

УДК 616.988:578.834-036.1-06:616.379-008.64]-053.2(048.8)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.5.2024.1728>

Іськів М.Ю. , Лук'яненко Н.С. , Кеч Н.Р. , Чайковська Г.С.

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна

Постковідний синдром у педіатричній практиці: дані літератури та клінічний приклад

For citation: Child`s Health. 2024;19(5):316-322 doi: 10.22141/2224-0551.19.5.2024.1728

Резюме. **Актуальність.** Актуальним та проблемним питанням медицини сьогодення, окрім гострого прояву інфекції SARS-CoV-2, є наслідки COVID-19, так званий постковідний синдром (ПКС). На сьогодні провідні медичні науково-дослідні заклади всього світу вивчають причини, частоту та симптоми ПКС як у дорослих, так і у дітей. **Мета** роботи: провести огляд літератури щодо частоти та проявів постковідного синдрому у дітей з метою привернення уваги медичних працівників до проблеми постковідного синдрому та його симптомів з боку різних систем організму. **Матеріали та методи.** Пошук літератури проводився в базі даних PubMed та Google Scholar з використанням наступних ключових слів: SARS-CoV-2 або COVID-19 та post-COVID, Long COVID, Diabetes mellitus та In children. Пошук вітчизняної літератури проводився у базі даних Google Scholar з використанням наступних ключових слів: SARS-CoV-2 або COVID-19 та «пост-COVID», «цукровий діабет» та «у дітей». Авторами статті були переглянуті назви та резюме знайдених статей для вибору релевантних публікацій. **Результати.** У статті наведені дані літератури щодо ПКС у дітей: визначення постковідного синдрому у дітей, частота, можливі причини, патогенез та фактори ризику розвитку ПКС. Також наведені ознаки соматичних, психологічних та ендокринологічних проявів ПКС. Найбільша увага приділена дебюту цукрового діабету 1-го типу (ЦД1) у дітей після перенесеного COVID-19. Зазначено, що частота ЦД1 в дитячій популяції у післяковідний період зросла майже вдвічі, до 0,043 проти 0,025 %. Глобальний показник нових випадків ЦД1 у дітей у 2020 р. виріс до 32,39 на 100 000 дітей порівняно з 2019 р. — 19,73 на 100 000 дітей. Вірогідними причинами виникнення ЦД після COVID-19 є прямий цитоліз уражених вірусом β-клітин підшлункової залози та автоімунна реакція. Наведено власний клінічний випадок розвитку цукрового діабету у дитини раннього віку як можливий прояв постковідного синдрому. **Висновки.** 1. Проблема ПКС з різноманітними клінічними проявами у дітей є актуальною та досить поширеною. 2. ПКС може розвиватися не тільки у дітей з гострими проявами COVID-19, але й у дітей з безсимптомним перебігом. 3. Поряд з найбільш частими соматичними та психологічними проявами COVID-19 у дітей виникають і ендокринопатії, як-от цукровий діабет. **Ключові слова:** огляд; постковідний синдром; діти; цукровий діабет

Вступ

У 2024 році виповнюється 5 років від початку світової пандемії вірусної інфекції SARS-CoV-2, більш відомої як COVID-19.

Незважаючи на те, що циркуляція вірусу SARS-CoV-2 продовжується, виникають його мутації, розвиваються нові гострі випадки захворювання, актуальним та проблемним питанням, яке викликає занепокоєння світової медицини сьогодення, стають наслідки перенесеної інфекції, так званий постковідний синдром.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ, англ. WHO) [1] та науково-дослідницькі центри багатьох країн світу приділяють значну увагу та проводять ретельне вивчення постковідного синдрому, серед них такі провідні установи, як Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги Великої Британії NICE (The National Institute for Health and Care Excellence), Національний інститут охорони здоров'я США (National Institutes of Health, NIH) [2, 3] та ін.



© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Іськів Мар'яна Юріївна, кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник, відділення клінічної генетики, ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», вул. Миколи Лисенка, 31-А, м. Львів, 79008, Україна; e-mail: iskivmarjana20@gmail.com; тел.: +380 (96) 139-49-80

For correspondence: Maryana Iskiv, PhD in Medicine, Junior Research Fellow, Department of Clinical Genetics, State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Mykola Lysenko st., 31-A, Lviv, 79008, Ukraine; e-mail: iskivmarjana20@gmail.com; phone: +380 (96) 139-49-80

Full list of authors information is available at the end of the article.

Саме згідно з їх експертними висновками пропонуються наступні визначення щодо COVID-інфекції [1–3]:

— гострий COVID-19 — ознаки та симптоми хвороби, що тривають упродовж 4 тижнів;

— затяжний COVID-19 — ознаки та симптоми хвороби, що тривають 4–12 тижнів;

— post-COVID-19 — ознаки та симптоми, що розвиваються під час або після інфекції COVID-19, тривають > 12 тижнів і не пояснюються альтернативним діагнозом. Зазвичай пост-COVID-19 являє собою сукупність симптомів, які можуть змінюватися та розвиватися у будь-якій системі організму. Тобто пост-COVID-19 має сукупність симптомів, які можуть коливатися і змінюватися з часом з боку будь-якої системи організму;

— long-COVID-19 — термін, який часто використовується для опису ознак і симптомів, що тривають або розвиваються після гострого COVID-19, та включає обидва поточні симптоматичні стани — COVID-19 (гострий та затяжний) та синдром пост-COVID-19.

ВООЗ у лютому 2023 року було дано визначення стану пост-COVID-19 у дітей та підлітків згідно з консенсусом експертів для клінічного використання [1]. Визначення були такими:

1. Стан пост-COVID-19 «у дітей та підлітків виникає в осіб з підтвердженою або ймовірною інфекцією SARS-CoV-2 в анамнезі, коли спостерігаються симптоми, які тривають принаймні 2 місяці, які виникли протягом 3 місяців після гострого захворювання на COVID-19. Симптоми, як правило, впливають на повсякденне функціонування. Симптоми можуть як виникати знову після початкового одужання після гострого епізоду COVID-19, так і зберігатися після початкової хвороби. Вони також можуть змінюватися або рецидивувати з часом. Обстеження може виявити додаткові діагнози, але це не виключає діагноз стану пост-COVID-19. Це можна застосовувати до дітей будь-якого віку, з урахуванням вікових симптомів і впливу на повсякденні функції» (2/2023).

2. Стан пост-COVID-19 у дітей «виникає у молодих людей з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 в анамнезі, з принаймні одним постійним фізичним симптомом протягом мінімум 12 тижнів після первинного тестування, що не можна пояснити альтернативним діагнозом. Симптоми впливають на повсякденне функціонування, можуть тривати або розвиватися після інфікування SARS-CoV-2, а також можуть змінюватися або рецидивувати з часом. Позитивний тест на COVID-19, згаданий у цьому визначенні, може бути імунохроматографічним тестом на антиген вірусу, ПЛР-тестом або тестом на антитіла» (7/2022).

Невдовзі після першого опису тяжкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 (SARS-CoV-2) групою китайських дослідників були наведені докази існування більш легкої клінічної форми SARS-CoV-2-інфекції у більшості дітей, 90 % випадків якої були безсимптомними, легкими або помірними [4]. Поширеність тяжкого COVID-19 у дітей також залишилася низькою після поширення нових варіантів із більшою трансмісивністю, як-от дельта та омікрон [5].

Таку особливість дитячої захворюваності можна пов'язати зі станом імунної системи у дітей: більш інтенсивна продукція інтерферонів на поверхні слизової оболонки, які швидко інформують імунну систему при перших ознаках інфекції [6]; більш швидка вроджена імунна відповідь через переважно непідготовлені Т-клітини, які з більшою ймовірністю реагують на нові віруси; експресія набутих специфічних антитіл або клітин пам'яті через попередній контакт з ендемічними коронавірусами, які зазвичай циркулюють серед дітей [7].

Проте педіатричний постковідний синдром (ПКС) (англ. Post-acute sequelae of COVID-19 (PASC)) здебільшого проявляється саме після легкого перебігу COVID-19 у дітей і регресує через кілька місяців, при цьому симптоми можуть тривати більше ніж 1 рік і призвести до значної втрати працездатності [8].

Мета роботи: провести огляд літератури щодо частоти та проявів постковідного синдрому у дітей з метою привернення уваги медичних працівників до проблеми постковідного синдрому та його симптомів з боку різних систем організму.

Матеріали та методи

Пошук літератури проводився в базі даних PubMed та Google Scholar з використанням наступних ключових слів: SARS-CoV-2 або COVID-19 та post-COVID, Long COVID, Diabetes mellitus та In children. Пошук вітчизняної літератури проводився у базі даних Google Scholar з використанням наступних ключових слів: SARS-CoV-2 або COVID-19 та «пост-COVID», «цукровий діабет» та «у дітей». Автором статті були переглянуті назви та резюме знайдених статей для вибору релевантних публікацій.

Клінічні симптоми та частота ПКС у дітей

Постковідний синдром проявляється різними неспецифічними симптомами [1] і значною міжіндивідуальною гетерогенністю в будь-якому віці [9].

За даними ВООЗ (2023), найбільш характерними для постковідного стану симптомами є втома, зміна нюху або аносмія. При цьому ВООЗ надає перелік ще 21 симптому, зокрема біль у грудях, когнітивні труднощі, кашель, діарея, запаморочення, задишка, біль у вухах/дзвін у вухах, гарячка, головний біль, безсоння, біль або набряк суглобів, чутливість до світла, втрата апетиту, перепади настрою, міалгія, нудота, серцебиття, постуральні симптоми, висип, біль у животі та біль в очах або горлі [1].

Lopez-Leon et al. (2021) вказують на існування більше ніж 50 довгострокових наслідків COVID-19 [10, 11]. Також Lopez-Leon et al. [11] у 2022 році провели систематичний огляд даних щодо ПКС, який охоплював дітей і підлітків (80 071 особа), та показали поширеність тривалого COVID-19 у педіатричних пацієнтів у 25,24 %. Найчастішими симптомами були зміни настрою (16,50 %), втома (9,66 %), розлади сну (8,42 %), головний біль (7,84 %) та респіраторні симптоми (7,62 %). Зокрема, зазначається, що для дітей та підлітків, як і для дорослих, характерним є «мозковий

туман», який включає різні наслідки когнітивних порушень [12].

О. Дмитришин та Ю. Марушко (2023) зафіксували, що ризик розвитку ПКС у дітей залежить від ступеня тяжкості перенесеного коронавірусного захворювання. Згідно з результатами дослідження ПКС було виявлено у 71,0 % дітей, які перенесли COVID-19 у тяжкій формі, у 20,4 % дітей, які перенесли COVID-19 легко, і у 35,0 % — середнього ступеня тяжкості. У дітей з COVID-19 відмічались гірші результати оцінювання за шкалою втоми Чалдера порівняно зі здоровими дітьми. Також спостерігалась тенденція до погіршення оцінки стану здоров'я дітей при порівняльному аналізі фізичної та психологічної/емоційної складових до та після COVID-19 [13].

У 2020 році R. Pellegrino, E. Chiappini, A. Licari et al. (2022) [14] провели великий педіатричний мета-аналіз (22 джерела), результати якого зазначають, що поширеність тривалого COVID (в англomовній літературі паралельно з ПКС застосовується термін Long COVID) становить 25 % пацієнтів, що збігається з даними Lopez-Leon et al. [11]. Дані інших дослідників показують варіацію ПКС у дітей від 1,6 [15] до 70,0 % [16]. При цьому I. Roge et al. (2021) відмічають, що 53 % дітей мали два або більше симптоми. Включення в дослідження групи порівняння дозволило визначити, що стійкість симптомів після COVID-19 була більшою, ніж після будь-якої іншої інфекції, не пов'язаної з SARS-CoV-2. Проте зазначили, що кожний постійний симптом важливий для благополуччя дитини під час одужання від COVID-19 [16]. Частота ПКС у негоспіталізованих дітей в період гострого COVID-19 становила 2,0–3,5 % [17].

Інформацію про симптоми ПКС збирають шляхом опитування. R. Pellegrino, E. Chiappini, A. Licari et al. (2022) [14] зазначають, що діти молодшого віку менш ймовірно зможуть постійно повідомляти про релевантні симптоми, і це може призвести до недооцінки поширеності симптомів ПКС у цій віковій категорії.

Патогенез і фактори ризику розвитку ПКС у дітей

До патогенетичних факторів розвитку ПКС можна віднести декілька механізмів: 1) персистенція вірусу та/або вірусних компонентів; 2) спричинене вірусом пошкодження тканин; 3) ендотеліальну дисфункцію; 4) коагулопатію; 5) вегетативну дисфункцію; 6) хронічне запалення; 7) аутоімунні реакції [18–22].

Існують припущення, що у дітей факторами ризику виникнення ПКС можуть бути: підлітковий вік, жіноча стать, наявність проблем з фізичним і психічним здоров'ям (надмірна вага/ожиріння, супутні алергічні захворювання та інші тривалі супутні захворювання) перед виникненням гострого COVID-19 [10, 14, 19, 23–25].

Діагностика ПКС у дітей

На сьогодні немає конкретних біомаркерів для діагностики ПКС, тому його необхідно диференціювати від інших захворювань, які можуть викликати поді-

бні симптоми, включно з іншими постінфекційними станами (ГРВІ, вірус Епштейна — Барр, бактеріальні та ін.). Диференційна діагностика включає широкий спектр соматичних (наприклад, легеневі, серцево-судинні, неврологічні, ревматичні, онкологічні, шлунково-кишкові та метаболічні) і психіатричних розладів (наприклад, депресія, тривога, дефіцит уваги (гіперактивність), соматизація, конверсія, харчова поведінка), а також психічний стрес через соціальне дистанціювання або втрату родичів під час пандемії (тривалий локдаун, постпандемічний синдром) [8, 12, 26–28].

З розвитком пандемії вірусу SARS-CoV-2 почали з'являтися та привертати увагу дані про **підвищення частоти дебюту ендокринопатій у дітей** як під час гострої фази COVID-19, так і у вигляді віддалених ускладнень. Хоча дані про взаємозв'язок між COVID-19 та ендокринологічними захворюваннями у дітей обмежені, вони свідчать про наявність кореляції між інфекцією SARS-CoV-2 та виникненням порушень функцій ендокринних залоз [29, 30]. V. Calcaterra, V.M. Tagi, R. De Santis et al. (2023) [29] наводять приклади дисфункції щитоподібної залози, розвитку еутиреоїду, ураження гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та центрального передчасного статевого дозрівання, які спостерігалися у дітей під час гострої інфекції та/або під час розвитку мульти-системного запального синдрому. Відомо, що SARS-CoV-2 взаємодіє з клітинами-хазяями через свій спайковий білок шляхом зв'язування з мембранним ферментом — ангіотензинперетворювальним ферментом 2 (АПФ2, ACE2). Після того як вірус проникає в клітини, активується шлях STAT3/NF- κ B, викликаючи вироблення прозапальних цитокінів і хемокінів, що призводить до системного гіперзапалення, відомого як «цитокіновий шторм» [31]. ACE2 експресується не лише легеневиими клітинами: він є убіквітарним, що пояснює мультиорганні порушення, які зазвичай спостерігаються при COVID-19 [32].

Ендокринні тканини також експресують ACE2, особливо щитоподібна залоза, яєчники та яєчка, що може бути причиною ураження ендокринних залоз під час інфекції SARS-CoV-2 [33, 34]. З початком пандемії спостерігалось збільшення захворюваності на ендокринопатії та тяжкості їх проявів як у дорослих, так і у дітей [35].

Цукровий діабет у дітей як прояв постковідного синдрому

Вивченню зв'язку між інфекцією COVID-19 і дебютом цукрового діабету 1-го типу (ЦД1) у дітей присвячена велика кількість досліджень останніх трьох років. При тому, що літературні дані є суперечливими, докази потенційної ролі SARS-CoV-2 у виникненні ЦД1 та частоті виникнення діабетичного кетоацидозу (ДКА) при вперше діагностованому та вже існуючому ЦД1 є досить послідовними [29].

У дослідженні E.K. Kendall et al. (2022), проведеному протягом 2020–2021 рр. у популяції педіатричних пацієнтів віком до 18 років, які були розподілені за віком на 2 підгрупи — 0–9 років та 10–18 років,

зафіксували, що через 6 місяців після COVID-19 у 123 (0,043 %) було встановлено діагноз ЦД1 проти 72 (0,025 %) випадків ЦД1 у дітей з ГРВІ, не пов'язаною з COVID-19. Зазначено, що частота виникнення ЦД1 у когорті дітей віком 0–9 років була вищою і прогресувала з часом. Так, частота ЦД1 через 1 місяць після COVID-19 становила 13 випадків проти 10 при ГРВІ, не пов'язаній з COVID-19, через 3 місяці — 25 проти 15, через 6 місяців — 36 проти 22 [36].

Згідно з дослідженнями, за період з березня 2020 року по лютий 2021 року захворюваність на ЦД1 серед пацієнтів віком < 18 років із підтвердженою інфекцією COVID-19 була значно вища, ніж захворюваність на ЦД1 у дітей без COVID-19 (коефіцієнт ризику = 2,66, 95% ДІ = 1,98–3,56) [37, 38].

Відповідно до результатів метааналізу, проведеного М. Rahmati, М. Keshvari, S. Mirnasuri et al. (2022), у 2020 році глобальний показник нових випадків ЦД1 у дітей становив 32,39 на 100 000 дітей, що значно вище порівняно з 2019 роком (19,73 на 100 000 дітей) [38]. У когортному дослідженні в 7 центрах США було зареєстровано ЦД1 у 781 419 дітей і підлітків віком 0–17 років із лабораторно підтвердженим COVID-19 [39].

У систематичному огляді та метааналізі 17 досліджень, які включали 38 149 дітей та підлітків з уперше діагнованим ЦД1, проведених D. D'Souza, J. Empringham, P. Pechlivanoglou et al. (2023) [40], було виявлено, що рівень захворюваності на цукровий діабет 1-го типу був у 1,14 раза вищим у перший рік і в 1,27 раза вищим у другий рік після початку пандемії COVID-19 порівняно з періодом до пандемії. Також було зазначено, що рівень захворюваності на ДКА на момент встановлення діагнозу був у 1,26 раза вищий у перший рік після початку пандемії COVID-19 порівняно з періодом до неї [40]. Масштаб збільшення рівня захворюваності на цукровий діабет 1-го типу, який спостерігався після початку пандемії, був більшим, ніж очікуване щорічне збільшення рівня захворюваності на 3–4 % на основі передпандемічних часових тенденцій у Європі [40].

Відомо, що за пошкодження клітин підшлункової залози вірусами відповідають два основні механізми. Перший — прямий цитоліз уражених вірусом клітин; другий — автоімунна реакція [41]. F. Rubino et al. (2020) [42] припустили, що SARS-CoV-2 може зв'язуватися з клітинними рецепторами ACE2 у β -клітинах підшлункової залози, яких є більшість, що призводить до руйнування β -клітин підшлункової залози. Ще одна теорія, яка могла б пояснити зв'язок між SARS-CoV-2 і розвитком ЦД1, — індукована вірусом аномальна імунна відповідь, яка може атакувати клітини острівців підшлункової залози, імітуючи патогенез інсулінозалежного цукрового діабету [43]. І ще одна нещодавно висунута гіпотеза полягає в тому, що SARS-CoV-2 може викликати T1D через сигнальний шлях латентної рибонуклеази (RNaseL), що активується інтерфероном α [44]. Надмірна активність РНКаз L може призвести до деградації як патогенної РНК, так і РНК хазяїна, що призводить до пошкодження клітин.

Клінічний випадок розвитку цукрового діабету у дитини як можливий прояв постковідного синдрому

На розсуд медичної спільноти пропонуємо клінічний випадок розвитку цукрового діабету у дитини раннього віку як можливий варіант ПКС.

Хлопчик Н., 07.12.2019 року народження. Батьки звернулися до педіатра на прийом у віці дитини 2 роки 9 місяців зі скаргами на те, що у дитини впродовж останніх 2,5–3 місяців спостерігається підвищена спрага (випиває до 1,5 л/добу рідини), часте сечовипускання, сухість шкіри, млявість, швидка втома, втрата маси тіла (до 0,5 кг за останній тиждень).

Із анамнезу захворювання стало відомо, що вся родина 3–4 місяці тому перехворіла на COVID-19, лабораторно підтверджений. У дитини респіраторних проявів COVID-19 не спостерігалось. У родині випадків цукрового діабету немає. Зміни в стані дитини батьки почали помічати та аналізувати як патологію у міру свого одужання від COVID-19.

Із анамнезу життя з'ясовано, що дитина від 1-ї вагітності, 1-х пологів. Перебіг вагітності був фізіологічним. Пологи фізіологічні, без ускладнень, у терміні 36 тижнів. Маса при народженні 2800 г, довжина 47 см (причину настання передчасних пологів мама пояснити не може). Період новонародженості перебігав без ускладнень. Хлопчик знаходився на грудному вигодовуванні до 1 року. Фізичний та психомоторний розвиток до 1 року відбувався згідно з віковими нормами. Щеплення проводилися за індивідуальним графіком через пандемію COVID-19. Отримував вітамін D у фізіологічних дозах. Дитина доглядається мамою, дитячих закладів хлопчик не відвідував. На інфекційні хвороби не хворів. Алергічних реакцій не спостерігалось. Сімейний анамнез не обтяжений. Шкідливі звички батьки заперечують.

Об'єктивний стан: на момент огляду вага дитини 13,2 кг (референтне значення — 13,8 кг), зріст 94,0 см (референтне значення — 94,1 см). Індекс маси тіла 15 (референтне значення — 17), у межах 10 %. Температура тіла 36,6 °C, ЧСС 112/хв, ЧД 22 уд/хв.

Стан дитини відносно задовільний. Поведінка з ознаками гіперактивності. Свідомість збережена. Реакція на огляд адекватна. Будова тіла правильна. Шкірні покриви блідо-рожеві, сухі, видимі слизові оболонки рожеві. Губи сухі. Склери білі. Підшкірно-жирова клітковина розвинена недостатньо. Товщина складки на животі 1,0 см. Тургор тканин знижений. Тонус м'язів достатній. Периферичні лімфовузли не пальпуються. Кістково-м'язова система без особливостей. Дихання носом вільне. Перкуторно над легеньми ясний легеневиий звук; аускультативно — дихання везикулярне. Межі серця перкуторно відповідають віковим нормам. Серцеві тони гучні, ритмічні, чисті. АТ 95/60 мм рт.ст. Слизова ротоглотки чиста, рожева. Живіт округлої форми. При пальпації змін не виявлено. Випорожнення регулярні. Ділянка нирок не змінена. Сеча у збільшеній кількості (зі слів батьків), світло-жовтого кольору. Відмічається сечовиділення вночі.

На основі отриманої інформації було запідозрено цукровий діабет. Призначено обстеження дитини.

Таблиця 1. Результати обстеження пацієнта К. віком 2 роки 9 місяців

Показник	Результат у пацієнта К.	Референтні значення (вікова норма)
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	19,7	3,33–5,55
Глікований гемоглобін, %	9,67	4,8–5,9
Лужна фосфатаза, од/л	353	142–335
Відносна щільність сечі, г/мл	1,045	1,002–1,030
Глюкоза сечі, ммоль/мл	111	< 2,8
Кетони сечі, ммоль/л	2,8	< 0,93

Отримані результати обстеження наведені в табл. 1 (наведені показники, які були змінені; обстеження проведено у сертифікованій лабораторії).

За наведеними в табл. 1 даними, у пацієнта К. виражені гіперглікемія, глюкозурія, кетонурія та високий рівень глікованого гемоглобіну. Визначений рівень глікованого гемоглобіну говорить про тривалість гіперглікемії у дитини більше ніж 3 місяці та явний цукровий діабет. Наявність кетозу свідчить також про тривалу гіперглікемію. Хлопчик направлений до дитячого ендокринолога для подальшого обстеження та лікування.

Аналізуючи таку клінічну ситуацію — розвиток цукрового діабету у дитини раннього віку, без обтяженого спадкового анамнезу та попередніх захворювань, які би могли слугувати причиною розвитку діабету, ми звернули увагу на ковідну інфекцію в родині та час хвороби. Було проведено визначення у пацієнта антитіл до вірусу SARS-CoV-2. Рівень антитіл до S-білка (IgG) був 1674,7 AU/mL (метод кількісного визначення за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу (СМІА). Референтні значення: < 50,0 — негативний, ≥ 50,0 — позитивний).

Таким чином, розвиток цукрового діабету у пацієнта К. можна розглядати в ракурсі ПКС. Імовірно, інфікування дитини вірусом COVID-19 відбулося в період хвороби батьків, але перебігав COVID-19 у хлопчика без респіраторних ознак. Патогенез ураження підшлункової залози міг бути як прямо цитотоксичним, так і імунним, що зазначається в роботах [41–43]. Цей випадок ілюструє вищенаведену інформацію, що хвороби, асоційовані з ковідною інфекцією, можуть виникати у дітей молодшого віку, які не мали клінічної (респіраторні ураження) картини гострого COVID-19 [1, 8, 35], та дані літератури про збільшений ризик дебюту ЦДІ після COVID-19 [36–38].

Висновки

- 1. Проблема постковідного синдрому з різними клінічними проявами у дітей є актуальною та досить поширеною.
- 2. Постковідний синдром може розвиватися у дітей не тільки з гострими проявами, але й з безсимптомним COVID-19.
- 3. Поряд з добре відомими частими соматичними та психологічними проявами пост-COVID-19 у дітей розвиваються й ендокринопатії, як, наприклад, дебют цукрового діабету.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. World Health Organization (WHO). A clinical case definition for post COVID-19 condition in children and adolescents by expert consensus. Geneva, Switzerland: WHO-Press; 2023. 99 p.

2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188). London: NICE; 2020 Dec 18.

3. National Institutes of Health (NIH). NIH launches new initiative to study “Long COVID”. Available from: <https://web.archive.org/web/20210513121519/https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/statements/nih-launches-new-initiative-study-long-covid>. Accessed: July 6, 2021.

4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

5. Brodin P. SARS-CoV-2 infections in children: Understanding diverse outcomes. *Immunity.* 2022 Feb 8;55(2):201-209. doi: 10.1016/j.immuni.2022.01.014.

6. Solomon MD, Escobar GJ, Lu Y, et al. Risk of severe COVID-19 infection among adults with prior exposure to children. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022 Aug 16;119(33):e2204141119. doi: 10.1073/pnas.2204141119.

7. Mallapaty S. Kids and COVID: why young immune systems are still on top. *Nature.* 2021 Sep;597(7875):166-168. doi: 10.1038/d41586-021-02423-8.

8. Toepfner N, Brinkmann F, Augustin S, Stojanov S, Behrends U. Long COVID in pediatrics-epidemiology, diagnosis, and management. *Eur J Pediatr.* 2024 Apr;183(4):1543-1553. doi: 10.1007/s00431-023-05360-y.

9. Stephenson T, Shafran R, Ladhani SN. Long COVID in children and adolescents. *Curr Opin Infect Dis.* 2022 Oct 1;35(5):461-467. doi: 10.1097/QCO.0000000000000854.

10. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021 Aug 9;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8.

11. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuza Del Valle NC, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep.* 2022 Jun 23;12(1):9950. doi: 10.1038/s41598-022-13495-5.

12. Ha EK, Kim JH, Han MY. Long COVID in children and adolescents: prevalence, clinical manifestations, and management strategies. *Clin Exp Pediatr.* 2023 Nov;66(11):465-474. doi: 10.3345/cep.2023.00472.

13. Dmytryshyn O, Marushko Yu. Post-COVID-19 and other changes in the health status of children and adolescents associated with the trans-

mission of COVID-19. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2023;142(4):112-120. doi: 10.32345/USMYJ.4(142).2023.112-120.

14. 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 Dec;181(12):3995-4009. doi: 10.1007/s00431-022-04600-x.

15. Morand A, Campion JY, Lepine A, et al. Similar patterns of [¹⁸F]-FDG brain PET hypometabolism in paediatric and adult patients with long COVID: a paediatric case series. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Feb;49(3):913-920. doi: 10.1007/s00259-021-05528-4.

16. Roge I, Smane L, Kivite-Urtane A, et al. Comparison of persistent symptoms after COVID-19 and other Non-SARS-CoV-2 infections in children. *Front Pediatr*. 2021 Oct 29;9:752385. doi: 10.3389/fped.2021.752385.

17. Nittas V, Gao M, West EA, et al. Long COVID through a public health lens: an umbrella review. *Public Health Rev*. 2022 Mar 15;43:1604501. doi: 10.3389/phrs.2022.1604501.

18. Choutka J, Jansari V, Horrig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med*. 2022 May;28(5):911-923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6.

19. Morello R, Martino L, Buonsenso D. Diagnosis and management of post-COVID (Long COVID) in children: a moving target. *Curr Opin Pediatr*. 2023 Apr 1;35(2):184-192. doi: 10.1097/MOP.0000000000001221.

20. Mohandas S, Jagannathan P, Henrich TJ, et al.; RECOVER Mechanistic Pathways Task Force. Immune mechanisms underlying COVID-19 pathology and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife*. 2023 May 26;12:e86014. doi: 10.7554/eLife.86014.

21. Rojas M, Rodriguez Y, Acosta-Ampudia Y, et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med*. 2022 Mar 16;20(1):129. doi: 10.1186/s12967-022-03328-4.

22. Szcwyczkowski C, Mardin C, Lucio M, et al. Long COVID: Association of Functional Autoantibodies against G-Protein-Coupled Receptors with an Impaired Retinal Microcirculation. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 29;23(13):7209. doi: 10.3390/ijms23137209.

23. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect*. 2022 Feb;84(2):158-170. doi: 10.1016/j.jinf.2021.11.011.

24. Selvakumar J, Havdal LB, Drevvatne M, et al. Prevalence and Characteristics Associated with Post-COVID-19 Condition Among Non-hospitalized Adolescents and Young Adults. *JAMA Netw Open*. 2023 Mar 1;6(3):e235763. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.5763.

25. Nugawela MD, Stephenson T, Shafran R, et al. Predictive model for long COVID in children 3 months after a SARS-CoV-2 PCR test. *BMC Med*. 2022 Nov 30;20(1):465. doi: 10.1186/s12916-022-02664-y.

26. Blankenburg J, Wekenborg MK, Reichert J, et al. Comparison of mental health outcomes in seropositive and seronegative adolescents during the COVID19 pandemic. *Sci Rep*. 2022 Feb 10;12(1):2246. doi: 10.1038/s41598-022-06166-y.

27. Kikkenborg Berg S, Dam Nielsen S, Nygaard U, et al. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Apr;6(4):240-248. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00004-9.

28. Stephenson T, Pinto Pereira SM, Nugawela MD, et al.; CLoCk Consortium. Long COVID-six months of prospective follow-up of changes in symptom profiles of non-hospitalised children and young people after SARS-CoV-2 testing: A national matched cohort study (The CLoCk) study. *PLoS One*. 2023 Mar 6;18(3):e0277704. doi: 10.1371/journal.pone.0277704.

29. Calcaterra V, Tagi VM, De Santis R, et al. Endocrinological involvement in children and adolescents affected by COVID-19: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2023 Aug 11;12(16):5248. doi: 10.3390/jcm12165248.

30. Lorman V, Rao S, Jhaveri R, et al. Understanding pediatric long COVID using a tree-based scan statistic approach: an EHR-based cohort study from the RECOVER Program. *JAMIA Open*. 2023 Mar 14;6(1):o0ad016. doi: 10.1093/jamiaopen/o0ad016.

31. Ashraf UM, Abokor AA, Edwards JM, et al. SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion. *Physiol Genomics*. 2021 Feb 1;53(2):51-60. doi: 10.1152/physiolgenomics.00087.2020.

32. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020 Apr 28;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.

33. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, et al. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021 May;44(5):1085-1090. doi: 10.1007/s40618-020-01436-w.

34. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology*. 2020 Sep 1;161(9):bqaa108. doi: 10.1210/endo/bqaa108.

35. Gnocchi M, D'Alvano T, Lattanzi C, et al. Current evidence on the impact of the COVID-19 pandemic on paediatric endocrine conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 5;13:913334. doi: 10.3389/fendo.2022.913334.

36. Kendall EK, Olaker VR, Kaelber DC, Xu R, Davis PB. Association of SARS-CoV-2 Infection with New-Onset Type 1 Diabetes Among Pediatric Patients From 2020 to 2021. *JAMA Netw Open*. 2022 Sep 1;5(9):e223014. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.33014.

37. Kompaniyets L, Bull-Otterson L, Boehmer TK, et al. Post-COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents - United States, March 1, 2020-January 31, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Aug 5;71(31):993-999. doi: 10.15585/mmwr.mm7131a3.

38. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, et al. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years - United States, March 1, 2020-June 28, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Jan 14;71(2):59-65. doi: 10.15585/mmwr.mm7102e2.

39. Rahmati M, Keshvari M, Mirnasuri S, et al. The global impact of COVID-19 pandemic on the incidence of pediatric new-onset type 1 diabetes and ketoacidosis: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022 Nov;94(11):5112-5127. doi: 10.1002/jmv.27996.

40. D'Souza D, Empringham J, Pechlivanoglou P, Uleryk EM, Cohen E, Shulman R. Incidence of Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2023 Jun 1;6(6):e2321281. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.21281.

41. Lammi N, Karvonen M, Tuomilehto J. Do microbes have a causal role in type 1 diabetes? *Med Sci Monit*. 2005 Mar;11(3):RA63-69.

42. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Aug 20;383(8):789-790. doi: 10.1056/NEJMc2018688.

43. Suwanwongse K, Shabarek N. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: Causality or coincidence? A report of three cases. *J Med Virol*. 2021 Feb;93(2):1150-1153. doi: 10.1002/jmv.26339.

44. Tekin H, Josefsen K, Krogvold L, et al. PDE12 in type 1 diabetes. *Sci Rep*. 2022 Oct 28;12(1):18149. doi: 10.1038/s41598-022-22890-x.

Отримано/Received 07.07.2024

Рецензовано/Revised 17.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.07.2024 ■

Information about authors

Maryana Iskiv, PhD in Medicine, Junior Research Fellow, Department of Clinical Genetics, State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine; e-mail: iskivmarjana20@gmail.com; phone: +380 (96) 139-49-80; <https://orcid.org/0000-0002-7991-685X>

Nataliia S. Lukyanenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Genetics, State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine; e-mail: nslukyanenko@gmail.com; phone: +380 (67) 943-88-34; <https://orcid.org/0000-0003-4847-1488>

Natalia Kech, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Epidemiology of Congenital and Hereditary Pathology, State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine; e-mail: NataliaKech@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7935-4829>

Hanna Chaykovska, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Head of the Scientific and Organization Department, State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine; e-mail: Chashalya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7395-6893>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

M.Yu. Iskiv, N.S. Lukyanenko, N.R. Kech, H.S. Chaykovska

State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine

Post-COVID syndrome in pediatric practice: data from literature and clinical case

Abstract. Background. An urgent and problematic issue in medicine today, in addition to the acute manifestation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, are the consequences of coronavirus disease 2019 (COVID-19), the so-called post-COVID syndrome (PCS). Currently, leading medical research institutions around the world are studying the causes, frequency and symptoms of PCS in both adults and children. Aim: to review the literature on the incidence and manifestations of post-COVID syndrome in children in order to draw the attention of medical professionals to the problem of post-COVID syndrome and its symptoms from various body systems. **Materials and methods.** The literature search was conducted in the PubMed and Google Scholar databases using the following keywords: "SARS-CoV-2 or COVID-19" and "post-COVID", "long COVID", "diabetes mellitus" and "in children". Ukrainian literature search was conducted in the Google Scholar database using the following keywords: "SARS-CoV-2 or COVID-19" and "post-COVID", "diabetes mellitus" and "in children". The authors of the article reviewed the titles and abstracts of the found articles to select relevant publications. **Results.** The article provides data from the literature on

PCS in children: definition of post-COVID syndrome in children, incidence, possible causes, pathogenesis and risk factors for the development of PCS. Signs of somatic, psychological and endocrinological manifestations of PCS are also given. The greatest attention is paid to the onset of type 1 diabetes mellitus (T1DM) in children after suffering COVID-19. It is noted that the frequency of T1DM in the pediatric population in the post-COVID period has almost doubled, to 0.043 versus 0.025 %. Global rate of new cases of T1DM in children in 2020 grew to 32.39 per 100,000 children compared to 19.73 per 100,000 children in 2019. Probable causes of diabetes after COVID-19 are direct cytolysis of pancreatic β -cells affected by the virus, and autoimmune reaction. A clinical case of diabetes mellitus in a young child as a possible manifestation of the PCS is provided. **Conclusions.** 1. The problem of PCS with various clinical manifestations in children is relevant and quite common. 2. PCS can develop not only in children with acute manifestations of COVID-19, but also in children with asymptomatic course. 3. Along with the most frequent somatic and psychological manifestations of COVID-19 in children, endocrinopathy may occur, such as diabetes mellitus.

Keywords: review; post-COVID syndrome; children; diabetes