

ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Hryshunina N. Y.: <https://orcid.org/0000-0001-6159-1551>^{ACDF}Derkach G. M.: <https://orcid.org/0009-0003-3921-5148>^{ABCD}Mokhna V. S.: <https://orcid.org/0000-0001-6009-6110>^{BEF}Tsizh L. M.: <https://orcid.org/0000-0003-4891-4058>^{ADF}Smirnova O. L.: <https://orcid.org/0000-0003-2354-5380>^{BEF}Manin M. V.: <https://orcid.org/0000-0002-2620-1631>^{BDF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

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

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Hryshunina Nataliia Yuriivna / Гришуніна Наталія Юріївна

Dnipro State Medical University / Дніпровський державний медичний університет

Ukraine, 49000, Dnipro, 9 Vernadskoho str. / Адреса: Україна, 49000, м. Дніпро, вул. Вернадського 9

Tel.: +380963790236 / Тел.: +380963790236

E-mail: nat.gridma@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 17.07.2025 / Стаття надійшла 17.07.2025 року
Accepted 12.11.2025 / Стаття прийнята до друку 12.11.2025 року

DOI 10.29254/2077-4214-2025-4-179-32-56

UDC 616.98:578.834]-053.2-092-06-07-085

¹Koniushevska A. A., ¹Gerasymenko V. V., ²Kuzevanova M. V., ²Storozhchuk Y. O.

PEDIATRIC LONG COVID: CURRENT ASPECTS, PATHOGENESIS, CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSIS, TREATMENT (LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATIONS)

¹Donetsk National Medical University (Kropyvnytskyi, Ukraine)²Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)³Irpın Central City Hospital (Irpın, Ukraine)konyshevskaya63@gmail.com

Post-COVID syndrome is a pressing issue in modern pediatrics. The clinical manifestations of Long COVID in children are heterogeneous and nonspecific and may vary in frequency and severity depending on age. Although most symptoms diminish over time, they may persist for a year or longer, significantly impairing daily functioning and quality of life. The most common manifestations of Long COVID in children include neurological and psychiatric symptoms, cardiorespiratory disorders, and gastrointestinal involvement. A literature review on COVID-19 and Long COVID in children was conducted. The review addresses the probable pathogenesis of Long COVID, clinical manifestations, disease characteristics in pediatric patients, prevalence, risk factors for prolonged COVID, the impact of different SARS-CoV-2 variants with varying virulence due to mutations, diagnostic and therapeutic challenges, the effect of vaccination, and recommendations for the management of children with Long COVID. To date, data on the clinical consequences of COVID-19 in children with asymptomatic or mild infection remain limited and require further investigation. We present a clinical case of an adolescent with Long COVID. Expanding knowledge of the clinical presentation of COVID-19 in children and identifying risk factors for persistent symptoms may contribute to improved diagnosis and patient management. Identifying predictive markers for syndrome development is essential to facilitate diagnosis and to assess treatment effectiveness.

Key words: Long COVID-19, children, clinical presentation, risk groups, diagnosis.

Connection of the publication with planned research works.

This work is part of the research project “Development of a multimodal system for restorative therapy and medical-psychological rehabilitation of patients after COVID-19, based on the study of the leading pathogenetic mechanisms,” state registration number 0121U114707.

Introduction.

The world has gone through an extremely difficult period, with COVID-19 becoming a burden that was difficult to overcome. The SARS-CoV-2 coronavirus has caused a significant increase in morbidity and mortality

worldwide. In some infected individuals, COVID-19 is mild or even asymptomatic. At the same time, in certain cases, the infection can lead to respiratory failure, long-term lung and heart damage, nervous system disorders, kidney dysfunction, or even death [1, 2, 3].

Most patients recover within 3-4 weeks after infection; however, some continue to experience persistent symptoms lasting more than 4 weeks or even 3 months after the onset of clinical symptoms. The clinical picture of such conditions is extremely diverse, ranging from fatigue to prolonged fibrotic changes in the lungs and neurological and cognitive disorders. This phenomenon has been given several names: post-acute COVID-19

syndrome, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC), post-COVID condition, and, most commonly, Long COVID [1, 2, 4]. In children, there are two long-term consequences of SARS-CoV-2 infection that are of greatest concern: multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and post-COVID syndrome (Long COVID) [3]. In September 2020, post-COVID condition was added to ICD-10 under code U09.9 [5].

The first report of a series of five children with various, prolonged, and nonspecific symptoms after COVID-19 was published in November 2020. All children had a mild acute infection; however, persistent symptoms lasted for 6–8 months. One child had comorbidities and an episode of perimyocarditis after being diagnosed with COVID-19 [6].

The aim of the study.

To analyze the current state of the problem of the clinical and epidemiological features of Long COVID in children.

Object and research methods.

An analysis of data on Long COVID in children published in open access on the official websites of peer-reviewed medical journals is presented. A clinical case of Long COVID in an adolescent is also presented.

Main part.

Definition. Long COVID symptoms are heterogeneous in terms of both clinical manifestations and the timing of exacerbation and recovery. The definition of Long COVID was formulated based on a Delphi consensus: "Post-COVID condition occurs in individuals with confirmed or unconfirmed SARS-CoV-2 infection in the presence of one or more physical symptoms that persist for at least 12 weeks (3 months) after the onset of the disease, last at least 2 months, and cannot be explained by another diagnosed cause. These symptoms affect

daily functioning, may persist or arise after COVID-19, and may have a wave-like course or recur over time" [5, 7].

The World Health Organization (WHO) defines Long COVID as a condition in which symptoms appear three months after the onset of the acute phase of COVID-19, last for at least two months, and cannot be explained by another diagnosis [8]. The National Institutes of Health (NIH) classifies Long COVID as symptoms that persist or arise no earlier than four weeks after SARS-CoV-2 infection [9, 10]. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) distinguishes between a condition that develops between 4 and 12 weeks after infection (post-acute phase) and symptoms that last longer than 12 weeks (post-COVID syndrome) [9, 11]. The term Long COVID covers both post-acute COVID-19 and post-COVID syndrome [9, 11, 12].

There are over 200 symptoms associated with Long COVID affecting various organs and systems. The most common are fatigue, general malaise, disorders of smell and taste, shortness of breath, and cognitive impairment. Neurological, psychiatric, cardiovascular, pulmonary, hematological, gastrointestinal, renal, endocrine, dermatological, and musculoskeletal consequences have also been described [1-3, 8, 11, 12].

However, the number of studies devoted to the development and characteristics of Long COVID in children remains limited, and there are no uniform criteria for diagnosing this condition in the pediatric population [1-3, 13-15]. Most studies have used criteria developed for adults, which complicates the detection of Long COVID in children. Many aspects of pediatric Long COVID remain poorly understood, including its true prevalence and the factors that influence it. Only with a clear understanding of how many children suffer from Long

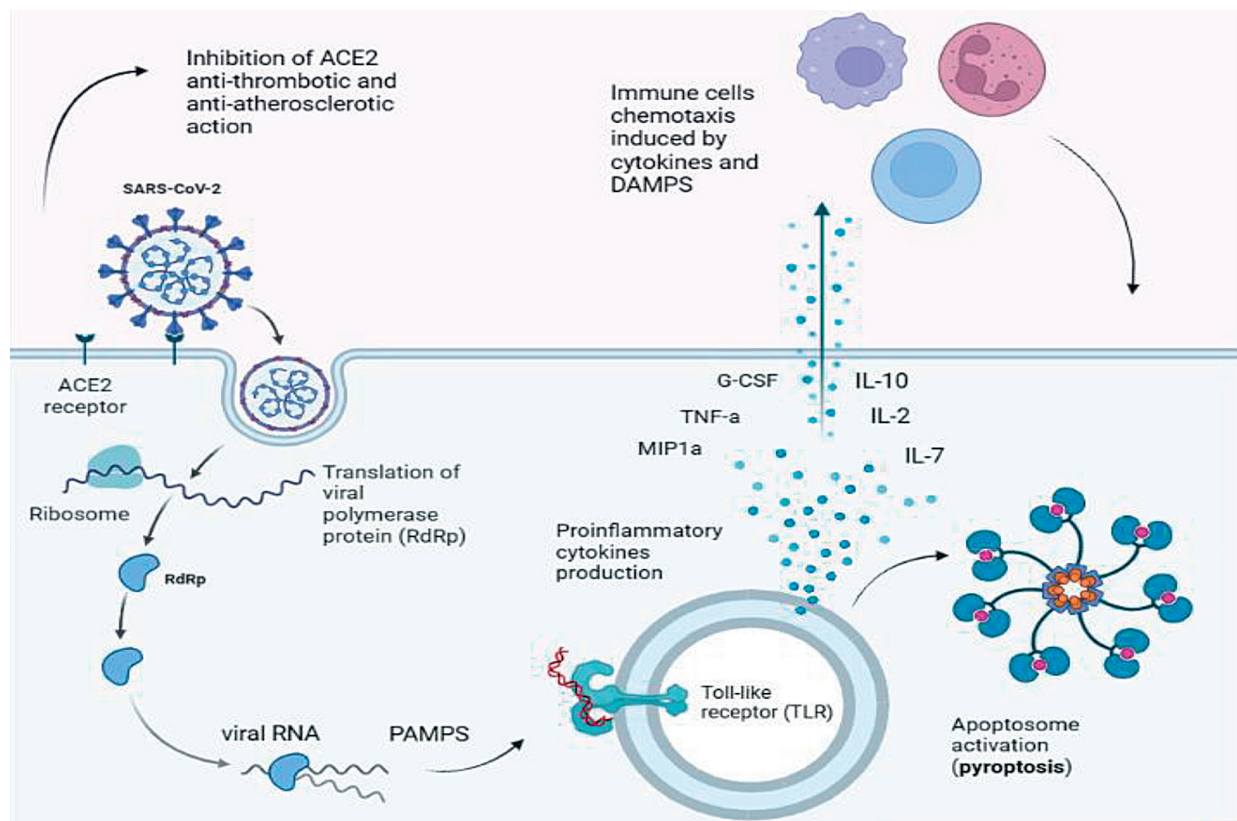


Figure 1 – Main pathogenetic pathways of SARS-CoV-2.

COVID and what factors determine its prevalence can effective prevention and treatment strategies be developed [8].

Pathogenesis. The pathogenesis of COVID-19 coronavirus infection is shown in **figure 1** [16].

Several mechanisms determine the pathogenicity of SARS-CoV-2. Upon entering the host cell, viral RNA activates the immune response through pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), resulting in the release of pro-inflammatory cytokines and programmed cell death, known as pyroptosis [17]. Dead cells release damage-associated molecular patterns (DAMPs) into the bloodstream, which recruit immune cells, including macrophages, monocytes, and T cells [18]. These processes can trigger a “cytokine storm” – an uncontrolled release of pro-inflammatory cytokines such as interleukins (IL) – IL-2, IL-7, IL-10 – granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), tumor necrosis factor α (TNF- α), and macrophage inflammatory protein 1 α (MIP-1 α) [18]. It is hypothesized that prolonged and sustained mast cell activation may underlie the persistent inflammatory state observed in patients with Long COVID, as many symptoms overlap with manifestations of mast cell activation syndrome (MCAS) [19].

The imbalance between procoagulant and anticoagulant factors during SARS-CoV-2 infection is responsible for hypoxic tissue damage in multiple organs. SARS-CoV-2 suppresses the protective effects of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) on endothelial cells [9, 20-23]. The virus binds to the ACE2 receptor, thereby inhibiting its anticoagulant and antiatherosclerotic functions, which ultimately leads to vascular injury. Following cellular entry, the virus replicates, and its RNA is recognized by PAMPs receptors, such as Toll-like receptors (TLRs) [17, 18]. Activation of TLRs induces the release of pro-inflammatory cytokines, triggering a cascade of events that culminates in cell death via pyroptosis. Cellular debris and circulating cytokines subsequently activate both innate and adaptive immune responses, thereby sustaining inflammation [18]. Importantly, SARS-CoV-2 is also capable of binding to cell surface proteins other than ACE2, which may explain its ability to infect cells lacking ACE2 expression [24-26].

The function of T and B cells is critical in combating SARS-CoV-2 infection. Patients with severe disease exhibit reduced levels of interferon- γ (IFN- γ) and increased expression of T-cell exhaustion markers. Antibody production by B cells can limit viral infection by preventing the S-protein from interacting with ACE2 or by binding to the viral capsid [9, 18, 21]. However, antibody-virus complexes may also facilitate viral entry and replication within phagocytic cells – an incompletely understood biological mechanism known as antibody-dependent enhancement (ADE) [27]. These molecular strategies employed by the virus during acute infection are likely to contribute, at least in part, to the subsequent development of Long COVID syndrome. For example, Daher et al. (2020) and Sante et al. (2021) reported elevated levels of IL-6 and IL-1 in children with Long COVID compared with those who fully recovered from acute infection, indicating persistent inflammation. The authors also noted evidence of sustained B-cell activation [28, 29].

Another factor that may explain the persistence of symptoms following acute infection is tissue and organ damage.

- Damage to the olfactory epithelium and ciliated cells of the upper respiratory tract leads to impairment of the sense of smell – anosmia and parosmia – which may persist for several weeks until complete regeneration of the olfactory mucosa occurs [23].

- Adult patients may develop proliferative pulmonary fibrosis mediated by inflammatory cytokines, particularly IL-6, which activates fibroblasts. Similar pathological processes have not yet been confirmed in children [29].

- SARS-CoV-2 is capable of penetrating the central nervous system (CNS) via the hematogenous route or by retrograde transport along nerve fibers, resulting in neuroinflammation and neurological manifestations [3].

- Viral damage to the gastrointestinal tract can lead to enterocyte desquamation, edema, and dilation of the small intestine. In addition, SARS-CoV-2 induces significant alterations in the intestinal microbiome [23].

However, the mechanisms underlying the development of Long COVID in both children and adults remain incompletely understood. Organ damage during the acute phase of infection, viral persistence, and prolonged chronic inflammation play important roles, along with immune dysregulation and impaired immune responses, cytokine imbalance, hormonal and metabolic dysregulation, reactivation of latent viruses, autoimmune processes, and autonomic nervous system dysfunction [24].

Clinical presentation. Long COVID symptoms may occur in isolation or in combination; be transient or recurrent; change over time; or remain constant, highlighting the heterogeneity of the clinical manifestations of Long COVID in both adults and children [3, 8, 11, 12]. A wave-like course of Long COVID was observed in nearly half of affected children (49%). In one quarter of cases (25%), symptoms persisted continuously. Additionally, 19% of children experienced a prolonged period of well-being followed by symptom recurrence [30, 31].

The prevalence of persistent Long COVID symptoms in children, ranging from 22% to 43%, has been reported by multiple studies [15, 32-35].

The article by Lopez-Leon et al. (2022) provides a comprehensive and up-to-date synthesis of available data on Long COVID in children. In a cohort of 80,070 children, the authors reported persistent Long COVID symptoms in 25.24% of children following acute SARS-CoV-2 infection, with a prevalence of 29.19% among hospitalized patients. The study describes more than 50 distinct Long COVID symptoms in pediatric patients (**fig. 2**) [36].

The most common symptoms of Long COVID in children included:

- emotional disturbances (sadness, tension, depression, anxiety) – 16.50%;
- fatigue – 9.66%;
- sleep disturbances (insomnia, hypersomnia, reduced sleep quality) – 8.42%;
- headache – 7.84%;
- respiratory symptoms – 7.62%;
- sputum production or nasal congestion – 7.53%;

Long-COVID in children and adolescents

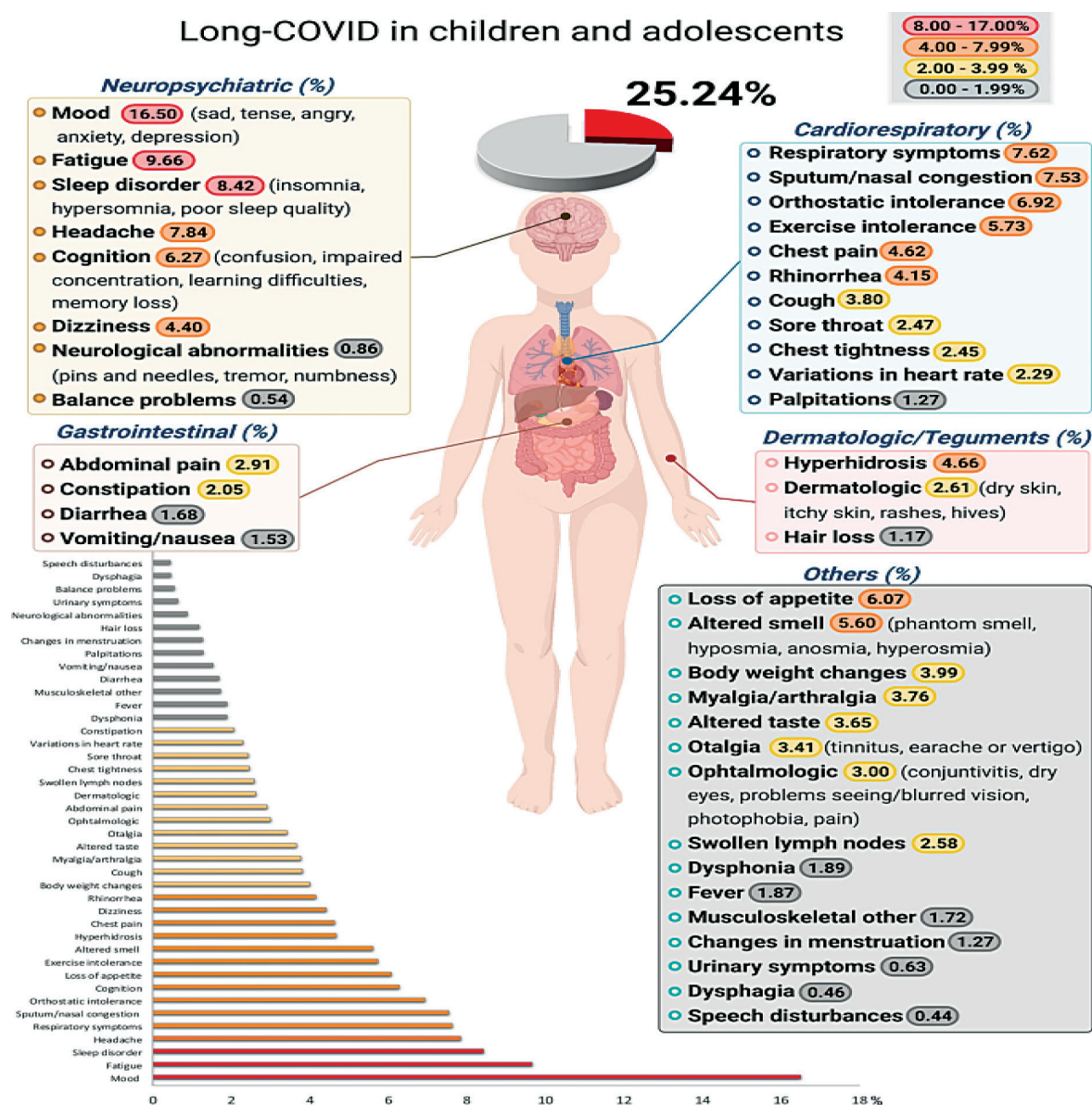


Figure 2 – Clinical manifestations of Long COVID.

- cognitive impairment (reduced concentration, learning difficulties, confusion, memory impairment) – 6.27%;
- decreased appetite – 6.07%;
- exercise intolerance – 5.73%;
- olfactory dysfunction (hyposmia, anosmia, hyperosmia) – 5.60%;
- all other symptoms had a prevalence of less than 5.0%.

Many children experienced clinical manifestations involving multiple organs and systems. However, the most common manifestations of Long COVID in pediatric patients were neurological and psychiatric symptoms, as well as cardiorespiratory disorders [8, 36-38]. School-aged children and adolescents were more likely to exhibit cognitive and neurological impairments (15-37%), whereas younger children more frequently demonstrated involvement of the upper respiratory tract (11-29%) [8, 39, 40]. The frequency and severity of Long COVID symptoms vary considerably, underscoring their heterogeneity [36]. Although most symptoms diminish over time, some persist for one year or longer

[41-44]. In a cohort study by Ehm et al. (2024), which included 59,339 children and adolescents with laboratory-confirmed COVID-19, approximately 10% continued to experience Long COVID symptoms even after 12 months [44]. Camporesi et al. (2024) suggest that children may develop a chronic form of COVID-19; however, the long-term consequences and their predictors remain insufficiently studied [42].

Respiratory system. Children and adolescents with Long COVID most commonly experience persistent cough, fatigue, and exertional dyspnea [24]. The main radiological findings include interstitial abnormalities similar to those described in other viral pneumonias [45-49].

Leftin Dobkin et al. (2021) reported that the most common abnormality was exercise intolerance, as assessed by a walking test. Spirometry and plethysmography findings were normal in most children, and chest radiographs revealed no significant abnormalities [46]. A Czech study involving adolescents similarly demonstrated a low prevalence of functional and structural lung abnormalities based on spirometry, chest radiography,

and D-dimer levels [47]. In hospitalized pediatric patients, Esmaeilzadeh et al. (2022) reported asthma-like symptoms in 41% of cases, consistent with the well-established role of viral infections in the development and exacerbation of asthma [35]. Comparable obstructive patterns were identified by spirometry in children with persistent dyspnea following COVID-19, with a positive bronchodilator response [47]. Although radiographic changes are generally minimal, lung ultrasound (LUS) more frequently reveals pleural line irregularities, B-lines, areas of “white lung,” and subpleural consolidations [50-54]. An Italian study reported these findings in a subset of children, including pleural irregularities in 27%, B-lines in 10%, and subpleural consolidations in 9% of cases [49], with a decrease in prevalence over time. Denina et al. (2020) demonstrated regression of LUS artifacts four months after infection [50, 51]. Unlike in adults, chest CT is used sparingly in children because of radiation exposure; however, limited data suggest possible microvascular and endothelial damage detected by SPECT/CT (single-photon emission computed tomography combined with CT) [55]. Miller et al. (2022) further confirmed that Long COVID can affect multiple organs and systems [56].

Impaired smell and taste during the acute and early phases of COVID-19 have been reported in approximately half of patients; however, such a high prevalence has not been observed in studies of Long COVID [57, 58]. For example, Roge et al. (2021) reported anosmia or dysgeusia in only 12.3% of children with Long COVID [39]. Lopez-Leon et al. (2022) documented these symptoms in 5.6% of pediatric patients, noting that olfactory disturbances were less persistent and of shorter duration [36].

Rhinological symptoms are generally considered a continuation of acute SARS-CoV-2 infection. The most common manifestations include nasal congestion and rhinorrhea, which have been reported in 16.1% of children with persistent symptoms [39]. Acute otitis media typically occurs during the acute phase of infection; however, the literature on Long COVID contains no reports of hearing loss or prolonged otitis [59]. At the same time, ear pain and dizziness have been reported in approximately 3% of children with Long COVID [36]. Pharyngeal symptoms – such as sore throat, dysphonia, and dysphagia – have also been described but are rare, occurring in fewer than 2% of cases [36, 39].

Gastrointestinal tract. Gastrointestinal and hepatic manifestations during acute COVID-19 have been widely described in the literature. Long COVID in children often presents with gastrointestinal symptoms similar to those observed during acute infection [8, 36, 60, 61]. In acute disease, the prevalence of gastrointestinal manifestations in children is approximately 22% [36, 60]. During Long COVID, gastrointestinal symptoms occur in fewer than 5% of children and adolescents. The most common manifestations include abdominal pain (2.91%), constipation (2.05%), chronic diarrhea (1.68%), nausea/vomiting (1.53%), and dysphagia (0.46%) [60-63]. Viral shedding in feces may persist even after negative nasopharyngeal swab results [22, 63]. For example, Natarajan et al. (2022) detected SARS-CoV-2 RNA in fecal samples from 49.2% of patients during the first week after diagnosis. After four months, no persistent RNA shedding from the oropharynx was observed; how-

ever, 12.7% (8.5-18.4%) of patients continued to shed viral RNA in feces, and 3.8% (2.0-7.3%) exhibited fecal viral shedding even after seven months [64]. Zollner et al. (2022) reported the presence of SARS-CoV-2 RNA in the intestinal mucosa up to seven months after mild COVID-19, supporting the role of antigen persistence in the development of the post-acute phase [65]. The association between intestinal microbiota composition, cytokine levels, and inflammatory markers suggests that the microbiota may influence COVID-19 severity and contribute to the persistence of symptoms [61, 65-67].

The authors of the article, Cooper S et al. (2022), report prolonged manifestations of COVID-19 with liver damage. Healthy infants developed acute liver failure after COVID-19 infection, which progressed rapidly and required liver transplantation. Older children developed hepatitis with cholestasis [68].

Cardiovascular manifestations. In children with Long COVID, cardiovascular involvement is relatively common [8, 36]. The most frequently reported symptoms include orthostatic intolerance (6.9%), exercise intolerance (5.7%), chest pain (4.6%), and heart rate variability abnormalities (2.29%) [36]. Many of these manifestations overlap with symptoms of dysautonomia, a disorder of the autonomic nervous system that may play a central role in the development of cardiovascular symptoms in Long COVID [69, 70].

Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) is defined by a sustained increase in heart rate of ≥ 40 beats per minute within the first 10 minutes of assuming an upright position, in the absence of orthostatic hypotension, with symptoms persisting for ≥ 3 months, worsening in the upright position, and improving when supine [70-72]. POTS is commonly triggered by viral infections, fever, surgery, or trauma, with up to 50% of cases preceded by an infectious event [73]. Cases of POTS following COVID-19 have been reported in adults and adolescents and are accompanied by dizziness, palpitations, fatigue, and generalized weakness [71, 74-76].

In adults with cardiovascular manifestations of Long COVID, electrocardiographic (ECG) abnormalities were frequently detected (34%), including nonspecific ST-T segment changes, conduction disturbances, arrhythmias, tachycardia, and bradycardia [77]. Similar abnormalities have also been reported in pediatric patients [78]. Even among athletes with mild or asymptomatic SARS-CoV-2 infection, cases of myocarditis accompanied by elevated troponin levels and chest pain have been documented up to 2 months after the acute illness, and cardiac MRI revealed signs of myocarditis in 15% of patients [22].

Hematological disorders. Hematological abnormalities have been reported in adult patients with Long COVID; however, comparable data for children are currently lacking. Thromboembolic complications following acute COVID-19 in adults are relatively uncommon, occurring in fewer than 5% of patients. In a U.S. study conducted without thromboprophylaxis, thrombotic events were identified in 2.5% of patients within 30 days after the acute illness, including pulmonary embolism, intracardiac thrombus, and ischemic stroke. Similar incidence rates have been reported in studies from the United Kingdom. In Belgium, D-dimer levels were assessed 6

weeks after disease onset, and 8% of patients received thromboprophylaxis [22].

Endocrine system disorders. Endocrine abnormalities have been described in both adults and children with Long COVID. The available literature indicates potential involvement of the endocrine system in patients with COVID-19. SARS-CoV-2 is capable of infecting endocrine cells through its interaction with a specific cell-surface protein – ACE2 receptor. Pathological studies have demonstrated that the virus can invade virtually all endocrine glands, including the pancreas, pituitary gland, thyroid and parathyroid glands, adrenal glands, and testes [79]. Endocrine dysfunction may be transient or persistent.

Patients with diabetes mellitus are at increased risk of developing SARS-CoV-2 infection. Conversely, viral infections may act as triggers for autoimmune processes leading to clinically manifest type 1 diabetes mellitus and may accelerate disease onset in genetically predisposed children [80, 81]. Studies have shown that even in cases of mild COVID-19, patients may exhibit elevated fasting blood glucose levels [82]. Several months after the resolution of COVID-19 symptoms, some patients developed diabetic ketoacidosis despite having no prior diagnosis of diabetes mellitus [22, 83].

It is currently recognized that, in patients without a prior diagnosis of endocrine disease before COVID-19, viral injury to the thyroid gland is commonly regarded as a trigger for subacute thyroiditis, which may subsequently lead to latent autoimmune thyroid disease, manifested by the development of Hashimoto's thyroiditis or Graves' disease [22, 84]. Researchers suggest that SARS-CoV-2 may directly infect thyroid cells. An additional mechanism of thyroid injury may involve excessive cytokine production, which initiates a destructive process resulting in irreversible tissue damage. Elevated levels of proinflammatory cytokines can suppress thyroid-stimulating hormone (TSH) activity [85]. In some cases, a reduction in free triiodothyronine (T3) levels is observed, correlating with increased interleukin-6 (IL-6) concentrations, with normal or moderately decreased free thyroxine (T4) levels and normal or decreased TSH. This phenomenon, referred to as "low T3 syndrome," correlates with disease severity and elevated inflammatory markers in patients with COVID-19 [86]. In an Italian study of patients with COVID-19, the incidence of thyrotoxicosis and hypothyroidism was 20.2% and 5.2%, respectively [87]. Brancatella A et al. (2020) reported a case of subacute thyroiditis associated with SARS-CoV-2 infection in an adolescent girl with mild COVID-19 [88].

According to a study by Hariyanto TI and Kurniawan A (2020), a correlation exists between thyroid disorders and the severity of COVID-19. The authors attribute this association to the role of thyroid hormones in regulating innate immunity; both excess and deficiency of thyroid hormones observed in thyroid disorders lead to dysregulation of the innate immune response. This response is central to the pathogenesis of COVID-19, as it represents the body's first line of defense against SARS-CoV-2 [89].

Kidney damage. The kidneys are highly vulnerable organs in coronavirus infections, as SARS-CoV-2 enters cells via the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor, which is expressed in renal tissue [90]. This interaction may lead to disturbances in water and elec-

trolyte balance, particularly in children [91]. The pathogenesis of kidney injury in children is described in detail by Silva ACS et al. (2021) as involving the interaction of SARS-CoV-2 with the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). In addition, the virus may exert a direct cytopathic effect on renal tissue [92].

In the United States, studies including children with acute COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) reported that acute renal failure (ARF) developed in 8.2% of children with acute COVID-19 and in 18.2% of those with MIS-C [93]. Similarly, Kari JA et al. (2021) reported that ARF occurred in 21% of children with COVID-19, more frequently in those with MIS-C [94]. According to other data, the incidence of ARF in children with coronavirus infection was 1.8% [95]. Thus, the incidence of ARF in children varies across countries: 21% in the United Kingdom, 29% in Saudi Arabia [94, 96], and 44% in the United States. Overall, pediatric studies estimate the incidence of ARF to range from 1.3% to 44.0% [97].

There are isolated reports in the literature of a link between COVID-19 and nephrotic syndrome (NS) in children. A recurrence of NS has been described in a 3-year-old boy with COVID-19 [98] and the onset of NS in a 15-year-old boy who tested positive for COVID-19 [99].

Kidney damage is most often observed in the acute phase of COVID-19, mainly in the form of ARF, which usually regresses completely. However, reduced glomerular filtration rate (GFR) may persist in some patients even after 6 months [22].

Movement syndromes. Long COVID in children frequently affects the musculoskeletal system. Fatigue is one of the most common symptoms and is observed in approximately 10% of affected children [61]. Arthralgia and myalgia are also common [24, 100]. Dizziness and, less frequently, balance disorders may also occur. According to numerous studies, Long COVID can limit the participation of children and adolescents in normal daily activities [101-104]. The disease may adversely affect school attendance [100], and adolescents are often unable to maintain their previous level of sports participation [61]. These limitations are attributable not only to motor impairments associated with Long COVID but also to cognitive difficulties, including impaired concentration and learning problems [105].

Neurological symptoms. The degree of clinical variability in neurological manifestations in children likely depends on ongoing nervous system development and age-related differences in cellular receptor expression [8]. Up to 50% of patients experience headaches and changes in mental status, most often in association with MIS-C [24, 106, 107]. Only about 5% develop more severe neurological complications, such as seizures, encephalitis, demyelinating disorders, and aseptic meningitis [108-111].

Psychological aspects. The COVID-19 pandemic has had a significant impact on the mental health of both adults and children [8, 112-114]. Despite lower morbidity and mortality rates among children compared with adults, the negative impact of the pandemic on children's psychological well-being is evident and particularly pronounced [24, 36, 115, 116]. Children were aware of the changes caused by the spread of the virus and feared for their own health as well as the health of their family members [116]. They experienced pro-

longed uncertainty and social isolation due to school closures and disruption of their usual routines, which increased anxiety and depression and led to irritability, emotional instability, mood and behavioral changes, and sleep disturbances [36, 114-118]. A wide range of symptoms, including anxiety, depression, stress, neurocognitive disorders, and mood swings, was observed in approximately 10% of children with long COVID-19 [119]. Studies of cognitive function suggest that SARS-CoV-2 may induce septic encephalopathy and other immunological reactions [22, 120].

Prevalence of Long COVID. According to the WHO, approximately 10–20% of individuals develop Long COVID following acute SARS-CoV-2 infection [8, 121]. Recent studies indicate that Long COVID in children is a real condition, similar to adults; however, its prevalence in children varies considerably, ranging from 4% to 70% [13-15, 32, 39, 121].

Systematic reviews by Zimmermann P et al. (2021) and Lopez-Leon S et al. (2022) report a prevalence of pediatric Long COVID at 25.24% [36, 122], with similar results (23.36%) reported by Zheng YB et al. (2023) [37]. An important factor influencing prevalence is the duration of follow-up, as the frequency of Long COVID decreases over time. According to Buonsenso D et al. (2021, 2022), 50% of children experienced symptoms lasting more than 60 days [30, 31]. At 3-6 months of follow-up, prevalence was 26.4%; at 6-12 months, 20.6%; and at more than 12 months, 14.9% [2]. In a study by Morello R et al. (2022), among children with symptomatic or asymptomatic infection, Long COVID was diagnosed in 23% at 3 months, symptoms persisted in 50% at 6 months, in 12.9% at 12 months, and in 5.1% at 18 months [61]. Borch L et al. (2022) reported that symptoms resolved in 54-75% of children within 1-5 months [62].

At the same time, some studies have reported a significantly lower prevalence of Long COVID in children. In a national study in Denmark, symptoms persisted after 2 months in 12.8% of children aged 0-3 years, 4.4% aged 4-11 years, and 4.7% aged 12-14 years [40]. Rao S et al. (2022) reported a prevalence of 3.7% in children, while Radtke T et al. (2021) and Borch L et al. (2022) reported prevalences of 0.8-2% [14, 62, 123]. Molteni et al. (2022) recorded symptoms lasting more than 4 weeks in 4.4% and more than 8 weeks in 1.8% of children [124, 125]. These differences are explained by the heterogeneity of studies, including varying criteria for Long COVID, differences in study design and observational conditions, data collection methods, age distributions, comorbidities, and the use of therapies and vaccinations [8].

Factors influencing the development of Long COVID in children. Risk factors for Long COVID in children include older age, female sex, severe acute COVID-19, MIS-C, comorbidities, obesity, allergies, and other chronic conditions [24, 56, 124-126]. Older age increases the risk of prolonged symptoms, although data are conflicting. In a study conducted in Norway, younger children (1-5 years) experienced more prolonged symptoms than children aged 6-19 years [24]. At the same time, Morello R et al. (2023) demonstrated that being over 10 years old, having chronic diseases, and being hospitalized during the acute phase increased the risk of Long COVID by approximately 4-, 2-, and 3-fold, respectively [127]. Each additional year beyond 10-12

years of age increases the risk by 8%, and older children are three times more likely to develop the condition [121].

The severity and duration of symptoms in the acute phase also correlate with the development of Long COVID [1, 2, 24]. Morello R et al. (2023) noted that persistent symptoms are more common in children with MIS-C [127]. Messiah SE et al. (2022) reported Long COVID in 26.9% of children after MIS-C, compared with 15.3% in children without MIS-C [128]. However, Long COVID can develop even after a mild or asymptomatic course [121]. According to Say D et al. (2021), 8% of asymptomatic children experienced Long COVID symptoms lasting more than 8 months [129]. Trapani G et al. (2022) reported a prevalence of Long COVID of 46.5% among symptomatic children and 11.5% among asymptomatic children [41].

An Italian study found a correlation between age and sex: boys under 5 years of age were more vulnerable, whereas girls over 12 years of age were more affected [130]. Female sex is considered a risk factor in both children and adults [7, 24, 56], although some studies reported no significant difference [41, 126, 129].

Comorbidities, including obesity, diabetes mellitus, connective tissue diseases, bronchial asthma, and allergic rhinitis, increase the likelihood of developing Long COVID [121, 127].

Prognostic laboratory markers include elevated IL-6, TNF- α , C-reactive protein, D-dimer, detection of SARS-CoV-2 RNA in feces or intestinal mucosa, reactivation of Epstein-Barr virus, and vitamin D deficiency, which increases the risk of developing Long COVID by 2.2-fold [121].

At the same time, a significant proportion of symptoms may result from the socio-psychological impact of the pandemic, including fear of infection, isolation, and restrictive measures, all of which contribute to chronic stress [8, 131, 132].

Since the onset of the COVID-19 pandemic, several SARS-CoV-2 variants have emerged. Among them are the Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P1), Delta (B.1.617.2), and Omicron (B.1.1.529) variants, which have been classified as variants of concern (VoC) due to differences in characteristics compared to the original strain [8]. The Delta and Omicron variants were designated as VoC in May and November 2021, respectively. The Delta variant was characterized by increased transmissibility and reduced vaccine effectiveness, driven by critical mutations in the S protein that enhanced its affinity for the ACE2 receptor [133, 134]. Delta dominated in the summer and fall of 2021 and caused more severe COVID-19 compared to previous variants [135]. A significant proportion of children developed Long COVID after pneumonia caused by COVID-19 [136]. The Omicron variant, which harbored more than 30 mutations in the S protein [133, 134], was associated with a significantly lower risk of Long COVID in children compared to Delta (8.89% vs. 40.4%) [137]. Omicron is highly contagious, resistant to neutralizing antibodies, rapidly became the dominant strain, and caused the largest pandemic wave [133, 134, 138], but is generally associated with less severe disease, lower hospitalization and mortality rates, and a reduced risk of Long COVID in children [139-141].

Since the severity of COVID-19 is a risk factor for developing Long COVID, it can be assumed that during the

dominance of the Omicron variant, the prevalence of Long COVID would decrease. A meta-analysis by Fernández-de-Las-Peñas et al. (2022) confirms this trend in adults [142]. Data on COVID-19 severity in children and the development of Long COVID reflect the patterns observed in adults [143]. Butt AA et al. (2022) reported that among 985 matched pairs of children infected with Delta and Omicron, the likelihood of moderate or severe/critical COVID-19 was significantly lower in those infected with Omicron [144]. Jank M et al. (2023) analyzed hospitalizations and ICU admissions among children in Germany during the pandemic and found that, except for children under 5 years of age, the incidence rate decreased to minimal levels during Omicron dominance [145]. Similar findings have been reported by other authors [127, 146]. Collectively, these data indicate that the prevalence of pediatric Long COVID depends on the specific SARS-CoV-2 variant [127].

The development of COVID-19 vaccines has significantly altered the course of the pandemic, reducing the number of new SARS-CoV-2 infections [147]. Despite the clear impact of vaccines on COVID-19 outcomes, their effect on the prevalence of Long COVID remains insufficiently studied. In theory, vaccination can prevent the development of Long COVID both before and after infection or in the presence of an existing syndrome [121]. With the introduction of vaccines, new viral variants quickly emerged worldwide, including Delta and Omicron, which became dominant. These variants were twice as transmissible and capable of causing severe disease in unvaccinated individuals, as well as breakthrough infections among the vaccinated, since no vaccine provides 100% protection [121, 148, 149].

Research by Byambasuren O et al. (2023) demonstrated the protective effect of immunization against Long COVID, which increases with the number of vaccine doses administered, thereby reducing the risk of developing the syndrome [150, 151]. Some pediatric studies also indicate that vaccination lowers the likelihood of Long COVID in older children and decreases the risk of reinfection [121]. However, Morello R et al. (2023) found no significant protective effect of vaccination against post-COVID syndrome [127]. Consequently, the true impact of vaccination on Long COVID remains unclear [152].

Here is a case from our own clinical observation of a child.

Eduard K., born November 1, 2005, 16 years old, from Volnovakha, Donetsk region, was treated in the pediatric neurology department of the Mariupol Territorial Medical Association "Health of Children and Women" from January 14 to January 28, 2022, for post-COVID syndrome (U09.9).

Medical history: unremarkable. Development consistent with age. Vaccinated according to schedule without complications. Did not receive preventive COVID-19 vaccination.

Complaints: severe general weakness; inability to move independently or walk long distances; decreased tolerance to physical activity; dyspnea and palpitations; chest pain; visual darkening; fluctuations in blood pressure (BP) with a tendency to increase; headache; pain in the lower extremities; and myalgia.

History of present illness. The patient has been ill since September 2021, following a SARS-CoV-2 infec-

tion and a psychotraumatic family situation (the entire family was ill; grandmother and grandfather – exitus letalis). COVID-19 had a mild course with dry cough and low-grade fever ($T\ 37.2\text{--}37.4^{\circ}\text{C}$). PCR test for COVID-19 was positive on September 29, 2021. The child's condition gradually worsened, with the emergence of the complaints described above and reduced tolerance to physical activity. During the last week, dyspnea developed and weakness intensified. From November 23 to December 15, 2021, the patient was treated in the pediatric department of the Volnovakha Central District Hospital with the diagnoses of post-COVID syndrome and postural orthostatic tachycardia syndrome. After discharge, the condition deteriorated again within a few days; the child underwent a course of treatment in the day hospital without sufficient effect. For further examination and management, the child was referred to the pediatric neurology department in Mariupol.

Objective examination data.

Neurological status. General condition is moderate. Consciousness is intact. Blood pressure – 110/70 mmHg, heart rate – 98 bpm. Mood is depressed; the patient answers questions clearly, is oriented, and attentive to the overall condition. Palpebral fissures are equal (D=S), pupils are equal (D=S) with a brisk light reaction. Extraocular movements are unrestricted. Face is symmetrical. Tongue is midline. Phonation and swallowing are intact. Muscle tone in the extremities is satisfactory. Barré test for upper and lower limbs is negative. Tendon reflexes in the arms are brisk (D=S), patellar reflexes are increased (D=S), Achilles reflexes are brisk (D=S). Abdominal reflexes are present without clear asymmetry. Pathological plantar signs are absent. Romberg test is stable. Finger-to-nose test is performed accurately. Stretch symptoms are negative. Meningeal signs are absent. Gait is protective, "shuffling," with crutch assistance; weight bearing is on the full foot; fatigues quickly. During walking, the patient complains of shortness of breath and palpitations.

Pediatric status. General condition is moderate. Temperature – 37.2°C , heart rate – 90 bpm, blood pressure – 130/60 mm Hg, respiratory rate – 22/min. Oxygen saturation (SpO_2) on room air – 96%. The patient assumes a passive position in bed; motor activity is limited. Skin is clean. No edema. Peripheral lymph nodes are not enlarged. Musculoskeletal system is adequately developed. No pathological changes in joints were detected. Nasal breathing is slow. Percussion over the lungs reveals a resonant sound; auscultation demonstrates vesicular breath sounds without rales. Heart borders are within normal limits; auscultation is unremarkable. On changing position from supine to sitting and upon standing, the patient experiences shortness of breath and palpitations. In the supine position: heart rate – 90 bpm, blood pressure – 120/60 mm Hg; in the upright position: heart rate – 140 bpm, blood pressure – 130/70 mm Hg. Positional tachycardia was first documented by the primary care pediatrician in October 2021. Abdomen is soft and non-tender. Liver and spleen are not enlarged.

Laboratory test results.

1. **Complete blood count** 17.01.2022: RBC – 4.21 T/L, Hb – 143 g/L, CI – 1.0, WBC – 4.7 G/L, PLT – 285 G/L, ESR – 6 mm/hour. Leukocyte formula: rods – 1%, segmented neutrophils – 61%, EOS – 1%, LYM – 29%, MON – 8%.

2. *Biochemical blood analysis*: CK – 72.3 U/L (reference range 24-190 U/L), CK-MB – 7.0 U/L (reference range 2-24 U/L; 25% of total CK activity); ASLO – 12.0 IU/mL (reference range <200 IU/mL), CRP – 4.6 mg/L (reference range ≤5 mg/L).

3. *Liver panel* 17.01.2022: Total bilirubin – 12.76 μmol/L (reference range ≤20.58 μmol/L), direct – 0 μmol/L, indirect – 12.76 μmol/L; ALT – 33 U/L (reference range ≤45 U/L), AST – 17 U/L (reference range ≤60 U/L), GGT – 33.4 U/L (reference range 11–50 U/L); LDH – 90.7 U/L (reference range <250 U/L).

4. *Renal panel* 17.01.2022: Total protein – 64 g/L (reference range 60-80 g/L), creatinine – 86 μmol/L (reference range 44-107 μmol/L), urea – 2.4 mmol/L (reference range 1.7-8.2 mmol/L), electrolytes – K⁺ 4.14 mmol/L, Na⁺ 139 mmol/L, Cl⁻ 101.1 mmol/L; glucose – 5.4 mmol/L (reference range 3.3-5.6 mmol/L).

5. *Coagulogram* 26.01.2022: Plasma recalcification time – 2'40", prothrombin complex activity – 93% (reference range 85-100%), fibrinogen – 3.3 g/L (reference range 2-4 g/L), fibrinogen B – negative; prothrombin time – 14.4 s (reference range 13-19 s), INR – 1.10 (reference range 0.9-1.3), APTT – 31.8 s (reference range 28-36.5 s), D-dimer – <0.22 μg/mL (reference range <0.25 μg/mL).

6. *Thyroid hormones* 17.01.2022: TSH – 2.77 μIU/mL (reference range 0.4-4.0 μIU/mL), Free T4 – 18.83 pmol/L (reference range 10.8-22.0 pmol/L), Free T3 – 4.0 pmol/L (reference range 3.1-6.8 pmol/L), ATPO – 4.0 IU/mL (reference range 0-34 IU/mL).

7. *PCR test* 17.01.2022: SARS-CoV-2 (COVID-19) – oropharyngeal and nasopharyngeal swab; PCR test – negative.

8. *Blood analysis* 20.01.2022: Acetylcholine receptor antibodies, IgG – 0.2 nmol/L (reference range <0.40 nmol/L – negative).

9. *Urinalysis* 17.01.2022: Yellow, clear; pH – neutral; specific gravity – 1016; protein and glucose – not detected; epithelial cells – 0-1 per field of view; leukocytes – 4-5 per field of view.

10. *Stool analysis* for eggs/helminths, enterobiasis swab 17.01.2022 – negative.

Additional examinations.

ECG (14.01.2022): Sinus rhythm. EOS in vertical position. Early ventricular repolarization pattern. Tachycardia.

Echocardiography (17.01.2022): HR – 78 bpm. Cardiac chambers and origin of great vessels normal. Cardiac chambers not dilated. Myocardium not hypertrophied. Great vessels unremarkable. Valves normal. No septal defects detected. Minimal mitral regurgitation, physiological (without valvular insufficiency). Minimal prolapse of the anterior mitral leaflet during systole up to 2.9 mm, without insufficiency. Myocardial contractility satisfactory. Left ventricular systolic function satisfactory. LV EF – 69%. No pericardial effusion detected.

Chest X-ray (25.11.2021): Pulmonary field transparency normal. Pulmonary pattern unremarkable. Lung fields unchanged. No focal shadows detected. Hilar structures normal, not enlarged. Sinuses free. Heart unremarkable. CTI – 37%.

Ultrasound (19.01.2022): Echogenicity of liver and spleen normal; no diffuse changes in the pancreas; Biliary Dyskinesia.

Thyroid ultrasound (19.01.2022): No structural abnormalities detected.

Ultrasound of lower limb arteries and veins (25.01.2022): No structural abnormalities detected. Blood flow changes under stress were of a regulatory nature. Thickening of the proximal segment of the tibial nerve observed.

EEG (18.01.2022): Mild generalized changes in bioelectrical brain activity manifested as slowing and disorganization of background rhythms. No rhythm slowing observed during hyperventilation. No specific paroxysmal complexes recorded.

EMG (19.01.2022): Examination of upper and lower limbs revealed more pronounced signs of neuromuscular transmission impairment (possible Lambert-Eaton variant?). Signs of pyramidal insufficiency observed in lower limbs.

MR angiography of cerebral vessels (24.01.2022): MR signs of uneven blood flow in the main cerebral arteries and hypoplasia of the right vertebral artery.

MRI of the brain (24.01.2022): Conclusion: No MR signs of focal or infiltrative lesions of the brain parenchyma, cerebellum, or brainstem at the time of examination. Retro-cerebellar cysts visualized bilaterally: right – 19 × 11 mm, left – 18 × 8 mm, lateral to the midline.

MRI of the spinal cord: No pathology detected.

11. Consultations.

Ophthalmologist (17.01.2022): Fundus examination: optic disc normal in color, margins clear, arteries narrowed, retina without pathological foci.

Cardiorheumatologist (26.01.2022): Mitral valve prolapse, grade I (I34.1). Secondary cardiomyopathy (I42.8).

Psychiatrist (17.01.2022): Post-COVID syndrome. Psychosomatic syndrome. Schizotypal disorder?.

Psychologist (17.01.2022): Psychological support and psychotherapy recommended.

Neurosurgeon (26.01.2022): Retro-cerebellar cysts. Neurosurgical intervention not required. Neurologist follow-up recommended.

Course of the disease:

On 17.01.2022, following physical exertion, the child was unable to move independently due to pronounced weakness and used a wheelchair for several days.

On 19.01.2022, a Neostigmine test was performed (0.05% Neostigmine solution, 1.0 mL subcutaneously). At 30 and 40 minutes, the test was negative; no changes were observed in motor function or ENMG data.

During hospitalization, fluctuations in blood pressure were noted: 120/70, 135/80, 145/80, 150/85 mm Hg, with pronounced tachycardia upon transition to a vertical position.

Under treatment during the hospital stay, the child's condition improved: he began to stand independently and move with the aid of a crutch, and episodes of dyspnea were alleviated.

Primary Diagnosis: Post-COVID syndrome (U09.9), Disorders of the autonomic nervous system (G90.9), Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS).

Comorbidities: Mitral valve prolapse, grade I (I34.1); Secondary cardiomyopathy (I42.8); Retro-cerebellar cysts (R90.9).

Treatment administered during hospitalization and with recommendations for outpatient care: Mildro-

nate, Mexidol, Yosen, Adaptol, Kratal, Armadin; Start Omega, Cardonate, Actovegin, Tivortin, Nucleo CMP Forte, Emoton, Enap under continuous blood pressure monitoring; Aspirin Cardio under coagulation control; massage; therapeutic physical training; individualized psychocorrection.

Clinical Case Summary. This case illustrates the development of Long COVID in a 16-year-old adolescent following a mild course of COVID-19, characterized by subfebrile temperature and dry cough, confirmed by laboratory testing. The child's condition worsened 4 weeks after disease onset, reaching maximum severity 4-5 months post-infection. The primary complaints included profound general weakness, reduced tolerance to physical activity, cardiac symptoms – POTS, chest pain, dyspnea – musculoskeletal involvement with inability to move independently, neuromuscular transmission disturbances, and thickening of the tibial nerve. Symptomatic treatment was provided. Full recovery to baseline condition was achieved only after 1 year.

Diagnosis and treatment of Long COVID in children. Currently, there are no established diagnostic criteria or standardized treatment protocols for Long COVID in children. No specific therapy exists beyond symptomatic management [121]. Referral to specialized departments is recommended for children with persistent COVID-19 symptoms or suspected Long COVID, particularly in the presence of signs of severe complications, such as pronounced hypoxia, significant lung involvement, chest pain, or MIS-C.

There are no specific tests for diagnosing Long COVID, and clinical signs and laboratory findings may be nonspecific. Therefore, the identification of biomarkers that can predict syndrome development, assist in diagnosis, and evaluate treatment efficacy is of high importance. Promising candidates include markers of systemic inflammation (acute-phase proteins, cytokines) and biomarkers indicating SARS-CoV-2 persistence [153, 154].

Laboratory evaluation typically includes complete blood count, kidney and liver function tests, thyroid function parameters, C-reactive protein, ferritin, BNP, and D-dimer. Most commonly, 4-5 weeks after the acute phase, hemoglobin, leukocyte counts, and C-reactive protein levels return to normal; however, some children may exhibit persistently elevated inflammatory markers (ferritin, fibrinogen, D-dimer) [50, 51, 121].

For orthostatic symptoms (palpitations or dizziness upon standing), it is recommended to assess blood pressure and heart rate in both the supine and standing positions (test duration 3-10 minutes if POTS is suspected). If respiratory symptoms persist beyond 12 weeks, chest radiography is indicated [11, 12].

Physiological and age-related characteristics of children and adolescents can influence the manifestations and consequences of COVID-19; therefore, diagnostic criteria for Long COVID in children should be adapted using COS (core outcome set) and COMS (core measures set). Specifically, COS defines *what to measure* (which outcomes are important), while COMS defines *how to measure* (which instruments or methodologies are applied).

At an international Delphi online meeting involving experts from 37 countries, scales for evaluating the con-

dition of children and adolescents after COVID-19 were proposed and adopted:

- Multidimensional fatigue scale PedsQL;
- Gastrointestinal symptom scales PedsQL;
- Cognitive functioning scale PedsQL;
- EQ-5D for assessing physical functioning [5, 155].

However, many scales and questionnaires, predominantly pediatric, were not considered: for cardiovascular assessment – Cardiac Module PedsQL, Malmo POTS Score; for gastrointestinal symptoms in children – Stomach and Digestion Scale; for neurocognitive function – PROMIS Pediatric Cognitive Function, Memory, Thinking and Communication Scale, Movement Scale, Muscles and Joints, Pain Scales; fatigue questionnaires – Chalder Fatigue Scale, PROMIS Pediatric Fatigue; physical activity assessment – PROMIS Physical Activity Questionnaire; impact on daily life – WHODAS 2.0 version for children and adolescents [5, 155].

Conclusions.

1. Prevalence: SARS-CoV-2 can cause Long COVID in children; however, the exact prevalence is difficult to determine due to the complexity of diagnostic and measurement criteria.

2. Most common clinical manifestations. Neurological and psychological: fatigue, headache, emotional disturbances, anxiety, depression, cognitive impairment, sleep disorders. Cardiorespiratory: nasal congestion, dyspnea, chest pain, tachycardia. Symptoms are non-specific and vary with age and over time.

3. Risk factors: older age (>10 years), female sex, severe COVID-19, MIS-C, and comorbidities.

4. Data variability: prevalence reported in different studies ranges from 2-12% to 23-25%, depending on the child's age, study methodology, and follow-up duration.

5. Viral variants and vaccination: Omicron is associated with milder disease and a lower risk of Long COVID; vaccination reduces the risk of severe disease and likely lowers the development of Long COVID.

6. Impact of the pandemic: COVID-19, Long COVID, and isolation can significantly impair daily functioning and reduce quality of life in children.

7. Pathophysiology and treatment: the mechanisms of Long COVID in children and adults are not yet fully understood; no specific therapy exists, and treatment is symptomatic.

8. Management recommendations: a pediatric evaluation is recommended 4 weeks after COVID-19 to identify potential Long COVID.

Prospects for further research.

Considering that COVID-19 is a widespread disease that continuously evolves due to viral mutations and the emergence of new strains – capable of causing illness even in fully vaccinated individuals and posing a serious threat to humanity – and is characterized by the development of Long COVID, further in-depth studies are planned to investigate the clinical and epidemiological features of Long COVID in children, to optimize the diagnostic algorithm, and to individualize treatment approaches.

ПЕДІАТРИЧНИЙ LONG COVID: СУЧАСНІ АСПЕКТИ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)¹Донецький національний медичний університет (м. Кропивницький, Україна)²Національний університет охорони здоров'я України ім.П.Л. Шупика (м. Київ, Україна)

konyshevskaya63@gmail.com

Постковідний синдром є актуальною проблемою сучасної педіатрії. Клінічні симптоми Long COVID у дітей гетерогенні, неспецифічні, можуть відрізнятися за частотою та вираженістю, залежати від віку дитини. Більшість симптомів зменшуються з часом, однак можуть зберігатися упродовж року й довше, що здатне суттєво погіршувати повсякденне функціонування та якість життя дитини. Найпоширенішими проявами Long COVID у дітей є неврологічні та психіатричні симптоми, кардіореспіраторні порушення та симптоми ураження шлунково-кишкового тракту. Проведено аналіз літературних даних, присвячених COVID-19 і Long COVID у дітей. В огляді розглянуто ймовірний патогенез Long COVID, клінічні прояви, особливості перебігу захворювання у дітей, його поширеність, фактори ризику розвитку тривалого COVID, вплив різних вірусних варіантів SARS-CoV-2 з різною вірулентністю внаслідок мутацій, питання діагностики та лікування, вплив вакцинації, а також рекомендації щодо ведення дітей із Long COVID. На сьогодні опубліковано поодинокі дані щодо клінічних наслідків COVID-19 у дітей, які перенесли безсимптомні або легкі форми інфекції, що підлягає подальшому вивченню. Нами наведено власне клінічне спостереження підлітка з Long COVID. Розширення знань про клініку, особливості перебігу COVID у дітей, фактори ризику розвитку тривалих персистуючих симптомів, сприяє покращенню діагностики захворювання та тактики ведення пацієнтів. Велике значення має пошук маркерів, які можуть прогнозувати розвиток синдрому, допомагати в діагностиці та оцінювати ефективність терапії.

Ключові слова: тривалий COVID-19, діти, клініка, групи ризику, діагностика.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка мультимодальної системи відновлювальної терапії і медико-психологічної реабілітації хворих, що перенесли COVID-19, на підставі вивчення провідних патогенетичних механізмів», номер державної реєстрації 0121U114707.

Вступ.

Світ пережив надзвичайно складний період, коли COVID-19 став тягарем, який важко було подолати. Збудник коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 спричинив значне зростання захворюваності та смертності в усьому світі. У частини інфікованих перебіг COVID-19 є легким або навіть безсимптомним. Водночас у певних випадках інфекція може призводити до дихальної недостатності, тривалих уражень легень і серця, порушень з боку нервової системи, ниркової дисфункції чи навіть смерті [1, 2, 3].

Зазвичай більшість пацієнтів одужує протягом 3-4 тижнів після зараження, однак у частини хворих після первинної коронавірусної інфекції зберігаються стійкі прояви, які тривають понад 4 тижні або навіть більше 3 місяців від початку клінічних симптомів. Клінічна картина таких станів є надзвичайно різноманітною – від втомлюваності до тривалих фіброзних змін у легенях, неврологічних та когнітивних порушень. Це явище отримало кілька визначень: постгострий COVID-19-синдром, постгострий синдром наслідків COVID-19 (PASC – post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection), постковідний стан та, найчастіше, тривалий COVID (Long COVID) [1, 2, 4]. У дітей існують два довготривалі наслідки інфекції SARS-CoV-2, що викликають найбільше занепокоєння: мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C) та постковідний синдром (Long COVID) [3]. У вересні 2020 року постко-

відний стан було внесено до МКХ-10 під кодом U09.9 [5].

Перше повідомлення про серію з п'яти дітей із різноманітними, тривалими й неспецифічними симптомами після перенесеного COVID-19 було оприлюднено у листопаді 2020 року. Усі діти перенесли гострий період інфекції легко, проте зберігалися персистуючі симптоми протягом 6-8 місяців, в однієї дитини були супутні захворювання та епізод периміокардиту після встановлення діагнозу COVID-19 [6].

Мета дослідження.

Проаналізувати сучасний стан проблеми клініко-епідеміологічних особливостей Long COVID у дітей.

Об'єкт і методи дослідження.

Наведено аналіз даних, які стосуються Long COVID у дітей, опублікованих у відкритому друку, на офіційних сайтах медичних видань, що рецензуються. Також наведено клінічне власне спостереження Long COVID у підлітка.

Основна частина.

Визначення. Симптоматика Long COVID відзначається гетерогенністю як за клінічними проявами, так і за термінами загострення та відновлення. Визначення Long COVID було сформульовано на основі консенсусу Delphi: «Постковідний стан виникає у осіб з підтвердженою або непідтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 за наявності одного чи кількох фізичних симптомів, що зберігаються щонайменше 12 тижнів (через 3 місяці від початку захворювання) після первинного інфікування, тривають не менш ніж 2 місяці та не можуть бути пояснені іншою діагностованою причиною. Ці симптоми впливають на повсякденне функціонування, можуть зберігатися або виникати після COVID-19, а також мати хвилеподібний перебіг чи рецидивувати з часом» [5, 7].

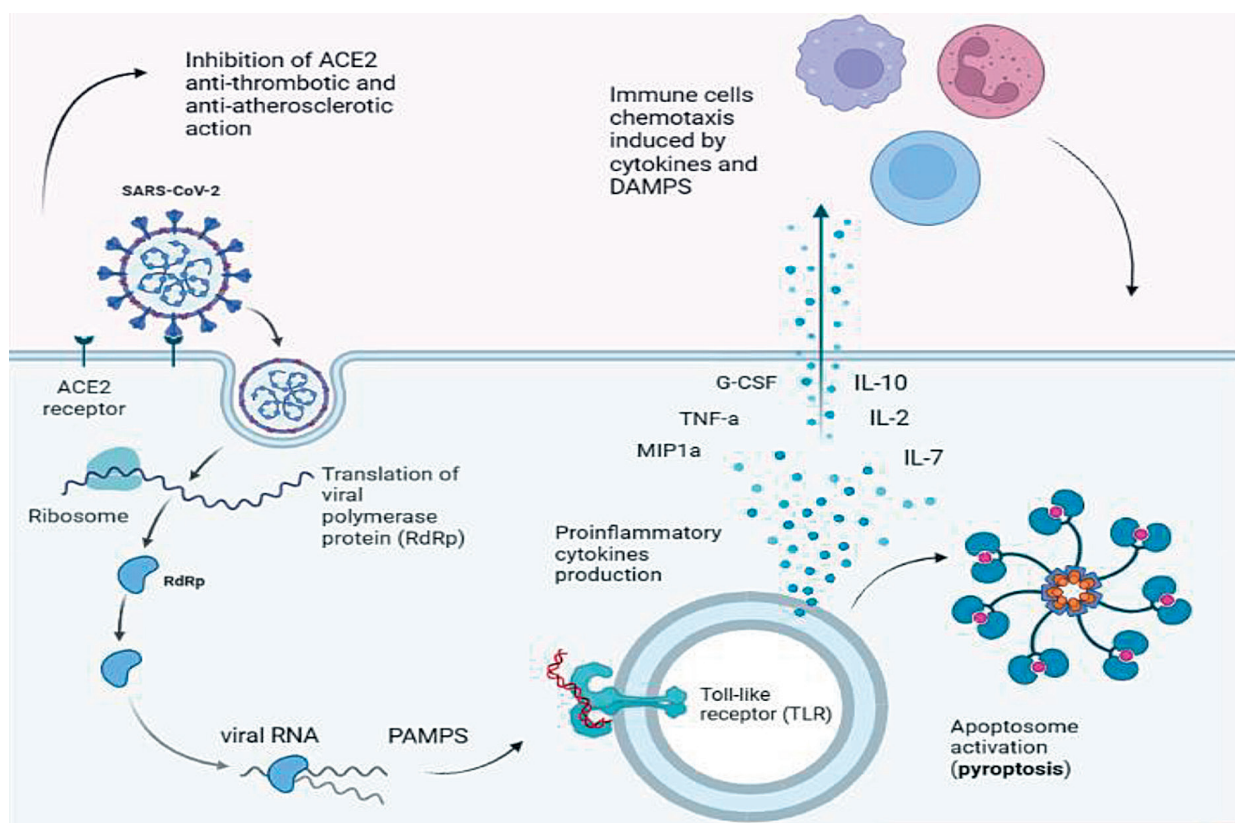


Рисунок 1 – Основні патогенетичні шляхи SARS-CoV-2.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає Long COVID як стан, за якого симптоми з'являються через три місяці після початку гострої фази COVID-19, тривають щонайменше два місяці та не можуть бути пояснені іншим діагнозом [8]. Національні інститути здоров'я США (NIH) відносять до Long COVID усі симптоми, що зберігаються або виникають не раніше ніж через чотири тижні після інфекції SARS-CoV-2 [9, 10]. Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) розрізняє стан, який розвивається у проміжку від 4 до 12 тижнів після інфекції (постгостра стадія), та симптоми, що тривають понад 12 тижнів (постковідний синдром) [9, 11]. Термін Long COVID охоплює як постгострий COVID-19, так і постковідний синдром [9, 11, 12].

Понад 200 симптомів, що охоплюють різні органи та системи, асоційовані з Long COVID. Найпоширенішими є втомлюваність, загальне нездужання, порушення нюху та смаку, задишка й когнітивні розлади. Також описано неврологічні, психіатричні, серцево-судинні, легеневі, гематологічні, гастроентерологічні, ниркові, ендокринні, дерматологічні та опорно-рухові наслідки [1-3, 8, 11, 12].

Однак кількість досліджень, присвячених розвитку та особливостям Long COVID у дітей, залишається обмеженою, а єдині критерії діагностики цього стану у педіатричній популяції відсутні [1-3, 13-15]. У більшості робіт використовували критерії, розроблені для дорослих, що ускладнює виявлення Long COVID у дітей. Багато аспектів дитячого Long COVID досі залишаються недостатньо вивченими, зокрема реальна поширеність та чинники, які на неї впливають. Лише маючи чітке уявлення про те, скільки дітей страждає на Long COVID і які фактори визначають рівень його

поширеності, можна розробляти ефективні стратегії профілактики та лікування [8].

Патогенез. Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19 представлено на **рисунку 1** [16].

Існує кілька механізмів, що визначають патогенність SARS-CoV-2. Після проникнення у клітину господаря РНК вірусу активує імунну відповідь через рецептори розпізнавання патернів (PAMPs – pathogen-associated molecular patterns), що призводить до вивільнення прозапальних цитокінів та запрограмованої загибелі клітин, відомої як піроптоз [17]. Загиблі клітини викидають у судинне русло молекули, пов'язані з ушкодженням (DAMPs – damage-associated molecular patterns), які залучають мігруючі клітини імунної системи – макрофаги, моноцити та Т-клітини [18]. Ці процеси можуть спричинити «цитокіновий шторм» – неконтрольований викид прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкіни (IL) – IL-2, IL-7, IL-10, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (G-CSF), фактор некрозу пухлин-α (TNF-α) та макрофагальний запальний білок 1α (MIP1α = macrophage inflammatory protein 1α) [18]. Передбачається, що тривала та постійна активація тучних клітин може лежати в основі довготривалого запального стану у пацієнтів із Long COVID, оскільки багато симптомів збігаються з проявами синдрому активації тучних клітин (MCAS) [19].

Дисбаланс між про- та антикоагулянтними факторами під час інфекції SARS-CoV-2 відповідає за гіпоксичне ушкодження тканин у багатьох органах. SARS-CoV-2 пригнічує захисну дію ангіотензин-перетворюючого ферменту-2 (ACE2 – angiotensin-converting enzyme-2) на ендотеліальних клітинах [9, 20-23]. Вірус зв'язується з рецептором ACE2, пригнічуючи його антикоагулянтну та антиатеросклеро-

тичну дію, що призводить до судинних ушкоджень. Після проникнення у клітину вірус реплікується, а його РНК розпізнається PAMP-рецепторами, такими як толл-подібні рецептори (TLR – toll-like receptor) [17, 18]. Активація TLR спричиняє викид прозапальних цитокінів, що запускає каскад подій, який призводить до загибелі клітин (піроптозу). Клітинні залишки та цитокіни в кровотоку активують вроджений та адаптивний імунітет, підтримуючи запалення [18]. Важливо, що SARS-CoV-2 може зв'язуватися з білками клітин, відмінними від ACE2, що пояснює можливість зараження клітин, які не експресують ACE2 [24-26].

Функція Т- та В-клітин має вирішальне значення у боротьбі з інфекцією SARS-CoV-2. У пацієнтів із тяжким перебігом захворювання виявляють низькі рівні інтерферону- γ (IFN- γ) та підвищені рівні маркерів виснаження Т-клітин. Продукція антитіл В-клітинами може сповільнити інфекцію, запобігаючи взаємодії S-білка з ACE2 або зв'язуючись із вірусним капсидом [9, 18, 21]. Проте комплекс «антитіло-вірус» також може сприяти проникненню та реплікації вірусу всередині фагоцитарних клітин – це недостатньо вивчений біологічний механізм, відомий як антитіло-залежне підсилення інфекції (antibody-dependent enhancement, ADE) [27]. Ці молекулярні стратегії, які використовує вірус під час гострої інфекції, ймовірно, частково відповідають за подальший розвиток синдрому довгого COVID. Наприклад, Daher A, et al. (2020), Sante GD, et al. (2021) виявили підвищені рівні IL-6 та IL-1 у дітей із Long COVID у порівнянні з тими, хто повністю одужав після гострої інфекції, що свідчить про персистуюче запалення. Вони також зазначають активацію В-клітин [28, 29].

Іншим чинником, що може пояснювати збереження симптомів після гострої інфекції, є ушкодження тканин та органів.

- Ураження нюхового епітелію та війчастих клітин верхніх дихальних шляхів призводить до порушення нюху – аносмії та паросмії, які можуть зберігатися протягом кількох тижнів до повної регенерації нюхової слизової оболонки [23].

- У дорослих пацієнтів може спостерігатися проліферативний фіброз легень, опосередкований запальними цитокінами, зокрема IL-6, що активує фібробласти. У дітей подібні процеси поки що не підтверджені [29].

- SARS-CoV-2 здатний проникати до центральної нервової системи (ЦНС) через гематогенний шлях або ретроградно вздовж нервових волокон, спричиняючи нейрозапалення та неврологічні прояви [3].

- Ушкодження вірусом шлунково-кишкового тракту може зумовлювати десквамацію ентероцитів, набряк і дилатацію тонкої кишки. Під впливом вірусу також відбуваються значні зміни кишкового мікробіому [23].

Але механізми розвитку тривалого COVID у дітей і дорослих залишаються недостатньо з'ясованими. Важливу роль відіграють ушкодження органів в гостру фазу інфекції, вірусна персистенція та тривале хронічне запалення, порушення імунної регуляції та дефектні імунні відповіді, дисбаланс цитокінів, гормональна та метаболічна дисрегуляція, реактивація латентних вірусів, аутоімунні процеси й дисфункція вегетативної нервової системи [24].

Клініка. Симптоми Long COVID можуть виникати ізольовано або в поєднанні, бути тимчасовими чи рецидивуючими, змінюватися з часом або залишатися постійними, що підкреслює гетерогенність клінічної картини Long COVID як у дорослих, так і у дітей [3, 8, 11, 12]. Хвилеподібний характер перебігу Long COVID відзначався майже у половини дітей (49%). У чверті (25%) дітей симптоми Long COVID зберігалися постійно. Крім того, 19% мали тривалий період благополуччя, після якого симптоми з'являлися знову [30, 31].

Найявніші персистуючих симптомів Long COVID у дітей (від 22% до 43%) описана багатьма дослідниками [15, 32-35].

У статті Lopez-Leon S, et al. (2022) подано детальне та сучасне узагальнення даних щодо Long COVID у дітей. У дослідженні, що охопило 80 070 дітей, автори встановили, що симптоми Long COVID зберігалися у 25,24% дітей, які перенесли гостру інфекцію SARS-CoV-2, а серед госпіталізованих поширеність Long COVID становила 29,19%. У цій роботі представлено понад 50 симптомів тривалого COVID у дітей (рис. 2) [36].

Найбільш поширеними симптомами Long COVID у дітей були:

- емоційні порушення (смуток, напруженість, депресія, тривога) – 16,50%,
- втомлюваність – 9,66%,
- порушення сну (безсоння, гіперсомнія, зниження якості сну) – 8,42%,
- головний біль – 7,84%,
- респіраторні симптоми – 7,62%,
- виділення мокротиння або закладеність носа – 7,53%,
- когнітивні порушення (зниження концентрації, труднощі навчання, сплутаність свідомості, погіршення пам'яті) – 6,27%,
- зниження апетиту – 6,07%,
- непереносимість фізичного навантаження – 5,73%,
- порушення нюху (гіпосмія, аносмія, гіперосмія) – 5,60%,
- усі інші симптоми мали поширеність менш ніж 5,0%.

У багатьох дітей відзначали клінічні прояви, що охоплювали різні органи та системи. Проте найбільш поширеними проявами Long COVID у дітей були неврологічні та психіатричні симптоми, а також кардіореспіраторні порушення [8, 36, 37, 38]. Школярі й підлітки частіше мали когнітивні та неврологічні розлади (15-37%), тоді як у дітей молодшого віку переважали ураження верхніх дихальних шляхів (11-29%) [8, 39, 40]. Симптоми Long COVID можуть відрізнятися за частотою та вираженістю, що підкреслює їхню мінливість [36]. Більшість симптомів з часом зменшуються, проте відомо, що деякі можуть зберігатися впродовж року й довше [41-44]. У когортному дослідженні Ehm F, et al. (2024), яке охоплювало 59 339 дітей і підлітків із лабораторно підтвердженим COVID-19, зазначено, що близько 10% мали стійкі симптоми Long COVID навіть через 12 місяців [44]. Camporesi A, et al. (2024) припускають, що у дітей може формуватися хронічна форма COVID-19, однак довгострокові наслідки та їхні предиктори досліджені недостатньо [42].

Long-COVID in children and adolescents

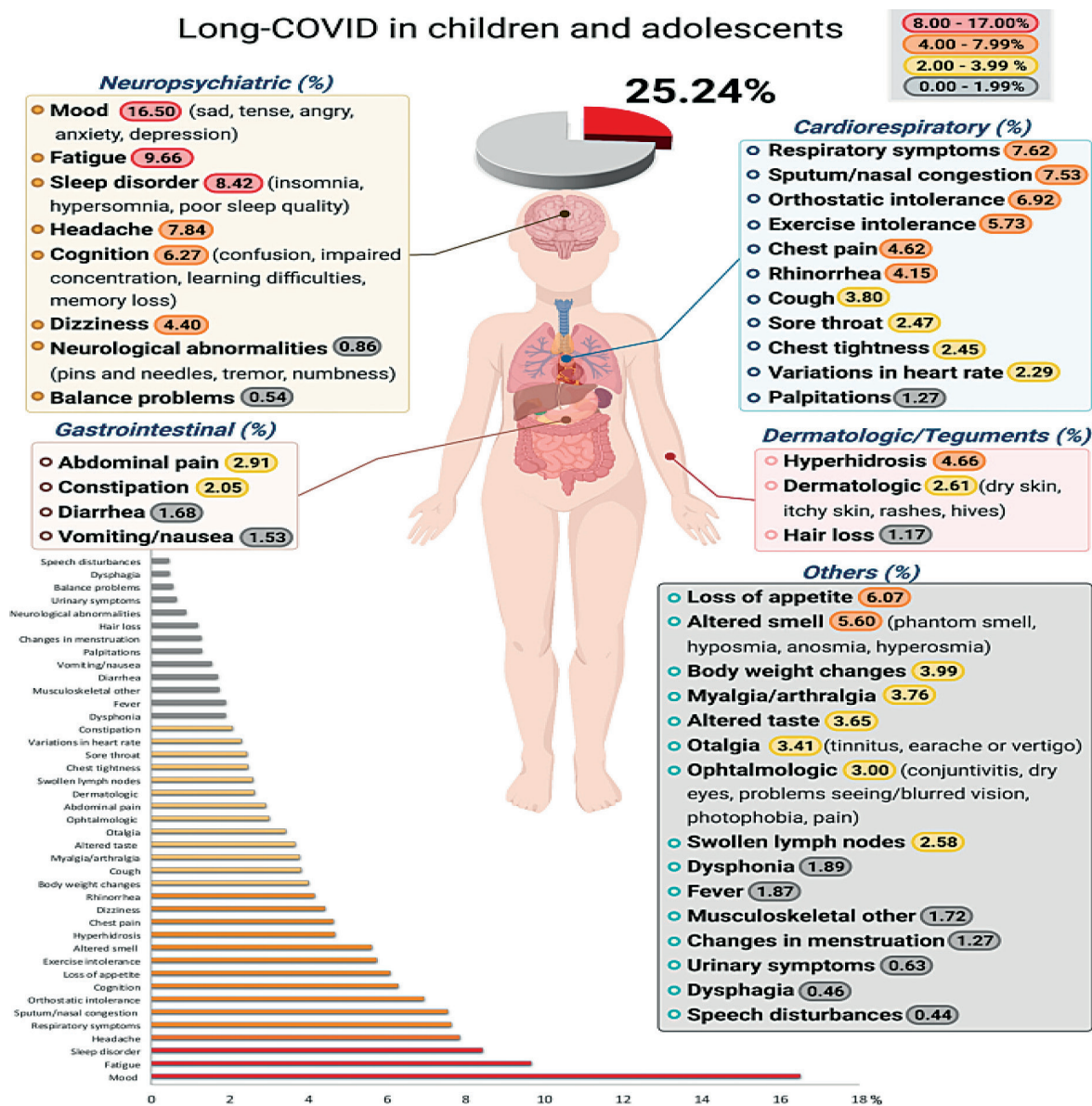


Рисунок 2 – Клінічні прояви Long COVID.

Дихальна система. У дітей і підлітків із Long COVID найчастіше спостерігаються персистуючий кашель, втомлюваність і задишка під час фізичного навантаження [24]. Основні рентгенологічні зміни включають інтерстиціальні порушення, подібні до тих, що описані при інших вірусних пневмоніях [45-49].

Leftin Dobkin SC, et al. (2021) відзначили, що найпоширенішим відхиленням була непереносимість фізичного навантаження за результатами тесту ходьби. Спірометрія та плетизмографія у більшості дітей були нормальними, а рентгенографія грудної клітки — без суттєвих змін [46]. Чеське дослідження серед підлітків також показало низьку частоту функціональних та структурних порушень легень за даними спірометрії, рентгенографії та рівня D-димеру [47]. У госпіталізованих дітей Esmaeilzadeh H, et al. (2022) зафіксували астмоподібні симптоми у 41% випадків, що узгоджується з відомою роллю вірусних інфекцій у розвитку та загостренні астми [35]. Подібні обструктивні порушення були виявлені за спірометрією при збереженні задишки після COVID-19, з позитивною відповіддю на бронхолітики [47]. Хоча рентгенологічні зміни за-

звичай мінімальні, ультразвук легень (LUS) частіше виявляє нерегулярність плевральної лінії, В-лінії, ділянки «білого легення» та субплевральні консолідації [50-54]. В італійському дослідженні такі зміни зафіксовано у частини дітей: нерегулярність плеври – 27%, В-лінії – 10%, субплевральні консолідації – 9% [49], при цьому їх частота зменшувалася з часом. Denina M, et al. (2020) показали регрес артефактів LUS через 4 місяці після інфекції [50, 51]. На відміну від дорослих, КТ легень у дітей застосовується обмежено через променеве навантаження, однак поодинокі дані демонструють можливе ураження мікросудин та ендотелію за даними SPECT/КТ (Single Photon Emission Computed Tomography, поєднане з КТ) [55]. Miller F, et al. (2022) підтверджують, що Long COVID може уражати різні органи та системи [56].

Порушення нюху та смаку в гострій і ранній фазі COVID-19 описується приблизно у половини пацієнтів, однак у дослідженнях Long COVID такої високої частоти не відзначено [57, 58]. Так, Roge I, et al. (2021) повідомляють про аносію або дисгевзію лише у 12,3% дітей із Long COVID [39]. Lopez-Leon S, et al.

(2022) фіксують цей симптом у 5,6% дітей, при цьому порушення нюху менш стійкі та короткотривалі [36].

Ринологічні симптоми зазвичай розглядають як продовження гострої інфекції SARS-CoV-2. Найчастіше зустрічаються закладеність носа та ринорея, які описуються у 16,1% дітей із персистуючими симптомами [39]. Гострий середній отит трапляється під час гострої інфекції, але у літературі щодо Long COVID про втрату слуху або тривалі прояви отиту повідомлень немає [59]. Водночас біль у вусі та запаморочення відзначають близько 3% дітей із Long COVID [36]. Фарингеальні симптоми – біль у горлі, дисфонія та дисфагія – також описані, але трапляються рідко, менше ніж у 2% випадків [36, 39].

Шлунково-кишковий тракт. Гастроінтестинальні та печінкові прояви під час гострої форми COVID-19 широко описані в літературі. Long COVID у дітей демонструє подібні до гострої інфекції гастроінтестинальні симптоми [8, 36, 60, 61]. При гострій хворобі поширеність гастроінтестинальних проявів у дітей становила близько 22% [36, 60]. Під час Long COVID гастроінтестинальні симптоми зустрічаються менш ніж у 5% дітей і підлітків. Найчастіше спостерігаються: біль у животі (2,91%), запор (2,05%), хронічна діарея (1,68%), нудота/блювання (1,53%) та дисфагія (0,46%) [60-63]. Виділення вірусу з калом може зберігатися навіть після негативних результатів назофарингеальних мазків [22, 63]. Так, Natarajan A, et al. (2022) виявили РНК SARS-CoV-2 у фекаліях у 49,2% пацієнтів протягом першого тижня після діагнозу. Через 4 місяці не спостерігалось постійного виділення РНК з ротоглотки, проте 12,7% (8,5-18,4%) продовжували виділяти вірус із фекаліями, а 3,8% (2,0-7,3%) – навіть через 7 місяців [64]. Zollner A, et al. (2022) повідомляють про експресію РНК SARS-CoV-2 у слизовій оболонці кишечника навіть через 7 місяців після легкої форми COVID-19, що підтверджує роль персистенції антигену у розвитку постгострої фази [65]. Зв'язок між складом кишкової мікробіоти, рівнями цитокінів і маркерами запалення дозволяє припустити, що мікробіота може впливати на тяжкість перебігу COVID-19 та сприяти персистенції симптомів [61, 65-67].

Автори статті Cooper S, et al. (2022) повідомляють про тривалі прояви COVID-19 із ураженням печінки. У здорових немовлят після перенесеної інфекції COVID-19 розвинулась гостра печінкова недостатність, яка прогресувала швидко та потребувала трансплантації печінки. У старших дітей спостерігався гепатит із холестазом [68].

Серцево-судинні прояви. У дітей з Long COVID ураження серцево-судинної системи трапляється досить часто [8, 36]. Найпоширеніші симптоми включають ортостатичну непереносимість (6,9%), непереносимість фізичного навантаження (5,7%), біль у грудях (4,6%) та варіації частоти серцевих скорочень (2,29%) [36]. Багато з цих проявів збігаються з симптомами дисавтономії – порушення функції вегетативної нервової системи, що може відігравати ключову роль у розвитку серцево-судинних симптомів при Long COVID [69, 70].

Синдром постуральної ортостатичної тахікардії (POTS) характеризується стійким підвищенням ЧСС ≥ 40 уд./хв протягом перших 10 хв у вертикальному положенні без ортостатичної гіпотензії, з тривалістю симптомів ≥ 3 місяців, симптоми посилюються

у вертикальному положенні та зменшуються лежачи [70, 71, 72]. POTS зазвичай провокується вірусними інфекціями, лихоманкою, хірургічними втручаннями або травмами, причому до 50% випадків передують інфекції [73]. Відомі випадки POTS після COVID-19 у дорослих та підлітків, що супроводжуються запамороченням, серцебиттям, втомою та загальною слабкістю [71, 74-76].

У дорослих із серцево-судинними симптомами Long COVID часто виявляли зміни на ЕКГ (34%) – неспецифічні зміни сегмента ST-T, порушення провідності, аритмії, тахікардія або брадикардія [77], подібні зміни зафіксовані також у дітей [78]. Навіть у спортсменів із легкою або безсимптомною інфекцією SARS-CoV-2 через 2 місяці після хвороби описані випадки міокардиту з підвищеним рівнем тропоніну, біль у грудях, а МРТ серця виявляло ознаки міокардиту у 15% пацієнтів [22].

Гематологічні порушення. У дорослих пацієнтів з Long COVID виявляли гематологічні зміни, однак у дітей такі дані в літературі відсутні. Тромбоемболічні ускладнення після гострого COVID-19 у дорослих зустрічаються рідко – у менше ніж 5% пацієнтів. У дослідженні в США без тромбопрофілактики через 30 днів після гострої хвороби були виявлені у 2,5% випадків тромбозів, включно з тромбоемболією легеневої артерії, внутрішньосерцевим тромбом, ішемічним інсультом. Схожі показники відзначені в дослідженнях у Великій Британії. У Бельгії через 6 тижнів від початку захворювання оцінювали рівень D-димеру, 8% пацієнтів отримали тромбопрофілактику [22].

Порушення ендокринної системи. У дорослих та дітей із Long COVID описані порушення ендокринної системи. Літературні дані свідчать про можливу поразку ендокринної системи у пацієнтів із COVID-19. SARS-CoV-2 здатний уражати клітини ендокринної системи, оскільки він взаємодіє з особливим білком на поверхні клітин – рецептором ACE2. Патологоанатомічні дослідження показали, що вірус може проникати практично в усі ендокринні залози, включно з підшлунковою залозою, гіпофізом, щитоподібною та паращитоподібними залозами, наднирковими залозами та яєчками [79]. Дисфункція може бути тимчасовою або стійкою. Пацієнти з діабетом перебувають у групі підвищеного ризику розвитку SARS-CoV-2 інфекції. Водночас вірусні інфекції можуть служити тригерами аутоімунного процесу, який призводить до клінічно маніфестного цукрового діабету 1 типу, прискорити клінічний дебют у дітей із групи ризику [80, 81]. У дослідженнях виявлено, що навіть при легкій формі COVID-19 у хворих спостерігався підвищений рівень глікемії натще [82]. Через кілька місяців після зникнення симптомів COVID-19 у деяких пацієнтів виникав діабетичний кетоацидоз без попереднього діагнозу цукрового діабету [22, 83].

На сьогодні відомо, що у пацієнтів, у яких до захворювання COVID-19 не було діагностовано ендокринної патології, ураження щитоподібною залозою вірусом зазвичай розглядається як тригер подострого тиреоїдиту, латентного аутоімунного ураження щитоподібною залозою, що проявляється дебютом тиреоїдиту Хашимото або хвороби Грейвса [22, 84]. Дослідники вважають, що вірус здатний безпосередньо інфікувати клітини щитоподібною залозою. Іншим механізмом ушкодження залози може бути надмірне

вироблення цитокінів, що запускає руйнівний процес із незворотним ушкодженням тканин. Підвищений рівень прозапальних цитокінів може призводити до пригнічення активності тиреотропного гормону (ТТГ) [85]. У деяких випадках відзначається зниження концентрації вільного трийодтироніну (Т3), яке корелює з підвищенням ІІ-6, при нормальному або помірно зниженому рівні вільного тироксину (Т4) та нормальному або зниженому ТТГ. Це явище називають «синдромом низького Т3», яке корелює із тяжкістю захворювання та підвищеними маркерами запалення у пацієнтів із COVID-19 [86]. В італійському дослідженні серед хворих на COVID-19 частота тиреотоксикозу та гіпотиреозу становила 20,2% та 5,2% відповідно [87]. Brancatella A, et al. (2020) описали випадок подострого тиреоїдиту, пов'язаного з інфікуванням SARS-CoV-2 у дівчини-підлітка з легкою формою COVID-19 [88].

Згідно з дослідженням Hariyanto TI, Kurniawan A (2020) існує взаємозв'язок між захворюваннями щитоподібної залози та тяжкістю COVID-19. Автори пояснюють це тим, що гормони щитоподібної залози відіграють важливу роль у регуляції вродженого імунітету, і надлишок або дефіцит тиреоїдних гормонів, що спостерігається при патологіях залози, призводить до порушення регуляції вродженого імунного відповіді, який є ключовим у патогенезі COVID-19, оскільки становить першу лінію захисної системи організму проти SARS-CoV-2 [89].

Пошкодження нирок. Нирки є органами з високою вразливістю при коронавірусній інфекції: вірус SARS-CoV-2 проникає в клітини організму, використовуючи рецептор ACE2, який експресується в нирках [90]. Внаслідок цього відбувається порушення водно-електролітного балансу, особливо у дітей [91]. Патогенез ниркових уражень у дітей детально описаний Silva ACS, et al. (2021) як взаємодія SARS-CoV-2 із ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (РААС). Крім того, вірус може чинити прямий цитопатичний ефект на нирки [92].

У США в дослідження були включені діти з гострою COVID-19 та з мультисистемним запальним синдромом у дітей (MIS-C). Гостра ниркова недостатність (ГНН) розвинулася у 8,2% дітей з гострою COVID-19 та у 18,2% дітей із MIS-C [93]. Так само Kari JA, et al. (2021) зазначають, що ГНН розвинулася у 21% дітей із COVID-19, частіше при MIS-C [94]. За іншими даними, частота ГНН у дітей з коронавірусною інфекцією становила 1,8% [95]. Таким чином, показники ГНН у дітей різняться у різних країнах: у Великій Британії – 21%, у Саудівській Аравії – 29% [94, 96], у США – 44%. У педіатричних дослідженнях частоту ГНН оцінюють від 1,3% до 44,0% [97].

В літературі є поодинокі повідомлення про зв'язок COVID-19 з нефротичним синдромом (НС) у дітей. Описано рецидив НС у 3-річного хлопчика з COVID-19 [98], дебют НС у 15-річного хлопця з позитивним тестом на COVID-19 [99].

Пошкодження нирок найчастіше спостерігається в гострій фазі COVID-19, переважно у вигляді ГНН, яка зазвичай повністю регресує. Проте знижена швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) може зберігатися у частини пацієнтів навіть через 6 місяців [22].

Рухові синдроми. Long COVID у дітей часто уражає рухову систему. Втомлюваність є одним із найпоширеніших порушень і спостерігається приблизно у 10%

хворих дітей [61]. Також часто зустрічаються артралгія та м'язовий біль [24, 100]. Рідше можуть виникати запаморочення та навіть порушення рівноваги. За даними численних досліджень, Long COVID може обмежувати участь дітей і підлітків у звичайній діяльності [101-104]. Захворювання може впливати на відвідування школи [100], а підлітки часто не можуть підтримувати попередній рівень спортивних занять [61]. Такий ефект зумовлений не лише моторними порушеннями Long COVID, а й когнітивними проблемами, зокрема труднощами з концентрацією та навчанням [105].

Неврологічні симптоми. Ступінь клінічної варіабельності неврологічних проявів у дітей, ймовірно, залежить від тривалого розвитку нервової системи та диференційної експресії клітинних рецепторів у різні вікові періоди [8]. До 50% пацієнтів відчували головний біль та зміни психічного стану, найчастіше у зв'язку з MIS-C [24, 106, 107]. Лише близько 5% мали більш тяжкі неврологічні ускладнення, такі як судоми, енцефаліт, демієлінізуючі порушення та асептичний менінгіт [108-111].

Психологічні аспекти. Пандемія COVID-19 суттєво вплинула на психічне здоров'я дорослих і дітей [8, 112-114]. Незважаючи на нижчу захворюваність і смертність серед дітей порівняно з дорослими, негативний вплив пандемії на психологічний стан дітей очевидний і виражений особливо яскраво [24, 36, 115, 116]. Діти усвідомлювали зміни, спричинені поширенням вірусу, та відчували страх за власне здоров'я і здоров'я членів родини [116]. Вони перебували в стані тривалої невизначеності, страждали від ізоляції через закриття шкіл та порушення звичного розпорядку, що підвищувало рівень тривожності та депресії, спричиняло дратівливість, емоційну нестабільність, зміни настрою та поведінки, порушення сну [36, 114-118]. Широкий спектр симптомів, включаючи тривогу, депресію, стрес, нейрокогнітивні порушення та зміни настрою, спостерігався у близько 10% дітей із тривалим перебігом COVID-19 [119]. Дослідження когнітивних функцій свідчать, що SARS-CoV-2 може спричинити септичну енцефалопатію та інші імунологічні реакції [22, 120].

Поширеність Long COVID. За даними BOO3, приблизно у 10–20% осіб після гострої інфекції SARS-CoV-2 розвивається тривалий COVID [8, 121]. Сучасні дослідження показали, що Long COVID у дітей є реальним захворюванням, подібно до дорослих. Проте його поширеність у дітей значно варіює – від 4% до 70% [13-15, 32, 39, 121].

Систематичні огляди Zimmermann P, et al. (2021) та Lopez-Leon S, et al. (2022) повідомляють поширеність дитячого Long COVID на рівні 25,24% [36, 122], схожі результати (23,36%) отримали Zheng YB, et al. (2023) [37]. Важливим фактором є тривалість спостереження, поширеність Long COVID зменшується з часом. За даними Buonsenso D, et al. (2021, 2022) 50% дітей мали симптоми понад 60 днів [30, 31]. При спостереженні 3-6 місяців поширеність становила 26,4%, 6-12 місяців – 20,6%, понад 12 місяців – 14,9% [2]. У дослідженні Morello R, et al. (2022) серед дітей із симптомною або безсимптомною інфекцією Long COVID діагностували у 23% через 3 місяці, у 50% симптоми зберігалися через 6 місяців, у 12,9% – через 12 місяців і у 5,1% – через 18 місяців [61]. Borch L, et al.

(2022) повідомляли про зникнення симптомів у 54-75% дітей протягом 1-5 місяців [62].

Водночас деякі дослідження показали значно нижчу поширеність Long COVID у дітей. У національному дослідженні Данії симптоми через 2 місяці зберігалися у 12,8% дітей 0-3 років, 4,4% – 4-11 років і 4,7% – 12-14 років [40]. Rao S, et al. (2022) повідомили, що поширеність Long COVID у дітей склала 3,7%, а Radtke T, et al. (2021) і Borch L, et al. (2022) – 0,8-2% [14, 62, 123]. Molteni E, et al. (2022) зафіксували симптоми понад 4 тижні у 4,4% і понад 8 тижнів у 1,8% дітей [124, 125]. Різниця в даних пояснюється гетерогенністю досліджень: різні критерії Long COVID, дизайн і умови спостереження, методи збору даних, вікова структура, наявність супутніх захворювань та застосування терапії й вакцинації [8].

Фактори, що впливають на розвиток Long COVID у дітей. До факторів ризику розвитку Long COVID у дітей відносять старший вік, жіночу стать, тяжкий перебіг гострого COVID-19, MIS-C, наявність супутніх захворювань, ожиріння, алергічні та інші хронічні хвороби [24, 56, 124-126]. Старший вік підвищує ризик тривалих симптомів, проте дані суперечливі. У дослідженні в Норвегії молодші діти (1-5 років) мали більш тривалі симптоми, ніж діти 6-19 років [24]. Водночас Morello R, et al. (2023) показали, що вік понад 10 років, наявність хронічних захворювань та госпіталізація під час гострої фази підвищували ризик Long COVID приблизно у 4, 2 і 3 рази відповідно [127]. Кожен додатковий рік старше 10-12 років збільшує ризик на 8%, а старші діти хворіють у три рази частіше [121].

Тяжкість та тривалість симптомів у гострій фазі також корелюють із розвитком Long COVID [1, 2, 24]. Morello R, et al. (2023) відзначали, що стійкі симптоми частіше виникають у дітей із MIS-C [127]. Messiah SE, et al. (2022) повідомляли про Long COVID у 26,9% дітей після MIS-C проти 15,3% у дітей без MIS-C [128]. Проте Long COVID може розвиватися навіть після легкого або безсимптомного перебігу [121]. За даними Say D, et al. (2021) у 8% асимптомних дітей прояви Long COVID зберігалися понад 8 місяців [129]. Taran G, et al. (2022) повідомили про поширеність Long COVID 46,5% серед симптомних і 11,5% серед безсимптомних дітей [41].

Італійське дослідження виявило взаємозв'язок віку і статі: до 5 років більш уразливими були хлопчики, після 12 років – дівчата [130]. Жіноча стать вважається фактором ризику і у дітей, і у дорослих [7, 24, 56], хоча деякі дослідження не показали різниці [41, 126, 129].

Супутні захворювання, зокрема ожиріння, цукровий діабет, хвороби сполучної тканини, бронхіальна астма, алергічний риніт, підвищують ймовірність розвитку Long COVID [121, 127].

Прогностичними лабораторними маркерами є підвищені IL-6, TNF- α , С-реактивний білок, D-димер, виявлення РНК SARS-CoV-2 у фекаліях або слизовій кишечника, реактивація вірусу Епштейна-Барр, а також дефіцит вітаміну D, який підвищує ризик розвитку Long COVID у 2,2 рази [121].

Водночас значна частина симптомів може бути зумовлена соціально-психологічним впливом пандемії, а саме – страх зараження, ізоляція та обмежу-

вальні заходи - це все сприяє хронічному стресу [8, 131, 132].

З початку пандемії COVID-19 з'явилися кілька варіантів SARS-CoV-2. Серед них варіанти Альфа (B.1.1.7), Бета (B.1.351), Гамма (P1), Дельта (B.1.617.2) та Омикрон (B.1.1.529) були віднесені до варіантів, що викликають занепокоєння (variants of concern, VoC), через відмінності у характеристиках порівняно з початковим штамом [8]. Варіанти Дельта та Омикрон отримали статус VoC у травні та листопаді 2021 року відповідно. Варіант Дельта відзначався підвищеною заразністю та зниженою ефективністю вакцин через критичні мутації S-білка, що підвищували його спорідненість з рецептором ACE2 [133, 134]. Дельта домінував у літньо-осінній період 2021 року і спричиняв тяжкий перебіг COVID-19 порівняно з попередніми варіантами [135]. У значній частці дітей після пневмонії, спричиненої COVID-19, розвинувся Long COVID [136]. Варіант Омикрон, сильно модифікований, мав понад 30 мутацій S-білка [133, 134], характеризувався значно нижчим ризиком Long COVID у дітей порівняно з Дельтою (8,89% проти 40,4%) [137]. Варіант Омикрон надзвичайно заразний і стійкий до нейтралізуючих антитіл, швидко став домінуючим і викликав найбільшу хвилю пандемії [133, 134, 138], але загалом асоціюється з менш тяжким перебігом, рідшою госпіталізацією і смертністю, та нижчим ризиком розвитку Long COVID у дітей [139-141].

Оскільки тяжкість COVID-19 є фактором ризику розвитку Long COVID, можна припустити, що під час домінування варіанту Омикрон поширеність Long COVID мала знижуватися. Метааналіз Fernández-de-Las-Peñas C, et al. (2022) підтверджує це у дорослих [142]. Дані щодо тяжкості COVID-19 у дітей і розвитку Long COVID, відображають результати дорослих [143]. Butt AA, et al. (2022) показали, що серед 985 пар дітей, інфікованих Дельта та Омикрон, ймовірність помірного та тяжкого/критичного перебігу COVID-19 була значно нижчою у дітей з Омикроном [144]. Jank M, et al. (2023) проаналізували госпіталізації та переведення до ОІТ серед дітей у Німеччині за період пандемії і виявили, що за винятком дітей до 5 років, захворюваність знижувалася до мінімальних значень під час домінування Омикрону [145]. Подібні дані опубліковані й іншими авторами [127, 146]. Усі ці дані вказують, що поширеність дитячого Long COVID залежить від типу варіанта SARS-CoV-2 [127].

Розробка вакцин проти COVID-19 значно змінила хід пандемії, знизивши кількість нових інфекцій SARS-CoV-2 [147]. Незважаючи на очевидний вплив вакцин на перебіг COVID-19, їхній ефект на поширеність Long COVID досі недостатньо вивчений. Теоретично вакцинація може запобігати розвитку Long COVID як до інфікування, так і після перенесеної інфекції або вже наявного синдрому [121]. З появою вакцин у світі швидко виникли нові варіанти вірусу, серед яких Дельта та Омикрон стали домінуючими. Вони були вдвічі більш заразними та здатними спричиняти тяжкий перебіг хвороби у невакцинованих, а також викликати проривні інфекції серед вакцинованих, адже жодна вакцина не забезпечує 100% захисту [121, 148, 149].

Дослідження Vyambasuren O, et al. (2023) показали захисний ефект імунізації проти Long COVID, який зростає із збільшенням кількості введених доз

вакцини, знижуючи ризик розвитку синдрому [150, 151]. Деякі педіатричні дослідження також свідчать, що вакцинація зменшує ймовірність Long COVID у старших дітей та ризик повторного зараження [121]. Водночас Morello R, et al. (2023) не виявили суттєвого захисного ефекту вакцинації щодо пост-COVID-синдрому [127]. Тому справжнє значення вакцинації в цьому аспекті залишається недостатньо визначеним [152].

Наводимо випадок власного клінічного спостереження дитини.

Едуард К., 01.11.2005 року народження, 16 років, м. Волноваха, Донецької області, знаходився на лікуванні в дитячому неврологічному відділенні Маріупольського територіального медичного об'єднання «Здоров'я дитини і жінки» з 14.01. по 28.01.2022 року з powodu Постковідного синдрому (U 09.9)

Анамнез життя: без особливостей. Розвиток відповідає віку. Щеплений за календарем, без ускладнень. Профілактичних щеплень проти COVID-19 не отримувал.

Скарги: на виражену загальну слабкість, неможливість самостійно пересуватися, ходити на тривалу відстань, зниження толерантності до фізичних навантажень, відчуття задухи та серцебиття, болі в ділянці серця, потемніння в очах, коливання артеріального тиску (АТ) з тенденцією до підвищення; головний біль, болі в нижніх кінцівках та болі у м'язах.

Анамнез захворювання. Хворіє з вересня 2021 року, коли після перенесеної коронавірусної хвороби та психотравмуючої ситуації в родині (хворіла уся родина, бабуся та дід – exitus letalis). Коронавірусна хвороба перебігала у легкій формі з сухим кашлем, субфебрильною температурою (Т-37,2-37,4°C). ПЛР-тест позитивний на COVID-19 від 29.09.2021 року. Стан дитини поступово погіршувався: виникли описані скарги, з'явилося почуття толерантності до фізичних навантажень. Упродовж останнього тижня з'явилася задишка, посилилася слабкість. З 23.11. по 15.12.21 року лікувався у педіатричному відділенні ЦРЛ м. Волноваха з діагнозом: Постковідний синдром. Синдром ортостатичної тахікардії. Після виписки із стаціонару, через декілька днів стан знову погіршився, пройшов курс лікування у денному стаціонарі - без достатнього ефекту. Для подальшого обстеження та лікування дитина спрямована до дитячого неврологічного відділення у м.Маріуполі.

Дані об'єктивного обстеження.

Неврологічний статус. Загальний стан середньої важкості. Свідомість не порушена. АТ – 110/70 мм рт. ст., ЧСС – 98/хв. Настрій пригнічений, на питання відповідає чітко, орієнтований, фіксований зі всьому стані. Очні щілини D=S, зіниці D=S, фотореакція жива. Рухи очних яблук не обмежені. Обличчя симетричне. Язик медіально. Фонація, ковтання не порушені. М'язовий тонус в кінцівках задовільний. Проба Барре для верхніх та нижніх кінцівок негативна. Сухожильні рефлекси з рук поживлені D=S, колінні високі D=S, ахілові – поживлені D=S. Черевні рефлекси живі без чіткої різниці сторін. Патологічні стопні знаки відсутні. В позі Ромберга стійкий. Пальце-носову пробу виконує точно. Симптоми натягу негативні. Менінгеальні симптоми відсутні. Хода оберігаюча, «шаркаюча», за допомогою милиці, опора на повну стопу, швидко

втомлюється. Під час ходи скаржиться на задуху та серцебиття.

Педіатричний статус. Загальний стан середньої тяжкості. Т – 37,2°C, ЧСС – 90/хв, АТ – 130/60 мм рт. ст., ЧД – 22/хв. Сатурація O₂ при диханні атмосферним повітрям (SpO₂) – 96%. Положення в ліжку пасивне, рухова активність обмежена. Шкірні покриви чисті. Набряків не має. Переферичні лимфатичні вузли не збільшені. М'язовий апарат розвинений задовільно. Патологічних змін суглобів не виявлено. Дихання через ніс повільне. Перкуторно над легеньми легенекий звук, аускультативно – везикулярне дихання, хрипи не вислуховуються. Серце – границі у межах норми, аускультативно – без особливостей. При зміні положення тіла із лежачого в сидяче та при вставанні з'являється задишка, серцебиття. В лежачому положенні ЧСС – 90/хв, АТ – 120/60 мм рт. ст., у вертикальному положенні ЧСС – 140/хв., АТ – 130/70 мм рт. ст. Тахікардія при зміні положення тіла була зареєстрована вперше дільничним педіатром в жовтні 2021 року. Живіт м'який, безболісний. Печінка, селезінка не збільшені.

Результати лабораторних досліджень.

1. **Загальний аналіз крові** від 17.01.2022 р.: Ер. – 4.21 Т/л, Нв – 143 г/л, КП – 1.0, Л – 4.7 Г/л, Тр. – 285 Г/л, ШОЕ – 6мм/ч. Лейкоцитарна формула: П – 1%, С – 61%, Е – 1%, Лімф – 29%, Мон – 8%.

2. **Аналіз крові біохімічний:** КФК – 72.3 Од/л (норма – 24-190 Од/л), КФК серцева фракція (КФК-МВ) – 7,0 Од/л (норма – 2-24 Од/л, 25% від загальної активності КФК); АСЛ-О – 12.0 МО/мл (норма – <200 МО/мл), СРБ – 4.6 мг/л (норма до 5 мг/л).

3. **Печінковий комплекс** від 17.01.2022 р.: Білірубін загальний – 12,76 мкмоль/л (норма до 20,58 мкмоль/л), прямого – 0, непрямого – 12,76 мкмоль/л, АЛТ – 33 Од/л (норма до 45 Од/л), АСТ – 17 Од/л (норма до 60 Од/л), ГГТ – 33.4 Од/л (норма – 11-50 Од/л); ЛДГ – 90.7 Од/л (норма – <250 Од/л).

4. **Нирковий комплекс** від 17.01.2022 р.: загальний білок – 64 г/л (норма – 60-80 г/л), креатинін – 86 мкмоль/л (норма 44-107 мкмоль/л), сечовина – 2.4 ммоль/л (1,7-8,2 ммоль/л), електроліти – К – 4,14 ммоль/л, Na – 139 ммоль/л, Cl – 101,1 ммоль/л, глюкоза – 5,4 ммоль/л (норма – 3,3-5,6 ммоль/л).

5. **Коагулограма** від 26.01.2022 р.: рекальцифікація плазми 2'40», активність протромбінового комплексу – 93% (норма – 85-100%), фібриноген 3,3 г/л (2-4 г/л), фібриноген-В негативний, протромбіновий час – 14,4 сек. – (норма – 13-19 сек.); МНО – 1,10 (норма – 0,9-1,3), АЧТВ – 3,18 сек. (28-36,5 сек.), Д-димер – <0.22 мкг/мл (норма <0.25 мкг/мл).

6. **Гормони щитоподібної залози** від 17.01.2022 р.: ТТГ – 2,77 мкМО/мл (норма – 0,4-4,0 мкМО/мл), Вільний Т4 – 18,83 пмоль/л (норма – 10,8-22,0 пмоль/л), Вільний Т3 – 4,0 пмоль/л (норма – 3,1-6,8 пмоль/л), АТПО – 4,0 МО/мл (норма – 0-34 МО/мл).

6. **ПЛР-дослідження** від 17.01.2022 р.: Коронавірус SARS-CoV-2 (COVID-19) – зішкріб з ротоглотки, носоглотки, методом ПЛР – тест негативний.

7. **Аналіз крові** від 20.01.2022 р.: Репертори ацетилхоліну, антитіла IgG – 0,2 нмоль/л (<0,40 нмоль/л -негативний)

8. **Загальний аналіз сечі** від 17.01.2022 р.: жовта, прозора, реакція нейтральна, питома вага – 1016,

білок, цукор не виявлені, епітелій пл. 0-1 в п/зору, Л – 4-5 в п/зору.

9. *Аналіз кала на я/глистів, зішкріб на ентеробіоз* від 17.01.2022 р. – негативний

Додаткові обстеження.

ЕКГ від 14.01.2022 р.: Ритм синусовий. Вертикальне положення ЕОС. Синдром ранньої реполяризації шлуночків. Тахікардія.

ЕХО-КГ від 17.01.2022 р.: ЧСС – 78/хв. Розташування порожнини серця, отхождження магістральних судин правильне. Порожнини серця не розширені. Міокард не потовщений. Магістральні судини без особливостей. Клапани не змінені. Септальні дефекти не виявлені. Мінімальна мітральна регургітація, фізіологічна (без клапанної недостатності). Мінімальний пролапс передньої стулки МК в систолу до 2,9 мм, без недостатності. Скоротливість міокарда задовільна. Систолічна функція лівого шлуночка задовільна. ФВ ЛШ – 69%. Рідини в порожнині перикарда не виявлено.

Рентгенограма органів грудної клітки від 25.11.21 р. Прозорість легеневи́х полів звичайна. Легеневий малюнок без особливостей. Легеневі поля не змінені. Вогнищевих тіней у легеневи́х полях не виявлено. Корені структурні, не розширені. Синуси вільні. Серце без особливостей. КТІ – 37%.

УЗД від 19.01.2022 р.: ехознаки нормальної картини печінки, селезінки, дифузних змін підшлункової залози, ДЖВШ.

УЗД щитоподібної залози від 19.01.2022 р. Структурних змін не виявлено.

УЗД артерій та вен нижніх кінцівок від 25.01.2022 р. Структурних змін не виявлено. При навантаженні зміни кровотоку регуляторного характеру. Потовщення великогомілкового нерву в проксимальному відділі.

ЕЕГ від 18.01.2022 р. Легкі загальномоозкові зміни біоелектричної активності надані уповільненням та дезорганізацією фонові ритміки. При ФС уповільнення ритму не спостерігалось. Специфічних пароксизмальних комплексів не зареєстровано.

ЕМГ від 19.01.2022 р. При обстеженні верхніх та нижніх кінцівок більше даних за порушення нервово – м'язової передачі (варіант синдрому Ламберта – Ітона?) Ознаки пірамідної недостатності в н/кінцівках.

МР ангіографія судин головного мозку 24.01.2022 р. МР-ознаки нерівномірності кровотоку по основним артеріям голови, гіпоплазії правої хребцевої артерії.

Магнітно-резонансна томографія головного мозку від 24.01.2022 р. Висновок: МР-ознак вогнищового та інфільтративного ураження речовини головного мозку, мозочка та стовбура мозку на момент обстеження не виявлено. Візуалізуються ретроцеребелярні кісти з обох боків від серединної лінії розмірами до 19 x 11мм праворуч та 18 x 8мм ліворуч.

Магнітно-резонансна томографія спинного мозку. Патології не виявлено.

11. Консультації.

Окуліст 17.01.2022 р. Очне дно: ДЗН колір звичайний, контури чіткі, артерії звужені, сітківка без патологічних вогнищ.

Кардіоревматолог 26.01.2022 р. Пролапс мітрального клапана І ст. (І34.1), Вторинна кардіопатія (І42.8).

Психіатр 17.01.2022 р. Постковідний синдром. Психосоматичний синдром. Шизотиповий розлад?

Психолог 17.01.2022 р. Рекомендована психологічна підтримка, психотерапія.

Нейрохірург 26.01.2022 р. Ретроцеребелярні кісти. Нейрохірургічного лукування не потребує. Нагляд невролога.

Перебіг захворювання:

17.01.2022 р. дитина після фізичного навантаження припинила самостійно рухатися із-за вираженої слабості, кілька днів пересувалася у візку.

19.01.2022 р. проведена прозерина проба (0,05% р-н прозерина 1,0 п/ш). через 30 та 40 хвилин – проба негативна, стан рухових функцій та даних ЕНМГ не змінилися.

У відділенні спостерігалось коливання АТ – 120/70, 135/80, 145/80, 150/85 мм.рт.ст., тахікардія виражена при зміні положення тіла на вертикальне.

На фоні лікування під час перебування у відділенні стан дитини покращився – почав самостійно стояти, пересуватися за допомогою милиці, купіровалася за духа.

Основний діагноз: Постковідний синдром (U 09.9), Розлади вегетативної (автономної) нервової системи G90.9, Синдром постуральної ортостатичної тахікардії (POTS).

Супутній: Пролапс мітрального клапана І ст. (I 34.1), Вторична кардіопатія. (I 42.8), Ретроцеребелярні кісти (R90.9).

Проведене лікування в стаціонарі та з рекомендаціями амбулаторного лікування: мілдронат, мексідол, йосен, адаптол, кратал, армадін; старт омега, кардонат, актовегін, тивортін, нуклео ЦМФ форте, емотон, енап під постійним контролем АТ, аспірин кардіо під контролем коагулограми, масаж, ЛФК, психокорекція індивідуальна.

Особливістю даного клінічного випадку є розвиток Long COVID у підлітка 16 років після перенесеної коронавірусної хвороби з легким перебігом – субфебрильною температурою та сухим кашлем, підтвердженою лабораторно. Погіршення стану дитини розвинулося через 4 тижня од початку хвороби, максимальне погіршення стану було через 4-5 місяців од початку хвороби. На перший план у хлопчика виходили скарги на загальну слабкість, зниження толерантності до фізичних навантажень, кардіальні скарги – СПОТ, біль у грудях, задишка, ураження опорно-рухової системи з неможливістю самостійного пересування, з порушеннями нервово-м'язової передачі імпульсу та потовщенням великогомілкового нерва. Отримував симптоматичне лікування. Стан дитини відновився до вихідного рівня лише через 1 рік.

Діагностика та лікування Long COVID у дітей. На сьогодні не існує чітких діагностичних критеріїв та протоколів лікування Long COVID у дітей. Специфічної терапії, окрім симптоматичної, наразі немає [121]. До профільних відділень рекомендується направляти дітей із тривалими симптомами COVID-19 або підозрою на Long COVID, особливо при ознаках небезпечних ускладнень: тяжкої гіпоксії, значного ураження легень, болю в грудях, MIS-C.

Специфічних тестів для діагностики Long COVID не існує, а клінічні ознаки, лабораторні показники можуть бути неспецифічними. Тому велике значення має пошук біомаркерів, які можуть прогнозувати

розвиток синдрому, допомагати в діагностиці та оцінювати ефективність терапії. Перспективними є маркери системного запалення (білки гострої фази, цитокіни) та біомаркери персистенції SARS-CoV-2 [153, 154]. Лабораторні обстеження включають: загальний аналіз крові, функцію нирок і печінки, показники щитоподібної залози, С-реактивний білок, феритин, BNP, D-димер. Найчастіше після 4–5 тижнів від гострої фази показники гемоглобіну, лейкоцитів та С-реактивного білка нормальні, але у частини дітей можуть зберігатися підвищені маркери запалення (феритин, фібриноген, D-димери) [50, 51, 121].

При ортостатичних симптомах (серцебиття чи запаморочення при вставанні) рекомендується оцінка артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у положенні лежачи та стоячи (тривалість тесту 3-10 хвилин, якщо підозрюють POTS). При збереженні респіраторних симптомів через 12 тижнів показана рентгенографія грудної клітки [11, 12].

Фізіологічні та вікові особливості дітей і підлітків можуть впливати на прояви та наслідки COVID-19, тому критерії діагностики Long COVID у дітей повинні бути адаптовані COS (core outcome set) та COMS (core measures set). Тобто: COS відповідає – що вимірюємо (які результати важливі), а COMS – як вимірюємо (які інструменти чи методики застосовуються). На міжнародному онлайн-совещанні Delphi за участю експертів із 37 країн було запропоновано та прийнято шкали для оцінки стану дітей і підлітків після COVID-19:

- багатовимірні шкали в тому PedsQL;
- шкали гастроінтестинальних симптомів PedsQL;
- шкала когнітивного функціонування PedsQL;
- EQ-5D для оцінки фізичного функціонування [5, 155].

Однак багато шкал і опитувальників, переважно педіатричних, не були враховані: для оцінки серцево-судинної системи – Cardiac Module PedsQL, Malmö POTS Score; опитувальник для оцінки гастроінтестинальних симптомів у дітей – Stomach and Digestion Scale; для оцінки нейрокогнітивної функції – PROMIS Pediatric Cognitive Function, Memory, Thinking and Communication Scale, Movement Scale, Muscles and Joints, Pain Scales; анкета в тому Чалдера, PROMIS Pediatric Fatigue, опитувальник фізичної активності

PROMIS, шкала впливу на повсякденне життя та версія WHODAS 2.0 для дітей і підлітків [5, 155].

Висновки.

1. Поширеність: SARS-CoV-2 може викликати Long COVID у дітей, проте точну поширеність визначити важко через складність критеріїв діагностики та вимірювання.

2. Найчастіші клінічні прояви. Неврологічні та психічні: втома, головний біль, емоційні порушення, тривожність, депресія, когнітивні порушення, порушення сну. Кардіореспіраторні: закладеність носа, задишка, біль у грудях, тахікардія. Симптоми неспецифічні, змінюються з віком та часом.

3. Фактори ризику: старший вік (>10 років), жіноча стать, тяжкий COVID-19, MIS-C, супутні хвороби.

4. Варіабельність даних: поширеність у різних дослідженнях коливається від 2-12% до 23-25%, залежить від віку дитини, методології та тривалості спостереження.

5. Вірусні варіанти та вакцинація: Omicron асоціюється з легшим перебігом і нижчим ризиком Long COVID; вакцинація знижує ризик тяжкого перебігу та, ймовірно, знижує розвиток Long COVID.

6. Вплив пандемії: COVID, Long COVID та ізоляція можуть суттєво погіршувати повсякденне функціонування та знижувати якість життя дитини.

7. Патолофізіологія та лікування: механізми Long COVID у дітей та дорослих до кінця не з'ясовані; специфічної терапії немає, застосовується симптоматична терапія.

8. Рекомендації щодо ведення: рекомендований огляд педіатра через 4 тижні після COVID-19 для виявлення можливого Long COVID.

Перспективи подальших досліджень.

Враховуючи, що COVID-19 є широко поширеним захворюванням, яке постійно еволюціонує через мутації вірусу та появу нових штамів, що здатно спричиняти захворювання навіть у повністю вакцинованих осіб і становить серйозну загрозу для людства, а також характеризується розвитком Long COVID, тому планується подальше поглиблене вивчення клініко-епідеміологічних особливостей Long COVID у дітей, оптимізація діагностичного алгоритму та індивідуалізація підходів до лікування.

References / Література

1. Esposito S, Principi N, Azzari C, Cardinale F, di Mauro G, Galli L, et al. Italian intersociety consensus on management of long covid in children. *Ital. J. Pediatr.* 2022;48:42. DOI: [10.1186/s13052-022-01233-6](https://doi.org/10.1186/s13052-022-01233-6).
2. Esposito S, Deolmi M, Ramundo G, Puntoni M, Caminiti C, Principi N. True prevalence of long COVID in children: a narrative review. *Front. Microbiol.* 2023;14:1225952. DOI: [10.3389/fmicb.2023.1225952](https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1225952).
3. Fainardi V, Meoli A, Chiopris G, Motta M, Skenderaj K, Grandinetti R, et al. Long COVID in Children and Adolescents. *Life (Basel)*. 2022;12(2):285. DOI: [10.3390/life12020285](https://doi.org/10.3390/life12020285).
4. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023;21:133-146. DOI: [10.1038/s41579-022-00846-2](https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2).
5. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV, WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102-e107. DOI: [10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9).
6. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr.* 2021;110:914-921. DOI: [10.1111/apa.15673](https://doi.org/10.1111/apa.15673).
7. Stephenson T, Shafran R, Ladhani SN. Long COVID (Post-COVID-19 Condition) in Children: A Modified Delphi Process. *Arch. Dis. Child.* 2022;107(7):674-680. DOI: [10.1136/archdischild-2021-323624](https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-323624).
8. World Health Organization. A Clinical Case Definition for Post COVID-19 Condition in Children and Adolescents by Expert Consensus. 2023. Geneva: WHO; 102 p. Available from: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/269e1f3a-5fa9-475b-a22d-ac4df32d9628/content>.
9. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:n1648. DOI: [10.1136/bmj.n1648](https://doi.org/10.1136/bmj.n1648).
10. National Institute of Health. Long COVID Resources and Research about Long COVID. Bethesda: National Institute of Health; 2023. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/covid/long-covid>.

11. NICE. COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19(NG188). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020. 50 p. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-66142028400325>.
12. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *The BMJ*. 2021;372:n136. DOI: [10.1136/bmj.n136](https://doi.org/10.1136/bmj.n136).
13. Brackel CLH, Lap CR, Buddingh EP, Houten MA, van der Sande LJTM, Langereis EJ, et al. Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? *Pediatr. Pulmonol.* 2021;56(8):2495-2502. DOI: [10.1002/ppul.25521](https://doi.org/10.1002/ppul.25521).
14. Radtke T, Ulyte A, Puhon MA, Kriemler S. Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA*. 2021;326(9):869-871. DOI: [10.1001/jama.2021.11880](https://doi.org/10.1001/jama.2021.11880).
15. Sterky E, Olsson-Akefeldt S, Hertting O, Herlenius E, Alfven T, Rinder MR, et al. Persistent symptoms in Swedish children after hospitalisation due to COVID-19. *Acta Paediatrica*. 2021;110(9):2578-2580. DOI: [10.1111/apa.15999](https://doi.org/10.1111/apa.15999).
16. Sansone F, Pellegrino GM, Caronni A, Bonazza F, Vegni E, Lué A, et al. Long COVID in Children: A Multidisciplinary Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(12):1990. DOI: [10.3390/diagnostics13121990](https://doi.org/10.3390/diagnostics13121990).
17. Huang Q, Wu X, Zheng X, Luo S, Xu S, Weng J. Targeting Inflammation and Cytokine Storm in COVID-19. *Pharmacol. Res.* 2020;159:105051. DOI: [10.1016/j.phrs.2020.105051](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105051).
18. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The Trinity of COVID-19: Immunity, Inflammation and Intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(6):363374. DOI: [10.1038/s41577-020-0311-8](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8).
19. Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, Goris A, Afrin LB, Molderings GJ. Mast Cell Activation Symptoms Are Prevalent in Long-COVID. *Int. J. Infect. Dis.* 2021;112:217226. DOI: [10.1016/j.ijid.2021.09.043](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.043).
20. Biswas S, Thakur V, Kaur P, Khan A, Kulshrestha SKP. Blood Clots in COVID-19 Patients: Simplifying the Curious Mystery. *Med. Hypotheses*. 2021;146:110371. DOI: [10.1016/j.mehy.2020.110371](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110371).
21. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TM-PRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. DOI: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052).
22. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-615. DOI: [10.1038/s41591-021-01283-z](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z).
23. Yonts AB. Pediatric Long-COVID: A Review of the Definition, Epidemiology, Presentation, and Pathophysiology. *Pediatr. Ann.* 2022;51(11):e416-e420. DOI: [10.3928/19382359-20220913-06](https://doi.org/10.3928/19382359-20220913-06).
24. Ha EK, Kim JH, Han MY. Long COVID in children and adolescents: prevalence, clinical manifestations, and management strategies. *Clin Exp Pediatr*. 2023;66(11):465-474. DOI: [10.3345/cep.2023.00472](https://doi.org/10.3345/cep.2023.00472).
25. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 Entry into Cells. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2022;23(1):3-20. DOI: [10.1038/s41580-021-00418-x](https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x).
26. Lim S, Zhang M, Chang TL. ACE2-Independent Alternative Receptors for SARS-CoV-2. *Viruses*. 2022;14(11):2535. DOI: [10.3390/v14112535](https://doi.org/10.3390/v14112535).
27. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, Dekosky B. Antibody-Dependent Enhancement and SARS-CoV-2 Vaccines and Therapies. *Nat. Microbiol.* 2020;5:1185-1191. DOI: [10.1038/s41564-020-00789-5](https://doi.org/10.1038/s41564-020-00789-5).
28. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, Müller A, Bergs I, Marx N, et al. Follow up of Patients with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and Extrapulmonary Disease Sequelae. *Respir. Med.* 2020;174:106197. DOI: [10.1016/j.rmed.2020.106197](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106197).
29. Sante GD, Buonsenso D, De Rose C, Valentini P, Ria F, Sanguinetti M, et al. Immune profile of children with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (Long COVID). *MedRxiv*. 2021. DOI: [10.1101/2021.05.07.21256539](https://doi.org/10.1101/2021.05.07.21256539).
30. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatrica*. 2021;110(7):2208-2211. DOI: [10.1111/apa.15870](https://doi.org/10.1111/apa.15870).
31. Buonsenso D, Pujol FE, Munblit D, Pata D, McFarland S, Simpson FK. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children. *Future Microbiol.* 2022;17:577-588. DOI: [10.2217/fmb-2021-0285](https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0285).
32. Smane L, Stars I, Pucuka Z, Roge I, Pavare J. Persistent clinical features in paediatric patients after SARS-CoV-2 virological recovery: A retrospective population-based cohort study from a single centre in Latvia. *BMJ Paediatr. Open*. 2020;4(1):e000905. DOI: [10.1136/bmjpo-2020-000905](https://doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000905).
33. Fink TT, Marques HHS, Gualano B, Lindoso L, Bain V, Astley C, et al. Persistent symptoms and decreased health-related quality of life after symptomatic pediatric COVID-19: A prospective study in a Latin American tertiary hospital. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021;76:e3511. DOI: [10.6061/clinics/2021/e3511](https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e3511).
34. Erol N, Alpınar A, Erol C, Sari E, Alkan K. Intriguing new faces of Covid-19: Persisting clinical symptoms and cardiac effects in children. *Cardiol. Young*. 2022; 32(7):1085-1091. DOI: [10.1017/S1047951121003693](https://doi.org/10.1017/S1047951121003693).
35. Esmailzadeh H, Sanaei Dashti A, Mortazavi N, Fatemian H, Vali M. Persistent Cough and Asthma-like Symptoms Post COVID-19 Hospitalization in Children. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):244. DOI: [10.1186/s12879-022-07252-2](https://doi.org/10.1186/s12879-022-07252-2).
36. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep.* 2022;12:9950. DOI: [10.1038/s41598-022-13495-5](https://doi.org/10.1038/s41598-022-13495-5).
37. Zheng YB, Zeng N, Yuan K, Tian SS, Yang YB, Gao N, et al. Prevalence and risk factor for long COVID in children and adolescents: a meta-analysis and systematic review. *J. Infect. Public Health.* 2023;16:660-672. DOI: [10.1016/j.jiph.2023.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.03.005).
38. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, Zhang N, Wang XC, Yang XP, et al. Elevated Exhaustion Levels and Reduced Functional Diversity of T Cells in Peripheral Blood May Predict Severe Progression in COVID-19 Patients. *Cell Mol. Immunol.* 2020;17:541-543. DOI: [10.1038/s41423-020-0401-3](https://doi.org/10.1038/s41423-020-0401-3).
39. Roge I, Smane L, Kivite-Urtane A, Pucuka Z, Racko I, Klavina L, et al. Comparison of persistent symptoms after COVID-19 and other non-SARS-CoV-2 infections in children. *Front. Pediatr.* 2021;9:752385. DOI: [10.3389/fped.2021.752385](https://doi.org/10.3389/fped.2021.752385).
40. Kikkenborg Berg S, Palm P, Nygaard U, Bundgaard H, Petersen MNS, Rosenkilde S, et al. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0-14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2022;6:614-623. DOI: [10.1016/S2352-4642\(22\)00154-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00154-7).
41. Trapani G, Verlato G, Bertino E, Maiocco G, Vesentini R, Spadavecchia A, et al. Long COVID-19 in children: an Italian cohort study. *Ital J Pediatr.* 2022;48:83. DOI: [10.1186/s13052-022-01282-x](https://doi.org/10.1186/s13052-022-01282-x).
42. Camporesi A, Morello R, La Rocca A, Zampino G, Vezzulli F, Munblit D, et al. Characteristics and predictors of Long Covid in children: a 3-year prospective cohort study. *E Clinical Medicine*. 2024;76:102815. DOI: [10.1016/j.eclim.2024.102815](https://doi.org/10.1016/j.eclim.2024.102815).
43. Conde M, Gastesi I, de Pablo L, Villanueva-Medina S, Aguilera-Alonso D, Esteban A, et al. Persistent Symptoms (Lasting Longer than 1 Year) in Children Hospitalized with Acute COVID-19 Versus Other Conditions. *Children (Basel)*. 2024;11(12):1444. DOI: [10.3390/children11121444](https://doi.org/10.3390/children11121444).
44. Ehm F, Tesch F, Menzer S, Loser F, Bechmann L, Vivirito A, et al. Long/post-COVID in children and adolescents: symptom onset and recovery after one year based on healthcare records in Germany. *Infection*. 2024;53(1):415-426. DOI: [10.1007/s15010-024-02394-8](https://doi.org/10.1007/s15010-024-02394-8).
45. Ashkenazi-Hoffnung L, Shmueli E, Ehrlich S, Ziv A, Bar-On O, Birk E, et al. Long COVID in children: observations from a designated pediatric clinic. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2021;40:e509-e511. DOI: [10.1097/INF.00000000000003285](https://doi.org/10.1097/INF.00000000000003285).
46. Leftin Dobkin SC, Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Protracted Respiratory Findings in Children Post-SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr. Pulmonol.* 2021;56(12):3682-3687. DOI: [10.1002/ppul.25671](https://doi.org/10.1002/ppul.25671).
47. Doležalová K, Tuková J, Pohunek P. The Respiratory Consequences of COVID-19 Lasted for a Median of 4 Months in a Cohort of Children Aged 2-18 Years of Age. *Acta Paediatrica*. 2022;111(6):1201-1206. DOI: [10.1111/apa.16297](https://doi.org/10.1111/apa.16297).
48. Heiss R, Tan L, Schmidt S, Regensburger AP, Ewert F, Mammadova D, et al. Pulmonary Dysfunction after Pediatric COVID-19. *Radiology*. 2022;306(3):221250. DOI: [10.1148/radiol.221250](https://doi.org/10.1148/radiol.221250).

49. La Regina DP, Pepino D, Nenna R, Iovine E, Mancino E, Andreoli G, et al. Pediatric COVID-19 Follow-Up with Lung Ultrasound: A Prospective Cohort Study. *Diagnostics* (Basel). 2022;12(9):2202. DOI: [10.3390/diagnostics12092202](https://doi.org/10.3390/diagnostics12092202).
50. Denina M, Pruccoli G, Scolfaro C, Mignone F, Zoppo M, Giraudo I, et al. Sequelae of COVID-19 in hospitalized children: A 4-months follow-up. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020;39(12):e458-e459. DOI: [10.1097/INF.00000000000002937](https://doi.org/10.1097/INF.00000000000002937).
51. Denina M, Scolfaro C, Silvestro E, Pruccoli G, Mignone F, Zoppo M, et al. Lung ultrasound in children with COVID-19. *Pediatrics*. 2020;146(1):e20201157. DOI: [10.1542/peds.2020-1157](https://doi.org/10.1542/peds.2020-1157).
52. Musolino AM, Supino MC, Buonsenso D, Ferro V, Valentini P, Magistrelli A, et al. Lung Ultrasound in Children with COVID-19: Preliminary Findings. *Ultrasound Med. Biol.* 2020;46(8):2094-2098. DOI: [10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.026](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.026).
53. Caroselli C, Blaivas M, Falzetti S. Diagnostic Imaging in Newborns, Children and Adolescents Infected with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Is There a Realistic Alternative to Lung High-Resolution Computed Tomography (HRCT) and Chest X-Rays? A Systematic Review of the Literature. *Ultrasound Med. Biol.* 2021;47(11):3034-3040. DOI: [10.1016/j.ultrasmedbio.2021.07.015](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2021.07.015).
54. Soldati G, Demi M. What Is COVID 19 Teaching Us about Pulmonary Ultrasound? *Diagnostics* (Basel). 2022;12(4):838. DOI: [10.3390/diagnostics12040838](https://doi.org/10.3390/diagnostics12040838).
55. Buonsenso D, Di Giuda D, Sigfrid L, Pizzuto DA, Di Sante G, De Rose C, et al. Evidence of lung perfusion defects and ongoing inflammation in an adolescent with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(9):677-680. DOI: [10.1016/S2352-4642\(21\)00196-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00196-6).
56. Miller F, Nguyen V, Navaratnam AM, Shrotri M, Kovar J, Hayward AC, et al. Prevalence of persistent symptoms in children during the COVID-19 pandemic: evidence from a household cohort study in England and Wales. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2022;41:979-984. DOI: [10.1097/INF.0000000000003715](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003715).
57. Rusetky Y, Meytel I, Mokoyan Z, Fisenko A, Babayan A, Malyavina U. Smell Status in Children Infected with SARS-CoV-2. *Laryngoscope*. 2021;131(8):E2475-E2480. DOI: [10.1002/lary.29403](https://doi.org/10.1002/lary.29403).
58. Mellante PG, Marcellino A, Altomari R, Testa A, Gallo A, Ralli M, et al. Smell and Taste in Children with COVID-19. *Allergy Rhinol.* 2022;13:21526575221144950. DOI: [10.1177/21526575221144950](https://doi.org/10.1177/21526575221144950).
59. Raad N, Ghorbani J, Mikaniki N, Haseli S, Karimi-Galougahi M. Otitis Media in Coronavirus Disease 2019: A Case Series. *J. Laryngol. Otol.* 2021;135(1):1-13. DOI: [10.1017/S0022215120002741](https://doi.org/10.1017/S0022215120002741).
60. Meringer H, Mehndru S. Gastrointestinal Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2022;19(6):345-346. DOI: [10.1038/s41575-022-00611-z](https://doi.org/10.1038/s41575-022-00611-z).
61. Morello R, de Rose C, Cardinali S, Valentini P, Buonsenso D. Lactoferrin as Possible Treatment for Chronic Gastrointestinal Symptoms in Children with Long COVID: Case Series and Literature Review. *Children* (Basel). 2022;9(10):1446. DOI: [10.3390/children9101446](https://doi.org/10.3390/children9101446).
62. Borch L, Holm M, Knudsen M, Ellermann-Eriksen S, Hagstroem S. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children - a nationwide cohort study. *Eur. J. Pediatr.* 2022;181:1597-1607. DOI: [10.1007/s00431-021-04345-z](https://doi.org/10.1007/s00431-021-04345-z).
63. Mohamed DZ, Ghoneim ME-S, Abu-Risha SE-S, Abdelsalam RA, Farag MA. Gastrointestinal and Hepatic Diseases during the COVID-19 Pandemic: Manifestations, Mechanism and Management. *World J. Gastroenterol.* 2021;27(28):4504-4535. DOI: [10.3748/wjg.v27.i28.4504](https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i28.4504).
64. Natarajan A, Ziltni S, Brooks EF, Vance SE, Dahlen H, et al. Gastrointestinal Symptoms and Fecal Shedding of SARS-CoV-2 RNA Suggest Prolonged Gastrointestinal Infection. *Med.* 2022;3(6):371-387.e9. DOI: [10.1016/j.medj.2022.04.001](https://doi.org/10.1016/j.medj.2022.04.001).
65. Zollner A, Koch R, Jukic A, Pfister A, Meyer M, Rössler A, et al. Postacute COVID-19 Is Characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2022;163(2):495-506.e8. DOI: [10.1053/j.gastro.2022.04.037](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.037).
66. Yeoh YK, Zuo T, Lui GCY, Zhang F, Liu Q, Li AY, et al. Gut Microbiota Composition Reflects Disease Severity and Dysfunctional Immune Responses in Patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698-706. DOI: [10.1136/gutjnl-2020-323020](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323020).
67. De Almeida VM, Engel DF, Ricci MF, Cruz CS, Lopes IS, Alves DA, et al. Gut Microbiota from Patients with Mild COVID-19 Cause Alterations in Mice That Resemble Post-COVID Syndrome. *Gut Microbes*. 2023;15(2):2249146. DOI: [10.1080/19490976.2023.2249146](https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2249146).
68. Cooper S, Tobar A, Konen O, Orenstein N, Kropach Gilad N, Landau YE, et al. Long COVID-19 Liver Manifestation in Children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2022;75(3):244-251. DOI: [10.1097/MPG.0000000000003521](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003521).
69. Barizien N, Le Guen M, Russel S, Touche P, Huang F, Vallée A. Clinical Characterization of Dysautonomia in Long COVID-19 Patients. *Sci. Rep.* 2021;11(1):14042. DOI: [10.1038/s41598-021-93546-5](https://doi.org/10.1038/s41598-021-93546-5).
70. Boris JR, Moak JP. Pediatric Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: Where We Stand. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2021054945. DOI: [10.1542/peds.2021-054945](https://doi.org/10.1542/peds.2021-054945).
71. Kokorelis C, Malone L, Byrne K, Morrow A, Rowe PC. Onset of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) Following COVID-19 Infection: A Pediatric Case Report. *Clin. Pediatr.* 2023;62(2):92-95. DOI: [10.1177/00099228221113609](https://doi.org/10.1177/00099228221113609).
72. Raj SR, Guzman JC, Harvey P, Richer L, Schondorf R, Seifer C, et al. Canadian Cardiovascular society position statement on postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and Related Disorders of Chronic Orthostatic Intolerance. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(3):357-72. DOI: [10.1016/j.cjca.2019.12.024](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.12.024).
73. Vernino S, Bourne KM, Stiles LE, Grubb BP, Fedorowski A, Stewart JM, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): state of the science and clinical care from a 2019 National Institutes of Health Expert Consensus Meeting — Part 1. *Auton Neurosci.* 2021;235:102828. DOI: [10.1016/j.autneu.2021.102828](https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102828).
74. Kanjwal K, Jamal S, Kichloo A, Grubb BP. New-onset postural orthostatic tachycardia syndrome following coronavirus disease. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2020;11(11):4302-4304. DOI: [10.19102/icrm.2020.111102](https://doi.org/10.19102/icrm.2020.111102).
75. Miglis MG, Prieto T, Shaik R, Muppidi S, Sinn DI, Jaradeh S. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. *Clin Auton Res.* 2020;30(5):449-451. DOI: [10.1007/s10286-020-00727-9](https://doi.org/10.1007/s10286-020-00727-9).
76. Petracek LS, Suskauer SJ, Vickers RF, Patel NR, Violand RL, Swope RL, et al. Adolescent and young adult ME/CFS after confirmed or probable COVID-19. *Front Med* (Lausanne). 2021;8:668944. DOI: [10.3389/fmed.2021.668944](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.668944).
77. Shechter A, Yelin D, Margalit I, Abitbol M, Morelli O, Hamdan A, et al. Assessment of Adult Patients with Long COVID Manifestations Suspected as Cardiovascular: A Single-Center Experience. *J. Clin. Med.* 2022;11(20):6123. DOI: [10.3390/jcm11206123](https://doi.org/10.3390/jcm11206123).
78. Sirico D, Di Chiara C, Costenaro P, Bonfante F, Cozzani S, Plebani M, et al. Left ventricular longitudinal strain alterations in asymptomatic or mildly symptomatic paediatric patients with SARS-CoV-2 infection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(8):1083-1089. DOI: [10.1093/ehjci/jeab127](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab127).
79. Abdel-Moneim A, Hosni A. Insights into the possible impact of COVID-19 on the endocrine system. *Arch. Physiol. Biochem.* 2023;129(4):998-1006. DOI: [10.1080/13813455.2021.1890131](https://doi.org/10.1080/13813455.2021.1890131).
80. Cherubini V, Gohil A, Addala A, Zanfardino A, Iafusco D, Hannon T. Unintended consequences of COVID-19: Remember general pediatrics. *J. Pediatr.* 2020;223(8):197-198. DOI: [10.1016/j.jpeds.2020.05.004](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.004).
81. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020;36(7):e3319. DOI: [10.1002/dmrr.3319](https://doi.org/10.1002/dmrr.3319).
82. Beshbishy AM, Oti VB, Hussein DE, Rehan IF, Adeyemi OS, Rivero-Perez N, et al. Factors Behind the Higher COVID-19 Risk in Diabetes: A Critical Review. *Front. Public Health.* 2021;9:591982. DOI: [10.3389/fpubh.2021.591982](https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.591982).
83. Loh C, Weihe P, Kuplin N, Placzek K, Weihrauch-Blüher S. Diabetic ketoacidosis in pediatric patients with type 1- and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *Metabolism*. 2021;122:154842. DOI: [10.1016/j.metabol.2021.154842](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154842).
84. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020;22(4):803-815. DOI: [10.1007/s11154-020-09615-z](https://doi.org/10.1007/s11154-020-09615-z).
85. Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2020;81(5):507-510. DOI: [10.1016/j.ando.2020.09.0](https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.09.0).
86. Malik J, Malik A, Javadi M, Zahid T, Ishaq U, Shoaib M. Thyroid function analysis in COVID-19: A retrospective study from a single center. *PLoS ONE*. 2021;16(3):e0249421. DOI: [10.1371/journal.pone.0249421](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249421).

87. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID19: the THYRCOV study. *Eur. J. Endocrinol.* 2020;183(4):381-387. DOI: [10.1530/EJE-20-0335](https://doi.org/10.1530/EJE-20-0335).
88. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-CoV-2 Infection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(7):2367-2370. DOI: [10.1210/clinem/dgaa276](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa276).
89. Hariyanto TI, Kurniawan A. Thyroid disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020;14(5):1429-1430. DOI: [10.1016/j.dsx.2020.07.044](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.044).
90. Sparks MA, South AM, Badley AD, Baker-Smith CM, Battie D, Bozkurt B, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, COVID-19, and the Renin-Angiotensin System. Pressing Needs and Best Research Practices. *Hypertension.* 2020;76(5):1350-1367. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15948](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15948).
91. Pourfridoni M, Abbasnia SM, Shafaei F, Razaviyan J, Heidari-Soureshjani R. Fluid and Electrolyte Disturbances in COVID-19 and Their Complications. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6667047. DOI: [10.1155/2021/6667047](https://doi.org/10.1155/2021/6667047).
92. Silva ACS, Lanza K, Palmeira VA, Costa LB, Flynn JT. 2020 update on the renin-angiotensin-aldosterone system in pediatric kidney disease and its interactions with coronavirus. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(6):1407-1426. DOI: [10.1007/s00467-020-04759-1](https://doi.org/10.1007/s00467-020-04759-1).
93. Basaalely A, Gurusinge S, Schnaider J, Shah SS, Siegel LB, Pollack G, et al. Acute Kidney injury in pediatric patients hospitalized with acute COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Kidney Int.* 2021;100(1):138-145. DOI: [10.1016/j.kint.2021.02.026](https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.02.026).
94. Kari JA, Shalaby MA, Albanna AS, Alahmadi TS, Alherbish TS, Alhasan KA. Acute kidney injury in children with COVID-19: a retrospective study. *BMS Nephrol.* 2021;22(1):202. DOI: [10.1186/s12882-021-02389-9](https://doi.org/10.1186/s12882-021-02389-9).
95. Wang X, Chen X, Tang F, Luo W, Fang J, Qi C, et al. Be aware of acute kidney injury in critically ill children with COVID-19. *Pediatr Nephrol.* 2020;36(1):163-169. DOI: [10.1007/s00467-020-04715-z](https://doi.org/10.1007/s00467-020-04715-z).
96. Stewart DJ, Hartley JC, Johnson M, Marks SD, Pré P, Stojanovic J. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(8):e28-e29. DOI: [10.1016/S2352-4642\(20\)30178-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30178-4).
97. Baradaran A, Malek A, Moazzen N, Shaye ZA. COVID-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome: A Systematic Review and Metaanalysis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2020;19(6):570-588. DOI: [10.18502/ijaa.v19i6.4927](https://doi.org/10.18502/ijaa.v19i6.4927).
98. Enia T, Morimoto Y, Oshima R, Miyazaki K, Miyazawa T, Okada M, et al. Nephrotic syndrome relapse in a boy with COVID-19. *CEN Case Rep.* 2021;10(3):431-434. DOI: [10.1007/s13730-021-00587-w](https://doi.org/10.1007/s13730-021-00587-w).
99. Alvarado A, Franceschi G, Resplandor E, Sumba J, Orta N. COVID-19 associated with onset nephrotic Syndrome in a pediatric patient: coincide or related conditions? *Pediatr Nephrol.* 2021;36(1):205-207. DOI: [10.1007/s00467-020-04724-y](https://doi.org/10.1007/s00467-020-04724-y).
100. Pellegrino R, Chiappini E, Licari A, Galli L, Marseglia GL. Prevalence and Clinical Presentation of Long COVID in Children: A Systematic Review. *Eur. J. Pediatr.* 2022;181(12):3995-4009. DOI: [10.1007/s00431-022-04600-x](https://doi.org/10.1007/s00431-022-04600-x).
101. Ariza ME. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: The Human Herpesviruses Are Back! *Biomolecules.* 2021;11(2):185. DOI: [10.3390/biom11020185](https://doi.org/10.3390/biom11020185).
102. Araja D, Berkis U, Lunga A, Murovska, M. Shadow Burden of Undiagnosed Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) on Society: Retrospective and Prospective-In Light of COVID-19. *J. Clin. Med.* 2021;10(14):3017. DOI: [10.3390/cm10143017](https://doi.org/10.3390/cm10143017).
103. Komaroff AL, Lipkin WI. Insights from Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome May Help Unravel the Pathogenesis of Postacute COVID-19 Syndrome. *Trends Mol. Med.* 2021;27(9):895-906. DOI: [10.1016/j.molmed.2021.06.002](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.06.002).
104. Montani D, Savale L, Noel N, Meyrignac O, Colle R, Gasnier M, et al. Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Eur. Respir. Rev.* 2022;31(163):210185. DOI: [10.1183/16000617.0185-2021](https://doi.org/10.1183/16000617.0185-2021).
105. Tarantino S, Graziano S, Carducci C, Giampaolo R, Grimaldi Capitello T. Cognitive Difficulties, Psychological Symptoms, and Long Lasting Somatic Complaints in Adolescents with Previous SARS-CoV-2 Infection: A Telehealth Cross-Sectional Pilot Study. *Brain Sci.* 2022;12(8):969. DOI: [10.3390/brainsci12080969](https://doi.org/10.3390/brainsci12080969).
106. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(4):347-358. DOI: [10.1056/NEJMoa2021756](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021756).
107. Lin JE, Asfour A, Sewell TB, Hooe B, Pryce P, Earley C, et al. Neurological Issues in Children with COVID-19. *Neurosci. Lett.* 2021;743:135567. DOI: [10.1016/j.neulet.2020.135567](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135567).
108. Abel D, Shen MY, Abid Z, Hennigan C, Boneparth A, Miller EH, et al. Encephalopathy and Bilateral Thalamic Lesions in a Child with MIS-C Associated with COVID-19. *Neurology.* 2020;95(16):745-748. DOI: [10.1212/WNL.00000000000010652](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010652).
109. Abdel-Mannan O, Eyre M, Löbel U, Bamford A, Eltze C, Hameed B, et al. Neurologic and Radiographic Findings Associated with COVID-19 Infection in Children. *JAMA Neurol.* 2020;77(11):1440-1445. DOI: [10.1001/jamaneurol.2020.2687](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2687).
110. Dugue R, Cay-Martinez KC, Thakur KT, Garcia JA, Chauhan LV, Williams SH, et al. Neurologic Manifestations in an Infant with COVID-19. *Neurology.* 2020;94(24):1100-1102. DOI: [10.1212/WNL.00000000000009653](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009653).
111. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(4):334-346. DOI: [10.1056/NEJMoa2021680](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680).
112. Di Filippo P, Attanasi M, Dodi G, Porreca A, Raso M, di Pillo S, et al. Evaluation of Sleep Quality and Anxiety in Italian Pediatric Healthcare Workers during the First Wave of COVID-19 Pandemic. *BMC Res. Notes.* 2021;14(1):219. DOI: [10.1186/s13104-021-05621-9](https://doi.org/10.1186/s13104-021-05621-9).
113. Arora T, Grey I, Östlundh L, Lam KBH, Omar OM, Arnone D. The Prevalence of Psychological Consequences of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J. Health Psychol.* 2022;27(4):805-824. DOI: [10.1177/1359105320966639](https://doi.org/10.1177/1359105320966639).
114. Solmi M, Estradé A, Thompson T, Agorastos A, Radua J, Cortese S, et al. Physical and mental health impact of COVID-19 on children, adolescents, and their families: the collaborative outcomes study on health and functioning during infection times – children and adolescents (COH-FIT-C&a). *J. Affect. Disord.* 2022;299:367-376. DOI: [10.1016/j.jad.2021.09.090](https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.090).
115. Duan L, Shao X, Wang Y, Huang Y, Miao J, Yang X, et al. An Investigation of Mental Health Status of Children and Adolescents in China during the Outbreak of COVID-19. *J. Affect. Disord.* 2020;275:112-118. DOI: [10.1016/j.jad.2020.06.029](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.06.029).
116. Panda PK, Gupta J, Chowdhury SR, Kumar R, Meena AK, Madaan P, et al. Psychological and Behavioral Impact of Lockdown and Quarantine Measures for COVID-19 Pandemic on Children, Adolescents and Caregivers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Trop. Pediatr.* 2021;67:fmaa122. DOI: [10.1093/tropej/fmaa122](https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa122).
117. Laura V-S, Javier F, Miguel AV. Psychological Wellbeing of Vulnerable Children during the COVID-19 Pandemic. *Psicothema.* 2020;32(4):501-507. DOI: [10.7334/psicothema2020.218](https://doi.org/10.7334/psicothema2020.218).
118. Liu JJ, Bao Y, Huang X, Shi J, Lu L. Mental Health Considerations for Children Quarantined Because of COVID-19. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020;4(5):347-349. DOI: [10.1016/S2352-4642\(20\)30096-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30096-1).
119. Stephenson T, Shafran R, De Stavola B, Ladhani S. Long COVID and the mental and physical health of children and young people: national matched cohort study protocol (the CLoCK study). *BMJ Open.* 2021;11(8):e052838 DOI: [10.1136/bmjopen-2021-052838](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052838).
120. Martelletti P, Bentivegna E, Spuntarelli V, Luciani M. Long-COVID headache. *SN Compr Clin Med.* 2021;3(8):1704-1706. DOI: [10.1007/s42399-021-00964-7](https://doi.org/10.1007/s42399-021-00964-7).
121. Perestiuik V, Sverstyuk A, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk OA. Predictive Model for the Development of Long COVID in Children. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2025;22:1693. DOI: [10.3390/ijerph2211693](https://doi.org/10.3390/ijerph2211693).
122. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40:e482-e487. DOI: [10.1097/INF.0000000000003328](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003328).
123. Rao S, Lee GM, Razzaghi H, Lorman V, Mejias A, Pajor NM, et al. Clinical features and burden of Postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. *JAMA Pediatr.* 2022;176:1000-1009. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2022.2800](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.2800).
124. 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 Health.* 2021;5(10):708-718. DOI: [10.1016/S2352-4642\(21\)00198-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00198-X).
125. Molteni E, Absoud M, Duncan EL. Assessing the impact of the pandemic in children and adolescents: SARS-CoV-2 infection and beyond. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6:216-217. DOI: [10.1016/S2352-4642\(22\)00035-9](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00035-9).

126. Asadi-Pooya AA, Nemati H, Shahisavandi M, Akbari A, Emami A, Lotfi M, et al. Long COVID in children and adolescents. *World J. Pediatr.* 2021;17(5):495-499. DOI: [10.1007/s12519-021-00457-6](https://doi.org/10.1007/s12519-021-00457-6).
127. Morello R, Mariani F, Mastrantonio L, de Rose C, Zampino G, Munblit D, et al. Risk factors for post-COVID-19 condition (Long Covid) in children: a prospective cohort study. *EClinicalMedicine.* 2023;59:101961. DOI: [10.1016/j.eclinm.2023.101961](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101961).
128. Messiah SE, Xie L, Mathew MS, Shaikh S, Veeraswamy A, Rabi A, et al. Comparison of Long-term complications of COVID-19 illness among a diverse sample of children by MIS-C status. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19:13382. DOI: [10.3390/ijerph192013382](https://doi.org/10.3390/ijerph192013382).
129. Say D, Crawford N, McNab S, Wurzel D, Steer A, Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(6):e22-e23. DOI: [10.1016/S2352-4642\(21\)00124-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00124-3).
130. Puntoni M, Esposito S, Patrizi L, Palo CM, Deolmi M, Autore G, et al. Impact of age and sex interaction on post-acute sequelae of COVID-19: an Italian cohort study on adults and children. *J. Clin. Med.* 2023;12(8):2924. DOI: [10.3390/jcm12082924](https://doi.org/10.3390/jcm12082924).
131. Ayouni I, Maatoug J, Dhoubi W, Zammit N, Fredj SB, Ghammam R, et al. Effective public health measures to mitigate the spread of COVID-19: a systematic review. *BMC Public Health.* 2021;21(1):1015. DOI: [10.1186/s12889-021-11111-1](https://doi.org/10.1186/s12889-021-11111-1).
132. Agorastos A, Chrousos GP. The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. *Mol. Psychiatry.* 2022;27(1):502-513. DOI: [10.1038/s41380-021-01224-9](https://doi.org/10.1038/s41380-021-01224-9).
133. Dhawan M, Sharma A, Priyanka, Thakur N, Rajkhowa TK, Choudhary OP. Delta variant (B.1.617.2) of SARS-CoV-2: mutations, impact, challenges and possible solutions. *Hum. Vaccin.* 2022;18(5):2068883. DOI: [10.1080/21645515.2022.2068883](https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2068883).
134. Dhawan M, Saied AA, Mitra S, Alhumaydhi FA, Emran TB, Wilairatana P. Omicron variant (B.1.1.529) and its sublineages: What do we know so far amid the emergence of recombinant variants of SARS-CoV-2? *Biomed. Pharm.* 2022;154:113522. DOI: [10.1016/j.biopha.2022.113522](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113522).
135. Twhig KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathamby MA, Aliabadi S, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2022;22(1):35-42. DOI: [10.1016/S1473-3099\(21\)00475-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00475-8).
136. Wongwathanavikrom NB, Tovichien P, Udomittipong K, Palamit A, Tiamduangtawan P, Mahoran K, et al. Incidence and risk factors for long COVID in children with COVID-19 pneumonia. *Pediatr. Pulmonol.* 2024;59(5):1330-1338. DOI: [10.1002/ppul.26910](https://doi.org/10.1002/ppul.26910).
137. Tang C, Wang S, Fan J. A follow-up study of post-COVID-19 syndrome in hospitalized children with Omicron variant infection in Wuhan. *Front. Pediatr.* 2024;12:1359057. DOI: [10.3389/fped.2024.1359057](https://doi.org/10.3389/fped.2024.1359057).
138. Khandia R, Singhal S, Alqahtani T, Kamal MA, El-Shall NA, Nainu F, et al. Emergence of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant, salient features, high global health concerns and strategies to counter it amid ongoing COVID-19 pandemic. *Environ Res.* 2022;209:112816. DOI: [10.1016/j.envres.2022.112816](https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.112816).
139. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID study. *Lancet.* 2022;399(10335):1618-1624. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)00327-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00327-0).
140. Whitaker M, Elliott J, Bodinier B, Barclay W, Ward H, Cooke G, et al. Variant-specific symptoms of COVID-19 in a study of 1,542,510 adults in England. *Nat. Commun.* 2022;13(1):6856. DOI: [10.1038/s41467-022-34244-2](https://doi.org/10.1038/s41467-022-34244-2).
141. Wrenn JO, Pakala SB, Vestal G, Shilts MH, Brown HM, Bowen SM, et al. COVID-19 severity from omicron and Delta SARS-CoV-2 variants. *Influenza Other Respir. Viruses.* 2022;16(5):832-836. DOI: [10.1111/irv.12982](https://doi.org/10.1111/irv.12982).
142. Fernández-de-las-Peñas C, Notarte KI, Peligro PJ, Velasco JV, Ocampo MJ, Henry BM, et al. Long-COVID Symptoms in Individuals Infected with Different SARS-CoV-2 Variants of Concern: A Systematic Review of the Literature. *Viruses.* 2022;14(12):2629. DOI: [10.3390/v14122629](https://doi.org/10.3390/v14122629).
143. Sumner MW, Xie J, Zemek R, Winston K, Freire G, Burstein B, et al. Comparison of symptoms associated with SARS-CoV-2 variants among children in Canada. *JAMA Netw. Open.* 2023;6:e232328. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2023.2328](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.2328).
144. Butt AA, Dargham SR, Loka S, Shaik RM, Chemaitelly H, Tang P, et al. Coronavirus disease 2019 disease severity in children infected with the omicron variant. *Clin. Infect. Dis.* 2022;75(1):e361-e367. DOI: [10.1093/cid/ciac275](https://doi.org/10.1093/cid/ciac275).
145. Jank M, Oechsle AL, Armann J, Behrends U, Berner R, Chao CM. Comparing SARS-CoV-2 variants among children and adolescents in Germany: relative risk of COVID-19-related hospitalization, ICU admission and mortality. *Infection.* 2023;51(5):1357-1367. DOI: [10.1007/s15010-023-01996-y](https://doi.org/10.1007/s15010-023-01996-y).
146. Bahl A, Mielke N, Johnson S, Desai A, Qu L. Severe COVID-19 outcomes in pediatrics: an observational cohort analysis comparing alpha, Delta, and omicron variants. *Lancet Reg Health Am.* 2023;18:100405. DOI: [10.1016/j.lana.2022.100405](https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100405).
147. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect. Dis.* 2022;22(9):1293-1302. DOI: [10.1016/S1473-3099\(22\)00320-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6).
148. Chen J, Wang R, Gilby NB, Wei G-W. Omicron Variant (B.1.1.529): Infectivity, Vaccine Breakthrough, and Antibody Resistance. *J Chem Inf Model.* 2022;62(2):412-422. DOI: [10.1021/acs.jcim.1c01451](https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c01451).
149. Keyel AC, Russell A, Plitnick J, Rowlands JV, Lamson DM, Rosenberg E, et al. SARS-CoV-2 Vaccine Breakthrough by Omicron and Delta Variants, New York, USA. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(10):1990-1998. DOI: [10.3201/eid2810.221058](https://doi.org/10.3201/eid2810.221058).
150. Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P. Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. *BMJ Med.* 2023;2(1):e000385. DOI: [10.1136/bmjmed-2022-000385](https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000385).
151. Tran VT, Perrodeau E, Saldanha J, Pane I, Ravaud P. Efficacy of first dose of covid-19 vaccine versus no vaccination on symptoms of patients with long covid: target trial emulation based on ComPaRe e-cohort. *BMJ Med.* 2023;2:e000229. DOI: [10.1136/bmjmed-2022-000229](https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000229).
152. Edwards F, Hamilton FW. Impact of COVID-19 vaccination on Long COVID. *BMJ Med.* 2023;2:e000470. DOI: [10.1136/bmjmed-2022-000470](https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000470).
153. Tsilingiris D, Vallianou NG, Karampela I, Christodoulatos GS, Papavasileiou G, Petropoulou D, et al. Laboratory Findings and Biomarkers in Long COVID: What Do We Know So Far? Insights into Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Perspectives and Challenges. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(13):10458. DOI: [10.3390/ijms241310458](https://doi.org/10.3390/ijms241310458).
154. Morello R, Martino L, Buonsenso D. Diagnosis and Management of Post-COVID (Long COVID) in Children: A Moving Target. *Curr. Opin. Pediatr.* 2023;35(2):184-192. DOI: [10.1097/MOP.0000000000001221](https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001221).
155. Seylanova N, Chernyavskaya A, Degtyareva N, Mursalova A, Ajam A, Xiao L, et al. Core outcome measurement set for research and clinical practice in post-COVID-19 condition (long COVID) in children and young people: an international Delphi consensus study "PC-COS Children". *Eur Respir J.* 2024;63:2301761. DOI: [10.1183/13993003.01761-2023](https://doi.org/10.1183/13993003.01761-2023).

ПЕДІАТРИЧНИЙ LONG COVID: СУЧАСНІ АСПЕКТИ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Конюшевська А. А., Герасименко В. В., Кузеванова М. В., Сторожчук Ю. О.

Резюме. Пандемія COVID-19, спричинена вірусом SARS-CoV-2, стала серйозним викликом для сучасної медицини. За час пандемії кількість померлих від нової коронавірусної інфекції сягнула майже 7 млн осіб. Окрім високої смертності, характерною особливістю COVID-19 є тривале збереження симптомів після гострого періоду хвороби.

Термін «Long COVID» застосовують для опису ознак і симптомів, що зберігаються або виникають після гострої інфекції: охоплюється як тривалий симптоматичний COVID-19 (4-12 тижнів), так і постковідний синдром (понад 12 тижнів). Наслідки перенесеної інфекції SARS-CoV-2 виникають у осіб із підтвердженою або ймо-

вірною інфекцією в анамнезі, тривають щонайменше 2 місяці й не пояснюються альтернативним діагнозом. Найпоширеніші прояви включають тривалу протягом тижнів і місяців втомлюваність, задишку, різноманітні болі, кашель та інші респіраторні й позалегеневі симптоми, що суттєво впливають на якість життя. Симптоми можуть вперше з'являтися після одужання або ж зберігатися з моменту гострого захворювання, змінюватися чи рецидивувати з часом.

Ми провели аналіз сучасної медичної літератури, присвяченої COVID-19 у дітей та його довготривалим наслідкам. У статті розглядаються питання термінології, епідеміології, патогенезу, клінічних проявів та підходів до діагностики Long COVID у педіатричній популяції.

Попри завершення пандемії, залишається багато невирішених питань. Необхідно з'ясувати, чи існують предиктори тривалого перебігу Long COVID, визначувані вже в гостру фазу. Відкрите питання – чи є механізми довгострокових наслідків переважно імунологічними? Чи пов'язані персистуючі симптоми з реінфекцією, чи з реактивацією латентного вірусу? Чи свідчить повторний позитивний тест після негативного про нове зараження? Яка тривалість постковідних наслідків? Чи потребують вони активного лікування, чи достатні лише спостереження та час?

Отже, на сьогодні проблема Long COVID у дітей залишається надзвичайно актуальною.

Ключові слова: тривалий COVID-19, діти, клініка, групи ризику, діагностика.

PEDIATRIC LONG COVID: CURRENT ASPECTS, PATHOGENESIS, CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSIS, TREATMENT (LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATIONS)

Koniushenska A. A., Gerasymenko V. V., Kuzevanova M. V., Storozhchuk Y. O.

Abstract. The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, has become a real challenge for modern medicine. The number of deaths from the new coronavirus infection during the pandemic reached almost 7 million people. In addition to high mortality, a distinctive feature of the new coronavirus infection is the prolonged persistence of disease symptoms after the acute period of illness.

The term "Long COVID" is typically used to describe signs and symptoms that continue or develop after acute COVID-19 and includes both ongoing symptomatic COVID-19 (4-12 weeks) and post-COVID syndrome (more than 12 weeks). Consequences after having had COVID-19 occur in individuals with probable or confirmed SARS-CoV-2 infection history, last at least 2 months, and cannot be explained by an alternative diagnosis. The most common symptoms include fatigue, shortness of breath, various pains, cough, and other respiratory and extrapulmonary symptoms persisting for weeks and months, affecting quality of life. Symptoms may appear for the first time after recovery from an acute episode of COVID-19 or persist after the initial illness. Symptoms may change or recur over time.

We conducted an analysis of medical literature dedicated to the problem of COVID-19 in children and its consequences. The article discusses issues of terminology, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and approaches to diagnosing Long COVID in children.

Even now, after the pandemic has been experienced, many unresolved questions remain. It is necessary to determine whether there are predictors of prolonged course that can be identified in the acute phase. The question of whether the mechanisms underlying long-term consequences are immunological remains to be answered. Are the long-persisting or persistent symptoms of COVID-19 a reinfection or reactivation of latent virus? Does detection of a positive test after a negative one indicate reinfection? How long do the consequences last? Are intensive measures needed or is only observation and time required?

Therefore, this problem remains relevant today.

Key words: Long COVID-19, children, clinical presentation, risk groups, diagnosis.

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

Koniushenska A. A.: <https://orcid.org/0000-0002-1056-7137>^{ABDEF}

Kuzevanova M. V.: <https://orcid.org/0000-0002-1383-5555>^{ABEF}

Gerasymenko V. V.: <https://orcid.org/0000-0001-8196-9486>^{ABEF}

Storozhchuk Y. O.: <https://orcid.org/0000-0002-3186-6654>^{ABEF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

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

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Koniushenska Alla Anatoliyivna / Конюшевська Алла Анатоліївна

Donetsk National Medical University / Донецький національний медичний університет

Ukraine, 25000, Kropyvnytskyi, 4A Yuria Kovalenko str. / Адреса: Україна, 25000, м. Кропивницький, вул. Юрія Коваленка 4А

Tel.: +380965664385 / Тел.: +380965664385

E-mail: konyshenskaya63@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 17.07.2025 / Стаття надійшла 17.07.2025 року

Accepted 10.11.2025 / Стаття прийнята до друку 10.11.2025 року