

and can be a necessary element of active longevity. Therefore, teaching medical students the basic principles of rational nutrition is the primary task of the entire teaching staff of the university.

Key words: rational nutrition, medical students, healthy lifestyle, adaptation, maladaptation.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Prylipka K. O.: <https://orcid.org/0009-0002-5975-0554> ^{ABCDEF}

Corresponding author / Адреса кореспонденції

Prylipka Kateryna Olehivna / Приліпка Катерина Олегівна

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36011, Poltava, 23 Shevchenko str. / Адреса: Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Tel.: +380995094136 / Тел.: +380995094136

E-mail: winter2021k@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статистичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 18.12.2023 / Стаття надійшла 18.12.2023 року

Accepted 29.04.2024 / Стаття прийнята до друку 29.04.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-2-173-137-144

UDC 616-71

Pushkarenko O. A., Horlenko O. M., Feysa S. V., Tomey A. I.

COMORBID PATIENT WITH ACTIVE SARS-CoV-2 INFECTION AND METABOLIC-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE

State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University" (Uzhhorod, Ukraine)

olgapushkarenko@gmail.com

The article analyses current data from PubMed, MEDLINE, and Embase databases on the peculiarities of COVID-19 in children with existing metabolic disorders. The sample of publications included sources for the period from 2019 to 2024. It has been determined that children with metabolic disorders should be considered a risk group for severe COVID-19. The analysis of the literature revealed a significant correlation between the predisposition of children and adolescents with metabolic disorders: metabolic-associated steatoid liver disease (MASLD), diabetes mellitus, obesity and high blood pressure to a burdensome course of SARS-CoV-2 infection, and prolonged post-COVID syndrome. The most probable pathological mechanisms underlying this interaction are identified: excessive immune-mediated and adipocyte-induced synthesis of proinflammatory cytokines and tumour necrosis factor. Such mechanisms are likely to increase the risk of hospitalisation of such patients due to the involvement of a larger volume of lung tissue. It has also been proven that COVID-19 is a factor with a reverse effect that negatively affects the condition of a metabolically triggered paediatric patient. As a result of layering of direct cytopathic and immune-mediated effects of the viral agent on the background dysmetabolic phenomena, the tense compensatory mechanisms for maintaining homeostasis are disrupted. As a result, dysmetabolic phenomena become pronounced, and compensated patients often become sub- and decompensated. In patients with diabetes mellitus, the need for glucose-lowering measures is likely to increase, and hepatocytes in children with diffuse liver disease are subject to a pronounced cytopathic effect: transaminases increase by more than 5 times. Even after recovery from COVID-19, it takes much longer to restore laboratory values to age-related norms than for metabolically unburdened children who have had COVID-19. One of the study's conclusions is that children with metabolic disorders should be the subject of increased attention for seasonal vaccination against COVID-19.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, metabolic syndrome, children, adolescents, metabolically associated steatosis of the liver, MASLD.

Connection of the publication with planned research works.

The work was performed within the framework of the research work of the Department of Paediatrics and Infectious Diseases of the State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University" "Metabolic adaptation and oxidative stress in children of different ages with somatic, infectious, endocrine pathology, ways of correction", state registration number 0122V200611.

Introduction.

The pandemic caused by SARS-CoV-2 has not spared the paediatric population, and although most paediatric patients experienced mild or asymptomatic disease,

cases of severe disease have been reported. Metabolic disorders (obesity, diabetes mellitus, and hypertension) are likely to be one of the factors that predict severe COVID-19. The opposite statistics was also noted: a deterioration in the metabolic status of children who had SARS-CoV-2. Understanding the interaction of these pathological factors should help to improve medical tactics for children with metabolic disorders, metabolic-associated steatoid liver disease (MASLD).

The aim of the study.

To analyse current data on the characteristics of COVID-19 in children with existing metabolic disorders.

To identify clinically significant mechanisms and trends inherent in such comorbid patients.

Object and research methods.

The authors analysed the accumulated clinical experience in PubMed, MEDLINE and Embase databases using the keywords: "COVID-19", "SARS-CoV-2", "children", "metabolic disorders", "metabolic syndrome", "MASLD". The sample of publications includes sources for the period from 2019 to 2024. The information obtained was selectively systematised in accordance with the purpose of the study.

Research results and their discussion.

The COVID-19 coronavirus infection is not limited to lung damage and has a complex negative impact on the human body. Unfortunately, the SARS-CoV-2 pandemic has spread to all world population segments. Children and adolescents have not escaped the disease. At the beginning of the pandemic, mostly teenagers under the age of 20 were affected, but with the emergence of the Omicron strain, the disease spread rapidly among younger children. According to epidemiological data, as of February 2022, approximately 75% of children and adolescents in the United States were seropositive for SARS-CoV-2 [1].

This prevalence led to the inevitable inclusion of paediatric patients with various comorbidities and pathological conditions in the patient pool. An analysis of epidemiological indicators made it possible to identify health disorders that were likely to lead to severe COVID-19 (need for hospitalisation, oxygen support, etc.). Obesity, diabetes, and cardiovascular disease were the most prevalent factors in children aged 2-18 years [2]. The causes of such phenomena are likely to be of multi etiological origin. The liver is exposed to direct cytopathic effects due to the replication of pathogens within hepatocytes and cholangiocytes, and immune-mediated liver damage occurs due to inflammation, hypoxia, and vascular disorders. Laboratory tests prove the involvement of the digestive system in the infectious process. In particular, the possibility of direct damage to hepatocytes by pathogens and replication of virions in them is confirmed by the detection of virions in patients' stool [3].

An important factor is likely to be inflammation, which in such patients often becomes multisystemic and is likely to contribute to the burden of metabolic disorders [4].

One mechanism for the development of a severe and prolonged inflammatory process is an increase in the level of proinflammatory cytokines IL-6 TNF- α in obese people with MASLD [5].

In addition, a certain pressure on the liver is likely to be created by the drug burden during the treatment of infection and related conditions [6, 7].

Many sources emphasise that among children with confirmed SARS-CoV-2, the vast majority of patients, up to 80% of patients, have an asymptomatic or mild course of the disease [2, 8, 9]. Asymptomatic and mild infection variants were accompanied by increased transaminase levels in 18-25% of patients with confirmed SARS-CoV-2 [10]. And even in such cases, the level of liver enzymes often increased by 2-2.5 and no more than 5 times the normal value [11].

At the same time, liver damage was observed in approximately 60% of patients with moderate COVID-

19 and 66.7% of patients with severe infection. It was manifested by an increase in ALT and AST by more than 5 times the age-related norm and was accompanied by other signs of severe coronavirus infection (tachycardia, tachypnea, impaired oxygenation, etc.) [6, 12].

Proposals to consider patients with diffuse chronic liver disease as a risk group for COVID-19 infection and severe course were made at the beginning of the pandemic [13, 14].

Even in some metabolically healthy patients, transaminases are elevated, indicating a cytopathic effect of the infection on liver tissue. In particular, in metabolically healthy children under 17 years, in whom laboratory methods confirmed SARS-CoV-2, the number of cases with elevated transaminases was approximately 29%. In earlier reports, this figure was in the range of 14-50% of patients. Mostly, transaminase elevations were mild [3].

A similar picture was observed in the case of the development of multisystemic inflammatory syndrome (MIS-C), not associated with diffuse liver disease, as a result of COVID-19. In particular, a moderate increase in transaminase levels was noted in 24-83% of patients with MIS-C, mainly at the beginning of the process, and was observed in approximately 43% of such patients for at least a month [15].

This statement was subsequently confirmed by a retrospective analysis of cases of complicated COVID-19 in two groups of children (with and without liver disease) in 2019. A marked increase in transaminase levels was observed in both groups of respondents. However, in patients with liver disease, there was a tendency for higher rates of liver dysfunction, as well as deterioration in other laboratory parameters. The highest risk of severe COVID-19 infection was observed in patients with cirrhosis [16].

It has also been determined that in children with existing chronic liver disease, SARS-CoV-2 infection statistically significantly leads to severe liver damage with a significant increase in liver enzyme levels and risk of liver failure [6]. Thus, children with a confirmed diagnosis of COVID-19 and clinical signs of liver damage should expect a burdensome course of coronavirus infection. In particular, approximately 70% of patients with COVID-19 with high transaminase levels had a severe course of the disease.

In a multicentre observational cohort study in 2021, children with COVID-19 and diffuse liver disease had an even higher risk of hospitalisation and death than patients with liver transplants [17]. These results confirm that children with triggered liver disease have a higher risk of severe COVID-19 than even immunosuppressed patients. This is likely due to the peculiarities of the course of inflammatory reactions.

Obesity should also be considered a predictor of severe COVID-19 in the paediatric population. MASLD often accompanies this condition, and its role in aggravating the course of SARS-CoV-2 infection is likely due to excessive synthesis of proinflammatory cytokines (IL-6) and tumour necrosis factor (TNF)- α by adipocytes and Kupffer cells [18].

The majority of children with COVID-19 whose condition required hospitalisation had obesity as a comorbidity, which gives grounds to consider this condition as a risk of severe COVID-19 [19].

It was also possible to trace the inverse relationship: deterioration of metabolic status against the background of SARS-CoV-2 infection. These findings are supported, in particular, by the results of a retrospective cross-sectional study that showed an increase in the prevalence of MASLD among young patients in the context of the SARS-CoV-2 pandemic and a deterioration in metabolic status in patients with pre-existing metabolic disorders [20]. Additional evidence in favour of these conclusions is provided by another study of an ethnic group of Korean children, which showed a deterioration in statistical indicators in terms of abdominal obesity as a result of the SARS-CoV-2 epidemic [21, 22]. A similar trend was recorded in a study of obesity prevalence among school-children and students in England [23].

Similar findings are observed for children with diabetes, including type 2 diabetes [24]. From April to November 2020, an increase in the number of primary diagnoses of type 1 and type 2 diabetes was recorded. One of the predictors of diabetes in the paediatric population is active inflammatory processes, the “cytokine storm” inherent in infection, which leads to global changes in tissues [25]. Children with pre-existing type 2 diabetes, which is usually one of the manifestations of metabolic syndrome, needed hospitalisation more often in the case of COVID-19 than children with preserved metabolism. They also had an increased need for higher doses of parenteral insulin [26].

The same trend was noted in the Pediatric reports review of March 2024. In particular, in developed countries, there is a direct correlation between the SARS-CoV-2 epidemic and an increase in the number of children with overweight and abdominal obesity [27]. As a result, the number of paediatric patients with metabolic syndrome, which is a predictor of the development of MASLD, is increasing [28]. Due to the complex of negative impacts of the pandemic on the paediatric population, there is a need to develop and implement adapted recommendations into clinical practice that would help reduce the harm caused by COVID-19 to vulnerable children. In particular, patients with NAFLD [29]. The introduction of immunisation against SARS-CoV-2 gives hope

for improving the prognosis in children with metabolic disease. Regular vaccination improves the adequacy of the immune response to infection and contributes to a milder course of the disease. In addition, vaccines have been developed that are available for use in children aged 5 years [30].

Conclusions.

Due to the accumulation of clinical data, understanding the interaction between two pathologies: metabolic disorders and SARS-CoV-2 infection in paediatric patients is improving. It can already be concluded that children with metabolic disorders should be considered a risk group for severe COVID-19. Based on the analysis of the literature, a significant correlation was found between the predisposition of children and adolescents with metabolic disorders and MASLD to severe SARS-CoV-2 infection and prolonged post-COVID syndrome. It has also been determined that COVID-19 is a factor that negatively affects the condition of a metabolically provoked paediatric patient. Children with obesity, arterial hypertension, diabetes mellitus, steatoid liver disease and other components of metabolic syndrome require special attention in terms of COVID-19 treatment.

Prospects for further research.

More statistically significant information is needed to draw clinically meaningful conclusions and develop optimal management tactics for children comorbid with MASLD and COVID-19. However, there is already a direct link to the mutually burdensome impact of these pathological conditions. In particular, these patients need to have their metabolic parameters, liver function, and underlying chronic disease monitored more closely, and the dynamics of the infectious process closely monitored. In the future, therapeutic models adapted to the management of such patients should undoubtedly be developed, taking into account the vulnerability of this cohort of patients and the likely impact on liver function and metabolic status of the drug burden in the COVID-19 treatment regimen. However, the data already collected can also be considered as recommendations for increased attention to vaccination against SARS-CoV-2 in this vulnerable group of paediatric patients.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-2-173-137-144

УДК 616-71

Пушкаренко О. А., Горленко О. М., Фейса С. В., Томей А. І.

КОМОРБІДНИЙ ПАЦІЄНТ З АКТИВНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ SARS-CoV-2 ТА МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНОЮ СТЕАТОЗНОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород, Україна)

olgapushkarenko@gmail.com

Проведено аналіз актуальних даних по базах PubMed, MEDLINE й Embase щодо особливостей перебігу COVID-19 у дітей із наявними метаболічними розладами. До вибірки видань увійшли джерела за період із 2019 по 2024 рік. Визначено, що дітей із метаболічними розладами варто розглядати, як групу ризику щодо тяжкого перебігу COVID-19. За аналізом літературних джерел виявлено вірогідну кореляцію між схильністю дітей та підлітків із метаболічними розладами: метаболічно-асоційованою стеатозною хворобою печінки (МАСХП), цукровим діабетом, ожирінням та підвищеним артеріальним тиском до обтяжливого перебігу інфекції SARS-CoV-2, тривалого постковідного синдрому. Позначено найбільш вірогідні патологічні механізми, котрі лежать в підґрунті такої взаємодії: надмірний імуноопосередкований й індукований адипоцитами синтез прозапальних цитокінів, фактора некрозу пухлин. Подібні механізми, вірогідно, є причиною збільшення ризику госпіталізації таких пацієнтів через ураження більшого обсягу легеневої тканини. Також доведено, що COVID-19 є чинником зі зворотним впливом, котрий негативно

впливає на стан метаболічно спровокованого педіатричного пацієнта. Внаслідок нашарування на фоні дисметаболічні явища прямої цитопатичної та імуніопосередкованої дії вірусного агента, відбувається зрив напружених компенсаторних механізмів підтримки гомеостазу. Як наслідок – дисметаболічні явища набувають вираженого характеру, компенсовані пацієнти часто переходять в категорію суб і декомпенсованих. У пацієнтів із цукровим діабетом вірогідно зростає потреба у застосуванні цукрознижувальних заходів, гепатоцити у дітей з дифузними захворюваннями печінки зазнають вираженого цитопатичного впливу: відбувається підвищення трансаміназ більше, ніж у 5 разів. Навіть після одужання від COVID-19, відновлення лабораторних показників до вікової норми потребує набагато більше часу, ніж для метаболічно не обтяжених дітей, котрі перенесли COVID-19. Одним із висновків дослідження можна вважати, що діти із метаболічними розладами мають стати об'єктом підвищеної уваги щодо сезонної вакцинації від збудника COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, метаболічний синдром, діти, підлітки, метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки, МАСХП.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота виконана в рамках НДР кафедри педіатрії та інфекційних хвороб ДВНЗ «УжНУ» «Метаболічна адаптація та оксидативний стрес у дітей різного віку при соматичній, інфекційній, ендокринній патології, шляхи корекції», номер державної реєстрації 0122V200611.

Вступ.

Пандемія, спричинена SARS-CoV-2, не оминула дитяче населення, і, хоча більшість педіатричних пацієнтів перенесли захворювання в легкій чи безсимптомній формі, реєструвалися і випадки обтяжливого перебігу хвороби. Одними із чинників, що були предиктором тяжкого перебігу COVID-19, ймовірно, є метаболічні розлади (ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія). Відмічалася і зворотна статистика: погіршення метаболічного статусу в дітей, котрі перенесли SARS-CoV-2. Розуміння взаємодії цих патологічних чинників мусить допомогти у вдосконаленні лікарської тактики щодо дітей із метаболічними розладами, метаболічно-асоційованою стеатозною хворобою печінки (МАСХП).

Мета дослідження.

Провести аналіз актуальних даних щодо особливостей перебігу COVID-19 у дітей із наявними метаболічними розладами. Визначити клінічно значущі механізми та тенденції, властиві таким коморбідним хворим.

Об'єкт і методи дослідження.

Авторами проведено аналіз накопиченого клінічного досвіду по базах PubMed, MEDLINE й Embase за ключовими словами: «COVID-19», «SARS-CoV-2», «діти», метаболічні розлади», «метаболічний синдром», «МАСХП». До вибірки видань увійшли джерела за період із 2019 по 2024 рік. Отриману інформацію вибірково систематизовано відповідно до мети дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення.

Коронавірусна інфекція COVID-19 не обмежується ураженням легень, і чинить на організм людини комплексний негативний вплив. На жаль, пандемія SARS-CoV-2 охопила всі шари населення планети. Не уникнули хвороби й діти та підлітки. На початку пандемії переважно хворіли підлітки до 20 років, але з появою штаму «Omicron», хвороба стрімко поширилася серед дітей молодшого віку. За епідеміологічними даними, станом на лютий 2022 року, приблизно 75% дітей та підлітків у США були серопозитивними щодо SARS-CoV-2 [1].

Така поширеність призвела до того, що в пул хворих невідворотно потрапляли педіатричні пацієнти із різноманітними супутніми захворюваннями та патологічними станами. Аналіз епідеміологічних показників дозволив виокремити розлади здоров'я, котрі вірогідно призводили до тяжкого перебігу COVID-19 (потреба в госпіталізації, у кисневій підтримці тощо). Ожиріння, діабет та серцево-судинні захворювання превалювали в якості такого чинника в дітей вікового діапазону 2–18 років [2]. Причини подібних явищ, ймовірно, мають поліетіологічне походження. Печінка зазнає прямої цитопатичної дії внаслідок реплікації збудників всередині гепатоцитів та холангіоцитів, виникають імуніопосередковані ураження печінки внаслідок запального процесу, гіпоксичних явищ та судинних розладів. Залучення до інфекційного процесу органів травлення доводять лабораторні дослідження. Зокрема, можливість безпосереднього ураження гепатоцитів збудниками, реплікація в них віріонів, підтверджується виявленням віріонів у стільці хворих [3].

Важливим чинником, вірогідно, варто вважати запалення, яке в таких пацієнтів часто набуває мульти-системного характеру і, з великою ймовірністю, сприяє обтяженню метаболічних розладів [4].

Одним із механізмів розвитку тяжкого та тривалого запального процесу вважається підвищення рівня прозапальних цитокінів IL-6, TNF- α у людей з ожирінням, МАСХП [5].

Також певний тиск на печінку, вірогідно, створює медикаментозне навантаження під час лікування інфекції та супутніх їй станів [6, 7].

У багатьох джерелах підкреслюється: серед дітей із підтвердженим SARS-CoV-2, безсимптомний чи легкий перебіг захворювання має переважна більшість пацієнтів, до 80% хворих [2, 8, 9]. Безсимптомний та легкий варіанти інфекції супроводжувалися збільшенням рівня трансаміназ у 18–25% хворих із підтвердженим SARS-CoV-2 [10]. Та й у таких випадках рівень печінкових ферментів частіше зростає у 2–2,5 і не більше, ніж у 5 разів від норми [11].

Водночас ураження печінки відмічалася приблизно в 60% хворих на COVID-19 середнього ступеня тяжкості та в 66,7% хворих із тяжкою інфекцією. Проявлялося підвищенням АЛТ та АСТ більше, ніж у 5 разів від вікової норми й супроводжувалося іншими ознаками тяжкого перебігу коронавірусної інфекції (тахікардія, тахіпное, погіршення оксигенації тощо) [6, 12].

Пропозиції розглядати пацієнтів із дифузними хронічними захворюваннями печінки, як групу ри-

зику щодо зараження та тяжкого перебігу COVID-19 висловлювалися вже на початку пандемії [13, 14].

Навіть, у деяких метаболічно здорових хворих відмічається підвищення трансаміназ, що свідчить про цитопатичний вплив інфекції на печінкову тканину. Зокрема, у метаболічно здорових дітей віком до 17 років, у котрих SARS-CoV-2 було доведено лабораторними методами, кількість випадків захворювання з підвищенням трансаміназ становила приблизно 29%. У ранніх звітах, цей показник знаходився в діапазоні 14–50% пацієнтів. Переважно, підвищення трансаміназ мало помірний характер [3].

Спостерігалася подібна картина й у випадку розвитку внаслідок захворювання COVID-19 мульти-системного запального синдрому (MIS-C), не пов'язаного із дифузними захворюваннями печінки. Зокрема, помірне підвищення рівня трансаміназ відмічалася у 24–83% хворих із MIS-C, переважно на початку процесу і спостерігалася приблизно у 43% таких пацієнтів, щонайменше, місяць [15].

Згодом це твердження підтвердив ретроспективний аналіз випадків ускладненого перебігу COVID-19 у двох групах дітей (із захворюваннями печінки, та без таких) за 2019 рік. Помітне збільшення рівня трансаміназ відмічалася в обох групах респондентів. Однак у пацієнтів із захворюваннями печінки, спостерігалася тенденція до більш високих показників печінкової дисфункції, як і погіршення інших лабораторних показників. Найбільший ризик тяжкого перебігу інфекційного процесу, спричиненого COVID-19, відмічався у хворих із цирозом [16].

Також визначено, що в дітей із наявними хронічними хворобами печінки, SARS-CoV-2 інфекція статистично значуще призводить до тяжких уражень печінки зі значним збільшенням рівня печінкових ферментів та ризиком печінкової недостатності [6]. Отже, у дітей із підтвердженим діагнозом COVID-19 та з клінічними ознаками ураження печінки, варто очікувати обтяжливого перебігу коронавірусної інфекції. Зокрема, приблизно у 70% хворих на COVID-19 із високим рівнем трансаміназ, хвороба мала тяжкий перебіг.

У багатоцентровому спостережному когортному дослідженні 2021 року, у дітей із COVID-19 та дифузними захворюваннями печінки, ризик госпіталізації та смерті був, навіть, вищий, ніж у пацієнтів із трансплантованою печінкою [17]. Такі результати підтверджують, що діти зі спровокованою печінкою мають більший ризик тяжкого COVID-19, ніж, навіть, пацієнти в стані імуносупресії. Ймовірно, саме, через особливості перебігу запальних реакцій.

Предиктором тяжкого перебігу COVID-19 в педіатричній популяції варто вважати й ожиріння. Цей стан часто супроводжується MACXP, а його роль в обтяженні перебігу інфекції SARS-CoV-2, ймовірно, зумовлена надмірним синтезом адипоцитами та клітинами Купфера прозапальних цитокінів (IL-6), фактора некрозу пухлин (TNF)- α [18].

Більша частина хворих на COVID-19 дітей, стан яких потребував госпіталізації, у якості супутньої патології мали ожиріння, що дає підстави також розглядати такий стан, як ризик тяжкого перебігу COVID-19 [19].

Вдалося відстежити й зворотний зв'язок: погіршення метаболічного статусу на тлі інфекції SARS-

CoV-2. Такі висновки, зокрема, підтверджуються результатами ретроспективного поперечного дослідження, котрі показали зростання поширеності MACXP серед пацієнтів молодого віку на тлі пандемії SARS-CoV-2 та погіршення метаболічного статусу у хворих із уже існуючими розладами обміну речовин [20]. Додаткові докази на користь цих висновків наводить ще одне дослідження етнічної групи корейських дітей, за яким, унаслідок епідемії SARS-CoV-2 відмічалася погіршення статистичних показників у аспекті абдомінального ожиріння [21, 22]. Зареєстровано подібну тенденцію й у дослідженні поширеності ожиріння серед школярів та студентів Англії [23].

Схожі висновки простежуються й щодо дітей, хворих на діабет, другого типу включно [24]. З квітня по листопад 2020 року було зареєстровано збільшення кількості первинних діагнозів діабету 1 та 2 типу. Одним із предиктором поширення цукрового діабету в дитячій популяції вважаються активні запальні процеси, властивий інфекції «цитокіновий шторм», що призводить до глобальних змін в тканинах [25]. Діти із вже наявним цукровим діабетом 2 типу, який зазвичай є одним з проявів метаболічного синдрому, у разі захворювання на COVID-19, потребували госпіталізації частіше за дітей із збереженим метаболізмом. У них також зростала потреба у застосуванні підвищених доз парентерального інсуліну [26].

Таку ж тенденцію відмічено в огляді Pediatric reports від березня 2024 року. Зокрема, у розвинених країнах зареєстровано пряму відповідність між епідемією SARS-CoV-2 та зростанням числа дітей, які мають надлишкову масу тіла, абдомінальне ожиріння [27]. Унаслідок цього збільшується кількість пацієнтів педіатра, котрі мають метаболічний синдром, який є предиктором розвитку MACXP [28]. Внаслідок комплексу негативних впливів пандемії на дитяче населення виникає потреба у розробці та впровадженні в клінічну практику адаптованих рекомендацій, котрі сприяли б зменшенню шкоди, котрої завдає COVID-19 вразливим категоріям дітей. Зокрема, пацієнтам із НАЖХП [29]. На покращення прогнозу у дітей із спровокованим метаболізмом дає надію запровадження імунізації від SARS-CoV-2. Регулярне щеплення покращує адекватність імунної відповіді на зараження, сприяє легшому перебігу захворювання. До того ж, наразі розроблено вакцини, доступні для застосування у дітей з віку 5 років [30].

Висновки.

Завдяки накопиченню клінічних даних, покращується розуміння взаємодії двох патологій: метаболічних порушень та інфекції SARS-CoV-2 у педіатричних пацієнтів. Уже можна зробити висновок, що дітей із метаболічними розладами варто розглядати, як групу ризику щодо тяжкого перебігу COVID-19. За аналізом літературних джерел виявлено вірогідну кореляцію між схильністю дітей та підлітків із метаболічними розладами, MACXP до обтяжливого перебігу інфекції SARS-CoV-2, тривалого постковідного синдрому. Також визначено, що COVID-19 є чинником, котрий негативно впливає на стан метаболічно спровокованого педіатричного пацієнта. Діти з ожирінням, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, стеатозною хворобою печінки та іншими складовими метаболічного синдрому потребують особливої уваги в аспекті лікування COVID-19.

Перспективи подальших досліджень.

Для створення клінічно значущих висновків та вироблення оптимальної тактики курації дітей, коморбідних за МАСХП та COVID-19, необхідно зібрати більше статистично вірогідної інформації. Однак уже простежується прямий зв'язок щодо взаємообтяжливого впливу цих патологічних станів. Зокрема, у таких пацієнтів необхідно ретельніше контролювати параметри обміну речовин, стан печінки та перебіг основного хронічного захворювання, уважно стежи-

ти за динамікою інфекційного процесу. У майбутньому, безсумнівно, мають бути розроблені терапевтичні моделі, адаптовані до ведення таких хворих, котрі будуть враховувати вразливість цієї когорти пацієнтів, та ймовірний вплив на стан печінки й метаболічний статус медикаментозного навантаження в схемі лікування COVID-19. Проте і вже зібрані дані можна розглядати, як рекомендації до збільшення уваги в цій вразливій групі педіатричного контингенту щодо вакцинації від збудника SARS-CoV-2.

References / Література

- Clarke KEN, Jones JM, Deng Y, Nycz E, Lee A, Iachan R, et al. Seroprevalence of Infection-Induced SARS-CoV-2 Antibodies – United States, September 2021–February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(17):606–608. DOI: [10.15585/mmwr.mm7117e3](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7117e3).
- Waghmare A, Hijano DR. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in Children. *Clin Chest Med.* 2023;44(2):359–371. DOI: [10.1016/j.ccm.2022.11.014](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2022.11.014).
- Bitar R, Elghoudi AA, Rawat D, Azaz A, Miqdady M, Narchi H. COVID-19-induced liver injury in infants, children, and adolescents. *World J Clin Pediatr.* 2023;12(3):57–67. DOI: [10.5409/wjcp.v12.i3.57](https://doi.org/10.5409/wjcp.v12.i3.57).
- Mazza A, Di Giorgio A, Martelli L, Pelliccia C, Pinotti MA, Quadri V, et al. Patterns of Presentation of SARS-CoV-2 Infection in Children. Experience at the Italian Epicentre of the Pandemic. *Front Pediatr.* 2021;9:629040. DOI: [10.3389/fped.2021.629040](https://doi.org/10.3389/fped.2021.629040).
- Lefere S, Tacke F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Crosstalk with metabolism. *JHEP Rep.* 2019;1(1):30–43. DOI: [10.1016/j.jhepr.2019.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.02.004).
- Nicastro E, Ebel NH, Kehar M, Czubkowski P, Ng VL, Michaels MG, et al. The Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 on Children With Liver Diseases: A Joint European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and Society of Pediatric Liver Transplantation Position Paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;74(1):159–170. DOI: [10.1097/MPG.0000000000003339](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003339).
- Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):529–530. DOI: [10.1016/S2468-1253\(20\)30084-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30084-4).
- Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med.* 2020;383(2):187–190. DOI: [10.1056/NEJMc2007617](https://doi.org/10.1056/NEJMc2007617).
- Di Giorgio A, Hartleif S, Warner S, Kelly D. COVID-19 in Children With Liver Disease. *Front Pediatr.* 2021;9:616381. DOI: [10.3389/fped.2021.616381](https://doi.org/10.3389/fped.2021.616381).
- Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):428–430. DOI: [10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
- Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, Sobieszczyk ME, Pereira MR, Zheng EX, et al. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large U.S. Cohort. *Hepatology.* 2020;72(3):807–817. DOI: [10.1002/hep.31404](https://doi.org/10.1002/hep.31404).
- Kumar D, Srivastava S, Rajnikant T, Dawra S, Tevatia MS, Mukherjee R. Liver function tests in COVID 19: A retrospective record-based study from a tertiary care centre in urban Maharashtra, India. *Med J Armed Forces India.* 2022;79(1):S131–5. DOI: [10.1016/j.mjafi.2022.02.010](https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2022.02.010).
- Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep.* 2020;2(3):100113. DOI: [10.1016/j.jhepr.2020.100113](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113).
- Di Sessa A, Lanzaro F, Zarilli S, Picone V, Guarino S, Miraglia Del Giudice E, et al. COVID-19 and pediatric fatty liver disease: Is there interplay? *World J Gastroenterol.* 2021;27(22):3064–3072. DOI: [10.3748/wjg.v27.i22.3064](https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i22.3064).
- Cantor A, Miller J, Zachariah P, DaSilva B, Margolis K, Martinez M. Acute Hepatitis Is a Prominent Presentation of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Single-Center Report. *Hepatology.* 2020;72(5):1522–1527. DOI: [10.1002/hep.31526](https://doi.org/10.1002/hep.31526).
- Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology.* 2020;159(2):768–771.e3. DOI: [10.1053/j.gastro.2020.04.064](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.064).
- Kehar M, Ebel NH, Ng VL, Baquero JER, Leung DH, Slowik V, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infection in Children With Liver Transplant and Native Liver Disease: An International Observational Registry Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(6):807–814. DOI: [10.1097/MPG.0000000000003077](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003077).
- Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes.* 2007;56(4):1010–3. DOI: [10.2337/db06-1656](https://doi.org/10.2337/db06-1656).
- Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Kambhampati A, Chai SJ, Reingold A, et al. COVID-NET Surveillance Team. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 – COVID-NET, 14 States, March 1–July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(32):1081–1088. DOI: [10.15585/mmwr.mm6932e3](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e3).
- Slusher AL, Hu P, Samuels S, Tokoglu F, Lat J, Li Z, et al. Rising NAFLD and metabolic severity during the Sars-CoV-2 pandemic among children with obesity in the United States. *Obesity (Silver Spring).* 2023;31(5):1383–1391. DOI: [10.1002/oby.23728](https://doi.org/10.1002/oby.23728).
- Song K, Yang J, Lee HS, Kim SJ, Lee M, Suh J, et al. Changes in the Prevalences of Obesity, Abdominal Obesity, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease among Korean Children during the COVID-19 Outbreak. *Yonsei Med J.* 2023;64(4):269–277.
- Moore JB. COVID-19, childhood obesity, and NAFLD: colliding pandemics. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(6):499–501. DOI: [10.1016/S2468-1253\(22\)00100-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00100-5).
- Choi JE, Lee HA, Park SW, Lee JW, Lee JH, Park H et al. Increase of Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome in Children and Adolescents in Korea during the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study Using the KNHANES. *Children (Basel).* 2023;10(7):1105. DOI: [10.3390/children10071105](https://doi.org/10.3390/children10071105).
- Fotea S, Ghiciu CM, Stefanescu G, Cianga AL, Mihai CM, Lupu A, et al. Pediatric COVID-19 and Diabetes: An Investigation into the Intersection of Two Pandemics. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(14):2436. DOI: [10.3390/diagnostics13142436](https://doi.org/10.3390/diagnostics13142436).
- Trieu C, Sunil B, Ashraf AP, Cooper J, Yarbrough A, Pinninti S, et al. SARS-CoV-2 infection in hospitalized children with type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Transl Endocrinol.* 2021;26:100271. DOI: [10.1016/j.jcte.2021.100271](https://doi.org/10.1016/j.jcte.2021.100271).
- Iacopetta D, Catalano A, Ceramella J, Pellegrino M, Marra M, Scali E, et al. The Ongoing Impact of COVID-19 on Pediatric Obesity. *Pediatr Rep.* 2024;16(1):135–150. DOI: [10.3390/pediatric16010013](https://doi.org/10.3390/pediatric16010013).
- Bronson SC. Practical scenarios and day-to-day challenges in the management of diabetes in COVID-19 - Dealing with the 'double trouble'. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(4):737–739. DOI: [10.1016/j.pcd.2021.05.007](https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.05.007).
- Piester TL, Jagtap N, Kalapala R. Review of paediatric obesity and non-alcoholic fatty liver disease-A focus on emerging non-pharmacologic treatment strategies. *Pediatr Obes.* 2023;18(10):e13067. DOI: [10.1111/ijpo.13067](https://doi.org/10.1111/ijpo.13067).
- Zhou YH, Rios RS, Zheng KI, Zheng MH. Recommendations and Clinical Guidance for Children with Metabolic-associated Fatty Liver Disease during the COVID-19 Pandemic. *J Clin Transl Hepatol.* 2021;9(1):1–2. DOI: [10.14218/JCTH.2020.00137](https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00137).
- Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, Chow W, Lundeen EA, Perrine CG, et al. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years - United States, March 1, 2020–June 28, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(2):59–65. DOI: [10.15585/mmwr.mm7102e2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7102e2).

КОМОРБІДНИЙ ПАЦІЄНТ З АКТИВНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ SARS-CoV-2 ТА МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНОЮ СТЕАТОЗНОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ**Пушкаренко О. А., Горленко О. М., Фейса С. В., Томей А. І.**

Резюме. Вступ. З 2019 року світ зустрівся з пандемією коронавірусної інфекції SARS-CoV-2. Збудник призводить до захворювання COVID-19, вражає і дітей і дорослих. Існує певна кількість пацієнтів, котрі мали тяжкий перебіг ковід: потребували госпіталізації, кисневої підтримки, стикнулися з тривалим постковідним синдромом. Багато хто з них мав супутні захворювання, дифузні захворювання печінки.

Мета дослідження. Провести аналіз актуальних даних щодо особливостей перебігу COVID-19 у дітей із наявними метаболічними розладами.

Об'єкт і методи дослідження. Авторами проведено аналіз накопиченого клінічного досвіду по базах PubMed, MEDLINE й Embase за ключовими словами: «COVID-19», «SARS-CoV-2», «діти», метаболічні розлади, «метаболічний синдром», «МАСХП».

Результати дослідження та їх обговорення. В ході опрацювання літератури виявлено, що критерієм цитопатичного ураження печінки при COVID-19, виступають трансамінази. Підвищення рівня трансаміназ на тлі легкого перебігу COVID-19, у загальному пулі хворих дітей та підлітків, якщо і відмічалось, то не більше, ніж у 5 разів. Переважно, цей показник збільшувався до 2–2,5 рази. Подібні явища виникали приблизно у 18–25% педіатричних пацієнтів із COVID-19.

Натомість, серед пацієнтів із COVID-19 середнього ступеня тяжкості, ураження печінки становило 60% випадків та сягало 66,7% серед тяжких хворих. У таких хворих, рівень трансаміназ зростав більше, ніж у 5 разів. Дані клінічних досліджень та аналіз літературних джерел свідчать, що переважна кількість хворих із тяжким перебігом COVID-19 мала супутню патологію.

Найбільшу небезпеку COVID-19 створював для дітей із дифузними захворюваннями печінки, МАСХП, із цирозом. Відзначено і зворотний зв'язок між SARS-CoV-2 та метаболічними розладами. За час, що минув із початку пандемії, в розвинених країнах збільшилася кількість дітей з абдомінальним ожирінням, одним із предикторів МАСХП.

Висновки. Питання кореляції між COVID-19 й метаболічним синдромом потребує подальшого вивчення, головне – у напрямку оптимізації лікувального процесу щодо хворих на COVID-19 дітей із метаболічним синдромом, МАСХП. Ці чинники також варто розглядати, як привід ретельної уваги до хворих та покращення охоплення щепленням від SARS-CoV-2 цього пулу пацієнтів.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, метаболічний синдром, діти, підлітки, метаболічно асоційована стеатозна хвороба печінки, МАСХП.

COMORBID PATIENT WITH ACTIVE SARS-CoV-2 INFECTION AND METABOLIC-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE**Pushkarenko O. A., Horlenko O. M., Feysa S. V., Tomey A. I.**

Abstract. *Introduction.* Since 2019, the world has faced a pandemic of the sick SARS-CoV-2 infection. The causative agent of the disease before the disease COVID-19 affects both children and adults. There is a certain number of agents that had a difficult course of covid: required hospitalization, oxygen support, faced with a long post-covid syndrome. Many of them had concomitant diseases, diffuse diseases of the disease.

The aim of the study. To conduct an analysis of current data on the peculiarities of the course of COVID-19 in children with existing metabolic disorders.

Object and research methods. The authors conducted an analysis of the accumulated clinical experience in PubMed, MEDLINE and Embase databases using the following keywords: "COVID-19", "SARS-CoV-2", "children", "metabolic disorders", "metabolic syndrome", "MASLD".

Research results and their discussion. During the study of the literature, it was found that transaminases are the criteria for cytopathic liver damage in COVID-19. An increase in the level of transaminases against the background of a mild course of COVID-19 in the general pool of sick children and adolescents, if it was noted, was no more than 5 times. Mostly, this indicator increased to 2-2.5 times. Similar phenomenon occurred in approximately 18–25% of pediatric patients with COVID-19.

In contrast, among patients with moderate COVID-19, liver damage accounted for 60% of cases and reached 66.7% among severe patients. In such patients, the level of transaminases increased more than 5 times. Data from clinical studies and analysis of literary sources indicate that the majority of patients with a severe course of COVID-19 had concomitant pathology.

The greatest danger of COVID-19 was for children with diffuse liver diseases, MASLD, with cirrhosis. An inverse relationship between SARS-CoV-2 and metabolic disorders was also noted. Since the beginning of the pandemic, the number of children with abdominal obesity, one of the predictors of MASLD, has increased in developed countries.

Conclusions. The question of the correlation between COVID-19 and metabolic syndrome requires further study, mainly in the direction of optimizing the treatment process for children with metabolic syndrome, MASLD, who are sick with COVID-19. These factors should also be considered as a reason for careful attention to patients and improvement of vaccination coverage against SARS-CoV-2 of this patient pool.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, metabolic syndrome, children, adolescents, metabolically associated steatosis of the liver, MASLD.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:Pushkarenko O. A.: <https://orcid.org/0000-0002-7143-029X>^{ABD}

Horlenko O. M.: <https://orcid.org/0000-0002-6549-3892>^{EF}

Feisa S. V.: <https://orcid.org/0000-0002-5064-8222>^B

Tomey A. I.: <https://orcid.org/0000-0002-6095-8937>^C

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The Authors declare no conflict of interest / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Pushkarenko Olga Anatolyivna / Пушкаренко Ольга Анатоліївна

State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University" / ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Ukraine, 88000, Uzhhorod, 3 Rakoci str. / Адреса: Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Ракоці 3

Tel.: +380502704011 / Тел.: +380502704011

E-mail: olgapushkarenko@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 14.01.2024 / Стаття надійшла 14.01.2024 року
Accepted 29.04.2024 / Стаття прийнята до друку 29.04.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-2-173-144-149

UDC 616.98:578.834COVID-19]-036.86-06:616.8-009

Filiuk I. O., Kalbus O. I.

DAMAGE TO THE NERVOUS SYSTEM IN COVID-19

Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

ifiliuk7@gmail.com

The COVID-19 pandemic is a pressing global issue and remains in the spotlight. The course of the disease can be varied, from asymptomatic, with manifestations of a mild respiratory infection to functional disorders of many body systems, namely the respiratory, cardiovascular, immune, as well as skin lesions and mental disorders (depression, anxiety, adaptation disorder). In most cases, the SARS-CoV-2 virus primarily affects the neurons of the olfactory bulb, which leads to impaired sense of smell and taste. Neurological manifestations after the disease can be very diverse, the most common symptom is headache, which can be different and different locations. On the part of the central nervous system, these are acute cerebrovascular disorders: ischemic and haemorrhagic strokes, meningoencephalitis, cranial nerve damage, peripheral nervous system damage, Guillain-Barre syndrome, musculoskeletal disorders, including rhabdomyolysis. In the medical literature, the term post-COVID syndrome is increasingly used to describe a set of complications of coronavirus infection that manifests itself in pathological conditions and has a long course, from 12 weeks and more, leading to the involvement of many body systems in the pathological process. To date, it is important to study in detail the markers of nervous system damage, primarily neurodegenerative diseases such as Huntington's disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis and others after COVID-19 for early diagnosis and subsequent treatment to predict the quality of life in patients.

Key words: post-COVID syndrome, neurological manifestations, neurofilaments.

Connection of the publication with planned research works.

This work is a fragment of the research work of the Department of Neurology of Dnipro State Medical University «Clinical and pathogenetic and prognostic markers of nervous system disorders and optimisation of diagnostic and therapeutic algorithms», state registration number 0122U201970.

Introduction.

Coronavirus disease (COVID-19) is a respiratory disease caused by the SARS-CoV2 virus with a characteristic lesion of the respiratory tract. Given the characteristic tropism of coronaviruses affecting various organs and systems of the body, it has led to a rapid development and spread of the disease worldwide and has developed into a pandemic. Today, COVID-19 is an urgent global problem that requires further detailed study, but primarily the complications that arise after the disease, the so-called post-COVID syndrome [1]. The course of

the disease can be very diverse, including asymptomatic manifestations, up to dysfunction of many body systems. More than 200 manifestations have been described in patients with COVID-19, most commonly described in the literature are anosmia/ageusia, dyspnoea, asthenia, cough, fever to subfebrile levels, sternum pain, hypertension, myalgia, arthralgia, problems with concentration and memory impairment, and many other symptoms [2]. Neurological complications after COVID-19 are prevalent, primarily central nervous system disorders, namely acute cerebrovascular disorders of ischaemic and hemorrhagic type, meningoencephalitis, cranial nerve damage, peripheral nervous system damage, Guillain Barre syndrome, and mental disorders.

The aim of the study.

Detailed identification of neurological complications after COVID-19 disease and analysis of markers of nervous system disorders after coronavirus disease to improve early diagnosis of neurodegenerative diseases.