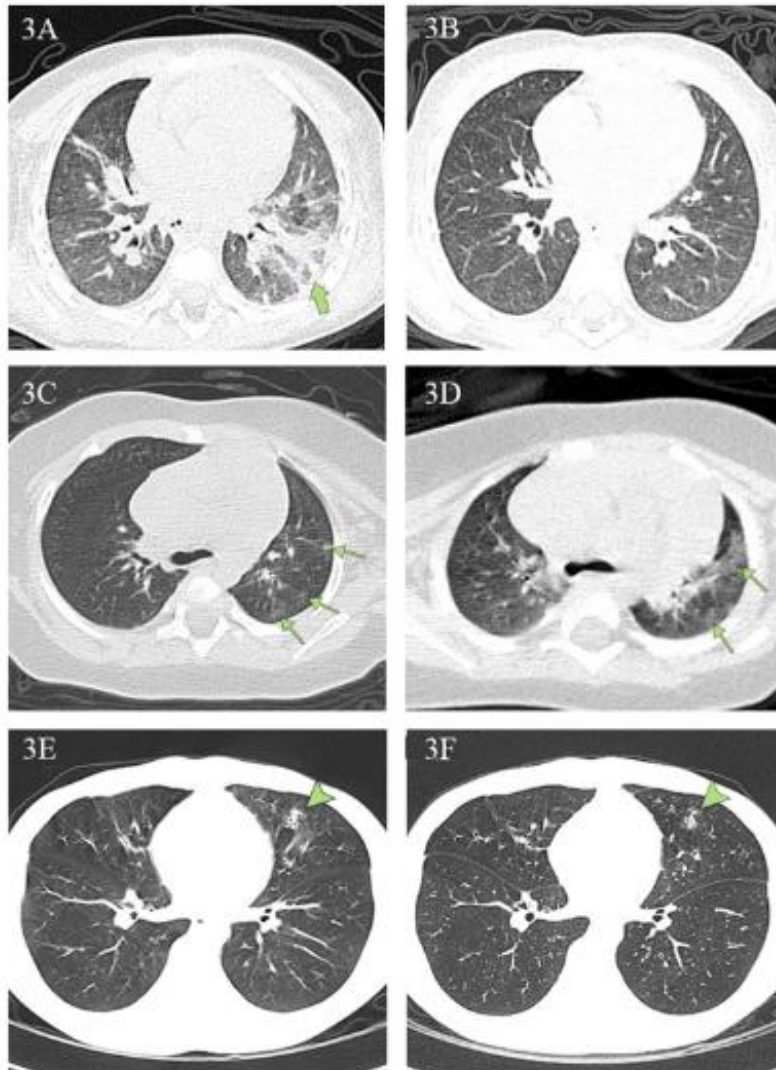


Εικόνα 11. Απεικονίσεις αξονικής τομογραφίας ενός παιδιού ηλικίας 14 ετών α) κατά την πρώτη ημέρα εισόδου στο νοσοκομείο με COVID-19 και β) μετά από 3 ημέρες αντιϊκής αγωγής. Με βέλη φαίνονται οι απεικονιστικές αλλοιώσεις στους πνεύμονες (Πηγή ⁽⁷⁷⁾).

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι στην αρχή κυρίως της νόσου υπήρχαν διφορούμενες απόψεις σχετικά με το πόσο καθοριστικής σημασίας είναι η διενέργεια αξονικών τομογραφιών στα παιδιά με COVID-19. Δεδομένου του μικρού αριθμού των ατόμων που εισηχθησαν στις παραπάνω μελέτες, τις διαφορές στην ηλικία των παιδιών και στις θεραπείες που έλαβε η κάθε ομάδα τα αποτελέσματα δεν μπορούν να είναι ξεκάθαρα.

Βάση αυτού, μια άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από 21 Ιανουαρίου έως 14 Φεβρουαρίου 2020 σε 158 παιδιά στο Νοσοκομείο Παίδων της Γουχάν, χώρισε τους παιδιατρικούς ασθενείς σε τρεις ομάδες. Στην ομάδα Α, συμπεριλήφθηκαν 43 παιδιά με θετική αξονική τομογραφία και θετική PCR, στην ομάδα Β, 7 παιδιά με αρνητική αξονική τομογραφία και θετική PCR και στην ομάδα Γ, 26 παιδιά με θετική αξονική τομογραφία και τουλάχιστον δύο αρνητικά διαδοχικά αποτελέσματα PCR. Πάνω από τους μισούς ασθενείς ήταν άνδρες (56 %), τα πιο κοινά συμπτώματα κατά την έναρξη της νόσου ήταν πυρετός (64%) και βήχας (44%). λιγότερο συχνό σύμπτωμα ήταν ρινόρροια (16%), κοιλιακό άλγος (4%), διάρροια (6%), κόπωση (4%) και φαρυγγαλγία (2%). Έξι παιδιά (12%) ήταν ασυμπτωματικά. Μετά τη θεραπεία, 38 (76%) παιδιά έλαβαν εξιτήριο. Από τα 50 παιδιά με θετικό PCR τεστ το 14% δεν είχε απεικονιστικά ευρήματα βλάβης. Ωστόσο 26 ασθενείς από την ομάδα Γ, αν και αρνητικοί στα PCR τεστ, παρουσίασαν παθολογικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία όμοια με τους ασθενείς της ομάδας Α. Από τις συγκρίσεις των αξονικών το-

μογραφιών κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο και μετά τη θεραπεία βρέθηκε ότι υπάρχουν ασθενείς στους οποίους τα ευρήματα εξαφανίζονται, άλλοι στους οποίους τα ευρήματα παραμένουν για πολύ καιρό και ασθενείς με επιδείνωση της νόσου (Εικόνα 12) ⁽⁷⁸⁾.



Εικόνα 12. Απεικονίσεις αξονικής τομογραφίας ενός παιδιού ηλικίας 1 έτους (3A) πριν και (3B) μετά τη θεραπεία, ενός παιδιού ηλικίας 4 μηνών (3C) πριν και (3D) μετά τη θεραπεία και ενός παιδιού 14 ετών (3E) πριν και (3F) μετά τη θεραπεία. (Πηγή ⁽⁷⁸⁾).

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι τα αποτελέσματα της αξονικής τομογραφίας ποικίλουν και εξαρτώνται από διάφορους παράγοντες όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Αδιαμφισβήτητα όμως προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την έκταση της

βλάβης, ιδίως στην αρχική διάγνωση και καλό είναι να χρησιμοποιούνται σε όλα τα κέντρα.

4.2. Σύνδρομο MIS-C

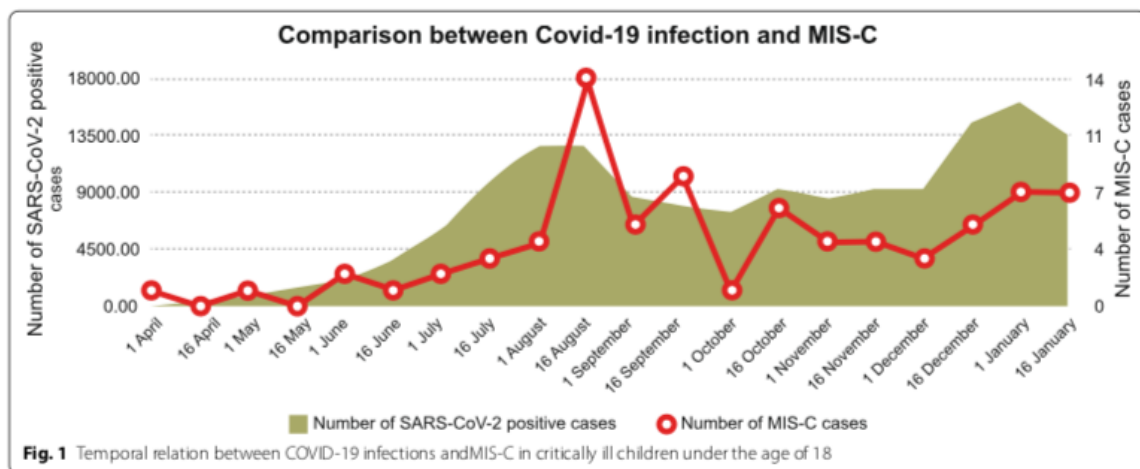
Το πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο στα παιδιά, είναι μια κατάσταση όπου διάφορα μέρη του σώματος μπορεί να αναπτύξουν φλεγμονή, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς, των πνευμόνων, των νεφρών, του εγκεφάλου, του δέρματος, των ματιών ή των γαστρεντερικών οργάνων. Αυτή η κλινική συμπεριφορά χαρακτηρίζεται από μια σοβαρή υπερφλεγμονώδη κατάσταση κλινικά παρόμοια με άλλες ασθένειες όπως η νόσος Kawasaki, το σύνδρομο τοξικού σοκ και το σύνδρομο ενεργοποίησης των μακροφάγων. Από την αρχή της πανδημίας έως σήμερα έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις παιδιών με MIS-C και πλέον είναι ξεκάθαρη η συσχέτισή του με τη νόσο COVID-19 στα παιδιά.

Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ιταλία από το Φεβρουάριο του 2020 έως τον Απρίλιο του 2020, αναφέρει πολύ ενδιαφέροντα στοιχεία για τη νόσο. Στη συγκεκριμένη μελέτη εισήχθησαν 10 ασθενείς οι οποίοι συγκρίθηκαν με 19 ασθενείς με τα ίδια συμπτώματα που είχαν εισαχθεί στα νοσοκομεία από το 2015 έως και το 2019, πριν την εμφάνιση της COVID-19. Οι δύο κατηγορίες ασθενών είχαν διαφορές στην διάμεση ηλικία. Δύο (20%) από τους ασθενείς στην ομάδα 2, είχαν διάρροια και μηνιγγικά σημεία, τέσσερις (40%) είχαν μόνο διάρροια και δύο (20%) είχαν μόνο μηνιγγικά σημεία. Η μέση ESR ήταν 72 mm/h, η μέση CRP 25 mg/dL και η μέση φεριτίνη 1176 ng/mL. Ο πλήρης αριθμός αίματος έδειξε μέσο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων $10,8 \times 10^9$ ανά L, με αυξημένο ποσοστό ουδετερόφιλων σε οκτώ ασθενείς (84,5%), λεμφοπενία σε οκτώ ασθενείς και θρομβοπενία σε οκτώ ασθενείς. Υπονατρίαζμία (≤ 133 mEq/L) παρατηρήθηκε σε οκτώ ασθενείς και μια ελαφρά αύξηση στις τρανσαμινάσες καταγράφηκε σε επτά ασθενείς. Επιπλέον, υπερτριγλυκεριδαζμία φάνηκε σε επτά (87%) από τους οκτώ ασθενείς που εξετάστηκαν στην ομάδα 2. Το ινωδογόνο ήταν υψηλό σε εννέα (90%) από τους δέκα ασθενείς, όπως και το D-διμερές σε οκτώ (80%) από τους δέκα ασθενείς. Τα εργαστηριακά κριτήρια προέβλεψαν την ενδοφλέβια αντίσταση στην ανοσοσφαιρίνη σε επτά (70%) από τους δέκα ασθενείς⁽⁷⁹⁾.

Το σύνδρομο ενεργοποίησης των μακροφάγων (macrophage activation syndrome, MAS), διαγνώστηκε σε πέντε (50%) από τους δέκα ασθενείς. Η τροπονίνη I ήταν αυξημένη σε πέντε (55%) από τους εννέα ασθενείς που δοκιμάστηκαν, η κρεατινοφωσφοκινάση σε

έναν (10%) στους δέκα ασθενείς και το proBNP σε όλους δέκα ασθενείς (79). Πιό σημαντικά τα εργαστηριακά ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης, με τη συγκριτική ανάλυση των αποτελεσμάτων στις δύο ομάδες ασθενών έδειξε ότι το σύνδρομο MIS-C, φέρει κοινά χαρακτηριστικά με την ασθένεια Kawasaki αλλά και σημαντικές διαφορές.

Σε μια μελέτη δείγματος 78 παιδιών έδειξε ότι κατά μέσο όρο τα παιδιά αυτά θα παραμείνουν στη ΜΕΘ για 6 ημέρες με το 100% να παρουσιάζει πυρετό. Το 70 % των ασθενών είχαν διάρροια και το 87 % είχαν σοκ ή συστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου. Στεφανιαία ανευρύσματα βρέθηκαν στο 35 % των περιπτώσεων και περικαρδιακή συλλογή βρέθηκε στο 36 %. Το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 9 % ωστόσο το ποσοστό αυτό έχει άμεση συσχέτιση με το βιοτικό επίπεδο μιας χώρας. Άλλες σε χώρες με καλύτερο βιοτικό επίπεδο δείχνουν ότι το ποσοστό θνησιμότητας παιδιών από COVID-19 λόγω εμφάνισης MIS-C είναι κάτω του 2% (80). Ανάλυση 155.207 των παιδιών που μολύνθηκαν από τον ιό SARS-CoV-2 στην Κολομβία από τον Απρίλιο του 2020 έως τον Ιανουάριο του 2021, έδειξε ότι 0,1% αυτών νοσηλεύτηκε σε μονάδες εντατικής θεραπείας παρουσιάζοντας συμπτώματα MIS-C (Εικόνα 7).

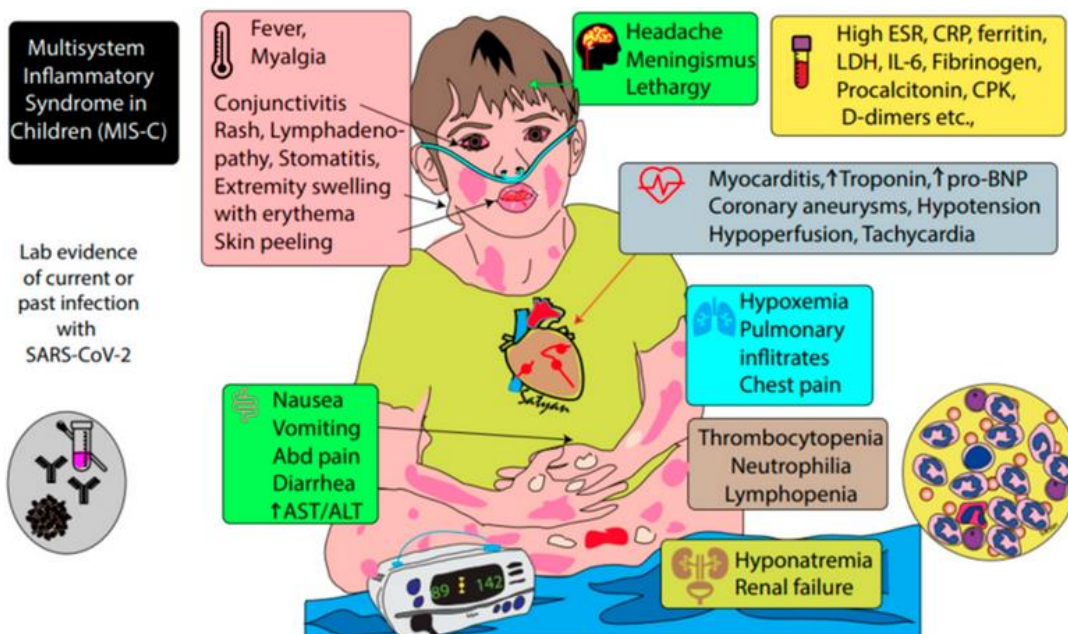


Εικόνα 13. Ποσοστό παιδιών με συμπτώματα MIS-C συγκριτικά με τον συνολικό αριθμό των παιδιών με COVID-19, στην Κολομβία την περίοδο Απρίλιο του 2020 έως τον Ιανουάριο του 2021 (Πηγή ⁽⁸⁰⁾).

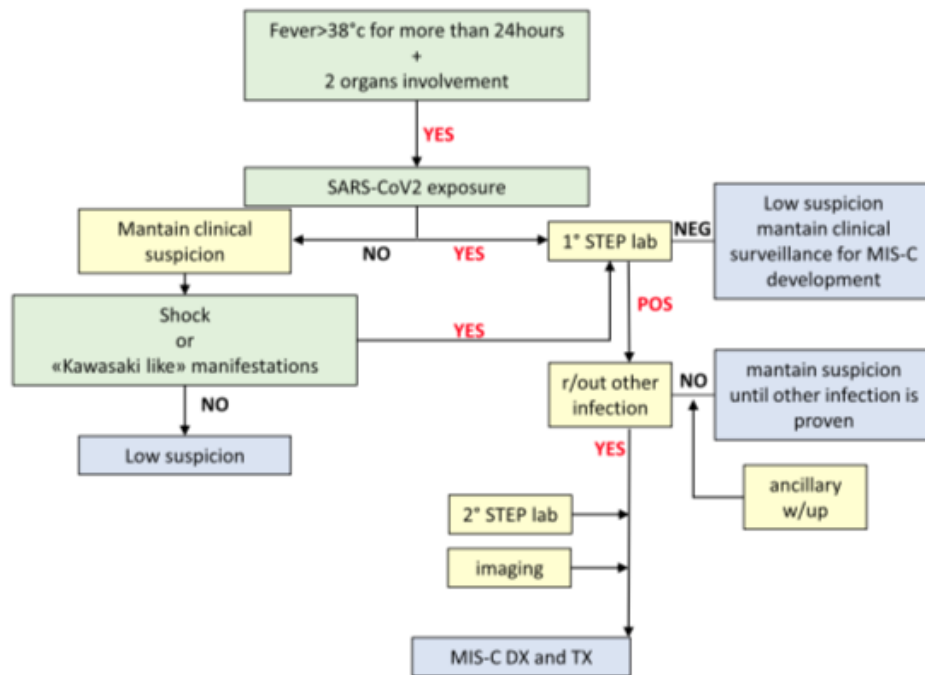
Επιπλέον οι εργαστηριακές εξετάσεις που πραγματοποιήθηκαν στους ασθενείς αυτούς κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο ίσως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση της νόσου. Κατά την εισαγωγή, 62 ασθενείς (79 %) είχαν CRP μεγαλύτερη από 3 mg/dL και από αυτούς των οποίων η ESR μετρήθηκε, 50/63 (64%) ήταν άνω των 40 mm/h. Κατά την εισαγωγή, η χαμηλότερη τιμή D-διμερούς ήταν 310 και η υψηλότερη ήταν 20.000

ng/ml. Η φερριτίνη ήταν πάνω από 500 σε 39 ασθενείς (50 %).

Επιπροσθέτως, λεμφοπενία παρατηρήθηκε σε 50 ασθενείς (64%). Όλοι όσοι ήταν κάτω του ενός έτους είχαν επίπεδο λευκωματίνης μικρότερο από 2,5 g/dL και όλοι εκτός από έναν από τους ασθενείς ηλικίας άνω του ενός έτους είχαν τιμές μικρότερες από 3,5 g/dL. Αυξημένη ολική χολερυθρίνη που ήταν άτυπη για την ηλικία βρέθηκε σε 25/54 ασθενείς (46%). Οξεία νεφρική βλάβη παρατηρήθηκε στο 29% των περιπτώσεων, το 55% των περιπτώσεων είχε αυξημένο D-διμερές και αναιμία στο 46% των περιπτώσεων. Στεφανιαίες ανωμαλίες βρέθηκαν σε 35 ασθενείς (47%). 27 ασθενείς (36%) είχαν Z-score μεγαλύτερο από 2,5 που ήταν συμβατό με στεφανιαία ανευρύσματα. Δεκατέσσερις ασθενείς είχαν προσβολή μόνο του αριστερού στεφανιαίου, έξι είχαν προσβολή του δεξιού στεφανιαίου και έξι είχαν προσβολή της πρόσθιας κατιούσας αρτηρίας. Δέκα ασθενείς είχαν δύο προσβεβλημένες στεφανιαίες αρτηρίες, 16 είχαν υπεραναφορά της στεφανιαίας αρτηρίας, τέσσερις είχαν εκτασία και επτά είχαν υπεραναφορά και εκτασία ⁽⁸⁰⁾.



Εικόνα 14. Σχηματική αναπαράσταση των συμπτωμάτων, εργαστηριακών ανωμαλιών και διαγνωστικών εργαλείων του συνδρόμου MIS-C ⁽⁸¹⁾.



Εικόνα 15. Προτεινόμενος διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος του συνδρόμου MIS-C⁽⁸²⁾.

Σε περίπτωση υψηλής κλινικής υποψίας, η διάγνωση και η θεραπεία για MIS-C δεν θα πρέπει να καθυστερεί. Διαγνωστικά υπάρχουν διάφορα σημεία που οι παιδίατροι πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά. Αυτά αφορούν τη σωστή λειτουργία της καρδιάς, των νεφρών, του ήπατος, δερματικά εξανθήματα όπου η κλινική εικόνα πρέπει πάντα να ολοκληρώνεται με τις απαραίτητες εργαστηριακές εξετάσεις που έχουν ήδη αναφερθεί σε προηγούμενα κεφάλαια. Φυσικά απαραίτητη είναι και η διενέργεια απεικονιστικών εξετάσεων όπως ακτινογραφίες και αξονική τομογραφία θώρακος για να διαπιστωθούν πιθανές βλάβες στους πνεύμονες.

Η βέλτιστη θεραπεία για παιδιά με νόσο MIS-C, ακόμη δεν έχει καθιερωθεί. Ωστόσο, λόγω της μερικής της ομοιότητας με τη νόσο Kawasaki, η πλειονότητα των πλειονότητα των ασθενών έχει υποβληθεί σε θεραπεία με τα τυπικά θεραπευτικά πρωτόκολλα για την τελευταία ασθένεια (83). Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων και η σοβαρότητα του MIS-C είναι ευρύ. Επομένως, η καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει να ορίζεται σε ατομική βάση. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιες προτεινόμενες θεραπείες που πρέπει να ερμηνεύονται μόνο ως υποδείξεις. Αυτές είναι : Χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης. Οι ανοσοσφαιρίνες αποτελούν τη φυσική άμυνα του οργανισμού ενάντια σε παθογόνους μικροοργανισμούς και παράγονται από τα Β λεμφοκύτταρα. Επιπλέον βοηθούν στην περίπτωση που ο οργανισμός έχει αναπτύξει

αυτοαντισώματα. Σε αυτή την περίπτωση τα δεσμεύουν και έτσι μπορούν να αποβληθούν από την κυκλοφορία.

Γλυκοκορτικοστεροειδή. Στη θεραπευτική χρησιμοποιούνται τα φυσικά γλυκοκορτικοστεροειδή και κυρίως η κορτιζόλη ή υδροκορτιζόνη (και το συνθετικό της παράγωγο κορτιζόνη), καθώς και τα συνθετικά πρεδνιζόνη, πρεδνιζολόνη, μεθυλοπρεδνιζολόνη, τριαμσινολόνη, παραμεθαζόνη, βηταμεθαζόνη και δεξαμεθαζόνη. Τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν να χορηγηθούν παρεντερικός, από του στόματος, τοπικά και δια της εισπνοής από το στόμα ή ρινική και έχουν κατασταλτική δράση στον άξονα με οποιαδήποτε οδό και αν χορηγούνται. Τα γλυκοκορτικοστεροειδή έχουν μεγάλο φάσμα ενδείξεων, χορηγούμενα είτε ως θεραπεία υποκατάστασης σε καταστάσεις έλλειψης ή ανεπάρκειάς τους είτε σε ποικίλες άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως η φλεγμονή.

Χορήγηση σκευασμάτων ανακίνρα (anakinra). Το συγκεκριμένο σκεύασμα εξουδετερώνει τη βιολογική δραστηριότητα της ιντερλευκίνης-1α και της ιντερλευκίνης-1β αναστέλλοντας ανταγωνιστικά τη δέσμευσή τους στον υποδοχέα τύπου I της ιντερλευκίνης-1 (IL-1RI). Η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) είναι μία βασική προ-φλεγμονώδης κυτοκίνη, η οποία μεσολαβεί σε πολλές κυτταρικές αποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που είναι σημαντικές στην αρθρική φλεγμονή.

Άλλες βοηθητικές θεραπείες ανάλογα με το περιστατικό όπως :

Αντιβιοτικά μεγάλου φάσματος

Ακετυλοσαλικικό οξύ, σε περίπτωση που εντοπιστούν στεφανιαίες ανωμαλίες

Αναστολέας αντλίας πρωτονίων, ανάλογα με τις ανάγκες

Θρομβοπροφύλαξη με LMWH, δεδομένου ότι οι ενήλικες με COVID-19 διατρέχουν υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολής και δεδομένης της υψηλής φλεγμονώδους κατάστασης των παιδιών με MIS-C, φαίνεται λογικό να ξεκινήσει η προφύλαξη με LMWH.

Eculizumab, σε περίπτωση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και ενδείξεων μικροαγγειοπάθειας.

4.3. Ανοσοκατεσταλμένα παιδιά και COVID-19

Καθώς ο ιός SARS-CoV-2 εγείρει εξειδικευμένες ανοσολογικές απαντήσεις στον οργανισμό και λαμβάνοντας υπόψη τον σημαντικό ρόλο του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενή για την καταπολέμηση της νόσου, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε εάν και κατά

πόσο η ανοσοκαταστολή λόγω διαφόρων παθολογικών καταστάσεων αυξάνει την πιθανότητα νόσησης ή σοβαρής νόσησης από COVID-19. Λόγω αυτού, μια μελέτη που βασίστηκε στη συμπλήρωση εβδομαδιαίων ερωτηματολογίων σε 1645 ανοσοκατεσταλμένους παιδιατρικούς ασθενείς ή στους γονείς τους σχετικά με τα αποτελέσματα του τεστ για SARS-CoV-2 εντόπισε από το Μάρτιο του 2020 έως το Μάρτιο του 2021 συνολικά 38 λοιμώξεις SARS-CoV-2. Από αυτά, τέσσερα παιδιά εισήχθησαν στο νοσοκομείο, αλλά κανένα δεν είχε οξύ σοβαρό COVID-19.

Treatment team				
Rheumatology	42•8%	48•2%	48•7%	52•6%
Immunology	8•1%	10•4%	9•3%	13•2%
Respiratory	7•7%	6•3%	5•1%	5•3%
Oncology	5•3%	2•6%	4•3%	7•9%
Gastroenterology	7•5%	8•3%	9•7%	2•6%
Nephrology	11•7%	12%	10•7%	7•9%
Neurology	3•1%	3•9%	2•2%	0%
Haematology	3•7%	1•6%	2•3%	2•6%
Neonatology	0•3%	0•2%	0•2%	0%
Diabetes	7•3%	5•1%	5•3%	5•3%
Infection	2•0%	0•4%	0•4%	2•6%
Dermatology	0•5%	0•8%	0•9%	0%
Heart and Lung	0•1%	0•2%	0•6%	0%
Diagnosis				
Gastroenterology		10•7%	13•1%	0%*
Nephrology		11%	9%	10•8%
Transplants		7•4%	7•6%	13•5%
Diabetes		6•4%	6•5%	5•4%
Immunodeficiency		10•3%	8•7%	18•9%
Oncology		5•6%	7•7%	10•8%
Respiratory		7•2%	8•5%	8•1%
Other		29•1%	26•7%	29•7%
Juvenile Idiopathic Arthritis		37•4%	35•4%	40•5%
Other immune condition		15•5%	18•5%	16•2%
Medication				
Other drugs		49%	53•7%	58•8%
Chemotherapy		0•9%	0•8%	0%
Antibiotics		16•6%	16%	16•7%
Other immunosuppressants		16•7%	21•6%	23•7%
Systemic corticosteroids		17•5%	19%	16•7%
Biologics		34•7%	35•1%	25%
Methotrexate		27•2%	29•3%	27•8%

Εικόνα 16. Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς με διάφορα νοσήματα και κάτω από διαφορετικές θεραπείες στο Ηνωμένο Βασίλειο όπου έλαβαν μέρος σε μελέτη σχετικά με την πιθανότητα σοβαρής νόσησης από SARS-CoV2 (Πηγή⁽⁸⁴⁾).

Η αύξηση της ηλικίας σε συνδυασμό με την ανοσοανεπάρκεια συσχετίστηκε με την λοίμωξη από SARS-CoV-2. Η επιδείνωση του πυρετού, του βήχα και του πονόλαιμου συσχετίστηκε με τους συμμετέχοντες που ανέφεραν λοίμωξη από SARS-CoV-2. Οι ασθενείς, όπως φαίνεται στην Εικόνα 16, είχαν συννοσηρότητες διαφορετικών τύπων και λάμβαναν

διαφορετικού είδους θεραπείες για τη νόσο τους. Συμπερασματικά δεν φαίνεται να υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα σοβαρής νόσησης από τον ιό SARS-CoV-2, σε ανοσοκατεσταλμένους παιδιατρικούς ασθενείς ⁽⁸⁴⁾.

Κεφάλαιο 5

5.1 Συμπεράσματα – Συζήτηση

Η νόσος COVID-19 εμφανίστηκε για πρώτη φορά στην επαρχία Γουχάν της Κίνας το Δεκέμβριο του 2019 εξαιτίας της μετάδοσης του ιού SARS-CoV2. Η νόσος εξαπλώθηκε ταχύτατα και πολύ σύντομα ανακηρύχθηκε σε πανδημία. Έως σήμερα εκατομμύρια άνθρωποι έχουν χάσει τη ζωή τους από τη νόσο. Ωστόσο είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι λόγω των ελάχιστων επιστημονικών και κλινικών δεδομένων στην αρχή κυρίως της πανδημίας πολλοί άνθρωποι έχασαν τη ζωή διότι τα συστήματα υγείας δεν ήταν έτοιμα. Σήμερα υπάρχουν εκατοντάδες επιστημονικές μελέτες οι οποίες εξετάζουν όλα τα χαρακτηριστικά της νόσου και οι οποίες συνεχώς βελτιώνουν τον τρόπο αντιμετώπισης της νόσου.

Οι κορονοϊοί (Coronaviruses, CoVs), είναι μέλη της οικογένειας *Coronaviridae*, της τάξης *Nidovirales*. Η οικογένεια διαθέτει 4 κύρια γένη ο α- κωρονοϊός (α-CoV), ο β- κωρονοϊός (β-CoV), ο γ- κωρονοϊός (γ-CoV) και ο δ- κωρονοϊός (δ-CoV). Οι α-CoV και β-CoV χρησιμοποιούν ως ξενιστές τα θηλαστικά ενώ οι γ-CoV και δ-CoV μολύνουν τα πτηνά. Από τους κορονοϊούς, σήμερα γνωρίζουμε επτά που έχουν την ικανότητα να μολύνουν ανθρώπους (human coronaviruses, hCoVs) και προκαλούν ένα μεγάλο εύρος συμπτωμάτων που κυμαίνεται από ασυμπτωματική έως βαριά νόσο που μπορεί να καταστεί και θανατηφόρα. Τέσσερις από αυτούς, οι 229E, HKU1, NL63 και OC43 είναι κοινοί σε παγκόσμια κλίμακα, συνήθως μολύνουν παιδιά προκαλώντας ήπια συμπτώματα του ανώτερου αναπνευστικού. Ο ιός SARS-CoV-2 αποτελεί το τρίτο είδος της οικογένειας *Coronaviridae* του γένους β-CoV που έχει μεταπηδήσει στον άνθρωπο από κάποιο ζώο σε διάστημα 20 ετών και έχει οδηγήσει σε επιδημικό κύμα.

Οι ιοί της οικογένειας CoVs διαθέτουν ως γονιδίωμα το RNA με μέγεθος που κυμαίνεται από 26 έως 32 kb. Δομικά, ο ιός SARS-CoV-2 έχει τέσσερις κύριες πρωτεΐνες. Αυτές είναι η πρωτεΐνη από την ακίδα του ιού (Spike, S), την πρωτεΐνη του φακέλου του ιωσωματίου (Envelope, E), τη γλυκοπρωτεΐνη της μεμβράνης (Membrane, M) και την πρωτεΐνη του νουκλεοκαψιδίου (Nucleocapsid, N). Οι πρωτεΐνες αυτές παρουσιάζουν μεγάλη ομολογία με τις αντίστοιχες πρωτεΐνες των ιών SARS-CoV και MERS-CoV. Η πρωτεΐνη της ακίδας του ιού είναι πολύ σημαντική καθώς αποτελεί το μέσο της πρόσδεσης του ιού στα ανθρώπινα κύτταρα μετά την είσοδό του στον οργανισμό. Η πρωτεΐνη της ακίδας προσδέεται μέσω της υπομονάδας 1 (S1) του υποδοχέα πρόσδεσης (receptor-binding

domain, RBD) στον υποδοχέα ACE2 και ακολουθεί σύντηξη της υπομονάδας 2 (subunit 2, S2) της ακίδας στη μεμβράνη του κυττάρου.

Όπως όλοι οι ιοί RNA, ο SARS-CoV-2, καθώς μολύνει ένα νέο ανθρώπινο ξενιστή προσαρμόζεται στο καινούριο περιβάλλον. Η προσαρμογή αυτή πραγματοποιείται μέσω ανάπτυξης γενετικών μεταλλάξεων, ενώ με την πάροδο του χρόνου, αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση νέων παραλλαγών του στελέχους οι οποίες διαφέρουν από το αρχικό στέλεχος.

Ο κύριος τρόπος μετάδοσης του ιού μεταξύ των ανθρώπων είναι μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων. Τα σταγονίδια που μεταφέρονται στο εξωτερικό περιβάλλον από άτομα προσυμπτωματικά, ασυμπτωματικά και συμπτωματικά είναι δυνατό να περιέχουν τον ιό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μετάδοση σε άλλα άτομα όταν η επαφή είναι στενή. Η μετάδοση του ιού μπορεί επίσης να προκληθεί από αερομεταφορά. Ένας άλλος καλά μελετημένος τρόπος μετάδοσης είναι η επαφή ενός ατόμου με αντικείμενα τα οποία προηγουμένως έχουν εκτεθεί στον ιό μέσω σταγονιδίων ή αερομεταφοράς από μολυσμένα άτομα.

Στα παιδιά η νόσος φαίνεται ξεκάθαρα ότι είναι πιο ήπια σε σχέση με τους ενήλικες. Υπάρχουν διάφοροι πιθανοί λόγοι για την ηπιότητα της νόσου στα παιδιά που αξίζει να αναφερθούν. Πρώτον, τα παιδιά έχουν πιο υγιείς αεραγωγούς επειδή δεν εκτίθενται στον καπνό του τσιγάρου και στην ατμοσφαιρική ρύπανση για μεγάλα χρονικά διαστήματα, τα οποία θεωρείται ότι συμβάλλουν στον COVID-19. Δεύτερον, πολλά άλλα είδη ιών εντοπίζονται στους πνεύμονες και την αναπνευστική οδό των παιδιών, γεγονός που μπορεί να περιορίσει την ανάπτυξη του SARS-CoV2 μέσω της άμεσης αλληλεπίδρασης και του ανταγωνισμού μεταξύ των ιών. Τρίτον, ο αριθμός των ώριμων υποδοχέων του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτασίνης-2 (ACE2) στους πνεύμονες των παιδιών είναι χαμηλότερος από αυτόν στους ενήλικες, και ο περιορισμένος αριθμός υποδοχέων ACE2 ενισχύουν την αντίσταση των παιδιών στον SARS-CoV2. Τέταρτον, το ανοσοποιητικό σύστημα των παιδιών δεν είναι ακόμη ώριμο. Η λοίμωξη SARS-CoV2 δεν θα προκαλέσει μεγάλο αριθμό φλεγμονωδών παραγόντων, μειώνοντας τη βλάβη της αυτοανοσίας στους πνεύμονες, την καρδιά, το ήπαρ και άλλα όργανα και την πιθανότητα εμφάνισης φλεγμονώδους καταιγίδας, που είναι ένας σημαντικός μηχανισμός που οδηγεί στον θάνατο ασθενών με σοβαρή νόσο. Πέμπτον, δεδομένου ότι τα παιδιά επιδίδονται σε σχετικά περιορισμένες υπαίθριες

δραστηριότητες, συνήθως μολύνονται από τις οικογένειές τους και η μολυσματικότητα αυτών των λοιμώξεων δεύτερης ή τρίτης γενιάς μπορεί να είναι χαμηλότερη στα παιδιά.

Ωστόσο πολλά παιδιά νοσούν και κάποια από αυτά σοβαρά. Τα σοβαρά περιστατικά που χρήζουν νοσοκομειακής φροντίδας είναι πολύ σημαντικό να αντιμετωπίζονται ταχύτατα από τον θεράποντα ιατρό. Αυτό είναι σημαντικό καθώς υπάρχει κίνδυνος να αναπτύξουν διάφορες δυσλειτουργίες σε πολλά οργανικά συστήματα με σοβαρότερο το σύνδρομο MIS-C.

Το πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο στα παιδιά/MIS-C, είναι μια κατάσταση όπου διάφορα μέρη του σώματος μπορεί να αναπτύξουν φλεγμονή, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς, των πνευμόνων, των νεφρών, του εγκεφάλου, του δέρματος, των ματιών ή των γαστρεντερικών οργάνων. Αυτή η κλινική συμπεριφορά χαρακτηρίζεται από μια σοβαρή υπερφλεγμονώδη κατάσταση κλινικά παρόμοια με άλλες ασθένειες όπως η νόσος Kawasaki, το σύνδρομο τοξικού σοκ και το σύνδρομο ενεργοποίησης των μακροφάγων. Από την αρχή της πανδημίας έως σήμερα έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις παιδιών με MIS-C και πλέον είναι ξεκάθαρη η συσχέτισή του με τη νόσο COVID-19 στα παιδιά.

Έτσι διάφοροι θεραπευτικοί αλγόριθμοι έχουν θεσπιστεί με σκοπό τη συστηματική και έγκυρη αντιμετώπιση παιδιών που νοσούν με COVID-19. Κατά την είσοδό τους στο νοσοκομείο πρέπει να γίνεται συνδυασμός απεικονιστικών και εργαστηριακών εξετάσεων οι οποίες συνδυαστικά θα βοηθήσουν το θεράποντα ιατρό στην εντόπιση του προσβεβλημένου συστήματος από τον ιό. Στις εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνονται αναλύσεις που έχουν να κάνουν με τα την κατάσταση των κυττάρων του αίματος και μετρήσεις άλλων σημαντικών παραγόντων όπως σάκχαρο, ουρία, κρεατίνη, ηπατική βιοχημεία, LDH, CRP, φερίτίνη, έλεγχος πήξης, D-dimers, παλμική οξυμετρία ή αέρια αίματος. Από αυτές καθορίζεται η ύπαρξη φλεγμονώδους αντίδρασης και ελέγχονται βασικά συστήματα όπως η καρδιακή λειτουργία, η λειτουργία των νεφρών και του ήπατος. Βάση των συνεχόμενων εξετάσεων οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν την κατάλληλη δυνατή θεραπεία ανά περίπτωση με προσωποποιημένο τρόπο.

Βέβαια είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι καθώς η πρόληψη όλων των νοσημάτων είναι ο σημαντικότερος παράγοντας, τα παιδιά πρέπει να εμβολιάζονται. Σήμερα υπάρχουν εγκεκριμένα εμβόλια έναντι του ιού SARS-CoV2 τα οποία είναι αποτελεσματικά και ασφαλή καθώς και πλήθος νέων εμβολίων που χρησιμοποιούνται σε επίπεδο κλινικών

μελετών. Λόγω της ήπιας ή ασυμπτωματικής κλινικής εικόνας των περισσότερων παιδιατρικών ασθενών, είναι δύσκολο να αναγνωρισθεί έγκαιρα το περιστατικό και αυτό καθιστά πιο εύκολη τη μετάδοση του ιού στην κοινότητα.

Αναφορές

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157–60.
2. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin chimca acta.* 2020;(January):254–66.
3. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536–44.
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33.
5. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097–100.
6. Abaturov A, Agafonova E, Krivusha, Nikulina. A. Pathogenesis of COVID-19. *CHILD`S Heal.* 2020;15(2):133–44.
7. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323:2427–9.
8. Viner RM, Ward JL, Hudson LD, Ashe M, Patel SV, Hargreaves D, et al. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2021;106(8):802–7.
9. Lee P-I, Hu Y-L, Chen P-Y, Huang Y-C, Hsueh P-R. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53:371–2.
10. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancella L, Calò Carducci F, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2020;4(9):653–61.
11. Parcha V, Booker KS, Kalra R, Kuranz S, Berra L, Arora G, et al. A retrospective cohort study of 12,306 pediatric COVID-19 patients in the United States. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–10.
12. Gale C, Quigley MA, Placzek A, Knight M, Ladhani S, Draper ES, et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2021;5(2):113–21.
13. Howard-Jones AR, Burgner DP, Crawford NW, Goeman E, Gray PE, Hsu P, et al. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. *J Paediatr Child Health.* 2021;(September):1–8.
14. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2021;106(5):440–8.

15. Gaunt ER, Hardie A, Claas ECJ, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol.* 2010;48(8):2940–7.
16. Guilbert É. SARS case-fatality rates. *Can Fam Physician.* 2003;196(4).
17. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1814–20.
18. Al Hajjar S, Memish ZA, McIntosh K. Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): A perpetual challenge. *Ann Saudi Med.* 2013;33(5):427–36.
19. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270–3.
20. Lau SKP, Woo PCY, Li KSM, Huang Y, Tsoi HW, Wong BHL, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(39):14040–5.
21. Hui DS, Memish ZA, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome vs. The Middle East respiratory syndrome. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(3):233–41.
22. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol.* 2020;30(7):1346–51.e2.
23. Abu A, Naqvi T, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Mol basis Dis.* 2020;(January).
24. Yu LL, Malik Peiris JS. Pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Curr Opin Immunol.* 2005;17(4 SPEC. ISS.):404–10.
25. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–90.
26. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020;581(7807):221–4.
27. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science (80-).* 2020;367(6483):1260–3.
28. England B, Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, et al. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2. *Natl Libr Med.* 2021;593(May).
29. Mwenda M, Saasa N, Sinyange N, Busby G, Chipimo PJ, Hendry J, et al. Detection of B.1.351 SARS-CoV-2 Variant Strain — Zambia, December 2020. *MMWR Surveill Summ.* 2021;70(8):280–2.
30. Doremalen N van, Moris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, et

- al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *Nejm*. 2020;
31. Riddell S, Goldie S, Hill A, Eagles D, Drew TW. The effect of temperature on persistence of SARS-CoV-2 on common surfaces. *Virology*. 2020;17(1):1–7.
 32. Wang Y, Qiao F, Zhou F, Yuan Y. Surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in Leishenshan Hospital in China. *Indoor Built Environ*. 2020;26(7).
 33. <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>.
 34. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759–65.
 35. Ελισαβετ Π. Η βιωσιμότητα των αστικών μεταφορών σε πόλεις μικρού μεγέθους. Προτάσεις και προοπτικές για την πόλη του Πολυκάστρου. ελληνικό ανοιχτό πανεπιστήμιο , Σχολή Θετικών επιστημών & Τεχνολογίας. 2018.
 36. Olbei M, Hautefort I, Modos D, Treveil A, Poletti M, Gul L, et al. SARS-CoV-2 Causes a Different Cytokine Response Compared to Other Cytokine Storm-Causing Respiratory Viruses in Severely Ill Patients. *Front Immunol*. 2021;12(March):1–11.
 37. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, et al. Association of Cardiac Infection with SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1281–5.
 38. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811–8.
 39. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):16–8.
 40. Abou-ismail MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res*. 2020;(January).
 41. Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1514–6.
 42. Azouz E, Yang S, Monnier-Cholley L, Arrivé L. Systemic arterial thrombosis and acute mesenteric ischemia in a patient with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020;46(7):1464–5.
 43. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(10):1935–41.
 44. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *kidney Int [Internet]*.

2020;97:829–38. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/mdl-20203177951>

45. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruville DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A review. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1018–27.
46. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–90.
47. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017–32.
48. Dergaa I, Abubaker M, Souissi A, Mohammed AR. Age and clinical signs as predictors of COVID-19 symptoms and cycle threshold value. 2022;17(April 2020).
49. Mullard A. COVID-19 vaccine development pipeline gears up. *Lancet (London, England).* 2020;395(June).
50. Alfagih IM, Aldosari B, Alquadeib B, Almurshedi A, Alfagih MM. Nanoparticles as adjuvants and nanodelivery systems for mRNA-based vaccines. *Pharmaceutics.* 2021;13(1):1–27.
51. Wadman M. Novavax vaccine delivers 89% efficacy against COVID-19 in U.K.—but is less potent in South Africa. *Science (80-).* 2021;
52. Lin, Shekar, Li, Yeh, Saab. Incidence of Abnormal Liver Biochemical Tests in Hyperthyroidism. *Clin Endocrinol.* 2017;86(5):755–9.
53. Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, et al. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol.* 2020;21(11):1336–45.
54. Zou X, Cao B. COVID-19 vaccines for children younger than 12 years: are we ready? *Lancet Infect Dis.* 2021;21(12):1614–5.
55. Molteni E, Sudre CH, Canas LS, Bhopal SS, Hughes RC, Antonelli M, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2021;5(10):708–18.
56. Delahoy MJ, Ujamaa D, Whitaker M, O’Halloran A, Anglin O, Burns E, et al. Hospitalizations Associated with COVID-19 Among Children and Adolescents — COVID-NET, 14 States, March 1, 2020–August 14, 2021. *MMWR Recomm Reports.* 2021;70(36):1255–60.
57. Odd D, Stoianova S, Williams T, Sleep V, Blair P, Fleming P, et al. Child mortality in England during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child.* 2021;14–20.
58. Patwardhan A. Sustained Positivity and Reinfection With SARS-CoV-2 in Children: Does Quarantine/Isolation Period Need Reconsideration in a Pediatric Population? *Cureus.* 2020;12(12).
59. Kuhn V, Diederich L, Keller TCS, Kramer CM, Lückstädt W, Panknin C, et al. Red

- Blood Cell Function and Dysfunction: Redox Regulation, Nitric Oxide Metabolism, Anemia. *Antioxidants Redox Signal*. 2017;26(13):718–42.
60. O'Connor G, Molloy AM, Daly L, Scott JM. Deriving a useful packed cell volume estimate from haemoglobin analysis. *J Clin Pathol*. 1994;47(1):78–9.
 61. King W, Toler K, Woodell-May J. Role of White Blood Cells in Blood- and Bone Marrow-Based Autologous Therapies. *Biomed Res Int*. 2018;2018.
 62. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(2):195–8.
 63. Forkasiewicz A, Dorociak M, Stach K, Szelachowski P, Tabola R, Augoff K. The usefulness of lactate dehydrogenase measurements in current oncological practice. *Cell Mol Biol Lett*. 2020;25(1).
 64. Ruff WL, Worrell R, Ng K. Diagnostic value of creatine phosphokinase (CPK) isoenzymes in the absence of elevated total CPK. *J Natl Med Assoc*. 1979;71(4):383–6.
 65. Schwarz P, Timpel P, Harst L, Greaves CJ, Morawietz H. Blood sugar regulation as a key focus for cardiovascular health promotion and prevention: an umbrella review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(15):1829–44.
 66. Hall P, Cash J. What is the real function of the Liver “Function” tests? *Ulster Med J*. 2012;81(1):30–6.
 67. Danielle X. Morales, Sara E. Grineski and TWC. Incidence of Abnormal Liver Biochemical Tests in Hyperthyroidism. *Physiol Behav*. 2016;176(1):139–48.
 68. Kunutsor SK. Gamma-glutamyltransferase—friend or foe within? *Liver Int*. 2016;36(12):1723–34.
 69. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol*. 2018;9(APR):1–11.
 70. Collins JA, Rudenski A, Gibson J, Howard L, O'Driscoll R. Relating oxygen partial pressure, saturation and content: The haemoglobin–oxygen dissociation curve. *Breathe*. 2015;11(3):194–201.
 71. Zhang Y, Xie RM, He YL, Xing LH, Dong L, Zhang JZ, et al. Clinical and imaging features of pediatric COVID-19. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1).
 72. Tan Y, Tan B, Pan J, Wu J, Zeng S, Wei H. Epidemiologic and clinical characteristics of 10 children with coronavirus disease 2019 in Changsha , China. 2020;(January).
 73. Su L, Ma X, Yu H, Zhang Z, Bian P, Han Y, et al. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China—the character of children with COVID-19. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):707–13.
 74. Parri N, Magistà AM, Marchetti F, Cantoni B, Arrighini A, Romanengo M, et al. Characteristic of COVID-19 infection in pediatric patients: early findings from two Italian Pediatric Research Networks. *Eur J Pediatr*. 2020;179(8):1315–23.
 75. Zhang ZZ, Chen DP, Liu QB, Gan C, Jiang L, Zhu K, et al. Clinical features of Chinese children with COVID-19 and other viral respiratory infections. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(1):49–56.

76. Mungmunpantip R, Wiwanitkit V. Chest computed tomography in children with COVID-19. *Pediatr Radiol*. 2020;50(7):1018.
77. Steinberger S, Lin B, Bernheim A, Chung M, Gao Y, Xie Z, et al. CT Features of Coronavirus Disease (COVID-19) in 30 Pediatric Patients. *Am J Roentgenol*. 2020;215(6):1303–11.
78. Ma H, Hu J, Tian J, Zhou X, Li H, Laws MT, et al. A single-center, retrospective study of COVID-19 features in children: A descriptive investigation. *BMC Med*. 2020;18(1):1–11.
79. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771–8.
80. Acevedo L, Piñeres-Olave BE, Niño-Serna LF, Vega LM, Gomez IJA, Chacón S, et al. Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study). *BMC Pediatr*. 2021;21(1):1–12.
81. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children and Proposed Management. *Childre*. 2020;7(69):2–14.
82. Cattalini M, Taddio A, Bracaglia C, Cimaz R, Paolera S Della, Filocamo G, et al. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): a diagnostic and treatment guidance from the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):1–6.
83. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017. e927-e999 p.
84. Pellet PE, Mitra S, Holland TC. Immunocompromised children and young people are at no increased risk of severe COVID-19. *J Infect*. 2021;123(January):45–66.
85. Zhu Y, Xie J, Huang F, Cao L. Association between short-term exposure to air pollution and COVID-19 infection: Evidence from China. *Sci Total Environ*. 2020;727(December 2019).
86. 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 U S A*. 2019;116(52):27142–50.
87. Lu, R., Zhao X, Li, J., Niu P, Yang, B., Wu, H., Wang W, Song H, Huang, B., Zhu N, Bi Y. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):pp.565–74.
88. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2020;109(6):1082–3.

89. Chen J, Zhang ZZ, Chen YK, Long QX, Tian WG, Deng HJ, et al. The clinical and immunological features of pediatric COVID-19 patients in China. *Genes Dis.* 2020;7(4):535–41.
90. Dong Y, Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6).

Πηγές Εικόνων

- Εικόνα 1.** Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536–44.
- Εικόνα 2.** Abu A, Naqvi T, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Mol basis Dis.* 2020;(January).
- Εικόνα 3.** Wang Y, Qiao F, Zhou F, Yuan Y. Surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in Leishenshan Hospital in China. *Indoor Built Environ.* 2020;26(7).
- Εικόνα 4.** Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017–32.
- Εικόνα 5.** Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017–32.
- Εικόνα 6.** Τροποποίηση από qar.ecdc.europa.eu.
- Εικόνα 7.** Delahoy MJ, Ujamaa D, Whitaker M, O’Halloran A, Anglin O, Burns E, et al. Hospitalizations Associated with COVID-19 Among Children and Adolescents — COVID-NET, 14 States, March 1, 2020–August 14, 2021. *MMWR Recomm Reports.* 2021;70(36):1255–60.
- Εικόνα 8.** Τροποποίηση από microbenotes.com.
- Εικόνα 9.** ΕΟΔΥ.
- Εικόνα 10.** Mungmunpuntipantip R, Wiwanitkit V. Chest computed tomography in children with COVID-19. *Pediatr Radiol.* 2020;50(7):1018.
- Εικόνα 11.** Steinberger S, Lin B, Bernheim A, Chung M, Gao Y, Xie Z, et al. CT Features of Coronavirus Disease (COVID-19) in 30 Pediatric Patients. *Am J Roentgenol.* 2020;215(6):1303–11.
- Εικόνα 12.** Ma H, Hu J, Tian J, Zhou X, Li H, Laws MT, et al. A single-center, retrospective

study of COVID-19 features in children: A descriptive investigation. *BMC Med.* 2020;18(1):1–11.

Εικόνα 13. Acevedo L, Piñeres-Olave BE, Niño-Serna LF, Vega LM, Gomez IJA, Chacón S, et al. Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study). *BMC Pediatr.* 2021;21(1):1–12.

Εικόνα 14. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children and Proposed Management. *Childre.* 2020;7(69):2–14.

Εικόνα 15. Cattalini M, Taddio A, Bracaglia C, Cimaz R, Paolera S Della, Filocamo G, et al. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): a diagnostic and treatment guidance from the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):1–6.

Εικόνα 16. Pellet PE, Mitra S, Holland TC. Immunocompromised children and young people are at no increased risk of severe COVID-19. *J Infect.* 2021;123(January):45–66.