

УДК 611-018.74+616.1-053.2:616.98"2019"

**О.М. Муквіч, Л.І. Омельченко, І.М. Матвієнко,  
Т.Б. Ігнатова, Н.М. Вдовіна**

## **Розлади ендотеліальної функції в дітей, які перехворіли на інфекцію COVID-19**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 2(94): 106-112; doi 10.15574/PP.2023.94.106

**For citation:** Mukvich OM, Omelchynko LI, Matviyenko IN, Ignatova TB, Vdovina NM. (2023). Endothelial function disorders in children with COVID-19 infection: results of own study. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(94): 106-112. doi: 10.15574/PP.2023.94.106.

**Мета** — вивчити особливості клінічного стану та стану ендотеліальної функції як одного з маркерів розвитку серцево-судинних захворювань у дітей після перенесеної інфекції, викликаной SARS-CoV-2.

**Матеріали та методи.** Групу дослідження становили 70 дітей віком 7–14 років без хронічної патології, які перехворіли на COVID-19 та мали лабораторне підтвердження перенесеного захворювання. Оцінку функціонального стану ендотелію судин середнього калібру проведено за допомогою дослідження динаміки кровотоку в плечовій артерії та зміни її діаметра в стані спокою і під час реактивної гіперемії після оклюзійної проби. Статистичну обробку одержаних даних виконано за допомогою прикладного пакету програм «Statistica 10.0 for Windows» методом варіаційної статистики. Для оцінки достовірності різниць середніх величин розраховано t-критерій Стюдента.

**Результати.** Вивчення стану ендотеліальної функції у власному дослідженні показало, що 85,4% дітей, які перехворіли на інфекцію COVID-19, мали ознаки ендотеліальної дисфункції, переважно у вигляді гіпоергічної (32,9%) та парадоксальної (30%) форм, тоді як нормоергічна функція ендотелію виявлялася тільки в 14,6% дітей. У групі дітей, які не хворіли на COVID-19, за результатами оцінки функції ендотелію переважала нормоергічна форма (80,0% дітей), гіперергічна ендотеліальна дисфункція відмічалася у 13,3% дітей, гіпоергічна — у 6,7% дітей. Парадоксальна ендотеліальна дисфункція не спостерігалася в жодній дитині з цієї групи.

**Висновки.** Перенесений COVID-19 має негативні наслідки на функцію ендотелію і спричиняє розвиток ендотеліальної дисфункції незалежно від тяжкості перебігу хвороби. Отримані дані обґрунтовують необхідність подальшого дослідження з метою розроблення доступного та малозатратного алгоритму рутинного виявлення когорти дітей з маркерами ураження серцево-судинної системи для запобігання розвитку хронічної патології.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, ендотеліальна дисфункція, постковідний синдром

### **Endothelial function disorders in children with COVID-19 infection: results of own study**

**O.M. Mukvich, L.I. Omelchynko, I.N. Matviyenko, T.B. Ignatova, N.M. Vdovina**

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

**Purpose** — to learn the features of clinical condition and state of endothelial function as the marker of the development of cardiovascular pathology in children who suffered from COVID-19.

**Materials and methods.** The research group consisted of 70 children aged 7–14 without chronic pathology who suffered from COVID-19 and had laboratory confirmation of the disease. Assessment of the functioning of the vessels' endothelium was done by studying the dynamics of blood flow in the brachial artery and changes of it diameter at rest and during reactive hyperemia after an occlusion test. Statistical assessment of the obtained data was carried out by the application package «Statistica 10.0 for Windows» using the method of variational statistics. Student's t-test was calculated to assess the reliability of mean values differences.

**Results.** The state of endothelial function show that 85.4% of children after COVID-19 infection had signs of endothelial dysfunction, mainly hypoergic (32.9%) and paradoxical (30%) forms, while normoergic function of the endothelium was found only in 14.6% of children. In the same time in the group of children who did not suffer from COVID-19, was found that the normoergic form registered in 80.0%, hyperergic endothelial dysfunction was found in 13.3% of children, and hypoergic — in 6.7% of children. Paradoxical endothelial dysfunction was not found in any child from this group.

**Conclusions.** COVID-19 infection has negative consequences on the endothelium function and contributes to the development of endothelial dysfunction regardless of the severity of the disease course. Our results obtained the need of future study to develop an affordable and low-cost algorithm for routine use and identification of children with markers of lesion of cardiovascular system.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** endothelial dysfunction, endothelial cell, post-acute coronavirus (COVID-19) syndrome.

## Вступ

Існуючі на сьогодні переконливі літературні дані свідчать, що COVID-19 призводить до коротко- і довгострокових наслідків для здоров'я не тільки серед дорослого населення, але й серед дітей. Сучасні дослідження в когорті госпіталізованих дітей показують, що тривалі симптоми, а також емоційні та поведінкові порушення тривають протягом кількох місяців після виписки майже у чверті обстежених дітей, при цьому кожна десята дитина має мульти-системне ураження [19]. Майже 10–15% дітей незалежно від початкової тяжкості перебігу захворювання на COVID-19 мають тривалі клінічні симптоми [19]. І це саме та проблема, яка потребує подальших досліджень. На сьогодні світова медична спільнота вже дійшла узгодженої думки про формування в перехворілих на COVID-19 дітей постінфекційного запального синдрому, патологічні та віддалені наслідки якого широко не вивчені.

Пошкодження ендотелію є одним із ключових ланок патогенезу при COVID-19, а надалі й пусковим механізмом постковідного синдрому. Дослідження *in vitro* довели, що SARS-CoV-2 може безпосередньо інфікувати епітеліоцити кровоносних судин людини [18], а пряме ураження ендотеліоцитів вірусом або опосередковане їх пошкодження імунними клітинами, цитокінами та вільними радикалами призводить до ендотеліальної дисфункції (ЕД), що підвищує ризик більш раннього розвитку віддалених серцево-судинних порушень у реконвалесцентів [6]. Результати аналізу чисельних описів аутопсій та біопсій показали, що ендотелій у хворих на COVID-19 унаслідок інвазії віріонів втрачає шар глікокаліксу, що поряд з активацією ангіотензинових рецепторів пригнічує тканинну активацію плазміногену, приводить до агрегації тромбоцитів та масивного вивільнення фактора Віллебранда й ініціації коагуляційного каскаду [22,26,28], а це спричиняє не тільки нову хвилю тромбоутворення [16], але й вторинне ушкодження ендотелію [17]. Активовані прозапальними цитокінами та хемокінами нейтрофіли і моноцити, прилипаючи до ендотеліальних клітин, вивільняють вільні радикали, які ще більше ушкоджують ендотелій, а подальша адгезія лейкоцитів і тромбоцитів до ушкодженого ендотелію судин викликає мікротромбоз судин, закупорку капілярів і подальше порушення кровотоку [21].

Низка патологічних процесів, зокрема, порушення мікроциркуляції і вазоконстрикції з

подальшим розвитком ішемії органів, запалення та набряк тканин, порушення коагуляції [3], а також ураження ендотелію судин спричиняють розвиток системного фонового «тліючого» запалення в постковідний період, формуючи розвиток не тільки серцево-судинних захворювань, але й таких проблем, як цукровий діабет та ураження нирок [1,7,25,27].

Ураження коронавірусом у період гострої фази захворювання багатьох типів клітин організму людини також надалі визначає вид і тяжкість постковідних ускладнень [9,11,13]. На сьогодні вже доведено, що в дорослих пацієнтів унаслідок ураження ендотелію після перенесеної COVID-19 зростає ризик тромбоемболії на 25%; унаслідок ураження міокарда реєструються вазоконстрикції, аритмії та порушення перфузії та ішемічні зміни в міокарді, і на 22% зростає ризик розвитку інфаркту міокарда [12,27].

На сьогодні вже визначені чисельні предиктори розвитку серцево-судинних захворювань [4,24], серед яких є як лабораторні, так і інструментальні маркери. До біохімічних маркерів крові, що можуть визначити функцію ендотелію прямо або опосередковано, відносять показники окислених ліпопротеїдів низької щільності, кріоглобулінів, антифосфоліпідних антитіл, оксиду азоту (NO) тощо. До інструментальних маркерів можна віднести методи оцінки функціонального стану крупних і дрібних судин.

Для інструментальної оцінки ЕД використовується оклюзійна проба, основне призначення якої полягає в провокації пост-оклюзійної гіперемії та пов'язаних із нею реакцій судин. Уперше реактивна гіперемія описана в літературі німецьким патологом Юлієм Конгеймом у 1872 р. як почервоніння шкіри після зняття артеріальної оклюзії, а в 1992 р. групою Давида Целермаєра проведена кількісна оцінка реактивної гіперемії за допомогою ультразвукового вимірювання постоклюзійного приросту діаметра плечової або стегнової артерії [23]. Основний параметр оклюзійної проби — це оцінка за допомогою відсоткового збільшення діаметра артерії, опосередкованого потоком — так звана *flow mediated vasodilatation* (або потіко-опосередкована дилатація) (FMD). Принцип методики полягає в тому, що після припинення кровопостачання в тканинах накопичуються метаболіти, які призводять до компенсаторного розширення судин після відновлення кровообігу. У цей час механічна деформація шару

ендотеліоцитів активує калієві та хлоридні канали та G-білки, що призводить до зростання вмісту внутрішньоклітинного кальцію та секреції вазодилаторів (переважно NO, ендотеліального гіперполяризаційного фактора та простагліну). І навпаки, зменшення напружності стимулює продукцію вазоконстриктора ендотеліну-1. Величина вазодилаторної відповіді пропорційна кількості вазодилаторів та їхньому співвідношенню з кількістю вазоконстрикторів. Додатково на рівень постоклюзійної дилатації впливає водночас ступінь тиску крові, біодоступність ендотелію для вазоактивних речовин, концентрація кальцію та кінцева зміна діаметра судини. Слід зазначити, що постоклюзійні реакції макросудин, на відміну від мікроциркуляторних порушень, обумовлені іншими механізмами регуляції, зокрема, вимірювання FMD більшою мірою відображає продукцію NO. В умовах порушень функції ендотелію рівень останнього знижується, що і призводить до недостатнього розширення судин у процесі проведення оклюзійної проби. Тому FMD плечової артерії протягом реактивної гіперемії є актуальним маркером функції ендотелію та спроможний відображати функціональні здатності крупних судин.

За даними літератури, ЕД у дорослих, які перенесли COVID-19, зі зменшенням опосередкованого кровотоку плечової артерії у відповідь на гіперемію зберігається протягом тривалого часу. Навіть майже через рік (середній термін проведення дослідження — 327 діб після встановлення діагнозу) FMD була значно нижчою, хоча і не залежала від ступеня тяжкості перенесеного захворювання. Зазначений показник зворотно корелював із сироватковими рівнями прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-2, фактора некрозу пухлин  $\alpha$ ), що вказувало на те, що хронічне запалення ендотелію низького ступеня може зберігатися протягом тривалого періоду після одужання від COVID-19, а ЕД може зберігатися ще довше [8].

Додатково в дорослих пацієнтів, які нещодавно переохворіли на COVID-19, за даними оклюзійної проби виявлено зростання ригідності крупних судин, а також відмічено ще й збільшення ригідності артеріальної стінки за методом аппланатичної тонометрії та об'ємної сфінгографії, а також локальної жорсткості сонних артерій і порушення вуглеводного та ліпідного обміну [2].

Під дією різних ушкоджувальних факторів здатність ендотеліальних клітин продукува-

ти вазодилатори, зокрема NO, зменшується, а утворення вазоконстрикторів зберігається або, навпаки, зростає; активується система цитокінів, порушуються антитромбогенні властивості стінки судини. ЕД, яка виникає внаслідок прямої вірусної інвазії, лежить в основі мікросудинного ураження та мікроциркуляторного тромбозу, що призводить до розвитку системних проявів інфекції та віддалених наслідків у пацієнтів із COVID-19 незалежно від віку [5,19].

Зазначені судинні та коагуляційні порушення, що спостерігаються в дорослих пацієнтів із COVID-19, викликають занепокоєння у зв'язку з підвищеним ризиком більш раннього розвитку віддалених серцево-судинних порушень. Саме це обґрунтовує доцільність проведення аналогічних досліджень у дітей, а вивчення стану ендотеліальної функції обґрунтовує пошук малозатратних і високочутливих методів обстеження, що може допомогти забезпечити своєчасну діагностику та лікування цієї патології і знизити частоту серцево-судинної патології внаслідок перенесеної COVID-19.

**Мета** дослідження — вивчити особливості клінічного стану та стану ендотеліальної функції як одного з маркерів розвитку серцево-судинних захворювань у дітей після перенесеної інфекції, викликаной SARS-CoV-2.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено під час амбулаторного спостереження 70 дітей віком 7–14 років.

*Тип дослідження:* обсерваційне ретроспективне дослідження.

*Критерії залучення:* до дослідження залучено дві групи дітей:

– групу порівняння становили 15 здорових дітей без хронічної патології, які не хворіли на COVID-19.

– групу дослідження — 70 дітей віком 7–14 років без хронічної патології, які мали безсимптомний, легкий або помірний перебіг інфекції COVID-19 та лабораторне підтвердження перенесеного захворювання, зокрема, позитивний ПЛР-тест або позитивні IgG/IgM (через 3–6 місяців після перенесеної інфекції, викликаной вірусом SARS-CoV-2).

Критеріями діагностики легкого перебігу інфекції визначено такі симптоми: субфебрильна температура на початку захворювання, тривалістю 1–3 доби; нежить; першіння та біль у горлі; аносмія.

Таблиця 1

## Клінічні симптоми в постковідному періоді в обстежених дітей

Клінічний симптом	Значення показника	
	абс.	%
Швидка втомлюваність	9	17
Відчуття серцебиття	8	15,1
Кардіалгія	7	13,2
Залишковий сухий кашель	12	22,8
Головний біль	9	17
Загальна слабкість	6	11,4
Дизсомнія	4	7,5
Періодичний біль у животі	5	9,4

Критеріями діагностики помірного перебігу інфекції визначено такі симптоми: фебрильна температура протягом 3–5 діб на початку захворювання; головний біль; міалгії; загальна слабкість; сухий кашель; біль у животі; діарея.

Усі діти, що були під спостереженням, на момент обстеження не мали вроджених, гострих і хронічних захворювань. За віком переважала кількість дітей шкільного віку (80,0%,  $n=56$ ), когорта дітей пізнього дошкільного віку становила 20,0% ( $n=14$ ). Більшість (58,7%,  $n=41$ ) обстежених дітей мали легкий перебіг, а помірний перебіг – 25,6% ( $n=18$ ) дітей, безсимптомний – 15,7% ( $n=11$ ) дітей.

Оцінку функціонального стану ендотелію судин середнього калібру проведено за допомогою дослідження динаміки кровотоку в плечовій артерії та зміни її діаметра в стані спокою і під час реактивної гіперемії. Дослідження виконано на ультразвуковому апараті «Siemens Acuson X300» з вимірюванням внутрішньопросвітнього діаметра плечової артерії до та після навантаженої (оклюзивної) проби, після чого оцінено приріст діаметра плечової артерії під час реактивної гіперемії. Відповідно до загальноприйнятих стандартів, нормальна реакція артерії має відповідати збільшенню діаметра від 10,00% до 20,00% [23].

Статистичну обробку одержаних даних проведено за допомогою прикладного пакету програм «Statistica 10.0 for Windows» методом варіаційної статистики. Для оцінки достовірності різниць середніх величин розраховано  $t$ -критерій Стюдента. Різниця між порівнювальними величинами вважалася достовірною при  $p < 0,05$ .

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». Протокол дослідження ухвалено Ло-

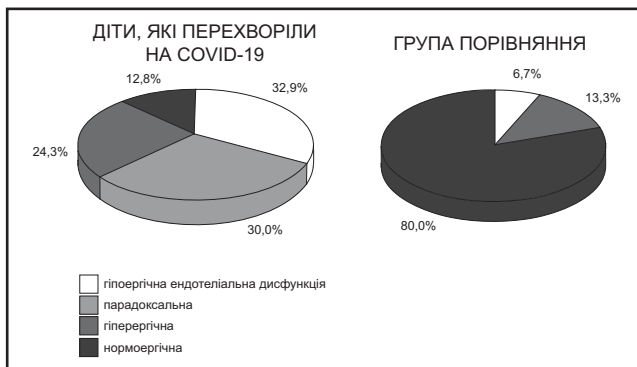
кальним етичним комітетом інституту. Усі дослідження у хворих проведено за згодою хворих дітей і/або їхніх батьків.

## Результати дослідження та їх обговорення

Результати клінічного обстеження показали, що після перенесеної хвороби 75,7% ( $n=53$ ) мали такі симптоми (табл. 1): швидка втомлюваність – 17% ( $n=9$ ); відчуття серцебиття в стані спокою – 15,1% ( $n=8$ ); кардіалгії – 13,2% ( $n=7$ ); залишковий сухий кашель протягом 8 тижнів – 22,8% ( $n=12$ ); головний біль – 17% ( $n=9$ ), слабкість – 11,4% ( $n=6$ ); дизсомнія – 7,5% ( $n=4$ ). У деяких дітей спостерігалася комбінація декількох симптомів одночасно. Ці симптоми з'явилися у проміжку від 4 тижнів до 12 тижнів після одужання і тривали протягом 1–3 місяців. Лише 24,3% ( $n=17$ ) дітей на момент обстеження після перенесеної інфекції COVID-19 скарг не мали.

Отримані у власному дослідженні дані повністю збігаються з результатами дослідження CLoCk (2021), який показав високий рівень поширеності тривалих симптомів COVID-19 [24]: серед інфікованих SARS-CoV-2 через 4 тижні після захворювання 52,2% дітей повідомляли про один або кілька симптомів, а у 37,7% спостерігали щонайменше один симптом протягом 12 тижнів або довше. При цьому найчастіше через 3 місяці після COVID-19 серед дітей з інфекцією SARS-CoV-2, підтвердженою методом полімеразної ланцюгової реакції, порівняно з випадками негативного контролю зустрічалася втомленість та головний біль. У дітей старшого віку (12–17 років) виявлялися такі симптоми, як «туманність» мозку (когнітивна дисфункція, проблеми з пам'яттю та концентрацією уваги – 11,3%), поганий настрій (15,6%) [4].

Отже, отримані дані обґрунтовують необхідність подальшого дослідження для розроблення доступного та малозатратного алгоритму ру-



**Рис.** Типи ендотеліальної функції в дітей у постковідному періоді та здорових дітей

тинного обстеження дітей, що перехворіли на COVID 19, метою якого є виявлення когорти дітей з маркерами ураження та організації втручання для запобігання розвитку хронічної патології.

Відповідно до мети дослідження, в усіх дітей проведено оцінку стану функції ендотелію шляхом триплексного ультразвукового дослідження (проба з «реактивною гіперемією»). У результаті в когорті дітей, які перехворіли на COVID-19, виявлено такі типи ендотеліальної функції (рис.): переважала кількість дітей з гіпоергічною ЕД — 32,9% (n=23); парадоксальна ЕД відмічалася у 30% (n=21); гіперергічна — у 24,3% (n=17); нормоергічна — у 12,8% (n=9).

У групі порівняння за результатами оцінювання функцію ендотелію в дітей переважала нормоергічна форма (80,0%, n=12), гіперергічна ЕД відмічалася у 13,3% (n=2), а гіпоергічна — у 6,7% (n=1). Парадоксальна ЕД у здорових дітей не діагностувалася.

Отже, 87,1% (n=61) дітей, які перехворіли на інфекцію COVID-19, мали ознаки ЕД з переважанням гіпоергічної та парадоксальної форм.

З огляду на результати попередніх досліджень [10,14,15] можна зробити висновок, що COVID-19 має негативні наслідки на функцію ендотелію і спричиняє розвиток ЕД незалежно

від тяжкості перебігу хвороби, що частіше обумовлено зниженням концентрації ендотеліну-1 (вазоконстриктора) при нормальній концентрації NO (вазодилататора).

За даними попередніх досліджень [10,14,15,20], при гіперергічній формі ЕД спостерігаються високі показники вазодилатуючих факторів, зокрема NO, а це саме і призводить до того, що тонус судин знаходиться в напрузі. При гіпоергічній реакції на подразник відмічається достовірне зниження ендотеліну при нормальній концентрації NO, що характерно для вазоконстрикції. При найбільш несприятливому типі ЕД (парадоксальний тип) у відповідь на оклюзію відбувається не розширення, а звуження судин: саме за такої реакції в крові реєструється значне підвищення ендотеліну-1 (найпотужніший вазоконстрикторний фактор) та значне зниження NO (вазодилатуючий фактор). Пряма достовірна кореляція біохімічних показників (ендотелін-1 та NO) і типу ендотеліальної функції на підставі результатів попереднього дослідження [14,20] дає змогу екстраполювати ці результати на дані сучасного дослідження в когорті дітей, які перехворіли на COVID-19, із чітким розумінням біохімічних процесів залежно від типу ЕД. Такий підхід можна використати для клінічної характеристики та оцінки ступеня тяжкості наслідків перенесеного COVID-19.

У дослідженні проведено порівняльний аналіз висхідного діаметра плечової артерії між групами здорових і перехворілих на COVID-19 дітей (табл. 2) з аналізом швидкісних показників проби з реактивною гіперемією (як маркера ЕД).

За результатами дослідження в дітей з гіперергічним типом виявлено достовірне збільшення діаметра плечової артерії, при чому цей показник був вищим у когорті дітей, що перехворіли на COVID-19. Збільшення діаметра

Таблиця 2

**Показники кровотоку плечової артерії під час проби з «реактивною гіперемією» в дітей, які перенесли інфекцію COVID-19, та здорових дітей**

Показник	Значення показника кровотоку в плечовій артерії у дітей залежно від типу та групи							
	нормоергічний		гіперергічний		гіпоергічний		парадоксальний	
	діти, які хворіли на COVID-19 (n=9)	здорові діти (n=12)	діти, які хворіли на COVID-19 (n=17)	здорові діти (n=2)	діти, які хворіли на COVID-19 (n=23)	здорові діти (n=3)	діти, які хворіли на COVID-19 (n=21)	здорові діти (n=0)
Вихідний діаметр, мм	2,40±0,63	2,72±0,30	2,22±0,28	2,90±0,13	2,85±0,68	3,24±0,29	2,54±0,38	—
Приріст діаметра, %	(12,00±0,02)*	11,75±0,02	(35,42±8,58)*	27,4±3,72	(3,88±0,02)*	1,00±0,63	(2,04±0,25)*	—
Vps вихідний, см/с	(74,96±29,71)*	86,70±4,88	90,41±8,52	87,32±4,76	(76,27±16,76)*	90,06±7,84	(64,78±16,19)*	—
Приріст Vps, см/с	(14,89±2,4)*	22,37±6,58	24,01±6,00	29,59±7,42	16,66±7,16	16,66±7,16	(21,82±0,26)*	—

Примітки: \* — різниця достовірна порівняно зі здоровими дітьми, p<0,05; Vps — максимальна швидкість кровотоку.

плечової артерії спостерігалось також і в когорті перехворілих із гіпоергічним типом, тоді як у здорових дітей із гіпоергічним типом відмічалось стійке зниження діаметра плечової артерії, а у дітей з парадоксальним типом — зменшення діаметра плечової артерії у відповідь на подразник.

За результатами оцінювання швидкісних показників (пікова систолічна швидкість кровотоку) виявлено достовірну різницю між групою здорових дітей і перехворілих на COVID-19 саме з гіпоергічною реакцією на подразник. Важливим є приріст Vps (максимальна швидкість кровотоку): у групах перехворілих на COVID-19 з нормоергічною та гіперергічною реакцією він є достовірно нижчим порівняно з когортою здорових дітей із такою самою реакцією на подразник.

## Висновки

Встановлено, що після перенесеної інфекції COVID-19 більшість (61,4%) обстежених дітей мали певні клінічні симптоми. Симптоми з'явилися у проміжку від 4 тижнів до 12 тижнів після одужання, а тривалість постковідного синдрому становила 1–3 місяці і проявлялася частіше в дітей з помірним перебігом. Найчастішими про-

явами синдрому були швидка втомлюваність (17%), серцебиття (15,1%), кардіалгія (13,2%), головний біль (17%), залишковий сухий кашель (22,8%) і загальна слабкість (11,4%).

За результатами вивчення стану ендотеліальної функції виявлено, що 87,2% дітей, які перехворіли на інфекцію COVID-19, мали ознаки ЕД з переважанням гіпоергічної форми, водночас нормоергічна функція ендотелію відмічалась тільки у 12,8% дітей. У групі порівняння за даними оцінювання функції ендотелію в дітей переважала нормоергічна форма (80,0% дітей), гіперергічна ЕД спостерігалась у 13,3% дітей, гіпоергічна — у 6,7% дітей. Парадоксальна ЕД не виявлялася в жодній дитині, тоді як у групі дослідження частота парадоксальної реакції становила 30%.

Отримані дані обґрунтовують необхідність подальшого дослідження для розроблення доступного та малозатратного алгоритму рутинного обстеження дітей, що перехворіли на COVID-19, метою якого є виявлення когорти дітей з маркерами ураження та організації втручання для запобігання розвитку хронічної патології.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Anderson T, Meredith I, Yeung A, Frei B, Selwyn A, Ganz P. (1995). The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N. Engl. J. Med.* 332: 488–493.
- Avdeeva IV, Polezhaeva KN, Burko NV i dr. (2022). Vliyanie infektsii SARS-CoV-2 na strukturno-funktsionalnye svoystva arteriy. University proceedings. Volga region. Medical sciences: 2. [Авдеева ИВ, Полежаева КН, Бурко НВ и др. (2022). Влияние инфекции SARS-CoV-2 на структурно-функциональные свойства артерий. University proceedings. Volga region. Medical sciences: 2]. doi: 10.21685/2072-3032-2022-2-2.
- Bonetti P, Lerman L, Lerman A. (2003). Endothelial dysfunction — a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscl. Throm. Vas.* 23: 168–175.
- Bradley VC, Kuriwaki S, Isakov M et al. (2020). Unrepresentative big surveys significantly overestimate US vaccine uptake. *Nature*: 695–700. doi: 10.1038/s41586-021-04198-4.
- Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK et al. (2020). Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health.* 4 (9): 669–677. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7.
- Flammer A, Anderson T, Celermajer D et al. (2012). The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 126: 753–767.
- Flammer A, Sudano I, Hermann F et al. (2008). Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. *Circulation.* 117: 2262–2269.
- Gao Y-P, Zhou W, Huang P-N et al. (2022). Persistent Endothelial Dysfunction in Coronavirus Disease-2019 Survivors Late After Recovery. *Front. Med.* 9: 809033. doi: 10.3389/fmed.2022.809033.
- Gewaltig MT, Kojda G. (2002). Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovasc. Res.* 55 (2): 250–260. doi: 10.1016/S0008-6363(02)00327-9.
- Ihnatova TB. (2015). State of endothelial function within the healthy children of the younger school age according to data of triplex ultrasonic research. *Sovremennaya pediatriya.* 8 (72): 54–56. [Ігнатова ТБ. (2015). Стан ендотеліальної функції у здорових дітей молодшого шкільного віку за даними триплексного ультразвукового дослідження. Сучасна педіатрія. 8 (72): 54–56].
- Jung F, Krüger-Genge A, Franke RP et al. (2020). COVID-19 and the endothelium. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 75 (1): 7–11. doi: 10.3233/CH-209007.
- Kovalenko SV. (2020). Dosvid zastosuvannia metodiv syndromno-patohenetychnoi terapii pry pnevmonii, sprychynenii COVID-19, v umovakh pulmonologichnoho viddilennia. *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia».* 13–14: 481–482. [Коваленко СВ. (2020). Досвід застосування методів синдромно-патогенетичної терапії при пневмонії, спричиненій COVID-19, в умовах пульмонологічного відділення. Медична

- газета «Здоров'я України 21 сторіччя». 13–14: 481–482].
13. Koyama Y. (2013). Endothelin systems in the brain: Involvement in pathophysiological responses of damaged nerve tissues. *Biomolecular Concepts*. 4 (4): 335–347. doi: 10.1515/bmc-2013-0004.
  14. Kvashnina L, Ignatova T. (2016). The condition within the healthy children of younger school age of an endothelial function according to a biochemical method of research. *Perinatologiya i pediatriya*. 4 (68): 86–88. [Квашніна ЛВ, Ігнатова ТБ. (2016). Стан ендотеліальної функції у здорових дітей молодшого шкільного віку за даними біохімічного методу дослідження. *Перинатологія і педіатрія*. 4 (68): 86–88]. doi: 10.15574/PP.2016.68.86.
  15. Kvashnina LV, Ignatova TB. (2015). Sposib otsinky endotelialnoi funktsii ditei. Patent Ukrainy na korysni modeli No. 97120. [Квашніна ЛВ, Ігнатова ТБ. (2015). Спосіб оцінки ендотеліальної функції дітей. Патент України на корисні моделі № 97120].
  16. Maier CL, Truong AD, Auld SC et al. (2020). COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet*. 395 (10239): 1758–1759. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31209-5.
  17. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. (2020). The role of cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev*. 19 (6): 102537. Epub 2020 Apr 3. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537. PMID: 32251717; PMCID: PMC7195002.
  18. Monteil V, Prado P, Hagelkrüys A et al. (2020). Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 181 (4): 905–913. e7. Epub 2020 Apr 24. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004. URL: [https://www.cell.com/pbassets/products/coronavirus/CELL\\_CELL-D-20-00739.pdf](https://www.cell.com/pbassets/products/coronavirus/CELL_CELL-D-20-00739.pdf).
  19. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). (2021). Information for Pediatric Healthcare Providers. URL: <https://www.cdc.gov/mis/index.html> (last accessed 25.06.2021).
  20. NAMN Ukrainy. (2019). Zvit pro NDR Instytutu pediatrii, akusherstva i hinekolohii NAMN Ukrainy. 1: 1–57. [НАМН України. (2019). Звіт про НДР Інституту педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України. 1: 1–57].
  21. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P et al. (2020). Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *JTH*. 18 (7): 1738–1742. doi: 10.1111/jth.14850.
  22. Pober JS, Sessa WC. (2007). Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol*. 7: 803–815. doi: 10.1038/nri2171.
  23. Sagaydachniy AA. (2018, Sep). Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 17 (3): 5–22. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22.
  24. Stephenson T, Shafran R, De Stavola B et al. (2021). Long COVID and the mental and physical health of children and young people: national matched cohort study protocol (the CLoCK study). *BMJ Open*. 11 (8): e052838. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052838.
  25. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Salvetti A. (1998). Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelium-dependent vasodilatation in essential hypertensive patients. *J. Hypertens*. 16: 447–456.
  26. Urano T, Suzuki Y. (2012). Accelerated fibrinolysis and its propagation on vascular endothelial cells by secreted and retained tPA. *J Biomed Biotechnol*: 208108. doi: 10.1155/2012/20810846.
  27. Varga Z, Flammer A, Steiger P et al. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 395 (2): 1417–1418.
  28. Wright FL, Vogler TO, Moore EE et al. (2020). Fibrinolysis shutdown correlates to thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *J Am Coll Surg*. 231 (2): 193–203.e1. Epub 2020 May 15. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007.

## Відомості про авторів:

**Муквіч Олена Миколаївна** — д.мед.н., проф., зав. відділення ревматичних хвороб, преморбідних та коморбідних станів у дітей ДУ «ІПАГ імені акад.

О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-6405-4997>.

**Омельченко Людмила Іванівна** — д.мед.н., проф., гол.н.с. відділення ревматичних хвороб, преморбідних та коморбідних станів у дітей ДУ «ІПАГ імені акад.

О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-2989-9278>.

**Матвієнко Ірина Миколаївна** — к.мед.н., ст.н.с. відділення ревматичних хвороб, преморбідних та коморбідних станів у дітей ДУ «ІПАГ імені акад.

О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-0031-9957>.

**Ігнатова Тетяна Борисівна** — к.мед.н., ст.н.с. відділення ревматичних хвороб, преморбідних та коморбідних станів у дітей ДУ «ІПАГ імені акад.

О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-1052-0275>.

**Вдовіна Ніна Михайлівна** — лікар-ординатор ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

<https://orcid.org/0000-0003-3949-8857>.

Стаття надійшла до редакції 05.03.2023 р.; прийнята до друку 30.05.2023 р.