

УДК 616.98:575.834-053.2

Л.А. Волянська, Е.І. Бурбела, В.О. Перестюк,
Т.М. Косовська, О.Р. Боярчук

Тривалий COVID у дітей: частота та виклики діагностики

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 101-106; doi 10.15574/PP.2023.95.101

For citation: Volianska LA, Burbela EI, Kosovska TM, Perestiuk VO, Boyarchuk OR. (2023). Long COVID in children: frequency and diagnostic challenges. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 101-106. doi: 10.15574/PP.2023.95.101.

Мета — проаналізувати рівень поширеності симптомів тривалого COVID-19 у дитячій популяції та методи їхньої діагностики.

Проведено електронний пошук наукових досліджень з 2019 року по лютий 2023 року за допомогою таких відомих баз даних: PubMed, SCOPUS, ResearchGate, Wiley Online Library та Google Scholar. Ключовими словами для огляду обрано такі: long COVID, post COVID, COVID-19, pediatrics, children, adolescents, postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). Критерії вилучення: публікації дубльовані, присвячені виключно дорослим, аналізу лише гострого COVID-19. До аналізу внесено дослідження з постковідного періоду в дітей та підлітків, у яких наведено результати оцінювання стану їхнього здоров'я та відображено певні клінічні прояви після завершення гострої інфекції протягом 4–12 тижнів.

Оптимістичні прогнози щодо перебігу інфекції SARS-CoV-2 у дитячій популяції на початку розвитку пандемії доволі швидко перейшли в стадію непевності в прогнозах перебігу постковідного періоду і наслідків перенесеного захворювання. Більшість дітей, інфікованих COVID-19, одужують, але частина з них мають стійкі симптоми після перенесеної інфекції. Істинна поширеність «тривалого COVID» ще в стадії вивчення. Повідомлення про діапазон його проявів є дуже строкатими і різняться щодо висновків про інтенсивність їхнього впливу на якість життя дітей. Тому очевидною є потреба в тривалих клінічних спостереженнях, при цьому їх обов'язково слід порівняти з даними контрольних груп відповідного віку, оскільки ця категорія реконвалесцентів потребуватиме мультидисциплінарного підходу в спостереженні за ними, а отже, лягатиме значним тягарем на систему охорони здоров'я.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: COVID-19, long COVID, постковідний період, діти, підлітки.

Long COVID in children: frequency and diagnostic challenges

L.A. Volianska, E.I. Burbela, T.M. Kosovska, V.O. Perestiuk, O.R. Boyarchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Purpose — to analyze the prevalence of symptoms of long COVID-19 in the pediatric population and the methods of their diagnosis.

Electronic search of scientific research using known databases from PubMed, SCOPUS, ResearchGate, Wiley Online Library and Google Scholar from 2019 to February 2023.

The keywords for this review: long COVID, post COVID, COVID-19, pediatrics, children, adolescents, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). Exclusion criteria were: duplicated, dedicated exclusively to adults, analyzed only acute COVID-19. In the analysis were included research from the post-Covid period in children and adolescents, which contained the results of the assessment of their state of health and displayed certain clinical manifestations that remained after the end of the acute infection within 4–12 weeks.

Optimistic forecasts regarding the course of SARS-CoV-2 infection in the child population at the beginning of the pandemic quite quickly passed into the stage of uncertainty in forecasts of the course of the post-Covid period and the consequences of the transferred disease. Most children infected with COVID-19 recover, but some of them have persistent symptoms after an infection. The true prevalence of «long-term COVID» is under investigation study. Reports on the range of its manifestations are very diverse and differ in conclusions about the intensity of their impact on the quality of children's life. Hence, there is an obvious need for long-term clinical observations with a mandatory comparison with the data of control groups appropriate age. Because this category of convalescents will need of a multidisciplinary approach in monitoring them, and therefore they will bear a significant burden on the health care system.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: COVID-19, long COVID, post-Covid period, children, adolescents.

Вступ

COVID-19 — пандемічне захворювання, яке уражує людську популяцію незалежно від віку. Перебігає воно здебільшого в гострій формі. Проте, у віковій категорії від 0 до 18 років за наявними опублікованими спостереженнями залежно від величини когорти, методології та визначення поняття 10–25% дітей мають стійкі симптоми після перенесеної інфекції [1,2]. Тривала після гострого процесу симптоматика відома як: постгострі наслідки COVID-19, віддалений, хронічний або тривалий COVID-синдром, синдром після COVID-19 [3–5]. Ці про-

яви після перенесеного COVID-19 є новими, повторюваними або постійними проблемами здоров'я, які виникли через 4 і більше тижнів після початку коронавірусної інфекції, спричинені SARS-CoV-2 [6]. На цей час створена мультидисциплінарна консенсусна інструкція щодо оцінювання та лікування постгострих наслідків інфекції SARS-CoV-2 у дітей та підлітків [7]. Однак 50% здорових дітей, за деякими даними, також вказує на наявність аналогічних до запропонованих Американською академією фізичної медицини та реабілітації симптомів постковіду [8,9]. Отже, потужний пласт опублікованих

спостережень за коронавірусною хворобою в дітей свідчить про значну кількість білих плям стосовно проявів після перенесеної інфекції. Залишається відкритим питання щодо диференціації причетності певних тривалих симптомів власне до перенесеної коронавірусної інфекції, а також щодо патогенетичного підґрунтя їхнього виникнення.

Мета дослідження — проаналізувати рівень поширеності симптомів тривалого COVID-19 у дитячій популяції та навести методи їхньої діагностики.

Матеріали та методи дослідження

Ключовими словами для огляду обрано: long COVID, post COVID, COVID-19, pediatrics, children, adolescents, postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). Електронний пошук наукових досліджень здійснено з 2019 року по лютий 2023 року за допомогою таких відомих баз даних: PubMed, SCOPUS, ResearchGate, Wiley Online Library та Google Scholar. Для аналізу відібраних публікацій застосовано рекомендації «Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses» (PRISMA) [10]. *Критеріями залучення* статті до можливого розгляду була наявність в її тексті вищезазначених ключових слів.

У процесі автоматичного пошуку відібрано певну кількість статей з нижченаведених баз даних: PubMed — 109 статей, SCOPUS — 82, ResearchGate — 13, Wiley Online Library — 3, Google Scholar — 204, тобто загальна кількість відібраних елементів становила 411.

Критерії вилучення: дубльовані, присвячені виключно дорослим, аналізу лише гострого COVID-19. До аналізу внесено дослідження з постковідного періоду в дітей та підлітків, у яких наведено результати оцінювання стану їхнього здоров'я та відображено певні клінічні прояви, що залишалися після завершення гострої інфекції протягом 4–12 тижнів.

227 статей дубльовані в хоча б одній з обраних баз даних, 16 — окремі глави однієї монографії, 38 — гострий COVID-19, 2 — російські статті (відсутній доступ до перегляду), 4 — зазначено про занепокоєння щодо достовірності повідомлених результатів і висновків та щодо нерозкриття конкуруючих інтересів, 4 — публіцистичні або редакційні, 69 — long COVID у дорослих, тобто 360 вилучено з огляду. Решта 51: 22 — long COVID у дітей, 13 — гіпотези причин long COVID, 16 — long COVID у загальній популяції.

Результати дослідження та їх обговорення

Певні симптоми, що залишаються після завершення гострої інфекції протягом 4–12 тижнів, називають різними термінами, але всі вони відображають стійкі порушення стану здоров'я [11–13]. За даними онлайн-опитування людей із підозрою та підтвердженим COVID-19, яке поширювалося через групи підтримки COVID-19 (наприклад, BodyPolitic, Long COVID Support Group, Long Haul COVID Fighters) і соціальні мережі (наприклад, Twitter, Facebook) з 6 вересня 2020 року по 25 листопада 2020 року серед громадян 56 країн, виявлено вельми строкатий діапазон клінічної симптоматики, який фіксувався після завершення гострого періоду, що становило 203 симптоми в 10 системах і органах [14]. Систематичний огляд 45 досліджень симптомів, які зберігалися після гострої фази і впливали на якість життя та включали 9751 учасника з COVID-19, виявив, що у 73% осіб спостерігався принаймні 1 стійкий симптом [15]. Дослідження D. Ayoubkhani виявило, що понад 1 млн людей у Великій Британії (населення — 66 млн) зараз живуть із тривалим COVID (тривалі симптоми — 4 і більше тижнів) [16]. Мультидисциплінарне, проспективне, популяційне когортне дослідження «Lifelines COVID-19», що вивчало здоров'я та пов'язану зі здоров'ям поведінку людей, які живуть на півночі Нідерландів, виявило після перенесеного COVID-19 певні тривалі порушення здоров'я в одній восьмій частини (12,7%) дорослих [17]. Проте, за висновками авторів, ці дані не повні, оскільки значна частина осіб із легким перебігом інфекції могла не пов'язувати їх із перенесеним COVID-19.

Ряд повідомлень про аналіз стану здоров'я осіб, які перенесли гостру інфекцію, незалежно від країни, етнічної приналежності, тяжкості захворювання, також вказують на наявність певних симптомів у широкому діапазоні [18–20]. Серед дорослих реконвалесцентів цього захворювання вони частіше фіксувались у старших вікових категоріях [20].

Аналіз німецьких державних медичних страхових організацій за період з 1 січня 2019 року по 31 грудня 2020 року виявив статистично значущі показники проявів тривалого COVID і у серопозитивних дітей порівняно з контрольною групою [21]. У педіатричній когорті наслідки перенесеної SARS-CoV-2 інфекції здебільшого проявляються тривалим COVID і мультисистемним запальним синдромом [22].

Відсоток постковідних проявів у цієї категорії пацієнтів дещо вищий порівняно з дорослими (42,6–51%), попри те, що сама інфекція в них перебігала легше або безсимптомно [23–25]. Ще частіше (80%) ці симптоми діагностувались у підлітків — пацієнтів пульмонологічного відділення за 3,5 місяця після гострого процесу [26]. Постійні симптоми тривалістю 4 і більше тижнів у дітей віком до 18 років протягом перших 18 місяців пандемії COVID-19 становили 2,6% у загальній популяції і 4,1% серед дітей з інфекцією SARS-CoV-2 в анамнезі [27]. У період з жовтня по листопад 2020 року та з березня по квітень 2021 року про принаймні 1 симптом, який тривав понад 12 тижнів, повідомили 4% серопозитивних швейцарських дітей з інтерквартильним віковим діапазоном 9–13 років проти 2% серонегативних [28]. У національному когортному дослідженні з бази даних «Public Health England» дані підлітків віком 11–17 років, у яких був позитивний результат тесту на SARS-CoV-2 у період з січня по березень 2021 року, зіставлялися з даними підлітків за місяцем тестування, віком, статтю та географічним регіоном, які дали негативний тест. Через 3 місяці після тестування 2038 (66,5%) дітей із позитивним тестом і 1993 (53,3%) дитини з негативним результатом мали будь-які симптоми, а також 928 (30,3%) дітей з позитивної групи та 603 (16,2%) дитини з групи негативних тестів мали 3 або більше симптомів [29]. Удвічі частіше і триваліше відчували порушення стану здоров'я серопозитивні діти проти серонегативних у спостереженні за 258 790 дітьми віком від 5 до 17 років у період з 24 березня 2020 року по 22 лютого 2021 року [30]. Про 5 педіатричних пацієнтів, які одужали від COVID-19 і пізніше отримали ураження печінки, повідомили Cooper Shiri зі співавт. (2022) [31].

Дослідження проявів у періоді після COVID-19 у дітей і підлітків у науковій літературі продовжує розвиватись, і дані, що публікуються, є доволі суперечливими [32–36]. Так, за даними Єльського університету в Нью-Хейвені, проведене клінічне фенотипування постгострих наслідків COVID-19 у педіатрії з використанням реальних даних електронних медичних записів виявило серед тих 1641 осіб, хто нещодавно пережив на COVID-19, лише 43 особи, які відповідали визначенню обчислюваного фенотипу для PASC [37]. Під час порівняння 188 серопозитивних студентів серед-

нього віку 15 років із 1365 серонегативних щодо SARS-CoV-2 не виявлено жодної статистичної різниці [38]. Загальнонаціональне когортне дослідження дітей віком 0–17 років у Данії висловило припущення про низьку істинну поширеність тривалого COVID у межах 0,8%, незважаючи на високий рівень поширеності (12–51%) зареєстрованих тривалих симптомів у дітей SARS-CoV-2 [39]. У рамках дослідження «RECOVER» за тривалого (з березня 2020 року по 22 червня 2022 року) спостереження за пацієнтами випадки PASC діагностовано у 9,09%, переважно в дівчаток-підлітків [40]. Довготривалий негативний ефект пандемічного коронавірусу на дитячу когорту, за даними систематичного пошуку, що охоплював період 01.12.2019 — 31.07.2021 з використанням 13 онлайн-баз, є суперечливим, оскільки будь-які зафіксовані симптоми після гострого захворювання в подібній кількості фіксувались і в контрольній групі [41]. Дані з дослідження S. Rao та співавт., опубліковані наприкінці 2022 р., показали достатньо високу частоту реєстрації PASC у педіатричній популяції з позитивним результатом тесту на вірус SARS-CoV-2 (59893 (9,1%) дитини) серед 659 286 дітей у вибірці. Частота принаймні 1 системної, синдромальної або медикаментозної ознаки PASC становила 41,9% (95% довірчий інтервал: 41,4–42,4) серед дітей з позитивним тестом на вірус. Попри те, що і серед дітей з негативним тестом на вірус, вона також була вельми високою — 38,2% (95% довірчий інтервал: 38,1–38,4) [42].

Причини виникнення цього порушення стану здоров'я після перенесеної інфекції, спричиненої SARS-CoV-2, ще в стані інтенсивного вивчення і обмежуються поки лише гіпотезами: ймовірність виникнення стійкого резервуару вірусу в певних тканинах [43], імунна дизрегуляція [44,45], реактивація латентної інфекції [46,47], втручання в окремі мікробіоти [48,49], ендотеліальна дисфункція з утворенням мікротромбів [50–53], порушення нервової діяльності [54], запуск автоімунних процесів [55,56]. Висловлено припущення щодо особливостей перебігу цієї інфекції в генетично схильних пацієнтів [57].

Аналіз розглянутих досліджень показав неоднозначність оприлюднених результатів у педіатричній когорті, оскільки більшість із них ґрунтувалися на даних опитувань, без лікарського висновку про наявність або відсутність того

чи іншого тривалого симптому, про який повідомлялося самим респондентом або його батьками. Діти можуть скаржитися в надзвичайно широкому діапазоні на цілий ряд симптомів порушеного здоров'я як фізичного, так і когнітивного характеру. Оскільки всі ці симптоми впливають на якість життя, то потребують мультидисциплінарного підходу до цієї категорії пацієнтів, які перенесли гострий COVID-19. Тому очевидно є потреба в тривалих клінічних спостереженнях за участю контрольних груп порівняння, із лікарським спостереженням, виконанням певних діагностичних обстежень.

Висновки

Оптимістичні прогнози щодо перебігу інфекції SARS-CoV-2 у дитячій популяції на початку розвитку пандемії доволі швидко перейшли в стадію непевності в прогнозах перебігу постковідного періоду і наслідків перенесеного захворювання.

Більшість дітей, інфікованих COVID-19, одужують, але частина з них мають стійкі сим-

птоми після перенесеної інфекції. Істинна поширеність «тривалого COVID» ще в стадії вивчення.

Повідомлення про діапазон його проявів є дуже строкатими і різняться щодо висновків про інтенсивність їхнього впливу на якість життя дітей. Тому очевидно є потреба в тривалих клінічних спостереженнях з обов'язковим порівнянням із даними контрольних груп відповідного віку, оскільки ця категорія реконвалесцентів потребуватиме мультидисциплінарного підходу в спостереженні за ними, а отже, лягатиме значним тягарем на систему охорони здоров'я.

Фінансування. Дослідження проведено в рамках наукового проекту «Оцінка якості життя та психологічного стану дітей з тривалим COVID-19 в умовах воєнного часу», який фінансується Міністерством охорони здоров'я України коштом державного бюджету, термін виконання – 2023–2025 рр.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Ballering AV, van Zon SKR, Olde Hartman TC, Rosmalen JGM. (2022, Aug 6). Lifelines Corona Research Initiative. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet*. 400 (10350): 452–461. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01214-4.
2. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD et al. (2022, Feb). Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect*. 84 (2): 158–170. doi: 10.1016/j.jinf.2021.11.011.
3. Blankenburg J, Wekenborg MK, Reichert J et al. (2021, May 11). Mental health of adolescents in the pandemic: long-COVID-19 or long-pandemic syndrome? *medRxiv* [Preprint]. doi: 10.1101/2021.05.11.21257037.
4. Borch L, Holm M, Knudsen M, Ellermann-Eriksen S, Hagstroem S. (2022, Apr). Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children — a nationwide cohort study. *Eur J Pediatr*. 181 (4): 1597–1607. doi: 10.1007/s00431-021-04345-z.
5. Boyarchuk O, Mudryk U, Borys Z, Volianska L. (2021). Hyperkalemia in newborn: case report. *Pharmacology OnLine*. 2: 73–79.
6. Boyarchuk O, Predyk L, Yuryk I. (2021). COVID-19 in patients with juvenile idiopathic arthritis: frequency and severity. *Reumatologia*. 59 (3): 197–199. doi: 10.5114/reum.2021.107590.
7. Boyarchuk OR, Nykytyuk SO, Borys ZYa, Levenets SS, Shylo OR. (2022). Hepatic vein thrombosis in a child with COVID-19: clinical case. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 3 (123): 94–99. doi: 10.15574/SP.2022.123.94.
8. Buonsenso D, Di Giuda D, Sigfrid L et al. (2021, Sep). Evidence of lung perfusion defects and ongoing inflammation in an adolescent with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Lancet Child Adolesc Health*. 5 (9): 677–680. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00196-6.
9. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C et al. (2021, Jul). Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr*. 110 (7): 2208–2211. doi: 10.1111/apa.15870.
10. Buonsenso D, Pujol FE, Munblit D, Pata D, McFarland S, Simpson FK. (2022, May). Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children. *Future Microbiol*. 17(8): 577–588. doi: 10.2217/fmb-2021-0285.
11. Charfeddine S, Ibn Hadj Amor H, Jdidi J et al. (2021, Nov 30). Long COVID 19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 8: 745758. doi: 10.3389/fcvm.2021.745758.
12. Cooper S, Tobar A, Konen O et al. (2022, Sep 1). Long COVID-19 Liver Manifestation in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 75 (3): 244–251. doi: 10.1097/MPG.0000000000003521.
13. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. (2021). Long COVID — mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 374: n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648.
14. Datta SD, Talwar A, Lee JT. (2020, Dec 8). A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA*. 324 (22): 2251–2252. doi: 10.1001/jama.2020.22717.

15. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L et al. (2021, Aug). Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 38: 101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
16. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. (2023, Mar). Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 21 (3): 133–146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2.
17. De Almeida VM, Engel DF, Ricci MF et al. (2022, Jun 22). Gut microbiota from patients with mild COVID-19 cause alterations in mice that resemble post-COVID syndrome. *Res. Sq.* [Preprint]. doi: 10.21203/rs.3.rs-1756189/v1.
18. Debski M, Tsampasian V, Haney S et al. (2022). Post-COVID-19 syndrome risk factors and further use of health services in East England. *PLOS Glob Public Health*. 2 (11): e0001188. doi: 10.1371/journal.pgph.0001188.
19. Du W, Yu J, Wang H, Zhang X, Zhang S, Li Q, Zhang Z. (2020, Jun). Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province, China. *Infection*. 48 (3): 445–452. doi: 10.1007/s15010-020-01427-2.
20. Esposito S, Marchetti F, Lanari M et al. (2021, Apr 8). COVID-19 Management in the Pediatric Age: Consensus Document of the COVID-19 Working Group in Paediatrics of the Emilia-Romagna Region (RE-CO-Ped). Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 18 (8): 3919. doi: 10.3390/ijerph18083919.
21. Fainardi V, Meoli A, Chiopris G et al. (2022, Feb 14). Long COVID in Children and Adolescents. *Life (Basel)*. 12 (2): 285. doi: 10.3390/life12020285.
22. Fashina TA, Miller CM, Painsil E, Niccolai LM, Brandt C, Oliveira CR. (2023, Feb 27). Computable Clinical Phenotyping of Postacute Sequelae of COVID-19 in Pediatrics Using Real-World Data. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 12 (2): 113–116. doi: 10.1093/jpids/piac132.
23. Glynne P, Tahmasebi N, Gant V, Gupta R. (2022, Jan). Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. *J Investig Med*. 70 (1): 61–67. doi: 10.1136/jim-2021-002051.
24. Haffke M, Freitag H, Rudolf G et al. (2022, Mar 22). Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 20(1): 138. doi: 10.1186/s12967-022-03346-2.
25. Hageman JR. (2021, Jun). Long COVID-19 or Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in Children, Adolescents, and Young Adults. *Pediatr Ann*. 50 (6): e232–e233. doi: 10.3928/19382359-20210519-02.
26. ISARIC Clinical Characterisation Group. (2021, Oct). COVID-19 symptoms at hospital admission vary with age and sex: results from the ISARIC prospective multinational observational study. *Infection*. 49 (5): 889–905. doi: 10.1007/s15010-021-01599-5.
27. Kompaniyets L, Bull-Otterson L, Boehmer TK et al. (2022, Aug 5). Post-COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents — United States, March 1, 2020–January 31, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 71 (31): 993–999. doi: 10.15585/mmwr.mm7131a3.
28. Liu Q, Mak JWY, Su Q et al. (2022, Mar). Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 71 (3): 544–552. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325989.
29. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ et al. (2021, Feb 1). Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*. 4 (2): e210830. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0830.
30. Lorman V, Rao S, Jhaveri R et al. (2022). Understanding pediatric long COVID using a tree-based scan statistic approach: An EHR-based cohort study from the RECOVER Program. *medRxiv* [Preprint]. 2022.12.08.22283158. doi: 10.1101/2022.12.08.22283158.
31. Malone LA, Morrow A, Chen Y et al. (2022, Oct). Multi-disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) in children and adolescents. *PMR*. 14 (10): 1241–1269. doi: 10.1002/pmrj.12890.
32. Matviyenko IM, Ignatova TB. (2023). Long-term consequences of the coronavirus infection: review of scientific sources. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 1 (93): 118–122. doi: 10.15574/PP.2023.93.118.
33. Miller F, Nguyen DV, Navaratnam AM et al. (2022, Dec 1). Prevalence and Characteristics of Persistent Symptoms in Children During the COVID-19 Pandemic: Evidence From a Household Cohort Study in England and Wales. *Pediatr Infect Dis J*. 41 (12): 979–984. doi: 10.1097/INF.0000000000003715.
34. Molteni E, Sudre CH, Canas LS et al. (2021, Oct). Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health*. 5 (10): 708–718. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00198-X.
35. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. (2021, May 3). Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA NetwOpen*. 4(5): e2111417. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11417.
36. NICE. (2020, Dec 18). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). PMID: 33555768.
37. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. (2022, Jan). COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch Med Res*. 53 (1): 1–8. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.07.002. PMID: 34311990; PMCID: PMC8257427.
38. Nurek M, Rayner C, Freyer A, Taylor S, Järte L, Mac Dermott N, Delaney BC. (2021, Oct 28). Delphi panelists. Recommendations for the recognition, diagnosis, and management of long COVID: a Delphi study. *Br J Gen Pract*. 71 (712): e815–e825. doi: 10.3399/BJGP.2021.0265.
39. Office for National Statistics. (2021). Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1 April 2021. Statistical bulletin [Internet]. London: ONS: 16. URL: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectiontheuk/1april2021>.
40. Paalanne N, Honkila M, Mattila S, Pokka T, Renko M, Tapiainen T. (2023, Apr). Duration of clinical symptoms in children with acute respiratory infection. *Acta Paediatr*. 112(4): 813–819. Epub 2022 Dec 2. doi: 10.1111/apa.16607. PMID: 36427274.
41. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM et al. (2021, Mar 29). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 372: n160. doi: 10.1136/bmj.n160. PMID: 33781993.

42. Palacios S, Krivchenia K, Eisner M, Young B, Ramilo O, Mejias A et al. (2022, Oct). Long-term pulmonary sequelae in adolescents post-SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol.* 57 (10): 2455–2463. Epub 2022 Jul 8. doi: 10.1002/ppul.26059.
43. Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE et al. (2022, Jul 22). Impact of Pre-Existing Chronic Viral Infection and Reactivation on the Development of Long COVID. medRxiv [Preprint]. 2022.06.21.22276660. doi: 10.1101/2022.06.21.22276660.
44. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB et al. (2022, Feb). Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 23 (2): 210–216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x.
45. Pretorius E, Venter C, Laubscher GJ et al. (2022, Aug 6). Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Cardiovasc Diabetol.* 21 (1): 148. doi: 10.1186/s12933-022-01579-5.
46. Principi N, Esposito S. (2021, Sep 18). Are we sure that the neurological impact of COVID 19 in childhood has not been underestimated? *Ital J Pediatr.* 47 (1): 191. doi: 10.1186/s13052-021-01144-y. PMID: 34537061; PMCID: PMC8449691.
47. Proal AD, VanElzakker MB. (2021, Jun 23). Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol.* 12: 698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169.
48. Radtke T, Ulyte A, Puhon MA, Kriemler S. (2021, Jul 15). Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA.* 326 (9): 869–871. doi: 10.1001/jama.2021.11880.
49. Rao S, Lee GM, Razzaghi H et al. (2022, Oct 1). Clinical Features and Burden of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 176 (10): 1000–1009. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.2800.
50. Roessler M, Tesch F, Batram M et al. (2022, Nov 10). Post-COVID-19-associated morbidity in children, adolescents, and adults: A matched cohort study including more than 157,000 individuals with COVID-19 in Germany. *PLoS Med.* 19 (11): e1004122. doi: 10.1371/journal.pmed.1004122.
51. Spudich S, Nath A. (2022, Jan 21). Nervous system consequences of COVID-19. *Science.* 375 (6578): 267–269. doi: 10.1126/science.abm2052.
52. Stephenson T, Pinto Pereira SM et al. (2022, Apr). Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLoCK): a national matched cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 6(4): 230–239. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00022-0.
53. Stephenson T, Shafran R, Ladhani SN. (2022, Oct 1). Long COVID in children and adolescents. *Curr Opin Infect Dis.* 35 (5): 461–467. doi: 10.1097/QCO.0000000000000854.
54. Su Y, Yuan D, Chen DG et al. (2022, Mar 3). Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 185 (5): 881–895.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014.
55. Subbaraman N. (2021, Mar). US health agency will invest \$1 billion to investigate 'long COVID'. *Nature.* 591 (7850): 356. doi: 10.1038/d41586-021-00586-y.
56. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. (2022, Jan 20). Long COVID in children and adolescents *BMJ.* 376: o143. doi: 10.1136/bmj.o143.
57. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, Matsyura O, Chopyak V. (2022, Sep). Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatol Int.* 42 (9): 1523–1530. doi: 10.1007/s00296-022-05146-9.

Відомості про авторів:

Волянська Любов Августинівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0001-5447-8059>.

Бурбела Емілія Ігорівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-8439-2966>.

Перестюк Віта Олександрівна — аспірант каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-8321-1078>.

Косовська Тетяна Михайлівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-5132-2275>.

Боярчук Оксана Романівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.

Стаття надійшла до редакції 12.05.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.