

Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ПЕРЕСТИЮК ВІТА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616-053.2:[616.98:578.834.1]-36-092(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ ТРИВАЛОГО COVID У ДІТЕЙ

228 «Педіатрія»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ В. О. Перестюк

Науковий керівник: **Боярчук Оксана Романівна**, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2026

АНОТАЦІЯ

Перестюк В. О. Клініко-патогенетичні особливості перебігу та фактори ризику тривалого COVID у дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, 2026.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, 2026.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання педіатрії, що полягає у прогнозуванні ризику розвитку тривалого COVID у дітей шляхом визначення основних предикторів.

Обстежено 305 дітей віком від 1 місяця до 18 років із лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19, серед яких 81 дитина перебувала на амбулаторному лікуванні, а 224 були госпіталізовані. Середній вік госпіталізованих хворих становив ($3,67 \pm 4,58$) років, з переважанням пацієнтів віком до 6 років (180/224; 80,0 %). SARS-CoV-2 інфекцію було підтверджено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції із зворотною транскрипцією (RT-PCR) або швидкими тестами, або серологічним методом (виявлення антитіл класу M), які використовувалися як взаємозамінні.

Супутні захворювання спостерігали у 46,9 % госпіталізованих пацієнтів. Найчастіше спостерігали порушення харчування (51/224 – 22,8 %), алергічну патологію (42/224 – 18,8 %) і неврологічні захворювання (22/224 – 9,8 %). Коморбідні стани частіше зустрічалися серед дітей старше 6 років ($p=0,0048$).

Найчастішими клінічними проявами гострого COVID-19 були гарячка (94,2 %), нежить або закладеність носа (61,6 %), значна втома (54,0 %), кашель

(47,8 %) і зниження апетиту (41,1 %). Кашель достовірно частіше спостерігався при середньотяжкому, тяжкому і критичному перебігу ($p=0,0084$).

У когорті госпіталізованих дітей переважали пацієнти з легкою формою COVID-19 – 199/224 (88,8 %). Середньотяжкий перебіг діагностовано у 8 (3,6 %) пацієнтів, тяжкий – у 15 (6,7 %), критичний – у 2 (0,9 %) дітей. Середня тривалість госпіталізації становила ($4,6 \pm 3,0$) днів, коливаючись від 1 до 20 днів.

При аналізі показників загального аналізу крові встановлено, що у 13,2 % дітей з COVID-19 виявлено лейкоцитоз, у 18,6 % – лейкопенію, у 25,6 % – нейтропенію. Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення було достовірно вищим у пацієнтів старше 6 років ($p<0,0001$) і показник більше 4-х також частіше зустрічався серед цієї вікової групи ($p=0,0129$). Медіана тромбоцитів була вищою у дітей віком до 6 років, $p=0,0310$.

Порушення коагуляційного профілю виявлено у 94,5 % пацієнтів із гострим COVID-19 і вони залежали від віку дітей. У дітей старше 6 років спостерігалися достовірно вищі значення медіани протромбінового часу (ПЧ), а також більша частота його понаднормових значень ($p=0,0089$ і $p=0,0055$ відповідно), вищі рівні фібриногену ($p=0,0006$) та тромбоцитів ($p=0,0310$). Водночас медіани активованого часткового тромбoplastинового часу (аЧТЧ) і Д-димеру були вищими у дітей віком до 6 років ($p=0,0132$ і $p=0,0471$ відповідно).

Аналіз стану гуморального імунітету у дітей з COVID-19 показав підвищення рівня імуноглобуліну (Ig) А у 44,8 % дітей, IgM – у 69,0 %.

Загальна частота виявлення антитіл до інтерферону α (IFN- α) у популяції дітей з COVID-19 становила 2,6 %, проте їх частота у пацієнтів з тяжким або критичним перебігом становила 25,0 %.

При дослідженні статусу вітаміну D у дітей з гострою SARS-CoV-2 інфекцією дефіцит вітаміну D виявлено у 8,0 % дітей, недостатність у – 25,3 %, а оптимальний рівень – у 66,7 %. Статус вітаміну D залежав від віку дітей: у пацієнтів до 6 років оптимальний рівень 25(OH)D спостерігався достовірно

частіше (78,4 % проти 21,6 %; $p < 0,0001$). Відмічена зворотна кореляція між концентрацією вітаміну D та віком дітей ($r = -0,4989$, $p < 0,05$).

Середній рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей з легким перебігом був значно вищим, ніж у дітей із середнім і тяжким/критичним перебігом (49,19 нг/мл проти 34,40 нг/мл; $p = 0,0405$). Діти з дефіцитом та недостатністю вітаміну D мали достовірно більшу тривалість перебування в лікарні ($p = 0,0197$).

Дефіцит цинку спостерігався у 28,6 %, тоді як оптимальний рівень – у 71,4 % дітей з гострою SARS-CoV-2 інфекцією. Статус цинку не залежав від віку пацієнтів. Він не впливав на тяжкість COVID-19 і тривалість госпіталізації. У дітей з дефіцитом цинку спостерігали вищі показники медіани нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення ($p = 0,0010$), рівня С-реактивного протеїну (CRP) ($p = 0,0053$), фібриногену ($p = 0,0057$).

Серед 190 госпіталізованих дітей, які погодилися на подальше спостереження і анкетування, у 73 (38,4 %) спостерігалися тривалі симптоми після гострого COVID-19, у решти 117 (61,6 %) дітей було констатовано одужання. Група негоспіталізованих осіб складалася з 54 дітей (10 дітей отримували амбулаторну допомогу з приводу COVID-19, 32 дітей були госпіталізовані через пост-гострі наслідки інфекції SARS-CoV-2, 12 дітей були консультовані в амбулаторних закладах надання медичної допомоги з приводу тривалих симптомів COVID). Середній термін спостереження за пацієнтами з моменту госпіталізації становив $(10,9 \pm 2,0)$ місяців.

Найчастішими симптомами тривалого COVID були втома (46,6 %), біль голови (34,6 %), знижена фізична активність (34,3 %), погіршення пам'яті (30,8 %), зниження апетиту (30,1 %), безсоння (27,4 %), емоційна лабільність (26,0 %), труднощі із спілкуванням (20,8 %), труднощі з концентрацією (20,0 %) та міалгії (19,2 %).

Серед усіх симптомів тривалого COVID переважав неврологічний фенотип (63,0 %) та загальні прояви (54,5 %). М'язово-скелетний фенотип достовірно переважав у групі дітей старше 6 років ($p = 0,0156$).

Супутня патологія частіше спостерігалася у пацієнтів з тривалим COVID (62,2 % проти 39,9 %; $p=0,0003$), серед якої алергічний риніт і атопічний дерматит також частіше зустрічалися в обстежуваних з тривалим COVID ($p=0,0001$ і $p=0,0347$ відповідно).

Порівняння показників периферійної крові в гострому періоді захворювання показало, що у дітей з тривалим COVID медіана тромбоцитів у когорті віком до 6 років була достовірно нижчою, порівняно з обстежуваними, які одужали ($p=0,0317$). Рівень СРП, як і частота підвищених показників, були вищими у дітей, які одужали, віком до 6 років ($p=0,0390$ і $p=0,0553$ відповідно). Показники аЧТЧ нижче 25 с частіше спостерігалися серед дітей з тривалим COVID ($p=0,0471$).

Нормальні показники імуноглобуліну А, визначені у постковідний період, частіше спостерігалися серед загальної когорти дітей з тривалим COVID (69,4 % проти 22,2 %; $p=0,0140$). Підвищені результати були достовірно частіше зафіксовані в групі обстежуваних, які повністю одужали ($p=0,0048$), та в дітей старше 6 років ($p=0,0025$). Частота виявлення антитіл до IFN- α достовірно не відрізнялася серед обох досліджуваних когорт.

Аналіз якості життя дітей за шкалою PedsQL™ 4.0 продемонстрував значно нижчі бали у пацієнтів з тривалим COVID порівняно зі здоровими дітьми ($p=0,0001$). Відмічено значний негативний вплив тривалого COVID на фізичне, емоційне та шкільне функціонування ($p=0,0098$, $p=0,0044$, $p=0,0206$ відповідно).

Зниження 25(OH)D спостерігалася у 45,6 % дітей з тривалим COVID і у 28,0 % дітей, які повністю одужали ($p=0,0330$). Тривалий COVID частіше спостерігався у дітей із зниженням концентрації вітаміну ($p=0,0331$). Ймовірність розвитку тривалого COVID була у 2,2 рази вищою (ВШ=2,1889, 95 % ДІ: від 1,0585 до 4,5267; $p=0,0346$) у дітей із зниженням рівня 25(OH)D порівняно з тими, хто мав оптимальний його рівень.

Дефіцит цинку спостерігався у 21,2 % дітей з тривалим COVID. Не встановлено впливу статусу цинку на розвиток симптомів COVID-19 ($p=0,3364$).

Втома частіше спостерігалась у дітей з дефіцитом цинку, ніж при нормальному його рівні ($p=0,0014$). Гастроентерологічні симптоми у 3,7 рази більш часто зустрічалися серед пацієнтів із зниженим рівнем цинку у сироватці крові ($p=0,0515$).

Прогностична модель ризику розвитку тривалого COVID у дітей, незалежно від госпіталізації при гострій інфекції, включає наявність ожиріння та алергічної патології в анамнезі, статус вітаміну D і зниження 25(OH)D при первинному захворюванні.

Прогностична модель ризику розвитку тривалого COVID у госпіталізованих дітей включає такі предиктори: лихоманка та загальна кількість симптомів ≥ 3 при гострій інфекції, обтяжений коморбідний фон у вигляді алергічних захворювань, тромбоцитоз, рівень лейкоцитів, нейтрофілоз, змінений протромбіновий час. Результати отриманих коефіцієнтів $\geq 0,5$ свідчать про високу ймовірність виникнення тривалого COVID у дітей.

Наукова новизна отриманих результатів. Автором проведено комплексний аналіз клініко-лабораторних показників у дітей з вірусною інфекцією SARS-CoV-2 у великій когорті дітей віком від 1 місяця до 17 років, жителів Тернопільської області залежно від віку. Визначено найчастіші симптоми COVID-19. Підтверджено, що у 88,8 % педіатричних пацієнтів спостерігався легкий перебіг захворювання.

Вперше досліджено рівень цинку серед дітей при COVID-19 і встановлено дефіцит мікроелемента у 28,6 % госпіталізованих пацієнтів. Вперше в Україні вивчено рівень антитіл до інтерферону альфа у пацієнтів з COVID-19 та тривалим COVID. Показано високу частоту вказаних антитіл (25 %) у дітей з тяжким/критичним перебігом COVID-19.

Вперше в Україні використано стандартизовану анкету Міжнародного консорціуму з тяжких гострих респіраторних та нових інфекцій (ISARIC)/IP4C Global Pediatric COVID-19 для виявлення пацієнтів із симптомами тривалого COVID. Встановлено, що прояви тривалого COVID спостерігали у 38,4 %

госпіталізованих пацієнтів, з-поміж яких найчастіше виявляли втому (46,6 %). Описано фенотипи перебігу тривалого COVID у дітей: неврологічний, гастроінтестинальний, м'язово-скелетний, кардіологічний, респіраторний та сенсорний.

Вперше в Україні оцінено якість життя дітей з тривалим COVID та показано, що він має значний негативний вплив на фізичне, емоційне та шкільне функціонування ($p=0,0098$, $p=0,0044$, $p=0,0206$ відповідно).

Вперше розроблено прогностичні моделі для оцінки ризику розвитку тривалого COVID у всіх дітей загалом та у госпіталізованих педіатричних пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів полягає у розробці комплексного підходу до раннього виявлення, моніторингу та прогнозування розвитку тривалого COVID у дітей. Обґрунтовано необхідність динамічного спостереження за дітьми, які перенесли COVID-19, протягом щонайменше 3 місяців після гострого періоду з подальшим продовженням нагляду до 12 місяців і більше у разі збереження симптомів. Запропоновано використання адаптованої анкети ISARIC/IP4C Global Pediatric COVID-19 follow-up Form як стандартизованого ефективного інструменту для скринінгу та моніторингу симптомів тривалого COVID на первинній ланці медичної допомоги. Доведено доцільність застосування опитувальника Pediatric Quality of Life Inventory-4.0-Core-All для оцінки якості життя дітей, що дозволяє об'єктивізувати вплив захворювання на фізичне, емоційне та соціальне функціонування.

Розроблено прогностичні моделі для формування груп ризику розвитку тривалого COVID у дітей із урахуванням клінічних та лабораторних показників. Встановлено, що у госпіталізованих пацієнтів значущими предикторами є наявність лихоманки, трьох і більше симптомів у гострому періоді, алергічна патологія, тромбоцитоз, зміни лейкоцитарної формули та показників коагулограми. Для широкої педіатричної популяції визначено важливість супутніх станів, зокрема ожиріння, алергічних захворювань та статусу вітаміну

D. Запропоновані розрахункові коефіцієнти ризику з визначеними пороговими значеннями ($\geq 0,5$) дозволяють ідентифікувати дітей із високою ймовірністю розвитку тривалого COVID та своєчасно визначати потребу у інтенсивнішому спостереженні. Отримані результати можуть бути впроваджені у практику лікарів первинної ланки та педіатрів для персоналізації підходів до надання допомоги пацієнтам, оптимізації маршрутів спостереження та раннього втручання. Додатково обґрунтовано доцільність регулярного контролю рівнів вітаміну D та цинку з подальшою корекцією їх дефіциту як складової профілактики несприятливого перебігу та віддалених наслідків інфекції.

Ключові слова: COVID-19, діти, коагуляційний профіль, вітамін D, цинк, імуноглобуліни, фактори ризику, тривалий COVID, прогнозування.

ANNOTATION

Perestiuk V. O. Clinical and pathogenetic features of the course and risk factors of long COVID in children. – Qualification scientific work as a manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 228 “Pediatrics” (22 “Healthcare”). – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2026.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2026.

The dissertation presents a theoretical generalization and a novel solution to a relevant scientific problem in pediatrics, namely the prediction of the risk of long COVID in children through the identification of key predictors.

A total of 305 children aged 1 month to 18 years with laboratory-confirmed COVID-19 were examined, including 81 outpatients and 224 hospitalized patients. The mean age of hospitalized patients was (3.67 ± 4.58) years, with a predominance of children under 6 years of age (180/224; 80.0 %). SARS-CoV-2 infection was

confirmed by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), rapid antigen testing, or serological methods (IgM detection), which were used interchangeably.

Comorbidities were identified in 46.9 % of hospitalized patients. The most common conditions included nutritional disorders (51/224; 22.8 %), allergic diseases (42/224; 18.8 %), and neurological disorders (22/224; 9.8 %). Comorbid conditions were more frequent among children older than 6 years ($p=0.0048$).

The most common clinical manifestations of acute COVID-19 were fever (94.2 %), rhinorrhea or nasal congestion (61.6 %), severe fatigue (54.0 %), cough (47.8 %), and decreased appetite (41.1 %). Cough was significantly more frequent in moderate, severe, and critical cases ($p=0.0084$).

Among the cohort of hospitalized children, mild COVID-19 predominated, accounting for 199/224 (88.8%) cases. A moderate course was diagnosed in 8 (3.6 %) patients, severe in 15 (6.7%), and critical in 2 (0.9 %) children. The mean duration of hospitalization was (4.6 ± 3.0) days, ranging from 1 to 20 days.

Analysis of complete blood count parameters revealed leukocytosis in 13.2 % of children with COVID-19, leukopenia in 18.6 %, and neutropenia in 25.6 %. The neutrophil-to-lymphocyte ratio was significantly higher in patients older than 6 years ($p<0.0001$), and values exceeding 4 were also more frequently observed in this age group ($p=0.0129$). The median platelet count was higher in children under 6 years of age ($p=0.0310$).

Coagulation abnormalities were identified in 94.5 % of patients with acute COVID-19 and were age-dependent. Children older than 6 years demonstrated significantly higher median prothrombin time (PT) values and a higher frequency of prolonged PT ($p=0.0089$ and $p=0.0055$, respectively), as well as higher fibrinogen levels ($p=0.0006$) and platelet counts ($p=0.0310$). In contrast, median activated partial thromboplastin time (aPTT) and D-dimer levels were higher in children under 6 years of age ($p=0.0132$ and $p=0.0471$, respectively).

Assessment of humoral immunity in children with COVID-19 showed elevated immunoglobulin A (IgA) levels in 44.8 % and immunoglobulin M (IgM) levels in 69.0 % of patients.

The overall prevalence of antibodies to interferon- α (IFN- α) in the pediatric COVID-19 population was 2.6 %; however, their frequency reached 25.0 % among patients with severe or critical disease.

Assessment of vitamin D status in children with acute SARS-CoV-2 infection revealed deficiency in 8.0 % of patients, insufficiency in 25.3 %, and optimal levels in 66.7 %. Vitamin D status was age-dependent: children under 6 years of age had significantly higher rates of optimal 25(OH)D levels compared to older children (78.4 % vs. 21.6 %; $p < 0.0001$). An inverse correlation between serum vitamin D concentration and age was observed ($r = -0.4989$; $p < 0.05$).

The mean serum 25(OH)D level was significantly higher in children with mild disease compared to those with moderate and severe/critical COVID-19 (49.19 ng/mL vs. 34.40 ng/mL; $p = 0.0405$). Children with vitamin D deficiency or insufficiency had a significantly longer duration of hospitalization ($p = 0.0197$).

Zinc deficiency was identified in 28.6 % of children, while 71.4 % had optimal levels during acute SARS-CoV-2 infection. Zinc status was not associated with age and did not influence COVID-19 severity or length of hospital stay. However, children with zinc deficiency demonstrated significantly higher median values of the neutrophil-to-lymphocyte ratio ($p = 0.0010$), C-reactive protein (CRP) ($p = 0.0053$), and fibrinogen ($p = 0.0057$).

Among 190 hospitalized children who consented to follow-up and questionnaire assessment, 73 (38.4 %) developed persistent symptoms following acute COVID-19, while 117 (61.6 %) fully recovered. The non-hospitalized group included 54 children (10 received outpatient treatment for acute COVID-19, 32 were hospitalized due to post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and 12 were evaluated in outpatient settings for persistent symptoms). The mean follow-up duration from the time of hospitalization was (10.9 ± 2.0) months.

The most common long COVID symptoms were fatigue (46.6 %), headache (34.6 %), reduced physical activity (34.3 %), memory impairment (30.8 %), decreased appetite (30.1%), insomnia (27.4 %), emotional lability (26.0 %), communication difficulties (20.8 %), concentration difficulties (20.0%), and myalgia (19.2 %).

Among all long COVID manifestations, the neurological phenotype (63.0 %) and general symptoms (54.5 %) predominated. The musculoskeletal phenotype was significantly more common in children older than 6 years ($p=0.0156$).

Comorbidities were more frequently observed in patients with long COVID (62.2 % vs. 39.9 %; $p=0.0003$), with allergic rhinitis and atopic dermatitis also being significantly more common in this group ($p=0.0001$ and $p=0.0347$, respectively).

Comparison of peripheral blood parameters during the acute phase showed that, among children under 6 years of age, the median platelet count was significantly lower in those who developed long COVID compared to those who fully recovered ($p=0.0317$). In contrast, C-reactive protein (CRP) levels and the frequency of elevated CRP were higher in recovered children under 6 years ($p=0.0390$ and $p=0.0553$, respectively). Activated partial thromboplastin time (aPTT) values below 25 seconds were more frequently observed in children with long COVID ($p=0.0471$).

Normal immunoglobulin A (IgA) levels, assessed during the post-COVID period, were more frequently observed in the overall cohort of children with long COVID (69.4 % vs. 22.2%; $p=0.0140$). Elevated IgA levels were significantly more common among children who fully recovered ($p=0.0048$) and among those older than 6 years ($p=0.0025$). The prevalence of antibodies to interferon- α (IFN- α) did not differ significantly between the study groups.

Quality of life assessment using the PedsQL™ 4.0 scale demonstrated significantly lower scores in children with long COVID compared to healthy controls ($p=0.0001$). Long COVID had a significant negative impact on physical, emotional, and school functioning ($p=0.0098$, $p=0.0044$, and $p=0.0206$, respectively).

Reduced 25(OH)D levels were observed in 45.6 % of children with long COVID compared to 28.0 % of those who fully recovered ($p=0.0330$). Long COVID was more

common in children with decreased vitamin D levels ($p=0.0331$), and the risk of developing long COVID was 2.2 times higher ($OR=2.1889$; 95 % CI: 1.0585–4.5267; $p=0.0346$) in children with reduced 25(OH)D compared to those with optimal levels.

Zinc deficiency was identified in 21.2 % of children with long COVID. No association was found between zinc status and the development of long COVID ($p=0.3364$). However, fatigue was significantly more common in children with zinc deficiency ($p=0.0014$), and gastrointestinal symptoms were 3.7 times more frequent in patients with reduced serum zinc levels ($p=0.0515$).

The predictive model for long COVID risk in children, regardless of hospitalization during the acute infection, includes the presence of obesity and allergic diseases in medical history, vitamin D status, and decreased 25(OH)D levels during the acute phase.

The predictive model for hospitalized children includes the following predictors: fever, total number of symptoms ≥ 3 during the acute phase, comorbid allergic conditions, thrombocytosis, leukocyte count, neutrophilia, and altered prothrombin time. A calculated coefficient ≥ 0.5 indicates a high probability of long COVID development in children.

Scientific novelty of the obtained results. A comprehensive analysis of clinical and laboratory parameters in children with SARS-CoV-2 infection was conducted in a large cohort of patients aged 1 month to 17 years from the Ternopil region, with stratification by age. The most common symptoms of COVID-19 were identified, and it was confirmed that 88.8 % of pediatric patients experienced a mild disease course.

For the first time, serum zinc levels in children with COVID-19 were investigated, revealing micronutrient deficiency in 28.6 % of hospitalized patients. Additionally, this study is the first in Ukraine to assess antibodies to interferon- α in patients with COVID-19 and long COVID, demonstrating a high prevalence (25 %) of these antibodies among children with severe/critical disease.

For the first time in Ukraine, the standardized questionnaire of the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC)/IP4C Global

Pediatric COVID-19 was used to identify patients with long COVID symptoms. It was established that 38.4 % of hospitalized children developed long COVID manifestations, with fatigue being the most common symptom (46.6 %). Distinct phenotypes of long COVID in children were characterized, including neurological, gastrointestinal, musculoskeletal, cardiovascular, respiratory, and sensory types.

For the first time in Ukraine, quality of life in children with long COVID was assessed, demonstrating a significant negative impact on physical, emotional, and school functioning ($p=0.0098$, $p=0.0044$, and $p=0.0206$, respectively).

Furthermore, predictive models for assessing the risk of long COVID development were developed for both the overall pediatric population and specifically for hospitalized children.

Practical significance of the obtained results. The study provides a comprehensive approach to the early identification, monitoring, and prediction of long COVID in children. The necessity of dynamic follow-up for children after COVID-19 for at least 3 months following the acute phase is substantiated, with continued observation up to 12 months or longer in cases of persistent symptoms. The use of the adapted ISARIC/IP4C Global Pediatric COVID-19 follow-up questionnaire is proposed as a standardized and effective tool for screening and monitoring long COVID symptoms in primary healthcare settings. The applicability of the Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL™ 4.0) is also justified for assessing quality of life, enabling objective evaluation of the disease's impact on physical, emotional, and social functioning.

Predictive models were developed to stratify the risk of long COVID in children based on clinical and laboratory parameters. In hospitalized patients, significant predictors include fever, the presence of three or more symptoms during the acute phase, allergic comorbidities, thrombocytosis, alterations in leukocyte indices, and coagulation abnormalities. For the broader pediatric population, key factors include comorbid conditions such as obesity, allergic diseases, and vitamin D status.

The proposed risk coefficients with defined threshold values (≥ 0.5) allow identification of children at high risk for long COVID and facilitate timely decisions regarding intensified monitoring. The results can be implemented in primary care and pediatric practice to personalize patient management, optimize follow-up strategies, and enable early intervention. Additionally, the study substantiates the importance of regular monitoring of vitamin D and zinc levels, with subsequent correction of deficiencies as part of a preventive strategy against adverse disease course and long-term consequences of SARS-CoV-2 infection.

Keywords: COVID-19, children, coagulation profile, vitamin D, zinc, immunoglobulins, risk factors, long COVID, prediction.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Boyarchuk O, Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L. Coagulation profile in hospitalized children with COVID-19: pediatric age dependency and its impact on long COVID development. *Front Immunol.* 2024;15:1363410. doi: 10.3389/fimmu.2024.1363410. **(SCOPUS)** *(Особистий внесок здобувачки: збирання даних – огляд та аналіз літератури, проведення дослідження, аналіз та інтерпретація результатів, написання первинного тексту. Внесок інших авторів: Boyarchuk O – концепція, валідація, адміністрування, керівництво, підготовка статті до друку; Kosovska T. – формальний аналіз, редагування; Volianska L. – методологія, візуалізація, залучення фінансування).*

2. Perestiuk V, Kosovska T, Dyvoniak O, Volianska L, Boyarchuk O. Vitamin D status in children with COVID-19: does it affect the development of long COVID and its symptoms? *Front Pediatr.* 2025;13:1507169. doi: 10.3389/fped.2025.1507169. **(SCOPUS)** *(Особистий внесок здобувачки: збирання даних, огляд та аналіз літератури, проведення дослідження, аналіз та інтерпретація результатів, візуалізація, написання первинного тексту,*

підготовка статті до друку. Внесок інших авторів: Kosovska T. – ресурси, формальний аналіз, редагування; Дувоніак О. – ресурси, редагування; Volianska L. – методологія, ресурси, залучення фінансування; Boyarchuk O. – концепція, валідація, редагування, адміністрування, керівництво).

3. Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. Association of zinc deficiency and clinical symptoms, inflammatory markers, severity of COVID-19 in hospitalized children. *Front Nutr.* 2025;12:1566505. doi: 10.3389/fnut.2025.1566505. **(SCOPUS)** *(Особистий внесок здобувачки: збирання даних, огляд та аналіз літератури, проведення дослідження, аналіз та інтерпретація результатів, візуалізація, написання первинного тексту, підготовка статті до друку. Внесок інших авторів: Kosovska T. – збирання даних, ресурси, формальний аналіз, редагування, залучення фінансування; Volianska L. – методологія, ресурси, залучення фінансування; Boyarchuk O. – концепція, валідація, редагування, адміністрування, керівництво).*

4. Boyarchuk O, Perestiuk V, Kovalchuk T, Kosovska T, Volianska L. Assessment of the quality of life in children with long COVID based on the Standardized PEDSQL 4.0 questionnaire. *Health Prob Civil.* 2025. Available from: <https://hpc.edu.pl/pdf-205421-134782?filename=ASSESSMENT-OF-THE-QUALITY.pdf>. **(SCOPUS)** *(Особистий внесок здобувачки: збирання даних, огляд та аналіз літератури, проведення дослідження, аналіз та інтерпретація результатів, візуалізація, написання первинного тексту, підготовка статті до друку. Внесок інших авторів: Boyarchuk O. – концепція, валідація, редагування, адміністрування, керівництво; Kovalchuk T. – формальний аналіз, написання первинного рукопису, редагування; Kosovska T. – редагування, ресурси, залучення фінансування; Volianska L. – методологія, ресурси, залучення фінансування).*

5. Boyarchuk O, Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L. Anti-interferon α -antibodies in pediatric patients with COVID-19 and long COVID. *Reumatologia.* 2025;63(4):229-235. doi: 10.5114/reum/204365. **(SCOPUS)** *(Особистий внесок здобувачки: збирання даних, огляд літератури, візуалізація, написання*

первинного тексту. Внесок інших авторів: Boyarchuk O. – концепція, методологія, аналіз та інтерпретація результатів, валідація, редагування, адміністрування, керівництво; Kosovska T. – аналіз літератури, проведення дослідження, редагування, ресурси; Volianska L.: – формальний аналіз, ресурси, залучення фінансування).

6. Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. Prevalence and duration of clinical symptoms of pediatric long COVID: findings from a one-year prospective study. *Front Pediatr.* 2025;13:1645228. doi: 10.3389/fped.2025.1645228. **(SCOPUS)** (Особистий внесок здобувачки: збирання даних, огляд та аналіз літератури, проведення дослідження, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, візуалізація, написання первинного тексту, підготовка статті до друку. Внесок інших авторів: Kosovska T. – збирання даних, редагування, ресурси; Volianska L. – методологія, ресурси, залучення фінансування; Boyarchuk O. – концепція, валідація, аналіз та інтерпретація результатів, редагування, адміністрування, керівництво).

7. Боярчук ОР, Перестюк ВО, Косовська ТМ, Волянська ЛА. Гіпоцинкемія та симптоми Long COVID у дітей. *Сучасна педіатрія. Україна.* 2025;5(149):14-19. doi: 10.15574/SP.2025.5(149).1419. **(SCOPUS)** (Особистий внесок здобувачки: збирання даних, проведення дослідження, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка статті до друку. Внесок інших авторів: Боярчук О. – концепція, огляд та аналіз літератури, візуалізація, валідація, аналіз та інтерпретація результатів, редагування, адміністрування, керівництво; Косовська Т. – методологія, редагування, ресурси; Волянська Л. – аналіз літератури, ресурси, залучення фінансування).

8. Perestiuk V, Sverstyuk A, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. A Predictive Model for the Development of Long COVID in Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2025;22(11):1693. doi: 10.3390/ijerph22111693. **(SCOPUS)** (Особистий внесок здобувачки: збирання даних, огляд та аналіз літератури, написання первинного тексту, підготовка

статті до друку. Внесок інших авторів: Sverstyuk A. – статистичний аналіз та інтерпретація результатів, візуалізація, написання первинного тексту; Kosovska T. – формальний аналіз, редагування, ресурси; Volianska L. – методологія, ресурси, залучення фінансування; Boyarchuk O. – концепція, валідація, редагування, адміністрування, керівництво).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Перестюк ВО. Особливості перебігу COVID-19 у дітей. У: Матеріали XXVII Міжнародного конгресу студентів і молодих вчених Майбутнє за наукою; 2023 квіт. 10-12; Тернопіль. Тернопіль; 2023. с. 143.

10. Перестюк ВО, Боярчук ОР. Тривалий COVID-19 у дітей. У: Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 черв. 16-17; Тернопіль. Тернопіль; 2023. с. 110-111. *(Особистий внесок здобувачки: збирання даних, аналіз та інтерпретація отриманих результатів, візуалізація, написання тез, постерна доповідь. Внесок Боярчук О. – концепція, методологія, формальний аналіз, валідація, редагування, адміністрування).*

11. Перестюк ВО. Характеристика тривалого COVID у дітей, використовуючи адаптовану анкету ISARIC. У: Матеріали XXVIII конгресу студентів і молодих вчених Майбутнє за наукою; 2024 квіт. 8-10; Тернопіль. Тернопіль; 2024. с. 155.

12. Перестюк ВО, Боярчук ОР. Лабораторні зміни при гострому COVID-19 у дітей. У: Матеріали підсумкової LXVII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2024 черв. 13-14; Тернопіль. Тернопіль; 2024. с. 123-124. *(Особистий внесок здобувачки: збирання даних, методологія, аналіз та інтерпретація отриманих результатів, візуалізація, написання тез, постерна доповідь. Внесок Боярчук О. Р. – концепція, валідація, редагування, адміністрування, залучення фінансування).*

13. Перестюк В. Статус цинку при гострій інфекції SARS-CoV-2 у дітей: вплив на перебіг і тяжкість захворювання. У: Матеріали XXIX конгресу студентів і молодих вчених Майбутнє за наукою; 2025 квіт. 9-11; Тернопіль. Тернопіль; 2025. с. 291.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

14. Волянська ЛА, Бурбела ЕІ, Косовська ТМ, Перестюк ВО, Боярчук ОР. Значення вітаміну D у перебігу SARS-CoV-2-інфекції та long COVID у дітей (огляд літератури). Здоров'я дитини. 2023;18(3):225-230. doi: 10.22141/2224-0551.18.3.2023.1590. *(Особистий внесок здобувачки: аналіз літератури, візуалізація; Внесок інших авторів: Волянська Л. А. – огляд літератури, формальний аналіз, написання первинного тексту, підготовка статті до друку; Бурбела Е. І. – редагування; Косовська Т. М. – методологія; Боярчук О. Р. – концепція, валідація, залучення фінансування).*

15. Волянська ЛА, Бурбела ЕІ, Перестюк ВО, Косовська ТМ, Боярчук ОР. Тривалий COVID у дітей: частота та виклики діагностики. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023;3(95):101-106. doi: 10.15574/PP.2023.95.101. *(Особистий внесок здобувачки: аналіз літератури, візуалізація. Внесок інших авторів: Волянська Л. А. – огляд літератури, формальний аналіз, написання первинного тексту, підготовка статті до друку; Бурбела Е. І. – редагування; Косовська Т. М. – методологія; Боярчук О. Р. – концепція, валідація, залучення фінансування).*

16. Боярчук ОР, Монастирська ОІ, Сувалко СІ, Перестюк ВО, Гаріян ТВ. Вплив інфекції SARS-CoV-2, пандемії COVID-19 та повномасштабної війни на здоров'я школярів: результати опитування. Український журнал Перинатологія і педіатрія. 2024;2(98):77-85. doi: 10.15574/PP.2024.98.77. *(Особистий внесок здобувачки: огляд та аналіз літератури, проведення дослідження, написання первинного тексту. Внесок інших авторів: Боярчук О. Р. – концепція,*

методологія, аналіз та інтерпретація результатів, валідація, редагування, адміністрування, керівництво, підготовка статті до друку; Монастирська О. І. – збирання даних, статистичний аналіз, візуалізація; Сувалко С. І. – збирання даних, статистичний аналіз; Гаріян Т. В. – збирання даних, формальний аналіз).

17. Перестюк ВО. Особливості клінічного перебігу COVID-19 і long COVID у вимушено переміщених дітей і місцевого педіатричного населення Тернопільської області. У: Матеріали підсумкової LXVIII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2025 черв. 12-13; Тернопіль. Тернопіль; 2025. с. 199.

18. Boyarchuk OR, Volianska LA, Perestiuk VO, Kosovska TM. The Impact of Zinc Status on the Course and Severity of COVID-19: A Systematic Review. East Ukr Med J. 2026;14(1):00-00. doi: 10.21272/eumj.2026;14(1);00-00. *(Особистий внесок здобувачки: огляд та аналіз літератури, написання первинного тексту, підготовка статті до друку. Внесок інших авторів: Boyarchuk O. R. – огляд літератури, концепція, валідація, редагування, адміністрування, керівництво, залучення фінансування; Volianska L. A. – огляд літератури, методологія, ресурси, залучення фінансування; Kosovska T. M. – формальний аналіз, редагування, ресурси, залучення фінансування).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	24
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ДАНІ ПРО COVID-19 ТА ТРИВАЛИЙ COVID У ДІТЕЙ: ЧАСТОТА, ФАКТОРИ РИЗИКУ, СИМПТОМИ. ВПЛИВ ВІТАМІНУ D І ЦИНКУ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОЇ ІНФЕКЦІЇ І РОЗВИТОК ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	36
1.1 COVID-19 у дітей: частота і основні клінічні прояви	36
1.2 Тривалий COVID: частота і клінічні фенотипи	41
1.3 Вітамін Д, COVID-19 і тривалий COVID	47
1.4 Цинк, COVID-19 і тривалий COVID	51
1.5 Фактори ризику тривалого COVID і якість життя дітей з віддаленими наслідками гострої інфекції SARS-CoV-2	55
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	61
2.1 Дизайн дослідження	61
2.2 Учасники дослідження	62
2.3 Збір даних і лабораторні дослідження	64
2.4 Long (тривалий) COVID: визначення і спостереження	66
2.5 Функціональна шкала для оцінки якості життя	66
2.6 Статистичний аналіз отриманих результатів	68
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ДІТЕЙ	71
3.1 Клінічні характеристики госпіталізованих дітей з COVID-19	71
3.2 Коморбідні стани у пацієнтів з вірусною інфекцією SARS- CoV-2	73
3.3 Клінічні особливості перебігу COVID-19 у дітей залежно від віку	76

3.4	Характеристика лабораторних показників при гострій інфекції SARS-CoV-2	79
3.5	Коагуляційний профіль у дітей з коронавірусною хворобою	80
3.6	Стан гуморального імунітету у пацієнтів з COVID-19	83
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ LONG COVID У ДІТЕЙ		88
4.1	Результати опитування на основі адаптованої анкети Міжнародного консорціуму з тяжких гострих респіраторних та нових інфекцій (ISARIC)/IP4C Global Pediatric COVID-19 follow-up Form	88
4.1.1	Загальна характеристика обстежуваних	88
4.1.2	Симптоми та тяжкість гострої інфекції SARS-CoV-2 у пацієнтів із тривалим COVID	92
4.1.3	Порівняння клінічних характеристик COVID-19 за віком між госпіталізованими та негоспіталізованими педіатричними пацієнтами	92
4.2	Коморбідні стани у пацієнтів з постковідним синдромом	93
4.3	Частота тривалого COVID у госпіталізованих дітей	96
4.4	Фенотипи тривалого COVID залежно від віку	99
4.5	Лабораторні та імунологічні показники у дітей з тривалим COVID і тих, що повністю одужали, під час гострої інфекції SARS-CoV-2	99
4.5.1	Характеристика показників загального аналізу крові	99
4.5.2	Характеристика параметрів коагуляційного профілю	103
4.5.3	Характеристика імунологічних показників	104
4.6	Якість життя дітей з тривалим COVID на основі стандартизованої анкети PedsQL 4.0	107
4.6.1	Загальна характеристика досліджуваної когорти	107
4.6.2	Валідність опитувальника PedsQL™ 4.0	110

4.6.3 Вплив тривалого COVID на якість життя госпіталізованих дітей	111
РОЗДІЛ 5 СТАТУС ВІТАМІНУ D У ДІТЕЙ З COVID-19 І ТРИВАЛИМ COVID	117
5.1 Вплив вітаміну D на симптоми і тяжкість гострої вірусної інфекції SARS-CoV-2	117
5.1.1 Статус вітаміну D у пацієнтів з гострою вірусною інфекцією SARS-CoV-2	117
5.1.2 Порівняння клінічних характеристик COVID-19 на основі статусу вітаміну D	118
5.2 Значення вітаміну D у розвитку тривалого COVID і його симптомів	123
РОЗДІЛ 6 СТАТУС ЦИНКУ У ДІТЕЙ З COVID-19 І ТРИВАЛИМ COVID	128
6.1 Вплив цинку на симптоми і тяжкість гострої вірусної інфекції SARS-CoV-2	128
6.1.1 Рівень цинку у пацієнтів під час коронавірусної хвороби	128
6.1.2 Порівняння клінічних характеристик гострої інфекції SARS-CoV-2 на основі рівня цинку	129
6.2 Значення цинку у розвитку тривалого COVID і його симптомів	133
РОЗДІЛ 7 ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ РОЗВИТКУ ТРИВАЛОГО COVID	136
7.1 Прогностична модель розвитку тривалого COVID у дітей	136
7.2 Оцінювання якості алгоритмів прогнозування при розрахунку операційних характеристик та проведення ROC-аналізу	144
7.3 Верифікація моделі прогнозування тривалого COVID для усіх педіатричних пацієнтів, незалежно від госпіталізації	

при гострій інфекції, при розрахунку операційних характеристик та проведення ROC-аналізу	145
7.4 Верифікація моделі прогнозування тривалого COVID для госпіталізованих педіатричних пацієнтів, при розрахунку операційних характеристик та проведення ROC-аналізу	150
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	
ДОСЛІДЖЕННЯ	155
ВИСНОВКИ	166
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	170
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	172
ДОДАТКИ	203

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

aЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час

ВІТ – відділення інтенсивної терапії

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВШ – відношення шансів

ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром

ДІ – довірчий інтервал

ІМТ – індекс маси тіла

ІФА – імуноферментний аналіз

КПОДГПП – коефіцієнт повного одужання у госпіталізованих педіатричних пацієнтів

КПОДУПП – коефіцієнт повного одужання в усіх педіатричних пацієнтів

КРРТКД – коефіцієнт ризику розвитку тривалого COVID у дітей

КРРТКДГПП – коефіцієнт ризику розвитку тривалого COVID у госпіталізованих педіатричних пацієнтів

КРРТКДУПП – коефіцієнт ризику розвитку тривалого COVID в усіх педіатричних пацієнтів

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПЦНР – прогностична цінність негативного результату

ПЦПР – прогностична цінність позитивного результату

ПЧ – протромбіновий час

РРТКД – ризик розвитку тривалого COVID у дітей

РРТКД – ризик розвитку тривалого COVID у дітей

СРП – С-реактивний протеїн

ШВЛ – штучна вентиляція легень

ШІ – штучний інтелект

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

25(ОН)D – 25-гідроксивітамін D

COVID-19 – коронавірусна хвороба 2019

CV – коефіцієнти варіації

FN – false negative / хибнонегативний результат

FP – false positive / хибнопозитивний результат

Ig – імуноглобулін

IQR – інтерквартильний діапазон (міжквартильний інтервал)

ISARIC – Міжнародний консорціум з важких гострих респіраторних та нових інфекцій

MIS-C – мультисистемний запальний синдром, асоційований з вірусом SARS-CoV-2

PedsQL™ 4.0 – опитувальник Pediatric Quality of Life Inventory-4.0-Core-All

SARS-CoV-2 – тяжкий гострий респіраторний синдром, спричинений коронавірусом 2 типу

SD – стандартне відхилення

TN – true negative / істинно негативний результат

TP – true positive / істинно позитивний результат

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненої коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 типу (SARS-CoV-2), стала одним із найбільших викликів для систем охорони здоров'я у світі [1]. Хоча основними клінічними проявами COVID-19 є ураження дихальної системи, що може призводити до розвитку інтерстиціальної пневмонії та гострого респіраторного дистрес-синдрому, на сьогодні доведено мультисистемний характер цього захворювання з можливим ураженням серцево-судинної, нервової, імунної та інших систем організму. Перебіг інфекції SARS-CoV-2 характеризується значною клінічною варіабельністю – від безсимптомних форм до тяжких станів, що потребують інтенсивної терапії.

На початку пандемії вважалося, що діти менш сприйнятливі до інфекції SARS-CoV-2 та переважно переносять захворювання у легкій формі [2-4]. Проте подальші дослідження показали, що дитяче населення також активно залучене до епідемічного процесу. За даними міжнародних епідеміологічних спостережень, діти становлять значну частку зареєстрованих випадків COVID-19. Хоча у більшості випадків перебіг захворювання у дітей є легшим порівняно з дорослими, певна частка педіатричних пацієнтів потребує госпіталізації та інтенсивної терапії. Крім того, описані тяжкі ускладнення інфекції, зокрема мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C), що підкреслює важливість подальшого вивчення особливостей перебігу COVID-19 у педіатричній популяції [5].

В останні роки все більше уваги приділяється віддаленим наслідкам інфекції SARS-CoV-2. У значної частини пацієнтів після перенесеного гострого періоду захворювання можуть зберігатися різноманітні симптоми, які тривають протягом тижнів або місяців [6]. Такий стан отримав назву «тривалий COVID» (long COVID) або постковідний синдром. За визначенням Всесвітньої організації

охорони здоров'я (ВООЗ), тривалий COVID характеризується як стан, який виникає після COVID-19 і характеризується низкою симптомів, які зазвичай починаються протягом 3 місяців після першого захворювання на COVID-19 і тривають щонайменше 2 місяці [7]. Може проявлятися широким спектром клінічних проявів, включаючи кардіореспіраторні, неврологічні, когнітивні, сенсорні та психоемоційні симптоми [8, 9].

Хоча більшість досліджень тривалого COVID проводилася серед дорослого населення, накопичується все більше доказів того, що подібні постінфекційні прояви можуть виникати і у дітей. За даними різних досліджень, частота тривалого COVID у педіатричній популяції варіює у широких межах, що може бути пов'язано з відмінностями у дизайні досліджень, методах оцінки симптомів та тривалості спостереження. Водночас доведено, що тривале збереження симптомів після перенесеної інфекції SARS-CoV-2 може суттєво впливати на фізичне, емоційне та соціальне функціонування дітей, а також на їхню здатність до навчання та повсякденну активність [10-12]. Таким чином, тривалий COVID є важливою медичною та соціальною проблемою, що потребує подальшого вивчення.

Важливим аспектом дослідження COVID-19 є визначення чинників, які можуть впливати на перебіг захворювання та формування постковідних наслідків. Серед таких факторів значну увагу привертає роль мікронутрієнтів, зокрема вітаміну D та цинку, які беруть участь у регуляції імунної відповіді [13, 14]. Вітамін D є важливим імуномодулюючим фактором, що впливає як на вроджений, так і на адаптивний імунітет. Він регулює експресію антимікробних пептидів, модулює продукцію прозапальних цитокінів та бере участь у підтриманні бар'єрної функції епітеліальних тканин. Результати численних досліджень свідчать про можливий зв'язок між дефіцитом вітаміну D та підвищеною сприйнятливістю до респіраторних інфекцій, а також більш тяжким перебігом COVID-19.

Не менш важливу роль у функціонуванні імунної системи відіграє цинк, який є необхідним мікроелементом для нормального функціонування численних ферментів та транскрипційних факторів [15]. Цинк бере участь у регуляції проліферації та диференціації імунних клітин, впливає на продукцію цитокінів і підтримує ефективність противірусного імунітету. Дефіцит цинку асоціюється зі зниженням функціональної активності клітин імунної системи, підвищеною сприйнятливістю до інфекцій та тривалішим перебігом запальних процесів. У контексті COVID-19 показано, що недостатній рівень цинку може бути пов'язаний із більш тяжким перебігом інфекції та тривалістю клінічних проявів.

Попри значну кількість досліджень, присвячених ролі мікронутрієнтів у перебігу COVID-19, більшість з них виконано серед дорослого населення [16-20], тоді як дані щодо педіатричної популяції залишаються обмеженими. Недостатньо вивченими також є питання взаємозв'язку між клініко-лабораторними характеристиками гострої інфекції SARS-CoV-2, статусом вітаміну D і цинку та ризиком формування тривалого COVID у дітей.

Важливим напрямом сучасних досліджень є оцінка впливу тривалого COVID на якість життя пацієнтів. У дітей тривале збереження симптомів може негативно впливати на фізичну активність, емоційний стан, соціальну адаптацію та шкільне функціонування. Тому оцінка якості життя за допомогою валідованих опитувальників є важливим компонентом комплексного вивчення постковідних наслідків у педіатричній популяції.

З огляду на викладене, актуальним є комплексне дослідження клінічних та лабораторних особливостей перебігу гострої інфекції SARS-CoV-2 у дітей, визначення частоти та спектра симптомів тривалого COVID, оцінка його впливу на якість життя пацієнтів, а також встановлення чинників ризику розвитку цього стану. Отримані результати можуть сприяти покращенню раннього виявлення дітей із підвищеним ризиком розвитку тривалого COVID, оптимізації підходів до медичного спостереження та розробці ефективних профілактичних і

реабілітаційних заходів, спрямованих на збереження здоров'я та підвищення якості життя педіатричних пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Робота виконувалась відповідно до комплексної науково-дослідної роботи кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України за темою: «Оцінка якості життя та психологічного стану дітей з тривалим COVID-19 в умовах воєнного часу» (номер державної реєстрації 0123U100301), де автор була її співвиконавцем.

Здобувачем здійснено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою, проведено інформаційно-патентний пошук, проведено обстеження й формування груп дітей з COVID-19, виконано систематизацію та аналіз отриманих результатів.

Мета дослідження: визначити особливості перебігу тривалого (long) COVID у дітей на основі аналізу клінічних та психосоціальних наслідків гострої SARS-CoV-2 інфекції, дослідити частоту та чинники ризику тривалого COVID у дітей.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клініко-лабораторні особливості перебігу SARS-CoV-2 інфекції у дітей.
2. Дослідити статус вітаміну D та цинку при гострому COVID-19.
3. Визначити частоту тривалого COVID у дітей та спектр і частоту його симптомів за допомогою адаптованої анкети Міжнародного консорціуму з важких гострих респіраторних та нових інфекцій (ISARIC) «Спостереження за здоров'ям та благополуччям дітей з COVID-19».
4. Дослідити клініко-лабораторні особливості перебігу тривалого COVID у дітей.
5. Оцінити якість життя дітей з тривалим COVID за допомогою опитувальника «Pediatric Quality of Life Inventory-4.0-Core-All» (PedsQL™ 4.0).

6. Дослідити статус вітаміну D та цинку у дітей з тривалим COVID.

7. Встановити чинники ризику тривалого COVID.

Об'єкт дослідження: пацієнти дитячого віку з лабораторно підтвердженим COVID-19.

Предмет дослідження: клінічні особливості COVID-19 та тривалого COVID у дітей; показники загального аналізу крові, коагулограми, біохімічного аналізу крові, гуморальної ланки імунітету, статус вітаміну D і цинку; якість життя дітей.

Методи дослідження: клінічні (анамнез, об'єктивне обстеження); спеціальні методи збору інформації (адаптована анкета Міжнародного консорціуму з важких гострих респіраторних та нових інфекцій (ISARIC) «Спостереження за здоров'ям та благополуччям дітей з COVID-19», опитувальник «Pediatric Quality of Life Inventory-4.0-Core-All»); загально-лабораторні (визначення кількості лейкоцитів, лімфоцитів, нейтрофілів, еритроцитів, гемоглобіну, тромбоцитів); біохімічні (визначення Д-димеру, СРП, АлАТ, АсАТ, загального білка, прокальцитоніну); імуноферментні (визначення вмісту вітаміну D та мікроелемента цинку); імунологічні (дослідження рівня імуноглобулінів А, М, G, E); статистичні (обробка одержаних даних).

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі на основі комплексного клініко-лабораторного обстеження дітей із інфекцією SARS-CoV-2 здійснено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення актуального наукового завдання – прогнозування ризику розвитку тривалого (long) COVID у дітей з урахуванням клінічних особливостей перебігу гострої інфекції, лабораторних показників та статусу мікронутрієнтів, що має важливе значення для удосконалення медичного спостереження за педіатричними пацієнтами після COVID-19.

Вперше в Україні встановлено поширеність тривалого COVID серед госпіталізованих дітей із SARS-CoV-2 інфекцією (38,4 %) та визначено спектр і частоту його клінічних проявів у педіатричній популяції. Доведено негативний

вплив тривалого COVID на якість життя дітей із достовірним зниженням показників фізичного, емоційного та шкільного функціонування. Встановлено зв'язок між дефіцитом/недостатністю вітаміну D та підвищеним ризиком розвитку тривалого COVID у дітей, а також вищою частотою неврологічних проявів постковідного синдрому. Визначено асоціацію дефіциту цинку з більш вираженою системною запальною відповіддю при гострому COVID-19 у дітей, що проявляється підвищенням нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення, рівнів С-реактивного білка та фібриногену.

Вперше розроблено математичні моделі прогнозування ризику розвитку тривалого COVID у дітей – для загальної педіатричної популяції та окремо для госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною хворобою, що дозволяє ідентифікувати групи підвищеного ризику розвитку віддалених наслідків COVID-19.

Доповнено наукові дані про клінічні особливості перебігу гострої інфекції SARS-CoV-2 у дітей різних вікових груп; вікові особливості змін коагуляційного профілю у дітей із COVID-19, зокрема підвищення показників протромбінового часу, фібриногену та тромбоцитів у дітей старшого віку та вищі значення активованого часткового тромбoplastинового часу і D-димеру у дітей молодшого віку. Показано особливості гуморальної імунної відповіді у дітей із гострою SARS-CoV-2 інфекцією, що найчастіше проявлялось підвищенням рівнів IgA та IgM.

Доведено взаємозв'язок між рівнем вітаміну D, віком дітей та тяжкістю перебігу COVID-19, а також вплив недостатності вітаміну D на тривалість госпіталізації.

Удосконалено підходи до оцінки факторів ризику розвитку тривалого COVID у дітей шляхом комплексного аналізу клінічних характеристик, лабораторних показників та статусу мікронутрієнтів.

Встановлено, що незалежними предикторами виникнення віддалених наслідків гострої інфекції SARS-CoV-2 були ожиріння та алергічна патологія в

анамнезі, рівень вітаміну D і його зниження під час первинного захворювання. Для госпіталізованих дітей визначено, що поєднання семи факторів: лихоманки, кількості симптомів 3 і більше, супутньої алергічної патології, тромбоцитозу, рівня лейкоцитів, нейтрофіліозу і зміненого протромбінового часу, які, взаємодіючи, підвищують ймовірність розвитку long COVID.

Практичне значення отриманих результатів полягає у розробці комплексного підходу до раннього виявлення, моніторингу та прогнозування розвитку тривалого COVID у дітей. Обґрунтовано необхідність динамічного спостереження за дітьми, які перенесли COVID-19, протягом щонайменше 3 місяців після гострого періоду з подальшим продовженням нагляду до 12 місяців і більше у разі збереження симптомів. Запропоновано використання адаптованої анкети ISARIC/IP4C Global Pediatric COVID-19 follow-up Form як стандартизованого ефективного інструменту для скринінгу та моніторингу симптомів тривалого COVID на первинній ланці медичної допомоги. Доведено доцільність застосування опитувальника Pediatric Quality of Life Inventory-4.0-Core-All для оцінки якості життя дітей, що дозволяє об'єктивізувати вплив захворювання на фізичне, емоційне та соціальне функціонування.

Розроблено прогностичні моделі для формування груп ризику розвитку тривалого COVID у дітей із урахуванням клінічних та лабораторних показників. Встановлено, що у госпіталізованих пацієнтів значущими предикторами є наявність лихоманки, трьох і більше симптомів у гострому періоді, алергічна патологія, тромбоцитоз, зміни лейкоцитарної формули та показників коагулограми. Для широкої педіатричної популяції визначено важливість супутніх станів, зокрема ожиріння, алергічних захворювань та статусу вітаміну D. Запропоновані розрахункові коефіцієнти ризику з визначеними пороговими значеннями ($\geq 0,5$) дозволяють ідентифікувати дітей із високою ймовірністю розвитку тривалого COVID та своєчасно визначати потребу у інтенсивнішому спостереженні. Отримані результати можуть бути впроваджені у практику лікарів первинної ланки та педіатрів для персоналізації підходів до надання

допомоги пацієнтам, оптимізації маршрутів спостереження та раннього втручання. Додатково обґрунтовано доцільність регулярного контролю рівнів вітаміну D та цинку з подальшою корекцією їх дефіциту як складової профілактики несприятливого перебігу та віддалених наслідків інфекції.

Результати дослідження також мають освітнє значення, адже їх можна використовувати у програмах підготовки медичних фахівців для підвищення їхньої обізнаності щодо сучасних підходів до профілактики тривалого COVID у дітей. Таким чином, дослідження буде сприяти зниженню поширеності патологічного стану серед педіатричної популяції і покращенню якості життя дітей.

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність педіатричних підрозділів КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2» Тернопільської міської ради і КНП «Збаразька центральна лікарня» Збаразької міської ради. Теоретичні аспекти наукової роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

Особистий внесок здобувача. Здобувачкою визначено актуальність дослідження, виконано пошук та аналіз джерел іноземної та вітчизняної літератури; самостійно визначено основні напрямки наукової роботи, які включали аналіз клінічних характеристик COVID-19 серед різних вікових груп дитячого населення Тернопільської області. Для цього аспірантка проводила обстеження пацієнтів, збір та аналіз даних, огляд медичної документації, що дозволило оцінити найбільш вразливі групи дітей, з'ясувати особливості перебігу захворювання залежно від віку, коморбідних патологій і тяжкості загального стану.

Здобувачка оцінила показники вітаміну D і цинку під час первинного захворювання, провела аналіз клінічних даних та виокремила основні

закономірності і відмінності у перебігу вірусної інфекції SARS-CoV-2 залежно від статусу даних параметрів.

Авторка проводила опитування дітей та їх батьків за допомогою адаптованої анкети Міжнародного консорціуму з важких гострих респіраторних та нових інфекцій (ISARIC) «Спостереження за здоров'ям та благополуччям дітей з COVID-19» після одужання з метою виявлення симптомів тривалого COVID.

Оцінку якості життя у дітей аспірантка здійснювала на момент постановки діагнозу «тривалий COVID» протягом 3-6 місяців після первинної інфекції.

Здобувачка проаналізувала взаємозв'язки між демографічними, клініко-лабораторними показниками, рівнями вітаміну D і цинку, що дозволило оцінити їх інформативність у визначенні ймовірності виникнення тривалого COVID серед педіатричного населення. На основі отриманих результатів було розроблено дві прогностичні моделі ризику розвитку тривалого COVID для усіх дітей та окремо для госпіталізованих педіатричних пацієнтів.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації оприлюднені на: науково-практичній конференції «Медико-соціальні проблеми дитячого віку» (м. Тернопіль, 20-21 жовтня 2022 року; усна доповідь), XXVII Конгресі студентів і молодих вчених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 року), підсумковій LXVI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 року), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Медико-соціальні проблеми дитячого віку» (м. Тернопіль, 25-26 жовтня 2023 року), XXVIII конгресі студентів і молодих вчених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 8-10 квітня 2024 року), XVII національному конгресі з міжнародною участю «Людина та ліки» (м. Львів, 28-29 травня 2024 року), 42-ій щорічній зустрічі Європейського товариства дитячих інфекційних хвороб ESPID (м. Копенгаген, Данія, 20-24 травня 2024 року), підсумковій LXVII науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 13-14

червня, 2024 року), науково-практичній конференції «Медико-соціальні проблеми дитячого віку» (м. Тернопіль, 25-26 жовтня 2024 року), медичному форумі «Сучасні інфекційні захворювання-виклики сьогодення» із науково-практичною конференцією з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці лікаря. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (м. Київ, 28-29 листопада 2024 року), медичному форумі «UkrainePediatricGlobal-2025. Session 1» (м. Київ, 24 лютого 2025 року), XXIX Конгрес студентів і молодих вчених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 9-11 квітня 2025 року), підсумковій LXVIII науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 12-13 червня 2025 року), науково-практичній конференції «Медико-соціальні проблеми дитячого віку» (м. Тернопіль, 17-18 жовтня 2025 року), XXX Ювілейний конгрес студентів і молодих вчених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 31 березня – 03 квітня 2026 року).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, серед яких 12 статей у журналах, що входять до наукометричної бази Scopus: 7 – в іноземних періодичних виданнях (2 статті – Q1, 3 статті – Q2; 1 стаття – Q3; 1 стаття – Q4), 5 статей – у наукових фахових видання України; 6 публікацій у матеріалах конференцій, з’їздів та конгресів в Україні

Обсяг і структура дисертації. Дисертація описана на 219 сторінках комп’ютерного тексту і складається з анотації, вступу, семи розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (244 найменування) і додатків. Робота ілюстрована 24 таблицями і 20 рисунками. Основний текст дисертації викладено на 47 сторінках.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ДАНІ ПРО COVID-19 І ТРИВАЛИЙ COVID У ДІТЕЙ: ЧАСТОТА, ФАКТОРИ РИЗИКУ, СИМПТОМИ. ВПЛИВ ВІТАМІНУ D І ЦИНКУ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОЇ ІНФЕКЦІЇ І РОЗВИТОК ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).

1.1 COVID-19 у дітей: поширеність і основні клінічні прояви

Новий важкий гострий респіраторний синдром, COVID-19, спричинений коронавірусом 2 типу (SARS-CoV-2), вперше був зареєстрований у грудні 2019 року в групі пацієнтів в Ухані, Китай [21, 22]. Через три місяці Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила COVID-19 пандемією, яка визнана наймасштабнішою за останні 100 років [23]. Це призвело до безпрецедентної глобальної надзвичайної ситуації у сфері охорони здоров'я через високу швидкість передачі, широкий спектр клінічних проявів у всіх вікових групах і високий рівень смертності серед дорослих [24]. За офіційними даними зареєстровано понад 776 мільйонів випадків інфікування та більше 7 мільйонів смертей у всьому світі з 2020 року [25]. Спочатку вважалося, що збудник в основному уражає дихальну систему, викликаючи інтерстиціальну пневмонію та гострий респіраторний дистрес-синдром, однак пізніше було досліджено, що COVID-19 може також призводити до широкого спектру розладів із залученням різних органів до патологічних процесів або ускладнень, які безпосередньо або опосередковано пов'язані з цією інфекцією [26].

На початку пандемії вважалося, що діти мають нижчий ризик зараження SARS-CoV-2, ніж дорослі, в основному на основі даних ПЛР-тестування (полімеразна ланцюгова реакція) осіб із симптомами в медичних установах і в домашніх умовах [2, 3]. У звіті про 72 314 випадків зараження SARS-CoV-2 Китайським центром контролю та профілактики захворювань, діти віком до 19 років становили 2 % випадків із загальної кількості справ, до того ж не було

виявлено різниці в частоті зараження серед дітей різного віку [27]. В Англії у 2020 році діти становили 1,1 % із 129 704 випадків зараження SARS-CoV-2 [2]. В Італії діти віком до 18 років з коронавірусною хворобою становили лише 1 % від загальної кількості пацієнтів [28]. Проте в Онтаріо 5,1 % від загальної кількості підтверджених випадків COVID-19 було зареєстровано серед дитячого населення. Зокрема, рівень інфікування дітей був значно нижчим (60,4 на 100 тис. населення), ніж дорослих (298,8 на 100 тис. населення), а найвищий рівень захворюваності був серед дітей 15–19 років (109,6 на 100 000 населення) порівняно з молодшими педіатричними віковими групами [29].

Однак з цих початкових етапів пандемії COVID-19 кількість інфікованих дітей значно зростає. Можливо, це пов'язано з тим, що критерії тестування на SARS-CoV-2 змінилися, оскільки ризики зараження, симптоми, пов'язані з COVID-19, можливості лабораторного тестування та пріоритетні групи населення еволюціонували протягом пандемії. Так, у Сполучених Штатах на дітей віком до 18 років припадає приблизно 13,3 % лабораторно підтверджених випадків SARS-CoV-2 [30]. Часові тенденції зареєстрованої захворюваності серед дітей та підлітків віком 0–17 років узгоджуються з тенденціями, що спостерігаються серед дорослих. Дані ВООЗ свідчать про те, що діти віком до 18 років становлять приблизно 8,5 % зареєстрованих випадків, як правило, з легким перебігом захворювання [31]. Перехресне дослідження серопревалентності серед дітей віком 0–18 років, проведене в семи регіонах Англії в період з жовтня 2019 року по червень 2021 року, показало зростання скоригованої серопревалентності з 0 % до 5 % після першої хвилі (червень–серпень 2020 року) до 18 % після другої хвилі (січень–березень 2021 року) та 20 % до квітня–червня 2021 року. Серопоширеність коливалася від 14 % у 0–4-річних до 33 % у 15–18-річних [32]. А от сплеск інфекції, спричинений штамом Омикрон, пік якої припав на січень 2022 року, призвів до підвищення серопревалентності до 62 % для дітей молодшого шкільного віку та 97 % для дітей середнього шкільного віку [33].

У більшості дітей інфекція SARS-CoV-2 протікає безсимптомно або з легкими клінічними проявами [34, 35]. Важливо зазначити, що це, ймовірно, недооцінка справжньої поширеності безсимптомної інфекції SARS-CoV-2, оскільки діти без симптомів звертаються за тестуванням набагато рідше, ніж діти з клінічними ознаками інфекції [36]. Серологічні дослідження показують, що половина дітей з позитивним результатом тесту на SARS-CoV-2 повідомили про відсутність симптомів [37, 38].

Відповідно до визначення ВООЗ, перебіг за тяжкістю поділяється на легкий, середньотяжкий, тяжкий та критичний [39]. Симптоми надзвичайно різноманітні і залежать насамперед від віку, тяжкості захворювання і штаму вірусу. Ben-Tov A. та ін. [35] проводили порівняння симптомів під час варіантів Альфа і Дельта в Ізраїлі і зазначили, що в обох випадках найпоширенішими проявами були лихоманка (43,8 %), кашель (25,7 %), загальна слабкість (15,3 %), головний біль (15,1 %), нежить (10,1 %), міалгія (8,8 %), порушення нюху і смаку (6,1 %), біль у горлі (5,5 %), діарея (3,9 %), біль у животі (2,4 %), задишка (1,4 %), блювання (1,3 %). Chan S. та ін. [40] показали, що лихоманка, кашель і зниження апетиту були трьома найбільш частими клінічними проявами COVID-19 у дітей. Dong Y. та ін. [41] вказали, що симптоми були типовими для гострих респіраторних інфекцій і включали лихоманку, кашель, біль у горлі, чхання, міалгію та втому. Lu X. та ін. [42] продемонстрували, що найчастіше у маленьких пацієнтів спостерігалися кашель (48,5 %), еритема глотки (46,2 %), лихоманка (41,5 %), діарея (8,8 %), втома (7,6 %), ринорея (7,6 %), блювота (6,4 %), закладеність носа (5,3 %). У багатоцентровому обсерваційному дослідженні Waterfield T. та ін. [38] втома, шлунково-кишкові симптоми та зміни нюху чи смаку були симптомами, які найбільше пов'язували з позитивним результатом антитіл до SARS-CoV-2. Мета-аналіз також показав загальну поширеність симптомів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей до 84,1 %, та і загалом, гастроінтестинальні прояви можуть бути найпершими ознаками COVID-19, або можуть передувати респіраторним симптомам, а у 10 % дітей вони взагалі є

єдиним проявом захворювання [43]. King J. A. та ін. [44] обстежили дітей з COVID-19 у Канаді і встановили, що найпоширенішими симптомами були гарячка або озноб (25,5 %), кашель (24,5 %) та ринорея (19,3 %). Менш часто зустрічалися біль у горлі та головний біль (15,7 %), закладеність носа (12,1 %), нездужання (8,3 %) і аносмія або агевзія (7,7 %). Дослідження, проведене в Україні, встановило, що найбільш часто спостерігалися лихоманка (78,0 %), слабкість (75,2 %), біль/першіння (дискомфорт) у горлі (70,1 %), кашель (54,7 %) і зниження апетиту (52,8 %) [45]. Науковці з Великобританії описали типові симптоми для COVID-19 серед дітей: гарячка (70,0 %), кашель (39,0 %), нудота/блювання (32,0 %) і задишка (30,0 %) [46]. Jiehao C. та ін. [47] зазначили, що найпоширенішими прояви коронавірусної хвороби є лихоманка (80,0 %), кашель (60,0 %), біль у горлі (40,0 %), закладеність носа (30,0 %) і чхання/ринорея (20,0 %). Du W. та ін. [48] порівняли дітей і дорослих та зауважили, що у дитячого населення клінічні симптоми були слабо виражені і лише 35,7 % випадків спостерігалися ознаки лихоманки, у 21,4 % – сухий кашель, у 7,1 % – вологий продуктивний кашель. Рідкісними у дітей були головний біль, втомлюваність, біль у горлі, міалгія. На противагу, Zachariah P. та ін. [49] продемонстрували такі результати: лихоманка виявлена у 76,0 % хворих на інфекцію SARS-CoV-2, кашель – у 41,0 %, задишка – у 22,0 %, біль у грудях – в 15,0 % дітей, біль у горлі – у 10,0 %, закладеність носа або ринорея – в 7,0 %, шлунково-кишкові прояви – у 7,0 % пацієнтів.

Як уже зазначалося, у значної частини дітей дійсно може бути безсимптомний перебіг гострої інфекції SARS-CoV-2 при наявності позитивного результату полімеразної ланцюгової реакції чи серологічних тестів. Так, Götzinger F. та ін. [50] провели багатонаціональне багатоцентрове когортне дослідження і встановили, що частота безсимптомного захворювання серед дитячого населення становить 16 % з-поміж усіх підтверджених випадків. Інше дослідження теж вказало на подібні дані: 15,8 % дітей не мали жодних клінічних проявів хвороби [42]. Dong Y. та ін. [41] описали набагато нижчі результати: у

їхньому дослідженні зареєстровано безсимптомний перебіг лише у 4,4 % осіб до 18 років. Навпаки Waterfield T. та ін. [38] продемонстрували абсолютно протилежні цифри: 50,0 % серед усіх учасників повідомили про відсутність симптомів до проведення лабораторного тестування. За даними науковців з Канади, 35,9 % дітей хворіють на безсимптомну коронавірусну хворобу [44].

Інколи розвиваються більш важкі прояви хвороби, до яких належать гіпоксемічна дихальна недостатність, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), септичний шок і смерть [4, 51]. Göttinger F. та ін. [50] зазначили, що у 16,0 % дітей діагностована пневмонія за даними рентгенографії грудної клітки, 1,7 % мали зміни, що вказують на ГРДС, і всі вони потребували штучної вентиляції легень. В Lu X. та ін. [42] були схожі результати: у 7,0 % пацієнтів були рентгенологічні ознаки пневмонії, але відсутні будь-які симптоми інфекції; за час госпіталізації 1,8 % пацієнтів потребували проведення інтенсивної терапії та інвазивної штучної вентиляції легень (ШВЛ). Науковці з України зазначили, що частота пневмонії залежала від віку дітей і становила 37,6 % у пацієнтів старше 7 років, 17,8 % – у дітей від 2-х місяців до 6 років і 9,0 % у пацієнтів до 2 місяців [45]. До того ж, респіраторної підтримки потребували лише 2,54 % осіб, і тільки один хворий (0,15 %) знаходився на ШВЛ. Вчені з Великобританії описали, що 18,0 % усіх досліджуваних потребували госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) і така ж кількість отримувала неінвазивну або інвазивну механічну вентиляцію. Це було пов'язано з віком до 1 місяця, віком 10-14 років і чорношкірою етнічною приналежністю [46].

Зважаючи на легший перебіг захворювання і меншу кількість коморбідних станів, летальність серед пацієнтів менше 18 років є рідкісним явищем. Наприклад, Dong Y. та ін. [41] повідомили про смерть 14-річного хлопчика (0,05 %). Lu X. та ін. [42] також вказали про один (0,6 %) летальний випадок дитини з інвагінацією, в якій розвинулася поліорганна недостатність. Swann O. V. та ні. [46] написали про смерть 6 дітей (1,0 %) з коронавірусною хворобою і тяжкою супутньою патологією.

1.2 Тривалий COVID: поширення і клінічні фенотипи

Оскільки захворюваність на інфекцію SARS-CoV-2 продовжує підвищуватися, зростає занепокоєння щодо постійних симптомів після гострої хвороби, широко відомого як «тривалий COVID» [52]. Long COVID (іноді його називають «пост-гострими наслідками важкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 типу (SARS-CoV-2)» або «пост-COVID-19-синдром») – це мультисистемний стан, який характеризується різними симптомами, зокрема кардіореспіраторними, неврологічними, психосоматичними, сенсорними, когнітивними та психологічними, що виникають після зараження коронавірусом 2 типу [52, 53]. За офіційним визначенням ВООЗ тривалий COVID пояснюється як продовження або розвиток нових симптомів через 3 місяці після початкової вірусної інфекції SARS-CoV-2, причому ці симптоми тривають щонайменше 2 місяці без альтернативного діагнозу [7]. Станом на 1 січня 2025 року ВООЗ повідомляє, що в усьому світі було задокументовано понад 777 мільйонів випадків COVID-19, і у 10-20 % осіб, які перенесли інфекцію SARS-CoV-2 можуть розвинутися симптоми, які називають тривалим COVID [7, 25].

Однією вражаючою особливістю пост-COVID-19-синдрому є те, що він розвивається у людей, що перенесли гостру коронавірусну хворобу, незалежно від її тяжкості. Дослідження виявили, що тривалий COVID вражає навіть випадки легкого та середнього ступеня тяжкості та молодих людей, які не потребували респіраторної підтримки, госпіталізації до лікарні чи перебування у ВІТ. Пацієнти, які більше не були позитивними на SARS-CoV-2 і виписані з лікарні, амбулаторні пацієнти також можуть страждати на тривалий COVID [54–58]. Що ще більш насторожувало, тривалий COVID також націлений на дітей, у тому числі тих, у кого COVID-19 був безсимптомним, що призводить до виникнення різноманітних проявів, тривалістю щонайменше 6 місяців [59–61].

Поширеність пост-гострих наслідків COVID-19 різноманітна, залежно від досліджуваної когорти, країни та віку, і в дорослих варіює від 2,7 % у Великій Британії до 86 % у Єгипті [62] (табл. 1.1). Дані свідчать про те, що діти та підлітки рідше хворіють на тривалий COVID порівняно з дорослими. Однак серед дитячого населення також спостерігається висока варіабельність частоти його симптомів, коливаючись від 0,3 % до 66,5 %, при цьому більшість досліджень повідомляють про поширеність приблизно 10–30 % [63]. Так, Adler L. та ін. [64] провівши дослідження в Ізраїлі продемонстрували, що 43,7 % дітей з історією інфекції SARS-CoV-2 повідомили про принаймні один симптом тривалого COVID, а 9,9 % дітей поділилися про щонайменше п'ять симптомів. Науковці з Великобританії вказали, що 45,4 % дітей, які мали принаймні один епізод COVID-19, повідомили про щонайменше один симптом у перші три місяці після хвороби [65]. В Іспанії кожна 7 дитина з перенесеною інфекцією SARS-CoV-2 відчувала віддалені наслідки тривалістю понад 12 тижнів, таким чином поширеність становила 14,6 % [66]. Borch L. та ін. [52] досліджували поширеність постковідного синдрому в Данії і зазначили, що вона збільшувалася із збільшенням віку: 14,8 % пацієнтів дошкільного віку і 28,0 % шкільного віку скаржилися на тривалі симптоми. В Італії 35,7 % мали один або два, а 22,5 % – три або більше симптомів тривалого COVID [60]. У Мексиці проводили дослідження у лікарні третинного рівня надання медичної допомоги і встановили наявність клінічних ознак тривалого COVID близько у третини дітей [67]. Зовсім протилежні результати представили науковці з Японії, які зазначили, що поширеність віддалених наслідків гострої інфекції SARS-CoV-2 у пацієнтів до 20 років становила 3,2 %, що кардинально відрізняється від інших даних, і, до того ж, захворюваність була вищою серед дітей старшого віку [68]. У Латвії теж досліджували частоту тривалого COVID і описали, що 70,0 % дітей, які мали в анамнезі вірусну інфекцію SARS-CoV-2, повідомили принаймні про один постійний симптом з моменту одужання, але 54 % з них відзначили тривожну тенденцію відчувати три або більше прояви одночасно [69].

Таблиця 1.1 – Поширеність тривалого COVID у світі серед дитячого населення

Дослідження	Країна	Рік дослідження	Кількість учасників, середній/медіанний вік	Поширеність long COVID
1	2	3	4	5
Adler L. та ін. [64]	Ізраїль	Грудень 2021 року – січень 2022 року	1148; (10,8 ± 0,08) років	43,7%
Atchison C. J. та ін. [65]	Велико- британія	Травень 2020 року – березень 2022 року	3173 віком 5-11 років; 6886 віком 12-17 років	4,4% серед дітей 5– 11 років; 13,3% серед дітей 12–17 р.
Bergia M. та ін. [66]	Іспанія	Березень 2020 року – вересень 2021 року	451; 4,0 (IQR: 1,0; 10,5) р.	14,6%
Borch L. та ін. [52]	Данія	Січень 2020 року – березень 2021 року	15041; 2,7 роки (0–5 років), 12,0 років (6-17 років)	14,8% (до 6 р.); 28,0% (старше 6 років)
Buonsenso D. та ін. [60]	Рим, Італія	Березень 2020 року – січень 2021 року	129; (11,0 ± 4,4) роки	58,2%
Jamaica Balderas L. M. D. C. та ін. [67]	Мехіко, Мексика	Липень 2020 року – грудень 2021 року	215; 9,02 роки	33,3%
Katsuta T. та ін. [68]	Японія	Лютий 2020 року – квітень 2022 року	1697 (до 16 років); 6,3 (2,2; 11,3) років	3,2%
Roge I. та ін. [69]	Латвія	Липень 2020 року – квітень 2021 року	236; 10,0 (IQR: 5,0; 14,0) р.	70,0%

Продовження таблиці 1.1

1	2	3	4	5
Seery V. та ін. [70]	Аргентина	Червень 2020 року – червень 2021 року	639; 7 (IQR: 3,0; 12,0) років	34,0%
Акçау Е. та ін. [71]	Туреччина	Лютий – квітень 2021 року	74 (11-17 років); (14,88 ± 1,8) років	37,8%
Erol N. та ін. [72]	Туреччина	Березень – червень 2021 року	121; 9,16 (IQR: 10,88; 17,92)	37,2%
Matteudi T. та ін. [75]	Марсель, Франція	Лютий – травень 2020 року	194 (до 16 років); 9,3 роки	16,8%
Radtke T. та ін. [76]	Цюрих, Швейцарія	Жовтень 2020 року – травень 2021 року	109; 11 (IQR: 9,0; 13,0) років	4,0%
Asadi-Pooya A. A. та ін. [77]	Фарс, Іран	Лютий – листопад 2020 р.	51; 13,4 роки (6,9; 17,9)	9,8%
Say D. та ін. [78]	Мельбурн, Австралія	Березень 2020 року – березень 2021 року	151; 3 (IQR: 1,0; 8,0) років	8,0%
Sterky E. та ін. [79]	Стокгольм, Швеція	Березень 2020 року – січень 2021 року	55	21,8%
Fink T. T. та ін. [80]	Бразилія	Квітень 2020 року – серпень 2021 року	53 (8-18 років); 14,65 років	43,0%

В Аргентині 34 % батьків повідомили, що їхні діти залишаються нездужаючими та мають принаймні один постійний симптом протягом більше 3 місяців [70]. В Туреччині проводили дослідження за участю дітей старше 11 років і у 37,8 % випадків виявлені прояви тривалого COVID [71]. Хоча Erol N. та ін. [72] включали дітей усіх вікових категорій і також отримали поширеність 37,2 %.

На сьогодні виявлено та описано понад 200 віддалених наслідків інфекції SARS-CoV-2, включаючи втому, головний біль, задишку, когнітивні порушення – оніміння, депресію, змінене сприйняття запахів і смаків, поганий апетит, хронічний кашель, біль у суглобах і грудях, постуральну ортостатичну тахікардію, ознаки вегетативної дисрегуляції, аномалії терморегуляції, висипання та шлунково-кишкові розлади, які можуть впливати на повсякденне функціонування [29, 64]. Це показує нам багатогранну природу тривалого COVID, який охоплює кілька систем органів. Так, Adler L. та ін. [64] встановили, що найчастіше серед дитячого населення Ізраїлю спостерігалися біль голови (18,4 %), слабкість або втома (13,7 %), біль у животі (9,5 %), кашель (8,8 %), міалгія (8,6 %), порушення нюху (5,8 %), порушення смаку (5,2 %), порушення пам'яті (4,4 %), нудота (4,4 %) і запаморочення (4,0 %). Ashkenazi-Hoffnung L. та ін. [73] також зазначили, що поширені прояви постковідного синдрому включають задишку (33,3 %), порушення сну (33,3 %), біль у грудях (31,1 %), парестезії (28,9 %), біль голови (28,9 %), випадіння волосся (26,7 %), аносмію-агевзію (25,6 %). Додатковими стійкими симптомами були шлунково-кишкові прояви (20,0 %), запаморочення (18,9 %), втрата маси тіла >5 % (18,9 %), порушення пам'яті (17,8 %), вазомоторні скарги (14,4 %), артралгія (14,4 %), міалгія (13,3 %), тремор (13,3 %), кашель (10,0 %), серцебиття (8,9 %) і труднощі з концентрацією (8,9 %).

За результатами Vergia M. та ін. [66] частими проявами тривалого COVID були астенія (73,3 %), біль голови (58,2 %), міалгія (44,3 %), тривога (40,0 %), аносмія/агевзія (31,5 %), апатія і почуття смутку (31,5 %), проблеми з

концентрацією (30,8 %), безсоння (23,3 %), запаморочення (14,8 %) і серцебиття або тахікардія (11,0 %). У дітей з Нідерландів найбільш поширеними ознаками тривалого COVID були втома (87 %), задишка (55 %), труднощі з концентрацією (45 %), біль голови (38 %), біль у грудній клітці (35 %), біль у животі (33 %), міалгія (28 %), діарея (24 %), серцебиття (18 %), втрата пам'яті (13 %) [74]. За Buonsenso D. та ін. [60] безсоння (18,6 %), респіраторні симптоми (включаючи біль і стиснення в грудях) (14,7 %), закладеність носа (12,4 %), втома (10,8 %), біль у м'язах (10,1 %) і суглобах (6,9 %), а також труднощі з концентрацією (10,1 %) були симптомами, про які найчастіше повідомлялося.

Японські науковці представили такі важливі віддалені наслідки захворювання: дисосмія (34,6 %), дисгевзія (30,9 %), лихоманка (23,6 %), втома (21,8 %), кашель (16,4 %), біль голови (10,9 %), біль у животі (10,9 %), діарея (7,3 %) та міалгії/артралгії (5,5 %) [68]. Латвійські лікарі теж описали основні симптоми: постійна втома (25,2 %), когнітивні ускладнення, включаючи дратівливість (24,3 %), зміни настрою (23,3 %) і порушення уваги (16,9 %), а також біль голови (16,9 %), ринорея (16,1 %), кашель (14,4 %) і порушення смаку та/або запаху (12,3 %) [69].

Seery V. та ін. [70] об'єднали найважливіші симптоми у групи: психічне здоров'я – тривога (15,5 %) емоційна лабільність (13,2 %), депресія (11,9 %); неврологічні прояви – біль голови (26,9 %), судоми (5,0 %), запаморочення (8,7 %); сенсорні проблеми – втрата нюху (15,1 %), втрата смаку (13,7 %); пізнавання – забудькуватість (7,8 %), труднощі з концентрацією (13,2 %); шлунково-кишкові симптоми – зниження апетиту (18,7 %), діарея або закреп (11,9 %), нудота або блювання (5,5 %); дихальні прояви – задишка (11,9 %), кашель (32,4 %); кардіологічні – серцебиття (8,2 %); втома (25,6 %); міалгії (22,4 %); втрата ваги (23,3 %). Erol N. та ін. [72] зазначили, що поширені симптоми тривалого COVID включають: біль у грудях і спині (51,1 %), запаморочення та/або синкопе (15,6 %), біль голови і запаморочення (6,7 %), серцебиття (11,1 %), задишка (8,9 %), втома (2,2 %).

1.3 Вітамін D, COVID-19 і тривалий COVID

Для боротьби із швидким поширенням захворюваності на COVID-19 чи не у всіх країнах світу була запроваджена низка заходів соціального дистанціювання для зниження контагіозності вірусу SARS-CoV-2 [81, 82]. Ці заходи включали домашнє утримання, карантин, ізоляцію та обмеження на кордоні [83]. Незважаючи на важливість заходів контролю під час пандемії COVID-19, тривале перебування вдома негативно впливало на здоров'я та розвиток дітей [84]. Було встановлено, що діти, які перебувають тривало вдома, більш схильні до фізичної неактивності, нездорової дієти та обмеженого впливу сонячного світла, що може наражати їх на більший ризик дефіциту та недостатності вітаміну D [84-86].

Вітамін D – жиророзчинний стероїдний гормон, який відіграє ключову роль у підтримці гомеостазу кальцію та здоров'я кісток, а також має імунорегуляторний вплив [13, 87, 88]. Вітамін D може впливати на різні типи клітин через рецептори вітаміну D (VDR), які були виявлені майже в усіх імунних клітинах, і їх активація регулювала б експресію багатьох генів, залучених як до вродженої, так і до адаптивної імунної системи. Таким чином, статус вітаміну D при COVID-19 може відігравати важливу імуномодулюючу роль, регулюючи патофізіологічні прояви цитокінового шторму (протизапальний ефект) [89, 90, 91].

На стан вітаміну D впливає не тільки саме захворювання, але й різні зовнішні фактори. Так, численні дослідження показують вплив віку, особливостей харчування, супутніх захворювань, зокрема онкологічних, серцево-судинних, аутоімунних, ендокринних (ожиріння), а також хвороб сечостатевої і гепатобіліарної систем, пігментації шкіри, генетичного профілю, стилю одягу, використання сонцезахисних кремів, фізичної працездатності, місця проживання та, навіть, ступеня забрудненості повітря [92-100].

Доведено, що підлітки більш сприйнятливі до розвитку гіповітамінозу D. Це може бути пов'язано з їх схильністю до сидячого способу життя, особливо під час тривалих періодів знаходження вдома з більшим доступом до комп'ютерів, телевізорів і смартфонів [101, 102]. Пандемія COVID-19 також призвела до значного перебування в домашніх умовах як дітей, так і дорослих, що значно скоротило час прогулянки на сонці [103, 104]. Епідеміологічні дослідження показали, що пандемія змінила рівень вітаміну D, особливо серед дітей дошкільного та шкільного віку [105].

Поширеність дефіциту вітаміну D серед дитячого населення з гострою інфекцією SARS-CoV-2 також досить варіабельна. Так, Bayramoğlu E. та ін. [17] встановили, що частота дефіциту 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) становила 41,7 %, недостатності – 38,4 %, а достатності – лише 18,4 %. До того ж, 69,9 % усіх випадків становили підлітки (10–19 років). Навпаки, Totan M. та ін. [106] зазначили, що у більшості дітей з COVID-19 спостерігався оптимальний рівень вітаміну D (73,1 %), недостатність – у 19,2 % пацієнтів, дефіцит – у 7,7 %. Karakaya Molla G. та ін. [107] продемонстрували, що дефіцит вітаміну D був найпоширенішим з-поміж усіх мікронутрієнтів і визначався у 54 % пацієнтів, причому у 28 % з них був важкий дефіцит (менше 10 нг/мл). Alrcan A. та ін. [108] вказали, що дефіцит вітаміну D наявний у 44 % дітей з коронавірусною хворобою, недостатність – у 40 %, оптимальний – у 16 %. Результати Zeidan N. M. S. та ін. [109] показали, що 41 % маленьких пацієнтів з COVID-19 мали дефіцит вітаміну D, 11 % – недостатність, а 48 % – нормальний його рівень. Doğan A. та ін. [110] встановили, що серед пацієнтів із COVID-19 39,8 % мали важкий дефіцит (нижче 10 нг/мл) вітаміну D, 59,1 % – легкий дефіцит (10-20 нг/мл) і 1,1 % – оптимальні показники. Bayrak H. та ін. [111] оприлюднили такі дані: виражений дефіцит 25(OH)D виявлено у 8,2 % пацієнтів, дефіцит – у 35,6 %, недостатність – у 23,3 %, достатність – у 32,9 % пацієнтів. Karimian P. та ін. [92] встановили, що зниження рівня вітаміну D спостерігалось у 48 % дітей. Дослідники з Туреччини продемонстрували наявність дефіциту вітаміну у 50,7 %

пацієнтів з COVID-19 [112]. Інші вчені показали поширеність недостатності 25(OH)D у 69,0 % дитячого населення з коронавірусною хворобою [16].

Численні дослідження повідомляють про зв'язок між симптомами, тяжкістю, смертністю та наслідками COVID-19 і концентрацією вітаміну D у пацієнтів, незалежно від віку [16, 17, 92, 108, 113-115]. Kosmeri C. та ін. [113] продемонстрували зв'язок між недостатністю вітаміну D і тяжкістю COVID-19 у дорослих. Їхнє дослідження підкреслило концентрацію 25(OH)D як незалежний фактор ризику інфікування COVID-19 і ймовірність необхідності госпіталізації. Bayramoğlu E. та ін. [17] встановили, що рівні 25(OH)D були значно нижчими, а співвідношення дефіциту вітаміну D становило 70,6 % у групі середнього та важкого ступенів. У їх логістичному регресійному аналізі дефіцит вітаміну D, Д-димер і рівні фібриногену при надходженні були незалежними предикторами тяжкого клінічного перебігу. Alrcan A. та ін. [108] продемонстрували негативну кореляцію між рівнем вітаміну D і тривалістю госпіталізації, а також зазначили, що низький рівень показника був фактором ризику виникнення ГРДС. Nicolae M. та ін. [114] підтвердили, що гіповітаміноз D може сприяти розвитку пневмонії через його значний вплив на імунологічні процеси. Вплив вітаміну D на смертність під час коронавірусної хвороби описана здебільшого у дорослих пацієнтів. Szerszeń M. D. та ін. [115] встановили зв'язок між смертністю пацієнтів і рівнем вітаміну D, який був на межі статистичної значущості, а також вказали достовірну відмінність між рівнем вітаміну D і потребою в кисневій терапії у пацієнтів старшого віку. Інше популяційне дослідження виявило негативну кореляцію між середнім рівнем вітаміну D та смертністю від COVID-19 у 19 країнах Європи [116]. Seal K. H. та ін. [117] продемонстрували, що концентрації 25(OH)D були пов'язані з госпіталізацією та смертністю внаслідок COVID-19, у когорті ветеранів. Інші науковці зазначили, що пацієнти з дефіцитом вітаміну D більш тривало перебували в стаціонарі, ніж пацієнти з нормальним рівнем [111]. Karimian P. та ін. [92] у дослідженні за участю дитячого населення показали, що рівні вітаміну D достовірно пов'язані з

тяжкістю захворювання. Мета-аналіз також заявив про зв'язок між тяжкістю та смертністю від COVID-19 і низьким рівнем вітаміну D у сироватці [20].

Численні фактори можуть впливати на поширеність тривалого COVID, зокрема вік, когорта дослідження, тривалість спостереження, супутні захворювання, статус вакцинації проти COVID-19, і, що не менш важливо, рівень вітамінів А, С, D та мікроелементів – цинку, селену та магнію.

Відомо, що вітамін D регулює імунну відповідь і імунокомпетентність щодо вродженого та адаптивного імунітету, підтримуючи антимікробні та противірусні імунні відповіді. Однак актуальним питанням на сьогоднішній день є вивчення ролі вітаміну D у виникненні тривалого COVID [19, 118-128]. Дослідження здебільшого повідомляють про суперечливі результати внаслідок включення різних когорт пацієнтів, які відрізняються за ступенем тяжкості гострого захворювання, різних термінів подальших оцінок (зазвичай лише до 3 місяців після інфекції), а також декількох груп зібраних симптомів і ознак (деякі дослідження оцінюють лише м'язи та фізичні показники). Наприклад, через шість місяців після гострої фази захворювання у дорослих із тривалим COVID-19 було зареєстровано нижчі концентрації 25(OH) вітаміну D порівняно з тими, хто повністю одужав від коронавірусної інфекції (20,1 проти 23,2 нг/мл; $p = 0,0300$) [118]. Подібним чином Chen K. Y. та ін. [19] продемонстрували, що дефіцит вітаміну D був пов'язаний із затримкою одужання у дорослих пацієнтів із тривалим COVID. Дослідження Guerrero-Romero F. та ін. [120] підкреслили триразове збільшення ризику розвитку тривалого COVID у дорослих пацієнтів з недостатнім рівнем вітаміну D і магнію. Однак кілька досліджень, які включали доросле населення, не виявили суттєвого зв'язку між низьким рівнем вітаміну D у сироватці крові та тривалим перебігом COVID [121-123]. Wu J. Y. та ін. [122] провели проспективне багатоцентрове дослідження віддалених наслідків COVID-19 та їх зв'язку з концентрацією 25(OH)D і встановили, що хоча дефіцит вітаміну D зазвичай і спостерігався серед пацієнтів з COVID-19, він не був пов'язаний з довгостроковими результатами захворювання. Подібним чином

інші дослідники також не повідомили про значний вплив зниженої концентрації вітаміну D на розвиток тривалих симптомів COVID [123].

У дітей дослідження в основному зосереджені на статусі вітаміну D щодо мультисистемного запального синдрому (MIS-C), пов'язаного з COVID-19. Дослідження показали, що діти з MIS-C мали значно нижчий рівень вітаміну D, ніж у групі без MIS-C [124], а дефіцит вітаміну D був виявлений у 72 % дітей з MIS-C [125]. Торресо Rivera D. та ін. [126] також відмітили, що група дітей з важким дефіцитом вітаміну D мала підвищений ризик важкого захворювання на MIS-C.

Інші дослідження виявили вплив вітаміну D на виникнення нейропсихіатричного тривалого COVID, який охоплює широкий спектр проявів, таких як порушення сну, тривога, депресія, туман у мозку та втома [127], а також нижчі рівні 25(OH)D у пацієнтів з нейрокогнітивними симптомами через шість місяців після одужання від COVID-19 [119]. Багатофакторний регресійний аналіз, проведений Townsend L. та ін. [128] показали відсутність зв'язку між стійкою втомою та зниженням толерантності до фізичних навантажень після COVID-19.

1.4 Цинк, COVID-19 і тривалий COVID

Цинк (Zn^{2+}) є важливим мікроелементом, необхідним для підтримки різноманітних фундаментальних біологічних процесів завдяки його ролі кофактора, сигнальної молекули та структурного компонента [129, 139]. Зокрема, він бере участь у розвитку росту, нейросенсорних функціях, синтезі ДНК та експресії генів [140]. Однією з найважливіших ролей цинку в організмі людини є його широкий вплив на імунну систему [14, 138], оскільки рівень цинку впливає як на адаптивний, так і на вроджений імунітет. Експерименти *in vitro* демонструють, що даний мікроелемент проявляє противірусні властивості, інгібуючи РНК-полімеразу SARS-CoV. Його дефіцит може послабити регуляцію

вироблення антитіл, що призводить до підвищеної сприйнятливості до інфекцій [131].

Нещодавні дослідження показали, що цинк може відігравати важливу роль у багатьох шляхах боротьби з COVID-19 внаслідок регуляції запальних цитокінів, індукції металотіонеїну, а також контролю окисного стресу та фагоцитозу [132]. Встановлено, що достатнє споживання цинку мінімізує тягар захворювання COVID-19, впливає на стійкість організму до інфекції та забезпечує додатковий захист від інфекції COVID-19 [133].

Попередні дослідження встановили, що сироваткові рівні цинку у пацієнтів з COVID-19 нижчі, ніж у здорових людей [134, 135]. Недостатність цього мікроелемента порушує епітеліальні клітини слизової оболонки, що зробить їх більш сприйнятливими до COVID-19.

Результати досліджень щодо поширеності дефіциту цинку при COVID-19 малочисельні і досить суперечливі. Elham A. S. та ін. [134] встановили, що в Ірані у 52 % дорослих спостерігався дефіцит цинку. У Швейцарії концентрація мікроелемента була знижена у 39,0 % пацієнтів [136]. В Індії у 57,4 % пацієнтів з коронавірусною хворобою виявлено дефіцит цинку [137]. На противагу, у Франції лише у 9,1 % хворих діагностовано зниження рівня цинку [138]. У Тайвані в 27,3 % досліджуваних спостерігали дефіцит мікроелемента [128]. Verschelden G. та ін. [139] проводили дослідження у Брюсселі і зазначили, що 96 % стаціонарних пацієнтів із COVID-19 мали дефіцит цинку. Radray R. та ін. [140] продемонстрували наявність низьких рівнів цинку у 35,1 % дорослих. Gonçalves T. J. M. та ін. [141] встановили, що у Бразилії серед тяжкохворих з вірусною інфекцією SARS-CoV-2 поширеність дефіциту цинку була 79,6 %. У Німеччині виявили зниження мікроелемента у 40,9 % випадків [142]. Mouchati C. та ін. [143] проводили дослідження у штаті Огайо, США і вказали, що у 45,6 % дорослих з коронавірусною хворобою виявлено дефіцит цинку в сироватці крові.

У дітей також дані відрізняються. Doğan A. та ін. [110] зазначили, що дефіцит цинку спостерігався у 23,9 % амбулаторних дітей з діагнозом COVID-

19. Ekemen Keleş Y. та ін. [144] проводили дослідження в Туреччині і повідомили, що поширеність гіпоцинземії серед дітей, які відвідують амбулаторні заклади через COVID-19, становила 11,0 %.

Важливим аспектом є вплив цинку на перебіг і тяжкість SARS-CoV-2 інфекції. Однак і в цьому випадку результати науковців є суперечливими. У дослідженні, проведеному в Іспанії, виявлена зворотна кореляція між цинком у плазмі та тривалістю перебування в лікарні [145]. Rozemeijer S. та ін. [135] вказали, що у пацієнтів з дефіцитом цинку розвинулося більше ускладнень, ніж у пацієнтів із нормальним рівнем, а також їх тривалість перебування у лікарні була достовірно більшою. Дані іншого дослідження продемонстрували нижчу концентрацію цинку в сироватці крові у пацієнтів із захворюванням середньої тяжкості, порівняно з пацієнтами з безсимптомним та легким перебігом хвороби [146]. Tomasa-Irriguible T. M. та ін. [147] показали, що низька концентрація цинку в плазмі корелює з більш тривалим перебуванням у ВІТ та інтубацією у пацієнтів з COVID-19. Надзвичайно цікавим за метою і результатами було дослідження, проведене у США. Mouchati C. та ін. [143] описали, що прогнозована ймовірність погіршення результатів COVID була набагато вищою серед учасників із дефіцитом цинку порівняно з когортою із достатньою його кількістю, а кожне зниження рівня мікроелемента на одну одиницю пов'язане з майже в 6 разів вищими шансами погіршення результатів захворювання. Verschelden G. та ін. [139] зазначили, що концентрація цинку в плазмі корелювала з тривалістю перебування в лікарні. До того ж, середній показник мікроелемента був систематично нижчим у випадках COVID-19 на ШВЛ порівняно з випадками без механічної вентиляції. Інші науковці довели, що рівень цинку в плазмі має позитивну кореляцію з сатурацією крові і негативну кореляцію з ураженням легень [140]. Talha K. A. та ін. [148] виявили, що низький рівень цинку в плазмі корелює з подвоєним ризиком гіпоксемії та потребою в додатковому забезпеченні киснем. Вчені з Бразилії також встановили зв'язок між низьким рівнем цинку та важким ГРДС, спричиненим вірусом SARS-CoV-2 [141].

Fujita K. та ін. [149] вказали, що пацієнти із зниженням мікроелемента частіше потребували кисневої терапії. І загалом, дефіцит цинку на момент діагностики COVID-19 був незалежним фактором ризику важкого захворювання. Зрештою, дослідження у Китаї продемонструвало достовірно нижчі показники цинку при тяжкому перебігу коронавірусної хвороби [150]. Навпаки, Radray R. та ін. [140] не представили статистично значущої кореляції між концентрацією цинку в сироватці крові і перебуванням у ВІТ або потребою в тривалій допоміжній вентиляції легень. Інше дослідження теж не виявило зв'язку між рівнем цинку у плазмі та тяжкістю COVID-19 [151].

Деякі науковці продемонстрували вплив дефіциту цинку ще й на смертність від COVID-19, особливо серед дорослого населення [152, 153]. Razeghi Jahromi S. та ін. [152] виявили, що пацієнти з дефіцитом цинку мали вищі показники госпіталізації, ГРДС та смертності. Maares M. та ін. [153] зазначили, що загальна концентрація цинку в сироватці крові була значно нижчою у пацієнтів з COVID-19 порівняно з контрольною групою, причому найнижчі рівні спостерігалися у тих, хто помер від коронавірусної хвороби. Результати іншого дослідження також свідчать про позитивну кореляцію між рівнем достатності мікроелемента у населення та смертністю від коронавірусної хвороби [154]. Heller R. A. та ін. [142] показали, що поширеність гіпоцинкемії була майже вдвічі вища серед летальних випадків внаслідок SARS-CoV-2 інфекції. Однак Ali N. та ін. [155] повідомили, що немає кореляції між концентрацією мікроелемента у плазмі та смертністю від COVID-19. Інше дослідження теж вказало, що рівень цинку не був суттєво пов'язаний з ризиком смертності, незважаючи на те, що, середні показники мікроелемента були систематично нижчими при летальних випадках хвороби, порівняно з тими, хто вижив [139]. Radray R. та ін. [140] продемонстрували, що рівень цинку в сироватці крові не мав статистично значущої кореляції зі смертністю внаслідок важкого захворювання.

Актуальним питанням залишається визначення факторів, які впливають на дефіцит цинку у сироватці крові, окрім інфекції SARS-CoV-2. Зокрема,

найчастіше повідомляють про літній вік, чоловічу стать, певні супутні захворювання, такі як цукровий діабет, надмірна вага та ожиріння [156-159]. Використовуючи багатофакторний та однофакторний аналіз, Voelkle M. та ін. [136] показали, що дефіцит цинку пов'язаний зі старшим віком і ожирінням. Mouchati C. та ін. [143] зазначили, що небіла раса більш ніж у 3 рази частіше пов'язана з дефіцитом мікроелемента, порівняно з білою расою, а наявність будь-якої попередньої супутньої патології також пов'язана з вищою ймовірністю зниження показника. За їх даними, вік асоціювався з більш ніж 2-кратною ймовірністю погіршення результатів COVID, а кожне збільшення індексу маси тіла (ІМТ) на одну одиницю асоціювалося з прогнозованими шансами погіршення тяжкості COVID на 87 %. Деякі дослідження також повідомляють про негативну кореляцію між ІМТ і рівнем цинку [160-162], тоді як інші спостерігали позитивний вплив добавок цинку на зниження ваги [163, 164]. Однак певні науковці заперечують цю гіпотезу, вказуючи на відсутність істотного зв'язку між станом цинку та ожирінням [165, 166].

1.5 Фактори ризику тривалого COVID і якість життя дітей з віддаленими наслідками гострої інфекції SARS-CoV-2

Пріоритетним напрямком досліджень на сьогоднішній день є також визначення факторів ризику, які сприяють розвитку тривалого COVID. За Subramanian A. та ін. [167] деякі соціально-демографічні і клінічні фактори ризику були суттєво пов'язані із захворюваністю на тривалий COVID: жіноча стать, вік старше 30 років, етнічна група темношкірих народів, високий рівень соціально-економічної депривації, куріння (навіть в анамнезі), супутні захворювання, зокрема найбільші асоціації були з надмірною вагою чи ожирінням, хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), доброякісною гіперплазією передміхурової залози, фіброміалгією, тривогою, еректильною дисфункцією, депресією, мігренню, розсіяним склерозом,

целіакією та порушення здатності до навчання. Інші дослідження повідомили, що постковідний синдром був більш імовірним із збільшенням віку, ІМТ та жіночої статі [168, 169]. Carvalho-Schneider С. та ін. [170] виявили у двофакторному аналізі, що тривалі симптоми суттєво пов'язані з віком від 40 до 60 років, госпіталізацією при гострій інфекції, тяжкою формою COVID-19 і задишкою або патологічною аускультацією. Galal I. та ін. [171] вказали, що основними детермінантами постійних симптомів після COVID-19 були потреба в кисневій терапії, наявна артеріальна гіпертензія, хронічні легеневі розлади, та і загалом будь-які хронічні супутні захворювання. Результати узгоджуються з даними мета-аналізу, які показали, що жіноча стать, вік, високий ІМТ і куріння були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку тривалого COVID. Крім того, було виявлено, що наявність супутніх захворювань і попередня госпіталізація або перебування у ВІТ пов'язані з високим ризиком виникнення віддалених наслідків гострої інфекції SARS-CoV-2. Пацієнти, які були вакциновані проти COVID-19 2 дозами, мали значно нижчий ризик розвитку захворювання порівняно з пацієнтами, які не були вакциновані [172]. Щодо лабораторних даних, то зміни в рівнях D-димеру, СРП, прокальцитоніну, ІЛ-6, нейтрофілів і лімфоцитів виявилися послідовними в кількох дослідженнях і можуть служити потенційними біомаркерами тривалого COVID [173, 174].

Цікаві результати демонстрували науковці і щодо дитячого населення. Так, Adler L. та ін. [64] зазначили, що фактори, пов'язані з принаймні одним тривалим симптомом COVID, включають старший вік, причому кожне збільшення віку на 1 рік підвищує ризик на 8 %, та анамнез симптоматичної інфекції COVID-19. Atchison С. J. та ін. [65] повідомили, що діти старшого віку з попередньою симптоматичною інфекцією втричі частіше повідомляли про стійкі симптоми порівняно з дітьми молодшого віку. У 12–17-річних підлітків чоловічої статі азіатська етнічна приналежність, проживання в більш заможних районах, а також отримання принаймні однієї дози вакцини асоціювалися з меншою ймовірністю стійких симптомів. Тривалі симптоми у дітей віком 12–17 років були вищими

при інфікуванні дельта варіантом SARS-CoV-2. Науковці з Іспанії продемонстрували, що фактори, які були суттєво пов'язані з пост-COVID-19 включають: госпіталізацію при гострій інфекції, тривале перебування у лікарні, наявність пневмонії або MIS-C, асоційованого з вірусом SARS-CoV-2 [66]. Однак їх результати також вказують, що супутні захворювання не були пов'язані із тривалими симптомами, на відміну від таких клінічних проявів, як задишка, діарея та біль у животі, навіть якщо вони були короткочасними. До симптомів, які підвищують ймовірність тривалого COVID, належали: біль голови, аносмія та агевзія, міалгія, астенія, проблеми з концентрацією, безсоння, апатія або почуття смутку, тривога, серцебиття та запаморочення [66]. Модель логістичної регресії Seery V. та ін. [70] показала, що старший вік, наявність симптоматичної гострої інфекції і наявність супутніх захворювання, а саме ниркових, і цукрового діабету, були значною мірою пов'язані зі збереженням симптомів, тривалістю щонайменше 3 місяці після COVID-19. Wongwathanavikrom N. B. та ін. [175] описали, що окрім віку, важливе значення мають також алергічні захворювання і проживання у забруднених районах. Camporesi A. та ін. [176] отримали схожі дані: вік старше 12 років, супутні захворювання та жіноча стать були статистично значущими факторами ризику виникнення віддалених наслідків вірусної інфекції SARS-CoV-2. У дослідженні, проведеному в Таїланді, зазначили такі результати: вік 5–18 років, аносмія під час COVID-19, пневмонія в анамнезі та інфекція під час хвиль дельта та омікрон були пов'язані з тривалим COVID у дітей [177]. Sarani M. та ін. [178] вказали, що старший вік (6–11 років) і наявність в анамнезі паління або контакту з пасивним курінням вважалися факторами ризику тривалого COVID. Не було суттєвого зв'язку між госпіталізацією до реанімації/ВІТ та появою довгих симптомів COVID. Подібним чином не було виявлено жодного значущого зв'язку між статтю, етнічною приналежністю, госпіталізацією та проявом віддалених симптомів COVID у дітей і підлітків. Мета-аналіз також заявив про зв'язок між старшим віком (більше 10 років), тяжкою інфекцією та наявністю MIS-C з вищою

ймовірністю виникнення тривалого COVID [179]. На противагу, Funk A. L. та ін. [180] зазначили, що основні характеристики, пов'язані з постковідним синдромом, включають: наявність 4 або більше симптомів, госпіталізацію протягом 48 годин або більше і вік 14 років або старше. Maddux A. B. та ін. [181] продемонстрували, що пацієнти з респіраторними захворюваннями, а саме бронхіальною астмою, або ожирінням і MIS-C і мають вищий ризик тривалого одужання.

Тривалий COVID викликає все більше занепокоєння щодо здоров'я, оскільки його стійкість може вплинути на численні системи органів з потенційно негативним впливом на якість життя [182, 183]. Adler L. та ін. [64] описали, що 9,3 % дітей з історією інфекції SARS-CoV-2 повідомили про нездатність повернутися до свого початкового стану здоров'я, що було пов'язано із втомою, змінами ваги, зниженням соціального функціонування, задишкою, підвищеним стресом, запамороченням, головними болями та порушенням уваги. Atchison C. J. та ін. [65] вказали, що 11,2 % дітей з тривалим COVID зазначили, що здатність виконувати повсякденну діяльність була «значно» знижена через їхні симптоми. Науковці з Нідерландів продемонстрували, що під час діагностики тривалого COVID 48 % дітей повідомили про легкі обмеження (надмірна втома), при цьому 36 % відчували серйозні обмеження, що визначалися пропусканням школи або її повною відсутністю, у той час як лише 8 % пацієнтів не мали порушення життя через їхні симптоми [74]. Buonsenso D. та ін. [60] з'ясували вплив постковідного синдрому на життя дітей і отримали такі результати: 27,9 % відповіли тільки трохи турбують, 10,8 % – досить багато, 1,5 % – значно турбують. За даними інших науковців медіана оцінки якості життя дітей до виникнення COVID-пневмонії становила 100, тоді як після одужання (під час першого спостереження) – 10, тобто знизилася на 90 %, що підкреслює значний вплив на їхнє самопочуття [175]. Agergaard J. та ін. [184] показали, що здоров'я учасників дослідження було серйозно уражене, 33 % і 62 % відповідно повідомили про функціональні порушення працездатності та

надзвичайну втому як помірні або важкі. Maddux A. B. та ін. [181] порівнювали якість життя дітей після гострого COVID-19 і MIS-C та встановили, що 14,3 % пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 і 21,3 % пацієнтів з MIS-C мали певні порушення активності, які найбільш часто асоціювалися з ожирінням. Надзвичайно корисні для науки дані представили Sarani M. та ін. [178], які проводили дослідження в Ірані. Вони зазначили, що з-поміж усіх дітей та підлітків, які скаржилися на прояви чи стійкість тривалих симптомів COVID, 17,4 % повідомили про труднощі з якісним життям і навчанням, 15,2 % – з відвідуванням школи та участю в групових заходах, 10,9 % – з самообслуговуванням та 6,5 % – з повсякденною діяльністю, активністю та спортом. Результати оприлюднили і вчені з Данії, які провели національне масштабне перехресне дослідження за участю 6630 підлітків з підтвердженим COVID-19 і 21640 осіб з контрольної групи [185]. За допомогою педіатричного опитувальника з якості життя PedsQL™ 4.0 вони з'ясували, що діти з позитивними тестами на SARS-CoV-2 мали більш тривалі симптоми та довше перебування у лікарні, тоді як учасники контрольної групи мали більш короткочасні симптоми, однак гіршу якість життя.

Висновки

Пандемія COVID-19 є наймасштабнішою за останні 100 років внаслідок високої швидкості передачі, широкого спектру клінічних проявів у всіх вікових групах і високого рівня смертності серед дорослих. Справжня поширеність коронавірусної хвороби у дітей залишається суперечною, враховуючи значну кількість легких та безсимптомних випадків.

Підвищення захворюваності на гостру інфекцію SARS-CoV-2 зумовлює тривожність щодо її віддалених наслідків, відомих як тривалий (long) COVID, який розвивається незалежно від тяжкості первинної хвороби, віку, статі та загального стану здоров'я. Поширеність тривалого COVID у різних країнах світу є досить варіабельна, залежно від досліджуваної когорти, країни, віку. Інформації про поширеність тривалого COVID в Україні серед дитячого

населення є досить мало, тому дане питання потребує дослідження і подальшого вивчення.

Вітамін D має імунорегуляторне значення і може впливати на симптоми, тяжкість і смертність внаслідок гострої коронавірусної хвороби. Проте роль вітаміну у розвитку тривалого COVID серед педіатричного населення необхідно дослідити.

Цинк є важливим мікроелементом, що впливає на адаптивний і вроджений імунітет. У дорослих цинк впливає на стійкість організму до інфекції та забезпечує захист від COVID-19. Значення оптимального рівня мікроелемента у дітей при гострій вірусній інфекції SARS-CoV-2 і її віддалених наслідках потребує ретельного вивчення.

Вивчення факторів ризику, які підвищують ймовірність розвитку тривалого COVID серед педіатричних пацієнтів, сприятиме своєчасному медичному втручанню, призначення відповідного лікування та комплексів реабілітації для покращення якості життя дітей.

Матеріали, викладені у даному розділі, були опубліковані в таких наукових працях [186, 187, 188].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

У дисертаційній роботі представлено результати перехресного дослідження, яке було проведене у період з вересня 2022 року по травень 2024 року на базі закладів надання медичної допомоги третинного рівня: дитячого інфекційного та педіатричного відділень КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня № 2» (генеральний директор – Левчук Р.Д.) та КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР (генеральний директор – Семерез В. П.). Клінічні та лабораторно-інструментальні дослідження проводили у вище вказаних лікувальних закладів, а також у міжкафедральній науково-дослідній лабораторії, яка функціонує при Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

Під час дослідження було дотримано усіх рекомендацій Гельсінської декларації 1975 року (переглянутої у 2000 році). Комісія з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського підтвердила дотримання правил безпеки пацієнтів, збереження прав та канонів людської гідності та морально-етичних норм (протокол № 84 від 20 січня 2026 р.). Пацієнти і їх батьки були детально проінформовані про методи та об'єм досліджень. При обстеженні всі батьки або діти віком від 16 років підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні, а також на використання результатів діагностики та лікування в наукових публікаціях.

2.2 Учасники дослідження

Проведено обстеження 305 дітей віком від 1 місяця до 18 років, з лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19. Всі випадки гострої SARS-CoV-2 інфекції були встановлені за допомогою полімеразної ланцюгової реакції із зворотною транскрипцією (RT-PCR) або швидкими тестами, або серологічним методом (виявлення антитіл класу М), які використовувалися як взаємозамінні.

Критеріями включення були:

- 1) діти віком від 1 місяця до 18 років;
- 2) лабораторно підтверджена інфекція SARS-CoV-2;
- 3) згода батьків або офіційних опікунів на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були:

- 1) COVID-19 не підтверджений будь-яким методом діагностики;
- 2) небажання сім'ї брати участь у подальшому спостереженні;
- 3) відсутність контактної інформації або неможливість зв'язатися з родиною.

Протягом періоду дослідження до інфекційних відділень обласних та міських дитячих лікарень було госпіталізовано загалом 245 дітей з COVID-19. Серед них 224 відповідали критеріям включення. З них 190 учасників погодилися на подальше спостереження, тоді як решта – 34 – відмовилися від участі. Серед 190 дітей, які погодилися на участь, у 73 розвинулися тривалі симптоми COVID, і їх було включено до дослідження; інші 117 дітей повністю одужали.

Група негоспіталізованих осіб у нашому дослідженні складалася з дітей, які отримували амбулаторну допомогу з приводу COVID-19 (n=37); були госпіталізовані через пост-гострі наслідки інфекції SARS-CoV-2 (n=32) або були консультовані в амбулаторному відділенні з приводу тривалих симптомів COVID (n=12). Шестеро з них відмовилися від участі, а 54 були включені до дослідження (рис. 2.1).

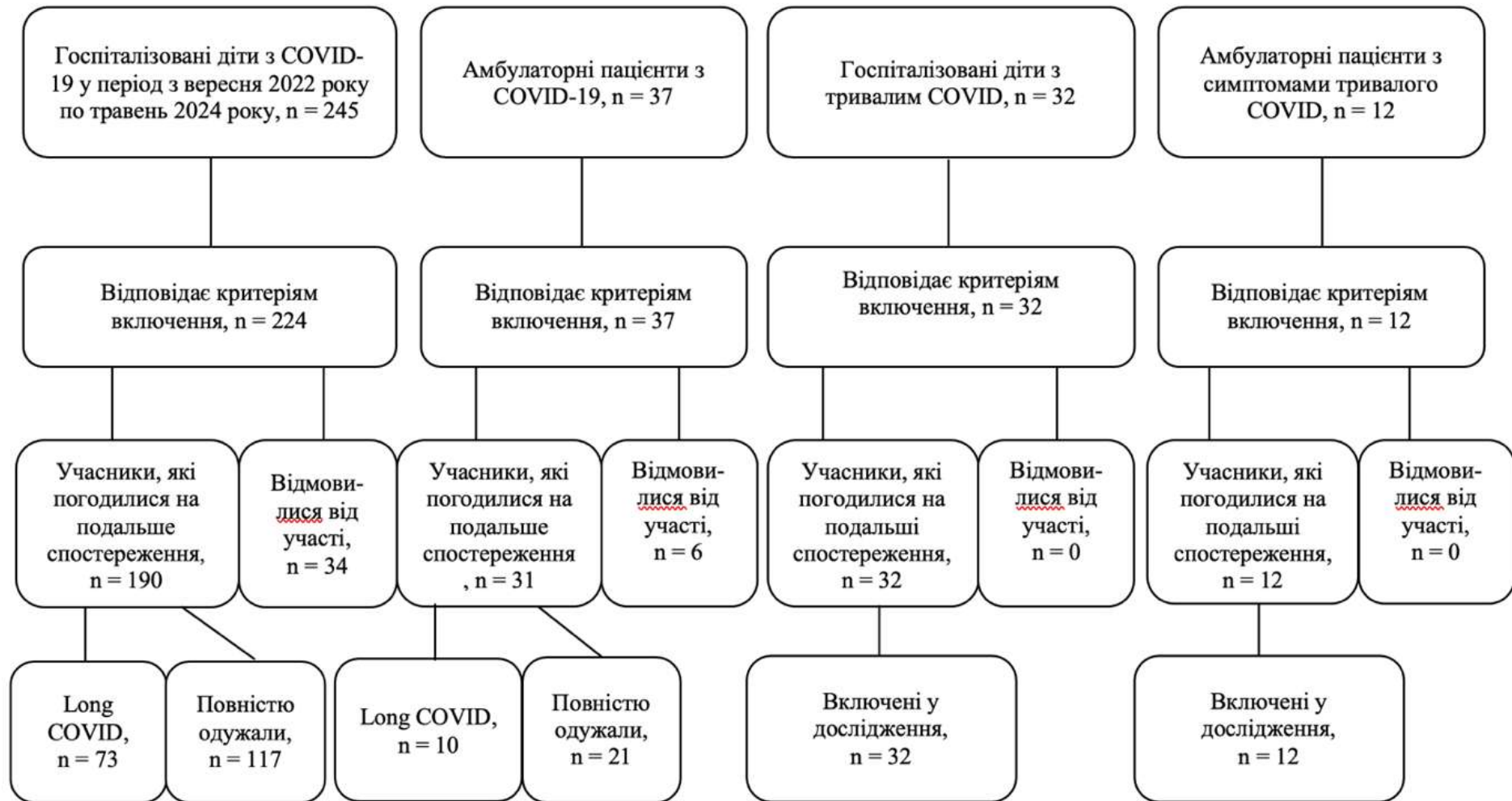


Рисунок 2.1 – Блок-схема процесу набору пацієнтів

2.3 Збір даних і лабораторні дослідження

Під час перебування у лікувальному закладі ми ретельно збирали загальні демографічні та епідеміологічні характеристики, а також статус вакцинації, наявні хронічні захворювання та клінічні особливості під час гострої фази інфекції SARS-CoV-2, які включали симптоми захворювання, тяжкість і тривалість госпіталізації. Ступінь тяжкості COVID-19 встановлювали відповідно до визначення ВООЗ [39]. Відповідно до цього, пацієнти були розподілені на п'ять груп: безсимптомного, легкого, середнього, важкого та критичного стану.

Комплексне лабораторне обстеження при госпіталізації включало загальний аналіз крові, визначення біохімічних показників аналізу крові, рівень СРП, вітаміну D, цинку та сироваткових імуноглобулінів А, М, G та Е. Додатково було розроблено коагуляційний профіль, який включав ПЧ, аЧТЧ та рівень фібриногену. Для визначення статусу коагуляції також вимірювали рівень D-димеру. Референтним діапазоном для ПЧ вважався 12-15 секунд, для аЧТЧ – 25-35 секунд, для фібриногену – 2-4 г/л, для D-димеру – менше 250 нг/мл. Лімпopenія визначалася як рівень лімфоцитів менше ніж $2 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, підвищений рівень СРП вважався при його значеннях більше 5 мг/л.

Сироваткові імуноглобуліни визначали за допомогою набору Monobind для імуноферментного аналізу (ІФА), AccuBind ELISA Kits, США. Оцінку рівня імуноглобулінів проводили відповідно до вікових норм.

Для оцінки статусу вітаміну D проводили його кількісне вимірювання в сироватці крові. Для цього концентрацію 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові визначали за допомогою ІФА, FCCu Bind ELISA Microwells, США. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації вітаміну D (EVIDAS), концентрація 25(OH)D від 30 до 100 нг/мл (75–250 нмоль/л) вважалася оптимальною; 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л) класифікувалася як недостатність вітаміну D; а концентрації нижче 20 нг/мл (<50 нмоль/л) вказували на дефіцит вітаміну D [189].

Зразки крові для визначення рівня цинку в сироватці крові збирали у пацієнтів вранці або вдень того ж дня чи наступного, якщо результат тесту на SARS-CoV-2 був позитивним. Зразки залишали згортатися, потім центрифугували при 4000 об./хв протягом 10 хвилин для відділення сироватки. Концентрацію цинку в сироватці вимірювали за допомогою фотометра для мікропланшетів Multiskan FC-357 (Thermo Fisher Scientific). Для аналізу використовували колориметричний набір для аналізу цинку (Zn) (Elabscience E-BC-K137-M, США). Коефіцієнти варіації (CV) для аналізу вмісту цинку у зразках становили: міжаналізний CV – 0,04%, внутрішньоаналізний CV – 2,7%.

У нашому дослідженні ми використовували 10,7 мкмоль/л як порогове значення для низької концентрації цинку в сироватці крові. Клінічний дефіцит цинку визначався як концентрація <70 мкг/дл (10,7 мкмоль/л) [190].

Також значна увага була зосереджена на супутніх захворюваннях. Вони включали захворювання нервової системи; захворювання травної системи; захворювання серця; захворювання дихальних шляхів (крім бронхіальної астми); бронхіальну астму; алергічний риніт/синну лихоманку; atopічний дерматит/екзему; харчову алергію; проблеми із сечовидільною системою; надмірну вагу або ожиріння; недоїдання; цукровий діабет; інші ендокринні захворювання (крім цукрового діабету); ревматологічні захворювання.

Надмірна вага та ожиріння у дітей старше 2 років визначалися відповідно до Клінічної практичної рекомендації ААР з оцінки та лікування дітей та підлітків з ожирінням [191]. Надмірна вага визначалася як ІМТ на рівні або вище 85-го перцентиля та нижче 95-го перцентиля, а ожиріння визначалося як ІМТ на рівні або вище 95-го перцентиля. Надмірна вага та ожиріння у дітей віком до 2 років встановлювалася на основі критеріїв ВООЗ: надмірна вага визначалася, коли співвідношення ваги до зросту перевищувало 2 стандартні відхилення, а ожиріння визначалося, коли співвідношення ваги до зросту перевищувало 3 стандартні відхилення вище медіани стандартів росту дітей ВООЗ.

Недоїдання у дітей віком до 2 років визначалося тоді, коли співвідношення

ваги до зросту було нижче 2 стандартних відхилень відповідно до медіани стандартів росту дітей ВООЗ, а у дітей старше 2 років – коли ІМТ був нижче 2 стандартних відхилень відповідно до калькулятора росту CDC протягом 2–20 років.

Дітей з гематологічними захворюваннями, туберкульозом, злоякісними новоутвореннями не спостерігали.

2.4 Тривалий (long) COVID: визначення і спостереження

Після виписки з лікарні пацієнти перебували під наглядом щодо наявності довготривалих симптомів COVID-19. Для цього ми проводили опитування з інтервалами 1–3, 3–6, 6–9 та 9–12 місяців після гострої фази інфекції, використовуючи анкету, розроблену Міжнародним консорціумом з тяжких гострих респіраторних та нових інфекцій (ISARIC)/IP4C Global Pediatric COVID-19 [192]. Участь в опитуванні та подальші обстеження були добровільними. На запитання відповідали пацієнти старше 8 років або батьки дітей молодших зазначеного віку. Наявність «тривалого COVID» встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ, що визначаються як продовження або розвиток нових симптомів щонайменше через 3 місяці після первинної інфекції SARSCoV-2, тривалістю щонайменше 2 місяці без інших пояснень [7]. Пацієнти, у яких не було симптомів протягом періоду спостереження після початку гострих симптомів COVID-19 протягом щонайменше 8 тижнів, визначалися як ті, що повністю одужали. Схема руху пацієнтів зображена на рисунку 2.2.

2.5 Функціональна шкала для оцінки якості життя

Якість життя оцінювалася у дітей на момент постановки діагнозу «тривалий COVID» протягом 3–6 місяців після гострої коронавірусної інфекції. Для цього було використано українську версію валідованого опитувальника

Pediatric Quality of Life Inventory-4.0-Core-All (PedsQL™ 4.0) після отримання офіційного дозволу на його застосування від Науково-дослідного інституту МАРІ у Ліоні, Франція.

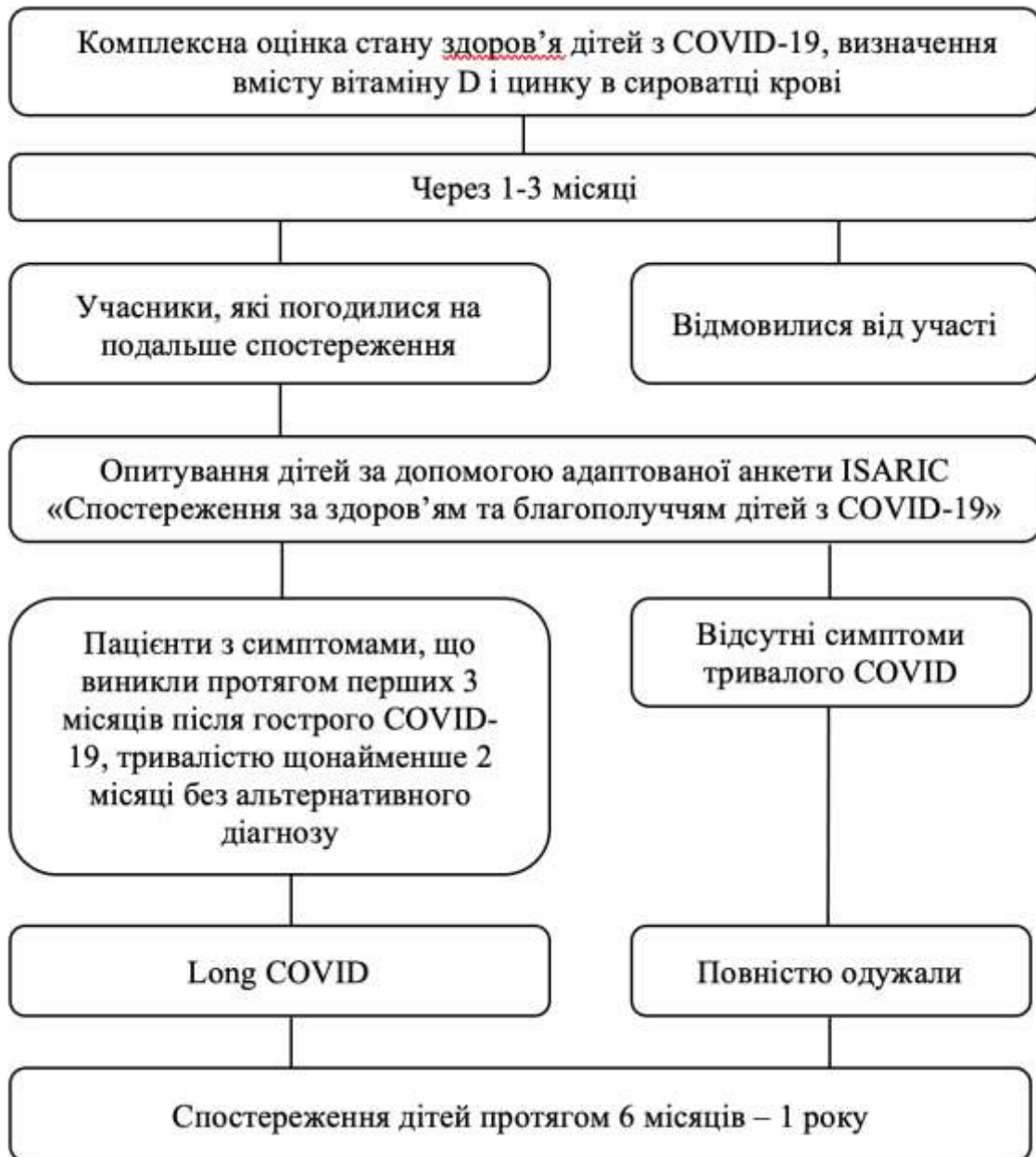


Рисунок 2.2 – Блок-схема руху пацієнтів

Загальні базові шкали PedsQL™ 4.0 включають 23 питання, що дозволяють незалежно оцінити 4 ключові сфери та їх відмінності за останній місяць:

- 1) фізичне функціонування (8 пунктів);

- 2) емоційне функціонування (5 пунктів);
- 3) соціальне функціонування (5 пунктів);
- 4) шкільне функціонування (5 пунктів).

Загальний бал за фізичне здоров'я (8 пунктів) такий самий, як і за шкалою фізичного функціонування. Щоб отримати загальний бал психосоціального здоров'я (15 пунктів), ми визначили середнє значення серед усіх відповідей за шкалами емоційного, соціального та шкільного функціонування. Якщо 50 % або більше пунктів шкали було пропущено, бал за цією шкалою не розраховувався [193].

Стандартну анкету застосовували відповідно до вікових категорій (2-4 роки, 5-7 років, 8-12 років та 13-18 років). Питання у вікових версіях анкети ідентичні за змістом, але відрізняються складністю формулювання. Кожне питання оцінювалося за шкалою: 0 – ніколи не є проблемою, 1 – майже ніколи не є проблемою, 2 – іноді є проблемою, 3 – часто є проблемою, 4 – майже завжди є проблемою. Для полегшення інтерпретації пункти потім оцінювали у зворотному порядку та лінійно перетворювали на 100-бальну шкалу, де вищі бали визначали кращу якість життя: 0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0.

Анкета являє собою самозвіт дитини або її батьків щодо самопочуття дитини. Через заходи щодо контролю інфекцій, пов'язані з пандемією, було використано онлайн-версію самозвіту для батьків.

2.6 Статистичний аналіз отриманих результатів

Валідацію анкети було проведено шляхом оцінки структури та перевірки даних (критерій доречності), надійності (критерій внутрішньої відповідності) та валідності (критерії змісту та конструктивної обґрунтованості). Формат та аналіз даних були перевірені за критерієм доречності – шляхом визначення відсотка пропущених значень для кожного пункту та розподілу відповідей на кожне запитання в анкеті. Діапазон вимірювань було додатково перевірено на основі

відсотка балів на крайніх кінцях шкали – відсотка відповідей з максимально можливим балом (ефект стелі) та мінімально можливим балом (ефект підлоги).

Надійність анкет визначалася шляхом оцінки внутрішньої узгодженості за допомогою коефіцієнта кореляції Кронбаха α . Дискримінантну валідність оцінювали за допомогою методу відомих груп, виходячи з різниці у розмірі ефекту (g Хеджеса) між пацієнтами з тривалим COVID та здоровими дітьми. Розмір ефекту у відмінностях між групами пацієнтів інтерпретували як малий (0,20-0,49), середній (0,50-0,79) та великий ($>0,80$). Валідність конструкту оцінювали за допомогою факторного аналізу для узагальнення даних та виділення основних факторів, що пояснюють структуру кореляції в межах набору спостережуваних змінних, використовуючи аналіз головних компонент. Факторні навантаження 0,50-0,69 вказували на середню кореляцію, а $\geq 0,70$ – на сильну кореляцію з відповідним фактором [194].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 12. Для описової статистики використовували стандартні методи: середнє значення та стандартне відхилення (SD) для нормально розподілених даних; медіана та міжквартильний інтервал (IQR) для асиметричних розподілів; а категоріальні змінні виражали у вигляді частот (відсотків).

Різниці у змінних з нормальним розподілом між двома незалежними вибірками порівнювали за допомогою t -критерію Стьюдента. Для порівняння абсолютних значень використовували U -критерій Манна-Вітні. Для відносних значень застосовували критерій χ^2 -квадрат; однак, коли очікувана частота була менше 5, використовували точний критерій Фішера. Порівняння трьох або більше залежних вибірок з бінарними результатами та ненормальним розподілом проводили за допомогою Q -тесту Кохрана. Для порівняння параметрів у трьох незалежних вибірках було використано дисперсійний аналіз (ANOVA). Значення p менше 0,05 вважали статистично значущим і виділяли жирним шрифтом у таблицях.

Індекс кореляції (r) між окремими показниками розраховували за методом Пірсона. Оцінювали силу взаємозв'язку та напрям (прямий, зворотний). Результати були інтерпретовані як слабкі (0,20-0,29), помірні (0,30-0,49) та сильні ($\geq 0,50$).

Відношення шансів (ВШ; OR) та 95 % довірчі інтервали (CI) були визначені для дослідження впливу статистично значущих показників на розвиток тривалого COVID.

Для визначення факторів, що впливають на розвиток тривалого COVID у дітей, виконували аналіз незалежних предикторів. З цією метою застосовували множинний регресійний аналіз, що дозволяв на основі коефіцієнтів регресії та значень факторів ризику в номінальній, порядковій чи кількісній шкалі знайти теоретичні значення ризику тривалого COVID.

Прогностичну модель ризику розвитку тривалого COVID у дітей створювали за допомогою біноміальної множинної логістичної регресії. Оцінка ефективності моделі здійснювалася через ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic) з побудовою ROC-кривої та визначенням площі під кривою (AUC) ROC. Розраховували чутливість (Se), специфічність (Sp) і точність (Ac) результатів.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ДІТЕЙ

3.1 Клінічні характеристики госпіталізованих дітей з COVID-19

Загалом обстежено 224 госпіталізовані дитини з підтвердженим діагнозом COVID-19, які відповідали критеріям включення. Середній вік хворих становив $(3,67 \pm 4,58)$ років, коливаючись від 1 місяця до 18 років. У когорті переважали хлопчики – 122 (54,5 %) (рис. 3.1).



Рисунок 3.1 – Розподіл дітей за статтю

З-поміж усіх пацієнтів 148 (66,1%) були жителями міста, а 76 (33,9%) – проживали у сільській місцевості (рис. 3.2).



Рисунок 3.2 – Розподіл дітей за місцем проживання

Аналіз вікових закономірностей серед дітей дозволяє зробити висновок, що діти різного віку можуть хворіти на COVID-19, однак найчастіше хворіють діти перших трьох років життя з-поміж загальної кількості обстежуваних – 156 (69,6 %) (рис. 3.3).

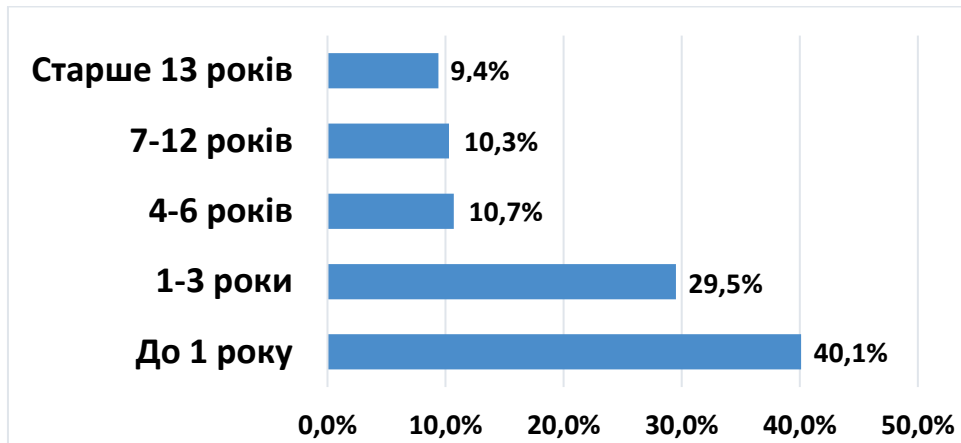


Рисунок 3.3 – Розподіл дітей за віком

У когорті переважали діти з легкою формою COVID-19 – 199 (88,8 %). Середньотяжкий перебіг спостерігався у 8 (3,6 %) пацієнтів, тяжкий – у 15 (6,7 %), критичний – у 2 (0,9 %) пацієнтів (рис. 3.4). У тринадцяти (5,8 %) пацієнтів розвинулася пневмонія, пов’язана з COVID-19. Дванадцять пацієнтів (5,4 %) потребували лікування в реанімаційному відділенні, а шестеро дітей (2,7 %) під час перебування у лікувальному закладі потребували кисневої терапії. Кисневу терапію проводили за допомогою носової канюлі або лицевої маски, тривалість подачі кисню залежала від ефективності терапії та вираженості дихальних розладів. Середня тривалість оксигенотерапії становила 3 дні. Двом дітям, у яких розвинулася гостра дихальна недостатність, короткочасно проводили ШВЛ. Смертельних випадків серед дітей цієї когорти не було. Середня тривалість госпіталізації становила $(4,6 \pm 3,0)$ днів, коливаючись від 1 до 20 днів.

Сезонний розподіл випадків захворюваності показав, що у більшості обстежуваних дітей – 175/224 (78,1 %), COVID-19 було діагностовано в осінньо-

зимовий період, у 45 (20,1 %) дітей – у весняний період і лише поодинокі випадки спостерігалися влітку – у 4 (1,8 %) дітей.

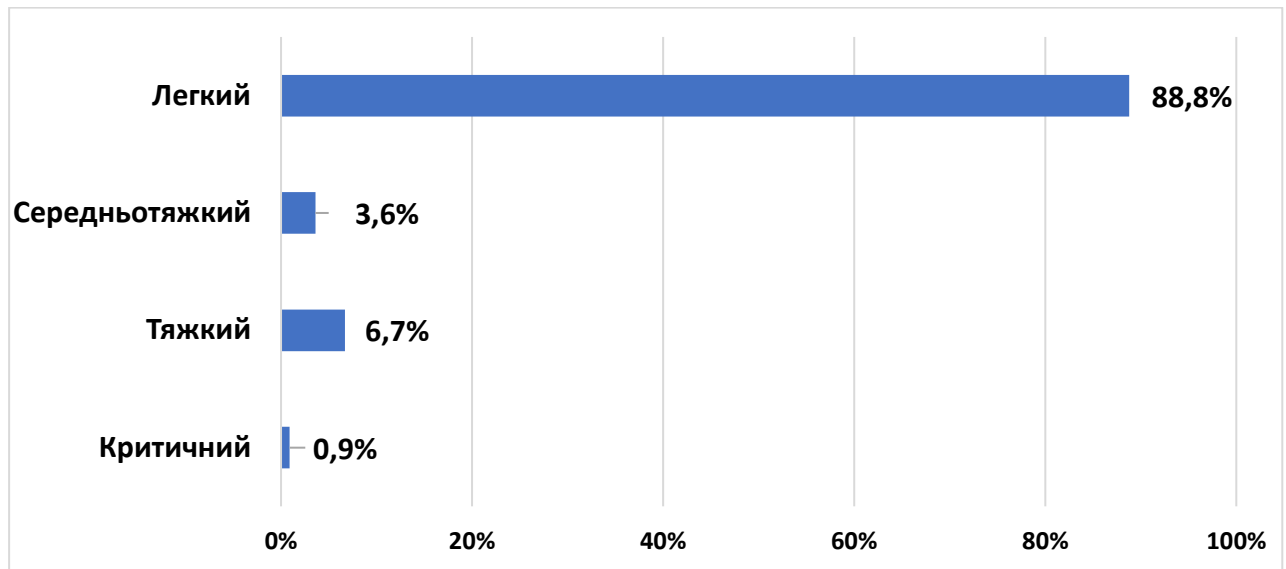


Рисунок 3.4 – Поділ пацієнтів за ступенем тяжкості COVID-19

Встановлено, що у 143 (63,8 %) пацієнтів найбільш частим джерелом інфікування були члени родини з підтвердженим діагнозом COVID-19 чи з підозрою на інфекцію у них, тоді як у 81 (36,2 %) дитини не було очевидних контактів з інфікованими або можливо інфікованими людьми ні в сім'ї, ні поза її межами, тому у них не вдалося з'ясувати джерело інфікування.

3.2 Коморбідні стани у пацієнтів з вірусною інфекцією SARS-CoV-2

Загалом, наявність обтяженого коморбідного фону виявлено майже у половини хворих – 105/224 (46,9 %) пацієнтів, у 83/224 (37,1 %) було одне супутнє захворювання, у 22/224 (9,8 %) – два і більше (табл. 3.1). Проведений ретельний аналіз коморбідних станів серед госпіталізованих дітей з COVID-19 показав, що найбільш поширеними були порушення харчування – 51/224 (22,8 %), алергічна патологія – 42/224 (18,8 %) і неврологічні захворювання – 22/224 (9,8 %) (рис. 3.5).

Таблиця 3.1 – Поширеність супутніх захворювань серед госпіталізованих дітей з COVID-19 залежно від віку

Супутні захворювання	Загальна кількість, n = 224	До 6 років, n = 180	Старше 6 років, n = 44	p
Неврологічна патологія	22 (9,8)	18 (10,0)	4 (9,1)	0,8559
Алергічна патологія	42 (18,8)	30 (16,7)	12 (27,3)	0,1061
Бронхіальна астма	2 (0,9)	0 (0)	2 (4,6)	0,0379
Алергічний риніт	11 (4,9)	3 (1,7)	8 (18,2)	0,0001
Харчова алергія	15 (6,7)	10 (5,6)	5 (11,4)	0,1671
Атопічний дерматит	24 (10,7)	20 (11,1)	4 (9,1)	0,6977
Порушення харчування	51 (22,8)	33 (18,3)	18 (40,9)	0,0014
Надмірна маса тіла	18 (8,0)	10 (5,6)	8 (18,2)	0,0057
Ожиріння	13 (5,8)	10 (5,6)	3 (6,8)	0,7481
Недоїдання	20 (8,9)	13 (7,2)	7 (15,9)	0,0701
Гастроінтестинальні хвороби	7 (3,1)	2 (1,1)	5 (11,4)	0,0037
Серцеві хвороби	4 (1,8)	2 (1,1)	2 (4,6)	0,1739
Захворювання нирок	6 (2,7)	4 (2,2)	2 (4,6)	0,3358
Ендокринні захворювання	1 (0,5)	0	1 (2,3)	0,1964
Наявні супутні захворювання	105 (46,9)	76 (42,2)	29 (65,9)	0,0048
1 супутнє захворювання	83 (37,1)	63 (35,0)	20 (45,5)	0,1980
2 і більше супутніх захворювань	22 (9,8)	13 (7,2)	9 (20,5)	0,0082
Відсутні коморбідні стани	119 (53,1)	98 (54,4)	21 (47,7)	0,4235
Примітка. Значення p розраховано за допомогою Chi-критерію або точного критерію Фішера, якщо показники були менше 5; p ≤ 0,05 виділені у таблиці жирним шрифтом.				

При порівнянні пацієнтів за віком встановлено, що у дітей старше 6 років достовірно частіше виявляли гастроінтестинальні хвороби (p=0,0037), бронхіальну астму (p=0,0379), алергічний риніт (p=0,0001), порушення харчування (p=0,0014) і надмірну масу тіла (p=0,0057) (рис. 3.5 і 3.6). Також

виявлено, що загалом супутні захворювання і вища їх кількість були більш поширені серед дітей старше 6 років і різниця була статистично значуща ($p=0,0048$ і $p=0,0082$ відповідно).

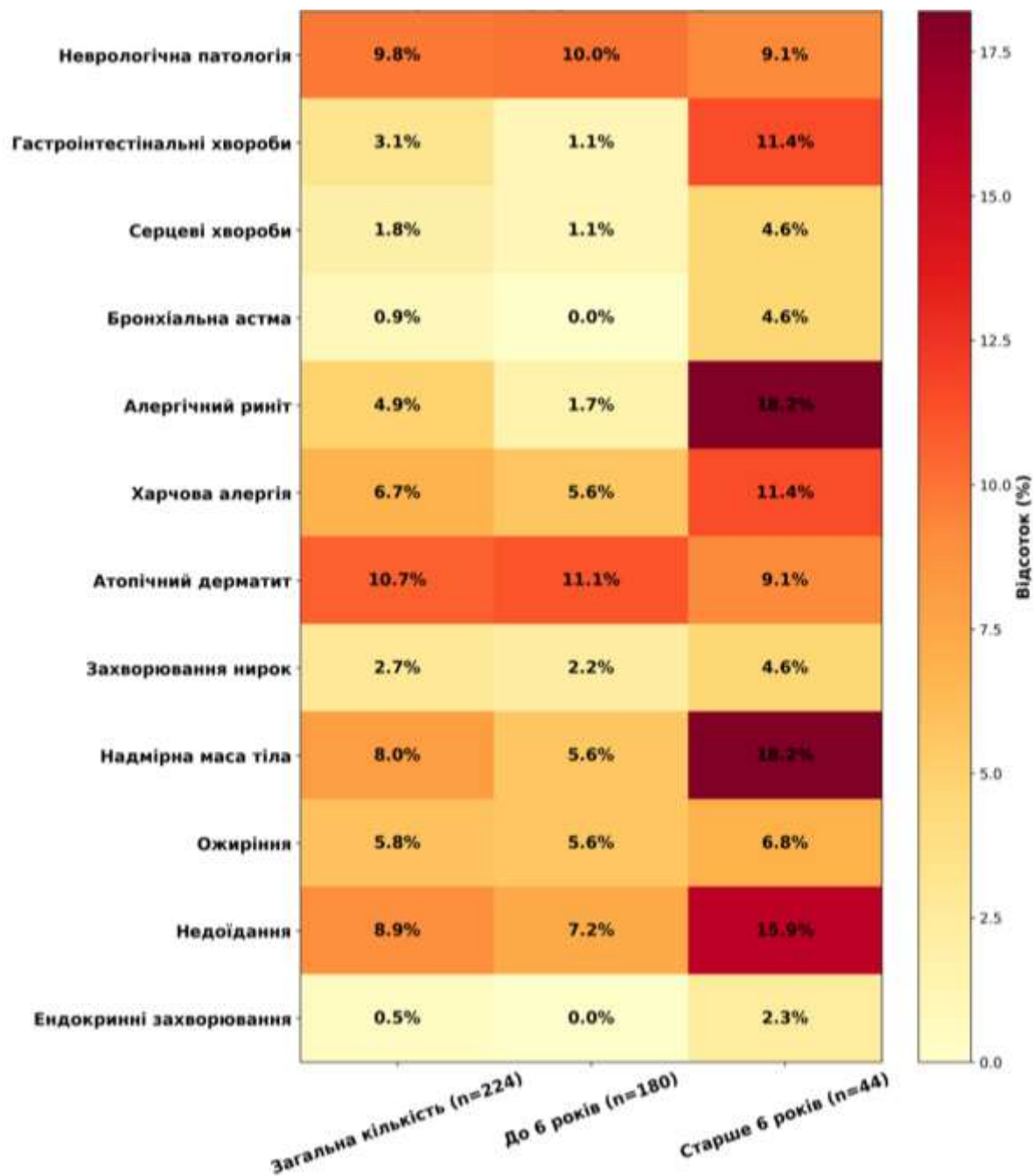


Рисунок 3.5 – Поширеність супутніх захворювань серед госпіталізованих дітей з COVID-19 залежно від віку

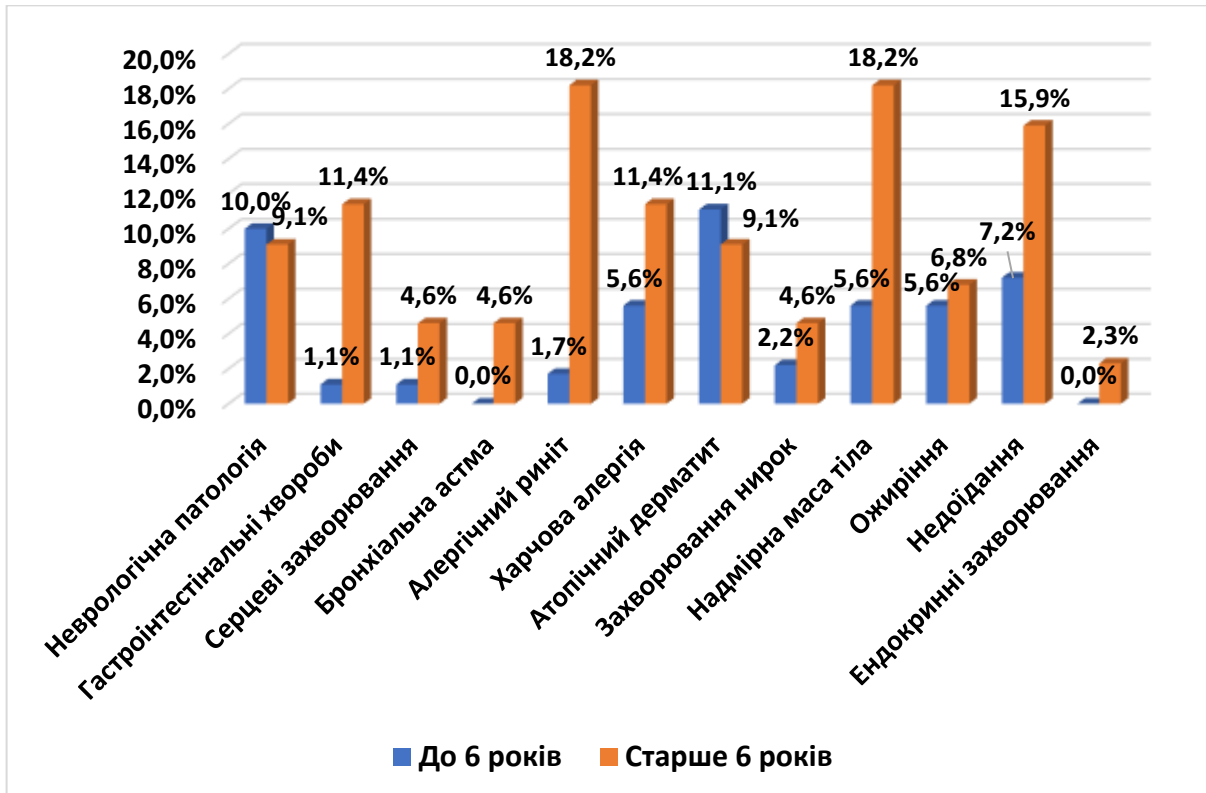


Рисунок 3.6 – Порівняння частоти коморбідних станів залежно від віку

3.3 Клінічні особливості перебігу COVID-19 у дітей залежно від віку

Здебільшого, гостра інфекція SARS-CoV-2 серед госпіталізованих дітей характеризувалася респіраторними та інтоксикаційними симптомами (табл. 3.2). Найбільш поширеними клінічними проявами були: гарячка – 94,2 %, нежить або закладеність носа – 61,6 %, значна втома – 54,0 %, кашель – 47,8 % і зниження апетиту – 41,1 %. Менш часто виникали симптоми з боку травної системи. Так, у 22,8 % пацієнтів спостерігалися нудота або блювання, у 8,5 % – діарея і у 4,0 % – біль у черевній порожнині.

При аналізі вікового розподілу клінічних проявів встановлено, що у дітей до 6 років типовими клінічними симптомами були лихоманка ≥ 38 °C (95,6 %), риніт або закладеність носа (60,6 %), значна втома (52,2 %), кашель (48,9 %) і зниження апетиту (42,8 %). У пацієнтів старше 6 років найчастіше зустрічалися гарячка (88,6 %), риніт або закладеність носа (65,9 %), значна втома (61,4 %) і кашель (43,2 %).

Таблиця 3.2 – Поширеність основних симптомів COVID-19 залежно від віку дітей

Симптоми COVID-19	Разом, n = 224	Вікова група		p
		До 6 років, n = 180	Старше 6 років, n = 44	
Медіана (інтерквартильний діапазон) або n (%)				
Гарячка $\geq 38^{\circ}\text{C}$	211 (94,2)	172 (95,6)	39 (88,6)	0,0785
Риніт/закладеність носа	138 (61,6)	109 (60,6)	29 (65,9)	0,5128
Біль у горлі або охриплість голосу	47 (21,0)	35 (19,4)	12 (27,3)	0,2530
Кашель	107 (47,8)	88 (48,9)	19 (43,2)	0,4969
Задишка	14 (6,3)	8 (4,4)	6 (13,6)	0,0239
Біль у грудній клітці	1 (0,5)	0	1 (2,3)	0,1964
Значна втома	121 (54,0)	94 (52,2)	27 (61,4)	0,2754
Зниження апетиту	92 (41,1)	77 (42,8)	15 (34,1)	0,2937
Діарея	19 (8,5)	16 (8,9)	3 (6,8)	1,0000
Нудота/блювання	51 (22,8)	35 (19,4)	16 (36,4)	0,0164
Біль у животі	9 (4,0)	5 (2,8)	4 (9,1)	0,0768
Міалгія/артралгія	3 (1,3)	1 (0,6)	2 (4,6)	0,0993
Біль голови	7 (3,1)	1 (0,6)	6 (13,6)	0,0003
Інші симптоми	15 (6,7)	10 (5,6)	5 (11,4)	0,1671
Кількість симптомів	4,0 (3,0; 6,0)	4,0 (3,0; 6,0)	4,5 (3,0; 6,8)	0,0731
Примітка. $p \leq 0,05$ виділені у таблиці жирним шрифтом.				

Порівняння за віком показало, що задишка ($p=0,0239$), нудота або блювання ($p=0,0164$) і біль голови ($p=0,0003$) були більш поширені у дітей старше 6 років, як і м'язово-скелетні прояви та біль у животі, однак різниця не була достовірною, спостерігалася лише тенденція ($p < 0,1$). Також наявна тенденція до більш частого виникнення гарячки $\geq 38^{\circ}\text{C}$ у пацієнтів до 6 років ($p=0,0785$).

Ми не спостерігали жодного випадку аносмії чи дисгевзії серед госпіталізованих дітей під час гострої інфекції SARS-CoV-2.

Медіана кількості симптомів була дещо вищою серед пацієнтів старше 6 років, однак різниця недостовірна, виявлена лише тенденція ($p=0,0731$).

При аналізуванні симптомів залежно від ступеня тяжкості коронавірусної хвороби встановлено, що лише при середньотяжкому перебігу гарячка спостерігалася у 100,0 % хворих (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Частота симптомів залежно від ступеня тяжкості COVID-19

Симптоми COVID-19	Ступінь тяжкості			P
	Легкий, n = 199	Середньо- тяжкий, n = 8	Тяжкий/ критичний, n = 17	
Гарячка $\geq 38^{\circ}\text{C}$	188 (94,5)	8 (100,0)	15 (88,2)	0,5524
Риніт/закладеність носа	126 (63,3)	6 (75,0)	6 (35,3)	0,0664
Біль у горлі або охриплість голосу	42 (21,1)	2 (25,0)	3 (17,7)	0,8493
Кашель	88 (44,2)	7 (87,5)	12 (70,6)	0,0084
Задишка	0	0	14 (82,4)	0,1208
Значна втома	103 (51,8)	6 (75,0)	12 (70,6)	0,1879
Зниження апетиту	83 (41,7)	2 (25,0)	7 (41,2)	0,7077
Діарея	18 (9,1)	0	1 (5,9)	0,9999
Нудота/блювання	49 (24,6)	0	2 (11,8)	0,2116
Інші симптоми	10 (5,0)	1 (12,5)	4 (23,5)	0,0242
Кількість симптомів	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (4,0; 5,0)	4,0 (3,0; 6,0)	0,4634
Примітка. p – значення для порівняння кількості симптомів визначали за допомогою ANOVA; $p \leq 0,05$ виділені у таблиці жирним шрифтом.				

Нежить або закладеність носа також найчастіше виникали при середньотяжкому ступеню, проте відмінність не була достовірною, наявна тільки тенденція ($p=0,0664$). Кашель був більш поширеною ознакою при тяжкому/критичному або середньотяжкому перебігу, ніж при легкому, і відмінність була статистично значущою ($p=0,0084$). Значна втома спостерігалася

незалежно від ступеня тяжкості, однак найчастіше виникала при середньотяжкому, тяжкому і критичному станах, але різниця не достовірна. Частота інших симптомів, які включали розлади сечопуску та різноманітного характеру висипання підвищувалася із збільшенням ступеня тяжкості і відмінність була статистично значуща ($p=0,0242$) (рис. 3.7).

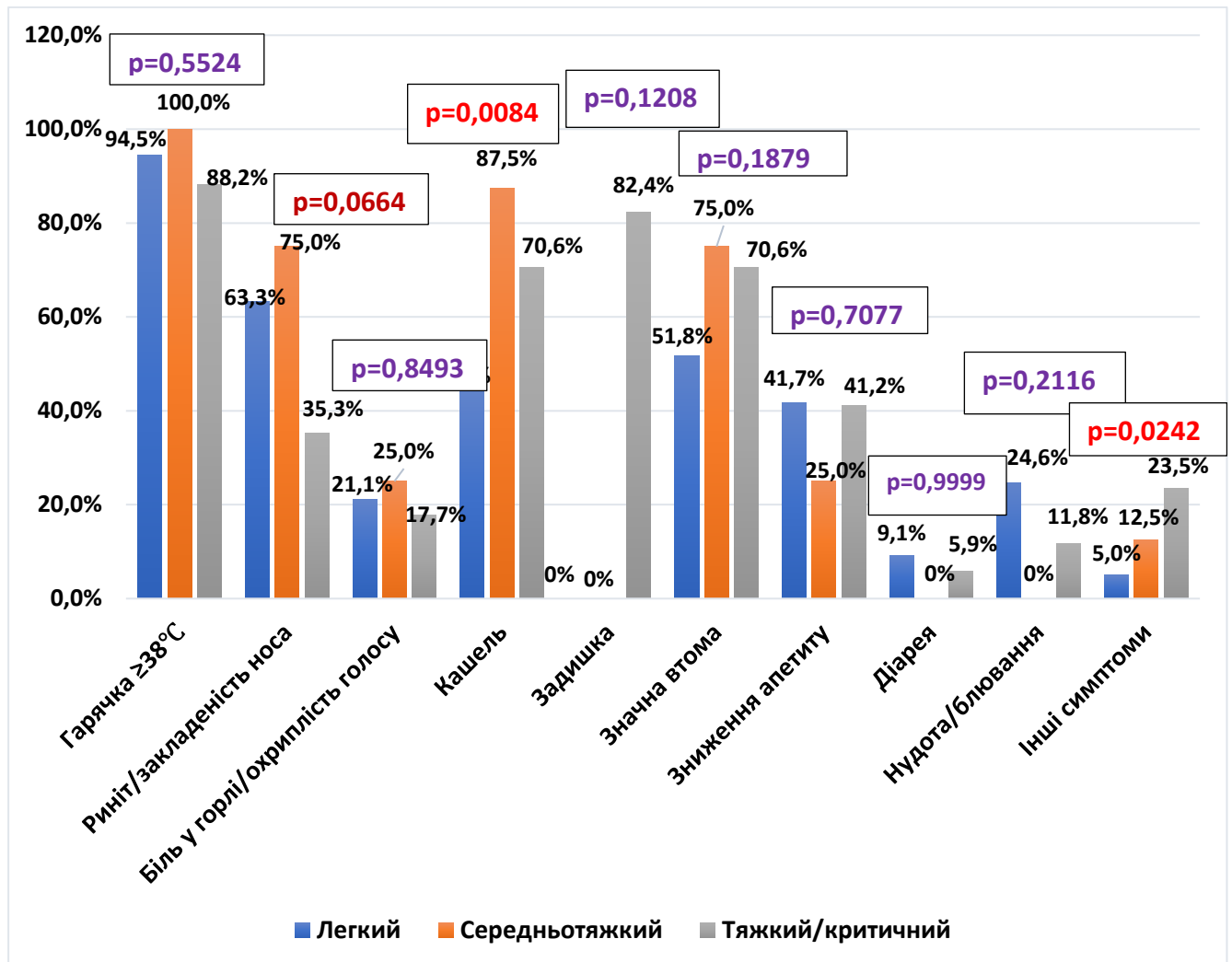


Рисунок 3.7 – Частота симптомів залежно від ступеня тяжкості COVID-19

3.4 Характеристика лабораторних показників при гострій інфекції SARS-CoV-2

При аналізі найбільш важливих параметрів загального аналізу крові встановлено, що кількість лейкоцитів варіювала від $1,94$ до $19,72 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ з

медіанним значенням $6,42 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ (IQR: 4,69; $9,74 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$). Медіана лейкоцитів була $6,47 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ (IQR: 4,86; 9,74 Г/л) у дітей до 6 років і $5,2 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ (IQR: 4,06; 9,77 Г/л) у дітей старше 6 років без статистичної значущості, як і частота підвищених і знижених результатів (табл. 3.4). Середнє значення нейтрофілів було достовірно вищим у пацієнтів старше 6 років (3,24 проти $2,37 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$; $p=0,0075$), тоді як нейтропенія більш часто спостерігалася у пацієнтів дошкільного віку (28,3 % проти 13,2 %; $p=0,0524$). Медіана лімфоцитів була значно нижчою в обстежуваних старше 6 років (1,36 проти $2,54 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$; $p<0,0001$) і, відповідно, частота лімфопенії у них була майже у 2,3 рази вищою, ніж в дітей до 6 років (79,0 % проти 34,5 %; $p<0,0001$).

Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення було достовірно вищим у пацієнтів старше 6 років (2,71 проти 0,93; $p<0,0001$) і результати, більші ніж 4, також частіше зустрічалися серед цієї вікової групи (26,3 % проти 11,0 %; $p=0,0129$).

У 84,9 % дітей з COVID-19 на момент госпіталізації кількість тромбоцитів була в межах норми та коливалася від 95 до $878 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, і була вищою у дітей віком до 6 років, $p=0,0310$. Зниження (5,9 %) та збільшення (9,1 %) рівня тромбоцитів спостерігалися майже в однакових пропорціях, без суттєвої відмінності за віком.

3.5 Коагуляційний профіль у дітей з коронавірусною хворобою

У дослідження було включено 190 госпіталізованих дітей з COVID-19. Медіанний вік становив 1,35 (IQR: 0,65; 5,5) років, причому 147 (77,4 %) пацієнтів були віком до 6 років, а 43 (22,6 %) – старше 6 років. У когорті переважали хлопчики (54,2 %), і ця тенденція спостерігалася в обох вікових групах.

Лише у 9/165 (5,5 %) госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 усі параметри профілю згортання крові, оцінені в цьому дослідженні, були в межах норми.

Таблиця 3.4 – Основні показники загального аналізу крові та коагуляційного профілю у дітей з COVID-19

Параметри	Загальна кількість	До 6 років	Старше 6 років	P
	224	180	44	
	Медіана (інтерквартильний діапазон) або n (%)			
1	2	3	4	5
Лейкоцити, $\times 10^9 \text{ л}^{-1}$	6,42 (4,69; 9,74)	6,47 (4,86; 9,74)	5,2 (4,06; 9,77)	0,2420
Лейкоцитоз	29/220 (13,2)	20/177 (11,3)	9/43 (20,9)	0,0940
Лейкопенія	41/220 (18,6)	31/177 (17,5)	10/43 (23,3)	0,3858
Нейтрофіли, $\times 10^9 \text{ л}^{-1}$	2,59 (1,39; 4,12)	2,37 (1,33; 3,84)	3,24 (2,23; 6,04)	0,0075
Нейтрофілоз	17/211 (8,1)	12/173 (6,9)	5/38 (13,2)	0,2020
Нейтропенія	54/211 (25,6)	49/173 (28,3)	5/38 (13,2)	0,0524
Лімфоцити, $\times 10^9 \text{ л}^{-1}$	2,29 (1,34; 4,1)	2,54 (1,53; 4,63)	1,36 (0,88; 1,89)	<0,0001
Лімфопенія	90/212 (42,5)	60/174 (34,5)	30/38 (79,0)	<0,0001
Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення	1,17 (0,45; 2,56)	0,93 (0,39; 2,25)	2,71 (1,21; 4,28)	<0,0001
Більше 4	29/211 (13,7)	19/173 (11,0)	10/38 (26,3)	0,0129
Тромбоцити, $\times 10^9 \text{ л}^{-1}$	251 (208; 323)	260 (211; 326,5)	236 (196; 297)	0,0352
< 150 $\times 10^9 \text{ л}^{-1}$	13/219 (5,9)	9/176 (5,1)	4/43 (9,3)	0,2901
> 400 $\times 10^9 \text{ л}^{-1}$	20/219 (9,1)	17/176 (9,7)	3/43 (7,0)	0,7712

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5
ПЧ, с	14,6 (13,4; 15,8)	14,4 (13,4; 15,6)	15,3 (14,6; 16,1)	0,0191
> 15 с	78/190 (41,1)	57/156 (36,5)	21/34 (61,8)	0,0067
< 12 с	10/190 (5,3)	8/156 (5,1)	2/34 (5,9)	1,0000
аЧТЧ, с	38,7 (34,2; 45,0)	39,4 (35,1; 46,1)	34,7 (31,1; 40,0)	0,0060
> 35 с	134/189 (70,9)	117/155 (75,5)	17/34 (50,0)	0,0031
< 25 с	3/189 (1,6)	1/155 (0,7)	2/34 (5,9)	0,0839
Фібриноген, г/л	2,38 (1,76; 3,15)	2,19 (1,73; 2,98)	3,05 (2,46; 3,54)	0,0013
> 4 г/л	14/182 (7,7)	11/149 (7,4)	3/33 (9,1)	0,7213
< 2 г/л	66/182 (36,3)	60/149 (40,3)	6/33 (18,2)	0,0169
Феритин, нг/мл (норма – 22-350)	45,5 (25,4; 89,5)	44,8 (25,4; 102,7)	55,9 (17,43; 86,71)	0,6200
Д-димер, нг/мл	246 (100; 840)	242 (100; 560)	390 (60; 1150)	0,0153
> 250 нг/мл	41/85 (48,2)	30/66 (45,5)	11/19 (57,9)	0,3390
Примітка 1. ПЧ – протромбіновий час; аЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час				
Примітка 2. Для нормально розподілених даних використовували t-критерій Ст'юдента, при ненормальному розподілу або при розмірах вибірки $n \leq 15$ – критерій Манна-Уїтні				
Примітка 3. Значення p розраховано за допомогою Схі-критерію або точного критерію Фішера, якщо показники були менше 5; $p \leq 0,05$ виділені у таблиці жирним шрифтом				

Протромбіновий час (ПЧ) при госпіталізації у дітей з COVID-19 коливався від 10,6 до 21,2 секунд, з медіаною 14,6 секунд (IQR: 13,4; 15,8 с), а у 41,1 % обстежених пацієнтів при госпіталізації він становив >15 секунд. Діти старше 6 років мали значно вище медіанне значення ПЧ (15,3 проти 14,4 с; $p=0,0191$), а у 61,8 % був більше 15 секунд ($p=0,0067$). Активованій частковий тромбoplastиновий час (аЧТЧ) коливався від 18,7 до 106,8 секунд, з медіаною 38,7 (34,2; 45,0) секунд, а вища медіана аЧТЧ спостерігалася у групі пацієнтів віком до 6 років (39,4 проти 34,7 секунд; $p=0,0060$). Підвищення аЧТЧ вище референтного значення (35 секунд) спостерігалася у 70,9 % пацієнтів, з перевагою у групі дітей віком до 6 років ($p=0,0031$). Рівень фібриногену коливався від 0,62 до 5,85 г/л. Вищі рівні фібриногену спостерігалися у пацієнтів з COVID-19 старше 6 років (3,05 проти 2,19 г/л; $p=0,0013$). Значна кількість дітей (36,3 %) мала рівень фібриногену менше 2 г/л, і в цій когорті значно більше дітей були віком до 6 років (40,3 % проти 18,2 %; $p=0,0169$). Рівень феритину коливався від 3,8 до 440,5 нг/мл, при цьому частіше спостерігався знижений рівень (19,6 %), і лише у 2 (3,6 %) випадках він був підвищений. Ми не виявили суттєвої різниці в медіанному рівні феритину залежно від віку.

Рівень D-димеру коливався від 10 до 10 100 нг/мл. Підвищений рівень показника спостерігався у 48,2 % дітей при госпіталізації. Діти старше 6 років мали значно вищу медіану D-димеру, ніж пацієнти до 6 років (390,0 проти 242,0 нг/мл; $p=0,0153$), але частота показників вище норми (більше 250 нг/мл) не була статистично значуща ($p=0,3390$).

3.6 Стан гуморального імунітету у дітей з COVID-19

При дослідженні рівня антитіл встановлено, що медіана імуноглобуліну (Ig) А була достовірно вищою у пацієнтів старше 6 років (2,25 проти 0,65 г/л; $p<0,0001$) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Показники гуморального імунітету у дітей з гострою вірусною інфекцією SARS-CoV-2

Параметри	Загальна кількість	До 6 років	Старше 6 років	p
	Медіана (інтерквартильний діапазон) або n (%)			
Ig A, г/л	1,28 (0,53; 2,32)	0,65 (0,39; 1,35)	2,25 (1,52; 3,02)	<0,0001
Оптимальний рівень	32/58 (55,2)	22/36 (61,1)	10/22 (45,5)	0,2447
Підвищений рівень	26/58 (44,8)	14/36 (38,9)	12/22 (54,5)	0,2447
Ig M, г/л	1,3 (0,71; 2,73)	0,90 (0,55; 2,01)	2,31 (1,31; 3,45)	0,0012
Оптимальний рівень	17/58 (29,3)	14/36 (38,9)	3/22 (13,6)	0,0726
Знижений рівень	1/58 (1,7)	1/36 (2,8)	0/22 (0)	1,0000
Підвищений рівень	40/58 (69,0)	21/36 (58,3)	19/22 (86,4)	0,0252
Ig G, г/л	8,6 (6,83; 9,52)	7,32 (5,53; 9,08)	9,57 (8,77; 11,12)	<0,0001
Оптимальний рівень	43/58 (74,1)	28/36 (77,8)	15/22 (68,2)	0,4180
Знижений рівень	8/58 (13,8)	5/36 (13,9)	3/22 (13,6)	1,0000
Підвищений рівень	7/58 (12,1)	3/36 (8,3)	4/22 (18,2)	0,4087
Ig E, МО/мл	23,21 (5,99; 111,0)	12,78 (4,38; 45,78)	66,54 (15,61; 369,4)	0,0123
Оптимальний рівень	41/56 (73,2)	28/35 (80,0)	13/21 (61,9)	0,1388
Підвищений рівень	15/56 (26,8)	7/35 (20,0)	8/21 (38,1)	0,1388

Примітка 1. Для нормально розподілених даних використовували t-критерій Ст'юдента, при ненормальному розподілу або при розмірах вибірки $n \leq 15$ – критерій Манна-Уїтні

Примітка 2. Значення p розраховано за допомогою χ^2 -критерію або точного критерію Фішера, якщо показники були менше 5; $p \leq 0,05$ виділені у таблиці жирним шрифтом

Підвищення Ig A виявлено у 44,8 % дітей з гострою інфекцією SARS-CoV-2. Оптимальний його рівень більш часто спостерігався у пацієнтів до 6 років, однак різниця не була статистично значуща (61,1 % проти 45,5 %, $p=0,2447$). Медіана Ig M була достовірно вищою серед обстежуваних старше 6 років (2,31 г/л проти 0,90 г/л; $p=0,0012$). Підвищення показника виявлено у 69,0 % пацієнтів, причому вища кількість була серед дітей старше 6 років і різниця статистично значуща (86,4 % проти 58,3 %, $p=0,0252$). Зниження Ig M спостерігали в 1,7% обстежуваних. Тенденція до більшої частоти нормальних показників була у дітей до 6 років ($p=0,0726$). Вищі медіани Ig G та Ig E теж були характерні для пацієнтів старше 6 років ($p<0,0001$ і $p=0,0123$ відповідно). Оптимальний рівень Ig G відмічали у 74,1 % учасників, зниження показника було у 13,8 % обстежуваних, тоді як підвищення – у 12,1 %, причому у дітей старше 6 років у 2,2 частіше, проте відмінність не була достовірною (8,3 % проти 18,2 %, $p=0,4087$). Збільшення Ig E було виявлено у 15/56 (26,8 %) учасників з більшою частотою серед пацієнтів старшого віку, однак різниця не статистично значуща (38,1 % проти 20,0 %, $p=0,1388$).

При дослідженні рівня антитіл до інтерферону α (IFN- α) їх було виявлено лише у 2,6 % (2/78) обстежених дітей: дівчинки віком 13,8 років та хлопчика віком 11,0 років. У дівчинки спостерігався легкий перебіг гострої інфекції SARS-CoV-2, яка супроводжувалася лихоманкою вище 38°C, болем у горлі та загальною слабкістю. З супутніх захворювань виявлено алергічний риніт. При госпіталізації в загальному аналізі крові також відмічено анемію (Hb 110 г/л), лейкопенію ($3,21 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$) та лімфопенію ($0,62 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$). У хлопчика діагностовано критичний перебіг пневмонії, викликаной коронавірусом 2 типу, ГРДС. Він був госпіталізований до ВІТ та потребував неінвазивної ШВЛ протягом 24 годин. При госпіталізації загальний аналіз крові виявив лейкоцитоз ($17,73 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$), нейтрофілію (94 %) зі зсувом ліворуч за кількістю нейтрофілів (14 % паличко'ядерних нейтрофілів), лімфопенію ($0,82 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$) та збільшення співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (8,8). ШОЕ становило 33 мм/год,

СРП був підвищений до 95,5 мг/л, а рівень D-димеру – 6,7 мкг/мл (норма $\leq 0,5$ мкг/мл). Таким чином, антитіла до IFN- α виявлено у 25,0 % дітей з тяжким/критичним перебігом.

Висновки до розділу

Провідними симптомами гострої інфекції SARS-CoV-2 були: гарячка (94,2 %), нежить або закладеність носа (61,6 %), значна втома (54,0 %), кашель (47,8 %) і зниження апетиту (41,1 %). Задишка, нудота або блювання і біль голови частіше спостерігали у дітей старше 6 років ($p=0,0239$, $p=0,0164$, $p=0,0003$ відповідно).

У госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 переважав легкий перебіг (88,8 %). Тяжкий/критичний перебіг мав місце у 7,6 % дітей. Кашель був частішим симптомом при середньотяжкому, тяжкому і критичному перебігу ($p=0,0084$). Середня тривалість госпіталізації становила ($4,6 \pm 3,0$) днів.

Коморбідні стани спостерігалися у 46,9 % госпіталізованих дітей з SARS-CoV-2 інфекцією і найбільш поширеними були порушення харчування (22,8 %), алергічна патологія (18,8 %) і неврологічні захворювання (9,8 %).

Аналіз основних показників загального аналізу крові показав, що нейтропенія спостерігалася у 25,6 % обстежуваних. Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення було достовірно вищим у пацієнтів старше 6 років (2,71 проти 0,93; $p<0,0001$) і показник більше 4-х, також частіше зустрічалися серед цієї вікової групи (26,3 % проти 11,0 %; $p=0,0129$).

Порушення коагуляційного профілю виявлено у 94,5 % пацієнтів із гострим COVID-19 і вони залежали від віку дітей. У пацієнтів віком понад 6 років спостерігалися достовірно вищі значення медіани протромбінового часу, а також більша частота його понаднормових значень ($p=0,0089$ і $p=0,0055$ відповідно), вищі рівні фібриногену ($p=0,0006$) та тромбоцитів ($p=0,0310$). Водночас більша медіана активованого часткового тромбoplastинового часу відзначалася у дітей віком до 6 років ($p=0,0132$). Підвищений рівень D-димеру виявлено у 45,0 %

госпіталізованих пацієнтів, причому його медіана була достовірно вищою у дітей віком до 6 років ($p=0,0471$).

Підвищення рівня IgA виявлено у 44,8 % дітей з гострою інфекцією SARS-CoV-2, IgM – у 69,0 %, з достовірно вищою часткою останнього у дітей старше 6 років (86,4 % проти 58,3 %; $p=0,0252$).

Частота виявлення антитіл до інтерферону альфа у популяції дітей з COVID-19 становила 2,6 %, проте у пацієнтів з тяжким або критичним перебігом коронавірусної хвороби вказані антитіла виявляли у 25,0 %.

Результати досліджень, представлені у даному розділі, опубліковано в наукових працях авторки [195, 196, 197, 198].

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ LONG COVID У ДІТЕЙ

4.1 Результати опитування на основі адаптованої анкети Міжнародного консорціуму з тяжких гострих респіраторних та нових інфекцій (ISARIC)/IP4C Global Pediatric COVID-19 follow-up Form

4.1.1 Загальна характеристика обстежуваних

Серед 190 госпіталізованих дітей, які погодилися на подальше спостереження і анкетування, у 73 (38,4 %) розвинулися тривалі симптоми COVID, і вони були включені до дослідження; інші 117 (61,6 %) дітей – повністю одужали.

Група негоспіталізованих осіб у нашому дослідженні складалася з дітей, які отримували амбулаторну допомогу з приводу COVID-19 (n=37, з них – відмовилися від участі: n=6; long COVID: n=10, одужали: n=21); були госпіталізовані через пост-гострі наслідки інфекції SARS-CoV-2 (n=32) або були консультовані в амбулаторних закладах надання медичної допомоги з приводу тривалих симптомів COVID (n=12). Таким чином, 54 дитини були включені у дану когорту.

Загалом було обстежено 127 дітей з тривалим перебігом COVID та задокументованою історією гострої інфекції SARS-CoV-2. Ключові демографічні характеристики, найпоширеніші супутні стани та клінічні особливості гострої фази коронавірусної хвороби представлені в таблиці 4.1.

Медіанний вік досліджуваної популяції становив 5,2 роки (IQR: 1,4; 11,1), причому найвища частка випадків спостерігалася у віковій групі 1–3 роки – 27,6 %. Дівчатка становили більшість когорти – 55,1 %.

Таблиця 4.1 – Детальна інформація про загальні характеристики госпіталізованих та негоспіталізованих пацієнтів із тривалим COVID

Характеристика	Загальна кількість, n = 127	Госпіталізовані пацієнти, n = 73 (57,5%)		Негоспіталізовані пацієнти, n = 54 (42,5%)		P ₁	P ₂
		До 6 років, n = 50 (68,5%)	Старше 6 років, n = 23 (31,5%)	До 6 років, n = 17 (31,5)	Старше 6 років, n = 37 (68,5)		
Медіана (інтерквартильний діапазон; IQR) or n (%)							
1	2	3	4	5	6	7	8
Жіноча стать	70 (55,1)	27 (54,0)	15 (65,2)	12 (70,6)	16 (43,2)	0,2309	0,0977
Вік на момент первинного огляду, років	5,2 (1,4; 11,1)	1,1 (0,75; 2,0)	12,9 (8,3; 14,0)	3,0 (1,4; 4,9)	11,1 (7,9; 14,0)	0,0153	0,7152
Коморбідні стани	80 (63,0)	30 (60,0)	17 (73,9)	7 (41,2)	26 (70,3)	0,1776	0,7608
Неврологічні стани/ нейроінвалідність	13 (10,2)	5 (10,0)	3 (13,0)	1 (5,9)	4 (10,8)	1,0000	1,0000
Гастроінтестинальні проблеми	7 (5,5)	0	3 (13,0)	0	4 (10,8)	-	1,0000
Захворювання серця	7 (5,5)	1 (2,0)	1 (4,4)	1 (5,9)	4 (10,8)	0,4460	0,6401
Бронхіальна астма	5 (3,9)	0	2 (8,7)	1 (5,9)	2 (5,4)	0,2537	0,6335
Алергічний риніт	23 (18,1)	3 (6,0)	8 (34,8)	3 (17,7)	9 (24,3)	0,1660	0,3821
Харчова алергія	9 (7,1)	5 (10,0)	3 (13,0)	0	1 (2,7)	0,3186	0,1525
Атопічний дерматит	17 (13,4)	10 (20,0)	3 (13,0)	2 (11,8)	2 (5,4)	0,7159	0,3619
Розлади імунної системи	1 (0,8)	0	0	0	1 (2,7)	-	1,0000
Захворювання нирок	6 (4,7)	2 (4,0)	1 (4,4)	1 (5,9)	2 (5,4)	1,0000	1,0000
Надмірна вага або ожиріння	21 (16,5)	7 (14,0)	4 (17,4)	1 (5,9)	9 (24,3)	0,6687	0,7486
Недоїдання	11 (8,7)	4 (8,0)	4 (17,4)	1 (5,9)	2 (5,4)	1,0000	0,1911

Ендокринні захворювання, окрім ЦД	2 (1,6)	0	0	0	2 (5,4)	-	0,5192
Одне супутнє захворювання	49 (38,6)	23 (46,0)	7 (30,4)	5 (29,4)	14 (37,8)	0,2309	0,5589
Два і більше супутніх захворювань	31 (24,4)	7 (14,0)	10 (43,5)	2 (11,8)	12 (32,4)	1,0000	0,3880
Відсутні	47 (37,0)	20 (40,0)	6 (26,1)	10 (58,8)	11 (29,7)	0,1766	0,7608
Симптоми COVID-19:							
Лихоманка ≥ 38 °C	104 (81,9)	50 (100,0)	23 (100,0)	11 (64,7)	20 (54,1)	<0,0001	0,0001
Риніт / закладеність носа	75 (59,1)	31 (62,0)	13 (56,5)	12 (70,6)	19 (51,4)	0,5235	0,6963
Біль у горлі або охриплість голосу	32 (25,2)	9 (18,0)	11 (47,8)	0	12 (32,4)	0,0982	0,2331
Кашель	55 (43,3)	24 (48,0)	8 (34,8)	6 (35,3)	17 (46,0)	0,1814	0,3938
Задишка	10 (7,9)	4 (8,0)	3 (13,0)	1 (5,9)	2 (5,4)	1,0000	0,3619
Біль у грудній клітці	1 (0,8)	0	1 (4,4)	0	0	-	0,3833
Втома	64 (50,4)	20 (40,0)	15 (65,2)	9 (52,9)	20 (54,1)	0,1761	0,3938
Зниження апетиту	46 (36,3)	20 (40,0)	9 (39,1)	7 (41,2)	10 (27,0)	0,4660	0,3271
Діарея	8 (6,3)	4 (8,0)	2 (8,7)	1 (5,9)	1 (2,7)	1,0000	0,5524
Нудота / блювання	17 (13,4)	8 (16,0)	9 (39,1)	0	0	0,0823	<0,0001
Біль у животі	5 (3,9)	2 (4,0)	2 (8,7)	0	1 (2,7)	1,0000	0,5524
Міалгія / артралгія	2 (1,6)	0	1 (4,4)	0	1 (2,7)	-	1,0000
Біль голови	5 (3,9)	1 (2,0)	2 (8,7)	0	2 (5,4)	1,0000	0,6335
Інші симптоми	12 (9,5)	6 (12,0)	3 (13,0)	0	3 (8,1)	0,3252	0,6662
Кількість симптомів COVID-19	3,0 (2,0; 5,0)	3,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 5,0)	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 5,0)	0,1050	0,0135

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Тяжкість гострої фази захворювання:							
Безсимптомний	8 (6,3)	-	-	3 (17,7)	5 (13,5)	-	-
Легкий	101 (79,5)	41 (82,0)	17 (73,9)	13 (76,4)	30 (81,1)	0,6185	0,5123
Середньотяжкий	10 (7,9)	4 (8,0)	3 (13,0)	1 (5,9)	2 (5,4)	1,0000	0,3619
Тяжкий	6 (4,7)	4 (8,0)	2 (8,7)	-	-	-	-
Критичний	2 (1,6)	1 (2,0)	1 (4,4)	-	-	-	-
Госпіталізація у ВАІТ	8 (6,3)	5 (10,0)	3 (13,0)	-	-	-	-
Оксигенотерапія	4 (3,2)	2 (4,0)	2 (8,7)	-	-	-	-
Тривалість госпіталізації, днів	4,0 (3,0; 6,0)	4,5 (3,0; 6,0)	4,0 (3,0; 9,0)	-	-	-	-

Примітка 1. P_1 – порівняння між пацієнтами обох груп віком до 6 років; P_2 – порівняння між пацієнтами обох груп віком старше 6 років

Примітка 2. Для нормально розподілених даних використовували t-критерій Ст'юдента, при ненормальному розподілу або при розмірах вибірки $n \leq 15$ – критерій Манна-Уїтні

Примітка 3. Значення P розраховано за допомогою Chi-критерію або точного критерію Фішера, якщо показники були менше 5; $P \leq 0,05$ виділені у таблиці жирним шрифтом

4.1.2 Симптоми та тяжкість гострої інфекції SARS-CoV-2 у пацієнтів із тривалим COVID

Найбільш поширеними симптомами у дітей в перші 14 днів гострої інфекції SARS-CoV-2 були: лихоманка – 81,9 %, риніт або закладеність носа – 59,1 %, втома – 50,4 %, кашель – 43,3 % та зниження апетиту – 36,3 % (див. табл. 4.1). Серед пацієнтів не спостерігалось жодного випадку аносмії, агевзії або мозкового туману.

У більшості дітей перебіг COVID-19 був легким (79,5 %). Десять дітей (7,9 %) мали середньотяжкий перебіг, а вісім (6,3 %) – тяжкий або критичний перебіг. Вісім пацієнтів (6,3 %) потребували госпіталізації до ВІТ, а четверо з них (3,2 %) отримували додатковий кисень. Безсимптомну інфекцію було виявлено у 8 дітей (6,3 %), діагноз яким було поставлено ретроспективно шляхом виявлення антитіл Ig G до SARS-CoV-2.

4.1.3 Порівняння клінічних характеристик COVID-19 за віком між госпіталізованими та негоспіталізованими педіатричними пацієнтами

Жіноча стать була більш поширеною в обох групах, з незначним переважанням серед госпіталізованих пацієнтів (57,5 % проти 51,9 %; $p=0,5244$). Медіанний вік серед дітей віком до 6 років був вищим серед амбулаторних пацієнтів (3,0 проти 1,1 років; $p=0,0153$) (див. табл. 4.1).

Порівняння найважливіших клінічних проявів між двома когортами показано на рисунку 4.1 та в таблиці 4.1. Серед основних клінічних проявів гострої фази COVID-19 лихоманка була присутня у 100 % госпіталізованих дітей, незалежно від віку ($p<0,0001$ та $p=0,0001$ відповідно). Більшість симптомів частіше спостерігалися у госпіталізованих пацієнтів, хоча ці відмінності не були статистично значущими. Нудота або блювання були єдиною скаргою, про яку повідомляли виключно госпіталізовані учасники, але лише у пацієнтів старше 6 років різниця була суттєвою ($p<0,0001$). Також було виявлено, що медіана

кількості симптомів була вищою у старших пацієнтів, які лікувалися в лікарні, і ця різниця була статистично значущою ($p=0,0135$).

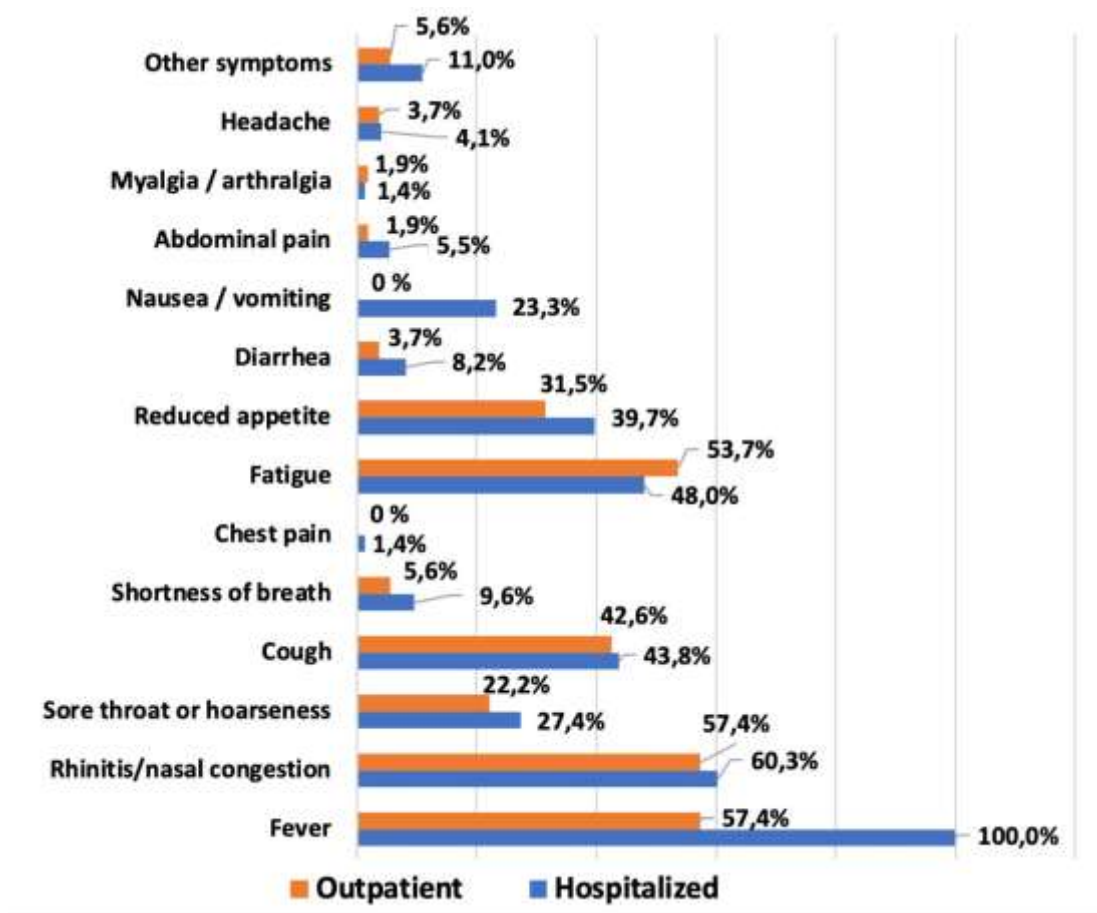


Рисунок 4.1 – Порівняння симптомів COVID-19 у госпіталізованих і негоспіталізованих дітей

Статистично значущої різниці у тяжкості інфекції SARS-CoV-2 між двома групами не виявлено.

4.2 Коморбідні стани у пацієнтів з тривалим COVID

Аналіз супутніх захворювань серед дітей з тривалим COVID показав, що їх поширеність становить 62,2 %. У даної групи найбільш часто зустрічалися алергічний риніт (18,1 %), atopічний дерматит (13,4 %) та неврологічна патологія (10,2 %). У дітей, які повністю одужали, коморбідні стани виявлено у

39,9 % і найвища частота була недоїдання (8,7 %), неврологічних станів (7,8 %) та надмірної маси тіла (7,8 %).

Порівняння серед двох досліджуваних когорт встановило, що супутня патологія достовірно частіше спостерігалася у пацієнтів з тривалим COVID (62,2 % проти 39,9 %; $p=0,0003$). Алергічний риніт і атопічний дерматит також більш часто зустрічалися в обстежуваних з тривалим COVID ($p=0,0001$ і $p=0,0347$ відповідно). Також виявлена тенденція до більшої частоти захворювань серцево-судинної системи у дітей з тривалим COVID ($p=0,0919$).

При порівнянні частоти супутніх захворювань між госпіталізованими та амбулаторними пацієнтами встановлено, що вони зустрічалися приблизно з однаковою частотою серед двох досліджуваних когорт (64,4 % проти 61,0 %) (табл. 4.2). Коморбідні стани у кількості один були більш характерні для госпіталізованих дітей (41,1 % проти 35,2 %), понад 2 – для амбулаторних дітей (23,3 % проти 25,9 %), однак різниця не достовірна ($p=0,4987$ і $p=0,7322$ відповідно).

У дітей, що потребували стаціонарного лікування під час COVID-19, найбільш поширеними коморбідними станами були: порушення харчування (26,0 %), атопічний дерматит (17,8 %), харчова алергія (11,0 %) та неврологічна патологія (11,0 %). Менш часто батьки повідомляли про гастроінтестинальні хвороби (4,1 %), захворювання нирок (4,1 %), серцеві хвороби (2,7 %) і бронхіальну астму (2,7 %). Серед госпіталізованих учасників у жодного не було в анамнезі захворювань імунної та ендокринної систем.

В амбулаторних обстежуваних найбільш часто зустрічалися такі супутні захворювання: порушення харчування (24,1 %), алергічний риніт (22,2 %), серцеві хвороби (9,0 %) та неврологічна патологія (9,0 %). Досить рідко у дітей були присутні бронхіальна астма (5,0 %), хвороби нирок (5,0 %), ендокринні захворювання (3,7 %), харчова алергія (1,9 %) і захворювання імунної системи (1,9 %).

Таблиця 4.2 – Порівняння частоти супутніх захворювань між пацієнтами з тривалим COVID і дітьми, які повністю одужали

Коморбідні стани	Тривалий COVID, n = 127	Повністю одужали, n = 138	P
Частота	79 (62,2)	55 (39,9)	0,0003
Неврологічні стани/ нейроінвалідність	13 (10,2)	11 (7,8)	0,5209
Гастроінтестинальні проблеми	7 (5,5)	6 (4,4)	0,6612
Захворювання серця	7 (5,5)	2 (1,5)	0,0919
Бронхіальна астма	5 (3,9)	1 (0,7)	0,1075
Алергічний риніт	23 (18,1)	5 (3,6)	0,0001
Харчова алергія	9 (7,1)	6 (4,4)	0,3351
Атопічний дерматит	17 (13,4)	8 (5,8)	0,0347
Розлади імунної системи	1 (0,8)	0	0,4792
Захворювання нирок	6 (4,7)	4 (2,9)	0,5273
Надмірна вага	11 (8,7)	11 (7,8)	0,8387
Ожиріння	10 (7,9)	6 (4,4)	0,2286
Недоїдання	11 (8,7)	12 (8,7)	0,9921
Ендокринні хвороби, окрім ЦД	2 (1,6)	0	0,2287
1 супутнє захворювання	49 (62,0)	39 (70,9)	0,2867
2 і більше супутніх захворювань	30 (38,0)	16 (29,1)	0,2867
Примітка. Значення P розраховано за допомогою Схі-критерію або точного критерію Фішера, якщо показники були менше 5; $P \leq 0,05$ виділені у таблиці жирним шрифтом.			

У дітей, що знаходилися під лікарським спостереженням під час первинної хвороби, була тенденція до більшої частоти харчової алергії й атопічного дерматиту ($p=0,0773$ і $p=0,0888$ відповідно).

Порівняння за віком показало, що у госпіталізованих дітей до 6 років вища поширеність коморбідної патології (60,0 % проти 41,2 %), але відмінність не була статистично значуща ($p=0,1776$). Гастроінтестинальні хвороби спостерігалися лише у дітей старше 6 років з подібною частотою серед обох когорт (13,0 % проти 10,8 %). Серцеві захворювання були більш характерні для негоспіталізованих пацієнтів з-поміж двох вікових категорій, проте відмінність статистично не значуща ($p=0,4460$ і $p=0,6401$). Алергічний риніт частіше зустрічався в амбулаторних учасників до 6 років (6,0 % проти 17,7 %) і госпіталізованих учасників старше 6 років (34,8 % проти 24,3 %), однак різниця не достовірна ($p=0,1660$ і $p=0,3956$ відповідно). Атопічний дерматит був більш поширений у госпіталізованих пацієнтів незалежно від віку (20,0 % проти 11,8 % і 13,0 % проти 5,4 %). Порушення харчування загалом частіше спостерігалось у дітей, що потребували перебування у лікувальному закладі під час COVID-19, незалежно від віку

4.3 Поширеність тривалого COVID у госпіталізованих дітей

Серед 190 госпіталізованих пацієнтів, які погодилися на подальше спостереження, у 73 (38,4 %) розвинулися тривалі симптоми COVID, інші – 117 (61,6 %) дітей – повністю одужали.

Середній термін спостереження за пацієнтами з моменту госпіталізації становив ($10,9 \pm 2,0$) місяці. Подальші інтерв'ю були проведені зі 127 учасниками через 1–3 місяці, 125 учасниками через 3–6 місяців, 122 учасниками через 6–9 місяців, 101 учасником через 9–12 місяців.

Найбільш поширеними віддаленими наслідками гострої інфекції SARS-CoV-2 у педіатричних пацієнтів були: втома (46,6 %), біль голови (34,6 %), знижена фізична активність (34,3 %), погіршення пам'яті (30,8 %), зниження апетиту (30,1 %), безсоння (27,4 %), емоційна лабільність (26,0 %), труднощі із спілкуванням (20,8 %), труднощі з концентрацією (20,0 %) та міалгії (19,2 %)

(табл. 4.3). Менш часто зустрічалися відсутність енергії (18,1 %), сонливість (15,1 %), біль у черевній порожнині (11,5 %), погіршення соціальних стосунків (11,1 %), закреп (9,6 %), запаморочення (4,7 %), парестезії (4,2 %), тахікардія (4,1 %), нудота (3,9 %), кашель (2,8 %), задишка (1,4 %) і проблеми із зором (1,4 %).

Таблиця 4.3 – Частота симптомів тривалого COVID у госпіталізованих дітей залежно від віку

Симптоми тривалого COVID	Загальна кількість, n = 73	До 6 років, n = 50	Старше 6 років, n = 23	P
1	2	3	4	5
Втома	34/73 (46,6)	20/50 (40,0)	14/23 (60,9)	0,0968
Загальні симптоми	40 (54,5)	27 (54,0)	12 (52,2)	0,8845
Знижена фізична активність	25/73 (34,3)	15/50 (30,0)	11/23 (47,8)	0,8630
Відсутність енергії	13/72 (18,1)	3/50 (6,0)	10/22 (45,5)	<0,0001
Зниження апетиту	22/73 (30,1)	19/50 (38,0)	3/23 (13,0)	0,0309
Лихоманка $\geq 38^{\circ}\text{C}$	0/73 (0)	0/50 (0)	0/23 (0)	-
Неврологічні симптоми	46 (63,0)	30 (60,0)	16 (69,6)	0,4316
Безсоння	20/73 (27,4)	19/50 (38,0)	1/23 (4,4)	0,0027
Сонливість	11/73 (15,1)	7/50 (14,0)	4/23 (17,4)	0,7067
Біль голови	9/26 (34,6)	1/4 (25,0)	8/22 (36,4)	0,6603
Погіршення пам'яті	8/26 (30,8)	0/4 (0)	8/22 (36,4)	0,1472
Емоційна лабільність	19/73 (26,0)	12/50 (24,0)	7/23 (30,4)	0,5605
Труднощі із спілкуванням	5/24 (20,8)	0/2 (0)	5/22 (22,7)	0,4486
Погіршення соціальних стосунків	4/36 (11,1)	2/14 (14,3)	2/22 (9,1)	0,6287
Труднощі з концентрацією	6/30 (20,0)	1/8 (12,5)	5/22 (22,7)	0,5357
М'язово-скелетні симптоми	5 (6,9)	1 (2,0)	4 (17,4)	0,0156

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5
Біль у м'язах	5/26 (19,2)	1/4 (25,0)	4/22 (18,2)	0,7503
Біль або набряк суглобів	0/73 (0)	0/50 (0)	0/23 (0)	-
Гастроінтестинальні симптоми	7 (9,6)	7 (14,0)	3 (13,0)	0,9121
Біль у черевній порожнині	3/26 (11,5)	1/4 (25,0)	2/22 (9,1)	0,3596
Нудота	1/26 (3,9)	0/4 (0)	1/22 (4,6)	0,6637
Закреп	7/73 (9,6)	7/50 (14,0)	0/23 (0)	0,0591
Кардіологічні симптоми	3 (4,1)	0 (0)	3 (13,0)	0,0091
Тахікардія	3/73 (4,1)	0/50 (0)	3/23 (13,0)	0,0091
Брадикардія	0/73 (0)	0/50 (0)	0/23 (0)	-
Респіраторні симптоми	2 (2,8)	1 (2,0)	1 (4,4)	0,5681
Кашель	2/73 (2,8)	1/50 (2,0)	1/23 (4,4)	0,5681
Задишка	1/73 (1,4)	0/50 (0)	0/23 (0)	-
Сенсорні симптоми	2 (2,7)	1 (2,0)	1 (4,4)	0,5681
Проблеми із зором	1/73 (1,4)	1/50 (2,0)	0/23 (0)	0,4947
Порушення нюху та/або смаку	0/24 (0)	0/2 (0)	0/22 (0)	-
Парестезії	1/24 (4,2)	0/2 (0)	1/22 (4,6)	0,7581
Інші симптоми	2 (2,7)	0 (0)	2 (8,7)	0,0345
Проблеми з рівновагою	0/43 (0)	0/21 (0)	0/22 (0)	-
Запаморочення	2/43 (4,7)	0/21 (0)	2/22 (9,1)	0,1571
Примітка. Значення P розраховано за допомогою Chi-критерію або точного критерію Фішера, якщо показники були менше 5; P ≤ 0,05 виділені у таблиці жирним шрифтом.				

З-поміж усіх госпіталізованих пацієнтів не зафіксовано жодного випадку лихоманки, болю або набряку суглобів, брадикардії, порушення нюху та/або смаку і проблем з рівновагою.

4.4 Фенотипи тривалого COVID залежно від віку

Неврологічні симптоми найбільш часто зустрічалися і були подібними в педіатричних пацієнтів обох вікових категорій (60,0 % проти 69,6 %; $p=0,4316$) (див. табл. 4.3). У 27/50 (54,0 %) дітей до 6 років виникли загальні симптоми; втома спостерігалася у 20/50 (40,0 %) обстежуваних. Гастроінтестинальні симптоми були у 7/50 (14,0 %) учасників, м'язово-скелетні симптоми – в 1/50 (2,0 %), респіраторні та сенсорні прояви також були в 1 дитини кожен (по 2,0 % відповідно). Кардіологічні та інші симптоми не зустрічалися у дітей дошкільного віку.

У пацієнтів старше 6 років після неврологічних проявів найбільш часто діагностували втому – 14/23 (60,9 %) та загальні симптоми – 12/23 (52,2 %). М'язово-скелетні симптоми спостерігалися у 4/23 (17,4 %) обстежуваних, гастроінтестинальні – у 3/23 (13,0 %), кардіологічні – у 3/23 (13,0 %), інші симптоми – у 2/23 (8,7 %), респіраторні та сенсорні – в 1/23 (по 4,4 %).

М'язово-скелетні симптоми значно частіше виникали у старших дітей, ніж у молодших, і різниця була достовірною (2,0 % проти 17,4 %, $p=0,0156$). Кардіологічні прояви були характерні тільки для пацієнтів старше 6 років і відмінність статистично значуща (0 % проти 13,0 %, $p=0,0091$). Інші симптоми, які включали проблеми з рівновагою і запаморочення, також достовірно частіше зустрічалися в обстежуваних старше 6 років (0 % проти 8,7 %, $p=0,0345$).

4.5 Лабораторні та імунологічні показники у дітей з тривалим COVID і тих, що повністю одужали, під час гострої інфекції SARS-CoV-2

4.5.1 Характеристика показників загального аналізу крові

Під час проведення наукової роботи проаналізовано основні параметри загального аналізу крові, СРП, а також рівні імунологічних показників у пацієнтів під час первинної вірусної інфекції SARS-CoV-2 (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Порівняння основних лабораторних показників у дітей з тривалим COVID і тих, що повністю одужали, під час гострого захворювання

Параметри	Тривалий COVID			Повністю одужали			P ₁ Загальна на кіль- кість	P ₂ До 6 років	P ₃ Стар- ше 6 років
	Загальна кількість, n = 73	До 6 років, n = 52	Старше 6 років, n = 21	Загальна кількість, n = 116	До 6 років, n = 97	Старше 6 років, n = 19			
	Медіана (інтерквартильний діапазон, IQR) або n (%)								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Лейкоцити, 10 ⁹ л ⁻¹ Лейкоцитоз	5,84 (4,54; 9,58) 10/71 (14,1)	5,92 (4,78; 9,39) 5/51 (9,8)	5,34 (4,35; 11,11) 5/20 (25,0)	6,47 (4,68; 10,43) 16/115 (13,9)	6,45 (4,99; 10,44) 12/96 (12,5)	6,79 (4,35; 9,78) 4/19 (21,1)	0,3349 0,9739	0,2470 0,6266	0,7466 1,0000
Нейтрофіли, 10 ⁹ л ⁻¹ Нейтрофільоз	2,65 (1,63; 3,46) 8/68 (11,8)	2,41 (1,35; 3,3) 5/51 (9,8)	3,16 (2,51; 5,83) 3/17 (17,7)	2,64 (1,35; 5,19) 9/112 (8,0)	2,34 (1,32; 4,63) 6/95 (6,3)	3,85 (2,23; 6,04) 3/17 (17,7)	0,8804 0,4069	0,8271 0,4465	0,7829 1,0000
Лімфоцити, 10 ⁹ л ⁻¹ Лімфопенія	2,07 (1,18; 4,18) 33/68 (48,5)	2,34 (1,47; 4,72) 19/51 (37,3)	1,2 (0,88; 1,89) 14/17 (82,4)	2,39 (1,46; 3,99) 44/112 (39,3)	2,63 (1,71; 4,28) 32/95 (33,7)	1,65 (0,81; 2,15) 12/17 (70,6)	0,2350 0,2243	0,5300 0,6661	0,7591 0,4187
Нейтрофіль- но-лімфоци- тарне співвід- ношення Більше 4	1,57 (0,57; 2,7) 11/67 (16,4)	0,97 (0,44; 2,31) 6/50 (12,0)	2,85 (2,24; 4,28) 5/17 (29,4)	1,17 (0,40; 2,51) 15/112 (13,4)	1,1 (0,36; 2,25) 11/95 (11,6)	2,75 (1,17; 3,93) 4/17 (23,5)	0,2439 0,5783	0,6973 0,9403	0,6920 1,0000

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Тромбоцити, $\times 10^9 \text{л}^{-1}$	244 (212; 298)	244 (215; 286)	240,5 (197,5; 325,5)	270 (209; 338)	276,5 (224; 344)	236 (196; 297)	0,0950	0,0317	0,4651
< 150 $\times 10^9 \text{л}^{-1}$	5/71 (7,0)	4/51 (7,8)	1/20 (5,0)	7/115 (6,1)	5/96 (5,2)	2/19 (10,5)	0,7967	0,7194	0,6050
> 400 $\times 10^9 \text{л}^{-1}$	7/71 (9,9)	4/51 (7,8)	3/20 (15,0)	11/115 (9,6)	11/96 (11,5)	0/19 (0)	0,9475	0,5780	0,2308
Змінені тромбоцити	12/71 (16,9)	8/51 (15,7)	4/20 (20,0)	18/115 (15,7)	16/96 (16,7)	2/19 (10,5)	0,8219	0,8783	0,6614
СРП, мг/л	4,85 (1,41; 13,3)	4,5 (1,37; 9,72)	6,0 (3,82; 17,65)	9,27 (2,12; 20,37)	8,98 (2,12; 19,96)	10,05 (2,72; 22,85)	0,0757	0,0390	0,6787
Підвищений СРП	29/62 (46,8)	19/45 (42,2)	10/17 (58,8)	63/103 (61,2)	52/87 (59,8)	11/16 (68,8)	0,0715	0,0553	0,5536
ПЧ, с	14,8 (13,4; 15,6)	14,7 (13,4; 15,5)	15,3 (14,6; 17,8)	14,6 (13,4; 15,7)	14,4 (13,3; 15,6)	15,3 (13,8; 15,7)	0,6560	0,7608	0,7696
> 15 с	27/58 (46,6)	18/45 (40,0)	9/13 (69,2)	37/100 (37,0)	28/83 (33,7)	9/17 (52,9)	0,2384	0,4806	0,3668
< 12 с	4/58 (6,9)	2/45 (4,4)	2/13 (15,4)	4/100 (4,0)	4/83 (4,8)	0/17 (0)	0,4663	1,0000	0,1793
Змінений протромбіно- вий час	31/58 (53,5)	20/45 (44,4)	11/13 (84,6)	41/100 (41,0)	32/83 (38,6)	9/17 (52,9)	0,1299	0,5171	0,0682

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
аЧТЧ, с	39,8 (34,7; 47,9)	40,3 (36,2; 47,9)	37,4 (30,5; 42,4)	38,2 (33,4; 42,9)	38,6 (34,2; 43,7)	35,4 (32,2; 40,0)	0,1437	0,0913	0,6909
> 35 с	43/57 (75,4)	36/44 (81,8)	7/13 (53,9)	68/99 (68,7)	59/82 (72,0)	9/17 (52,9)	0,3701	0,2202	0,9607
< 25 с	3/57 (5,3)	1/44 (2,3)	2/13 (15,4)	0/99 (0)	0/82 (0)	0/17 (0)	0,0471	0,3492	0,1793
Фібриноген, г/л	2,17 (1,69; 3,12)	2,12 (1,58; 2,88)	2,78 (1,88; 3,4)	2,53 (1,9; 3,23)	2,32 (1,84; 2,99)	3,4 (2,8; 3,9)	0,2069	0,4400	0,0633
> 4 г/л	3/57 (5,3)	3/45 (6,7)	0/12 (0)	10/93 (10,8)	7/76 (9,2) 29/76 (38,2)	3/17 (17,7)	0,3716	0,7426	0,2463
< 2 г/л	21/57 (36,8)	18/45 (40,0)	3/12 (25,0)	30/93 (32,3)		1/17 (5,9)	0,5651	0,8407	0,2785
Феритин, нГ/мл (норма – 22-350)	50,9 (26,4; 86,9)	47,9 (32,4; 97,7)	55,9 (4,0; 56,3)	46,1 (20,0; 112,4)	41,7 (21,4; 99,5)	86,7 (17,4; 229,4)	0,8763	0,4885	0,2330
Д-димер, нГ/мл	241 (85; 850)	240 (93,5; 876,5)	300 (60; 850)	287,5 (89; 860)	270 (89; 650)	390 (55; 1200)	0,8237	0,9164	0,7172
> 250 нГ/мл	12/27 (44,4)	8/20 (40,0)	4/7 (57,1)	24/46 (52,2)	18/35 (51,4)	6/11 (54,6)	0,5237	0,4141	1,0000

Примітка 1. Значення P розраховано за допомогою Схі-критерію або точного критерію Фішера, якщо показники були менше 5.

Примітка 2. Для нормально розподілених даних використовували t-критерій Ст'юдента, при ненормальному розподілу або при розмірах вибірки $n \leq 15$ – критерій Манна-Уїтні

Примітка 3. $P \leq 0,05$ виділені у таблиці жирним шрифтом

При дослідженні показників периферичної крові не встановлено достовірної відмінності при порівнянні між групами рівнів лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів і нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення. Однак, виявлено, що медіана тромбоцитів була вищою серед пацієнтів, які одужали, до 6 років і відмінність статистично значуща ($276,5 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ проти $244,0 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$; $p=0,0317$). Спостерігалася тенденція до більш високого рівня показника серед загальної кількості обстежуваних, у яких були відсутні будь-які прояви тривалого COVID ($p=0,0950$).

4.5.2 Характеристика параметрів коагуляційного профілю

Медіана ПЧ у пацієнтів з тривалим COVID становила 14,8 секунд (IQR: 13,4; 15,6) і у 46,6 % він перевищував 15 секунд. У дітей, які одужали, середнє значення ПЧ було 14,6 секунд (IQR: 13,4; 15,7) і в 37,0 % спостерігалися показники >15 секунд. Медіана аЧТЧ була 39,8 секунд у дітей з віддаленими наслідками коронавірусної хвороби і 38,2 секунди в обстежуваних без них. Виявлена тенденція до вищої медіани серед пацієнтів з тривалим COVID віком до 6 років (40,3 проти 38,6 секунд; $p=0,0913$). Зниження аЧТЧ менше 25 секунд достовірно частіше виявлялося з-поміж дітей з тривалим COVID (5,3 % проти 0 %; $p=0,0471$).

Тенденція до вищих рівнів фібриногену спостерігалася в обстежуваних, які повністю одужали (3,4 г/л проти 2,78 г/л; $p=0,0633$). Частота знижених і підвищених результатів достовірно не відрізнялася. Рівень феритину був дещо вищим у дітей з тривалим COVID, проте відмінність не була статистично значуща (50,9 нг/мл проти 46,1 нг/мл). Медіана D-димеру становила 241 нг/мл у пацієнтів з віддаленими симптомами інфекції SARS-CoV-2 і 287,5 нг/мл у дітей без них. Підвищений рівень показника спостерігався у 44,2 % обстежуваних з тривалим COVID та в 52,2 % дітей, які повністю одужали, проте різниця не була статистично значуща.

4.5.3 Імунологічні показники у постковідному періоді

Показники клітинного імунітету визначали лише у пацієнтів з тривалим COVID (табл. 4.5). Середнє значення Т-лімфоцитів (CD^{3+}) з-поміж усіх пацієнтів було 1260 кл./мкл (кл./мкл) (IQR: 670; 1992 кл./мкл) і відрізнялося за віком: у дітей до 6 років – 1834 кл./мкл і старше 6 років – 1305 кл./мкл; $p=0,6682$. Медіана Т-хелперів (CD^{4+}) серед загальної кількості дітей становила 753,0 кл./мкл (IQR: 360; 1102 кл./мкл), і була вищою в учасників старше 6 років (774,6 проти 753,0 кл./мкл; $p=0,7595$). Середнє значення цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD^{8+}) було 308,0 кл./мкл (IQR: 207,4; 910 кл./мкл) і переважало у дітей старше 6 років (421,8 проти 346,0 кл./мкл; $p=0,4237$). Імунорегуляторний індекс (CD^{4+}/CD^{8+}) з-поміж усіх обстежуваних з тривалим COVID становив 1,36 (IQR: 1,05; 1,98) і достовірно не відрізнявся за віком (1,28 проти 1,38; $p=0,6892$). Медіана В-лімфоцитів (CD^{19+}) була 258,0 кл./мкл (IQR: 87; 531 кл./мкл) і майже вдвічі переважала у пацієнтів до 6 років порівняно з учасниками старше 6 років, проте статистично не відрізнялася (531,0 проти 272,5 кл./мкл; $p=0,4260$).

При аналізованні показників гуморального імунітету встановлено, що медіанне значення Ig A становило 1,62 г/л (IQR: 1,06; 2,03 г/л) у дітей з тривалим COVID і 1,84 г/л (IQR: 1,81; 1,95 г/л) у тих, хто повністю одужав. Підвищений рівень показника частіше спостерігався як серед загальної кількості обстежуваних, які повністю одужали (77,8 % проти 30,6 %; $p=0,0048$), так і в пацієнтів старше 6 років (83,3 % проти 23,1 %; $p=0,0025$). Медіана Ig M була 1,11 г/л (IQR: 0,73; 1,94 г/л) в учасників з тривалим COVID і 1,26 г/л (IQR: 0,75; 1,47 г/л) у тих, хто одужав. Підвищення показника виявлено у 63,9 % пацієнтів з тривалим COVID, зниження – у 2,8 %, оптимальні значення – у 33,3 %. Натомість у дітей, які повністю одужали, зростання Ig M зафіксовано у 55,6 %, оптимальний рівень – у 44,4 %, зменшення не виявлено в жодного учасника. Частота змінених показників статистично не відрізнялася серед двох досліджуваних когорт.

Таблиця 4.5 – Порівняння імунологічних показників у дітей з тривалим COVID і тих, що повністю одужали, у постковідному періоді

Параметри	Тривалий COVID			Повністю одужали			P1	P2	P3
	Загальна кількість	До 6 років	Старше 6 років	Загальна кількість	До 6 років	Старше 6 років	Загальна кількість	До 6 років	Старше 6 років
	Медіана (інтерквартильний діапазон, IQR) або n (%)								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CD ³⁺ , кл./мкл	1260,0 (670,0; 1992,0)	1834,0 (896,0; 1992,0)	1305,0 (745,6; 1935,0)	-	-	-	-	-	-
CD ⁴⁺ , кл./мкл	753,0 (360,0; 1102,0)	753,0 (633,0; 1102,0)	774,6 (394,7; 1038,0)	-	-	-	-	-	-
CD ⁸⁺ , кл./мкл	308,0 (207,4; 910,0)	346,0 (190,0; 731,0)	421,8 (260,0; 991,0)	-	-	-	-	-	-
CD ⁴⁺ / CD ⁸⁺	1,36 (1,05; 1,98)	1,28 (1,12; 3,10)	1,38 (1,03; 1,85)	-	-	-	-	-	-
CD ¹⁹⁺ , кл./мкл	258,0 (87,0; 531,0)	531,0 (200,0; 540,0)	272,5 (96,9; 319,2)	-	-	-	-	-	-
Імуноглобулін А, г/л	1,62 (1,06; 2,03)	0,83 (0,46; 1,65)	1,65 (1,21; 2,04)	1,84 (1,81; 1,95)	1,03 (0,65; 1,82)	1,93 (1,84; 2,76)	0,2473	0,7999	0,8816
Оптимальний рівень	25/36 (69,4)	5/10 (50,0)	20/26 (76,9)	2/9 (22,2)	1/3 (33,3)	1/6 (16,7)	0,0140	0,5629	0,0112
Підвищений рівень	11/36 (30,6)	5/10 (50,0)	6/26 (23,1)	7/9 (77,8)	2/3 (66,7)	5/6 (83,3)	0,0048	0,5629	0,0025

Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Імуноглобулін М, г/л	1,11 (0,73; 1,94)	1,01 (0,71; 1,41)	1,16 (0,74; 1,95)	1,26 (0,75; 1,47)	1,38 (0,42; 1,47)	1,16 (0,75; 1,67)	0,7442	0,9327	0,1719
Оптимальний рівень	12/36 (33,3)	2/10 (20,0)	10/26 (38,5)	4/9 (44,4)	1/3 (33,3)	3/6 (50,0)	0,3997	0,5804	0,4696
Знижений рівень	1/36 (2,8)	1/10 (10,0)	0/26 (0)	0/9 (0)	0/3 (0)	0/6 (0)	0,8000	0,7692	-
Підвищений рівень	23/36 (63,9)	7/10 (70,0)	16/26 (61,5)	5/9 (55,6)	2/3 (66,7)	3/6 (50,0)	0,3223	0,7063	0,4696
Імуноглобулін G, г/л	8,79 (7,56; 10,3)	7,72 (6,81; 9,14)	8,89 (8,03; 10,68)	8,17 (7,87; 9,22)	6,22 (5,33; 8,96)	8,70 (7,88; 10,86)	0,6838	0,2719	1,0000
Оптимальний рівень	22/35 (62,9)	7/10 (70,0)	15/25 (60,0)	6/9 (66,7)	2/3 (66,7)	4/6 (66,7)	0,4161	0,7063	0,5738
Знижений рівень	9/35 (25,7)	1/10 (10,0)	8/25 (32,0)	2/9 (22,2)	1/3 (33,3)	1/6 (16,7)	0,6013	0,4231	0,4232
Підвищений рівень	4/35 (11,4)	2/10 (20,0)	2/25 (8,0)	1/9 (11,1)	0/3 (0)	1/6 (16,7)	0,7328	0,5769	0,4883
Імуноглобулін E, МО/мл	65,87 (20,16; 113,15)	18,28 (12,73; 69;93)	87,21 (30,99; 247,9)	25,24 (19,21; 162,3)	12,92 (11,63; 26,66)	93,77 (22,82; 189,3)	0,5592	0,6098	0,7842
Оптимальний рівень	20/28 (71,4)	6/8 (75,0)	14/20 (70,0)	7/9 (77,8)	3/3 (100,0)	4/6 (66,7)	0,3545	0,5091	0,6216
Підвищений рівень	8/28 (28,6)	2/8 (25,0)	6/20 (30,0)	2/9 (22,2)	0/3 (0)	2/6 (33,3)	0,5374	0,5091	0,6216

Примітка 1. Значення P розраховано за допомогою Схі-критерію або точного критерію Фішера, якщо показники були менше 5.

Примітка 2. Для нормально розподілених даних використовували t-критерій Ст'юдента, при ненормальному розподілу або при розмірах вибірки $n \leq 15$ – критерій Манна-Уїтні.

Примітка 3. $P \leq 0,05$ виділені у таблиці жирним шрифтом.

Середнє значення Ig G становило 8,79 г/л (IQR: 7,56; 10,3 г/л) у дітей з віддаленими наслідками гострої інфекції SARS-CoV-2 і 8,17 г/л (IQR: 7,87; 9,22 г/л) у дітей без них. Підвищення і зниження показника спостерігалось майже з однаковою частотою і відмінності не достовірні (11,4 % проти 11,1 % і 25,7 % проти 22,2 % відповідно). Медіана Ig E була 65,87 МО/мл (IQR: 20,16; 113,15 МО/мл) у пацієнтів з тривалими симптомами COVID, тоді як у дітей, які одужали, – 25,24 МО/мл (IQR: 19,21; 162,3 МО/мл). Підвищення Ig E спостерігалось в 28,6 % дітей з віддаленими наслідками і в 22,2 % здорових дітей.

Антитіла до IFN- α виявлено у 2/59 (3,4 %) дітей з віддаленими наслідками вірусної інфекції SARS-CoV-2. Серед 19 обстежуваних, які повністю одужали, антитіла до IFN- α не були виявлені, проте різниця не була статистично значущою ($p=0,4162$).

4.6 Якість життя дітей з тривалим COVID на основі стандартизованої анкети PedsQL 4.0

4.6.1 Загальна характеристика досліджуваної когорти

Відсоток відсутніх даних в анкеті становив 5,8 %, а ефекти стелі та нижньої межі не перевищували 15 %, що підтверджує, що вони не мали суттєвого впливу на загальні результати опитування та відповідали критерію відповідності. Коефіцієнт α Кронбаха для шкали «фізичне здоров'я» становив 0,89, для «емоційного функціонування» – 0,93, для «соціального функціонування» – 0,91, для «шкільного функціонування» – 0,93, для «психосоціального здоров'я» – 0,89, а для показника «загальна якість життя» – 0,89. Загалом коефіцієнт α Кронбаха становив 0,92, що свідчить про високу внутрішню узгодженість шкал та свідчить про те, що питання в анкеті добре корелюють одне з одним, а результати є достовірними.

Ми обстежили 106 пацієнтів, у яких COVID-19 було підтверджено лабораторними методами. 13 пацієнтів було виключено з дослідження через їхню відмову. Решту 93 учасників було розділено на дві когорти: дослідницьку групу (44 дитини), до якої входили діти з тривалим перебігом COVID, та контрольну групу (49 дітей), до якої входили пацієнти, які повністю одужали.

Основні характеристики учасників представлені в таблиці 4.6. Не було виявлено суттєвої різниці у віці між дітьми обох когорт. Жіноча стать частіше зустрічалася в групі з тривалим COVID (59,1 % проти 32,7 %; $p=0,0105$). Виявлено слабку кореляцію між жіночою статтю та розвитком тривалого COVID ($r=0,2652$; $p=0,0102$).

Таблиця 4.6 – Порівняльна характеристика клінічних проявів гострої фази залежно від реалізації інфекції у реконвалесцентів

Характеристики	Long COVID, n = 44	Повністю одужали, n = 49	P
	Медіана (інтерквартильний діапазон, IQR) or n (%)		
1	2	3	4
Вік дітей, роки	5,45 (2,05; 12,1)	5,70 (3,0; 9,4)	0,5955
Вікова категорія			
2-4 роки	20 (45,5)	19 (38,8)	0,5146
5-7 років	6 (13,6)	12 (24,5)	0,1859
8-12 років	7 (15,9)	10 (20,4)	0,5752
13-17 років	11 (25,0)	8 (16,3)	0,3003
Жіноча стать	26 (59,1)	16 (32,7)	0,0105
Коморбідні стани			
Так	28 (63,6)	28 (57,1)	0,5230
Ні	16 (36,4)	21 (42,9)	

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4
Більше 2 супутніх захворювань	9 (20,5)	7 (14,3)	0,4313
Клінічні симптоми COVID-19			
Лихоманка	44 (100,0)	43 (87,8)	0,0164
Респіраторні симптоми	35 (79,6)	38 (77,6)	0,8152
Гастроінтестинальні симптоми	14 (31,8)	18 (36,7)	0,6183
Значна втома	27 (61,4)	32 (65,3)	0,6935
Кількість симптомів на початку захворювання	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (3,0; 5,0)	0,7936
Більше 3 симптомів	28 (63,6)	31 (63,3)	0,9704
Тяжкість COVID-19			
Легкий	34 (77,2)	42 (85,7)	0,2930
Середньотяжкий	6 (13,6)	4 (8,2)	0,5087
Тяжкий	2 (4,6)	3 (6,1)	1,0000
Критичний	2 (4,6)	0	0,2211
Тривалість госпіталізації, днів	5,0 (3,0; 7,5)	5,0 (3,0; 7,0)	0,8025
Примітка 1. Значення P розраховано за допомогою Chi-критерію або точного критерію Фішера, якщо показники були менше 5.			
Примітка 2. Для нормально розподілених даних використовували t-критерій Ст'юдента, при ненормальному розподілу або при розмірах вибірки $n \leq 15$ – критерій Манна-Уїтні.			
Примітка 3. $P \leq 0,05$ виділені у таблиці жирним шрифтом.			

Частота супутніх захворювань та їх кількість більше двох статистично не відрізнялися серед усіх учасників ($p=0,5230$ та $p=0,4313$ відповідно).

Серед усіх клінічних проявів коронавірусної хвороби лихоманка була значно частішою у пацієнтів із тривалим COVID ($p=0,0164$). Відзначено слабку кореляцію між наявністю лихоманки та розвитком тривалого COVID ($r=0,2489$; $p=0,0161$). Частота інших клінічних проявів не була статистично значущою.

У дітей із тривалим COVID найбільш частими симптомами були сильна втома (47,7 %), зниження фізичної активності (36,4 %), порушення сну (29,6 %),

емоційна збудливість (27,3 %), втрата апетиту (22,7 %) та біль голови (18,2 %) (рис. 4.2).

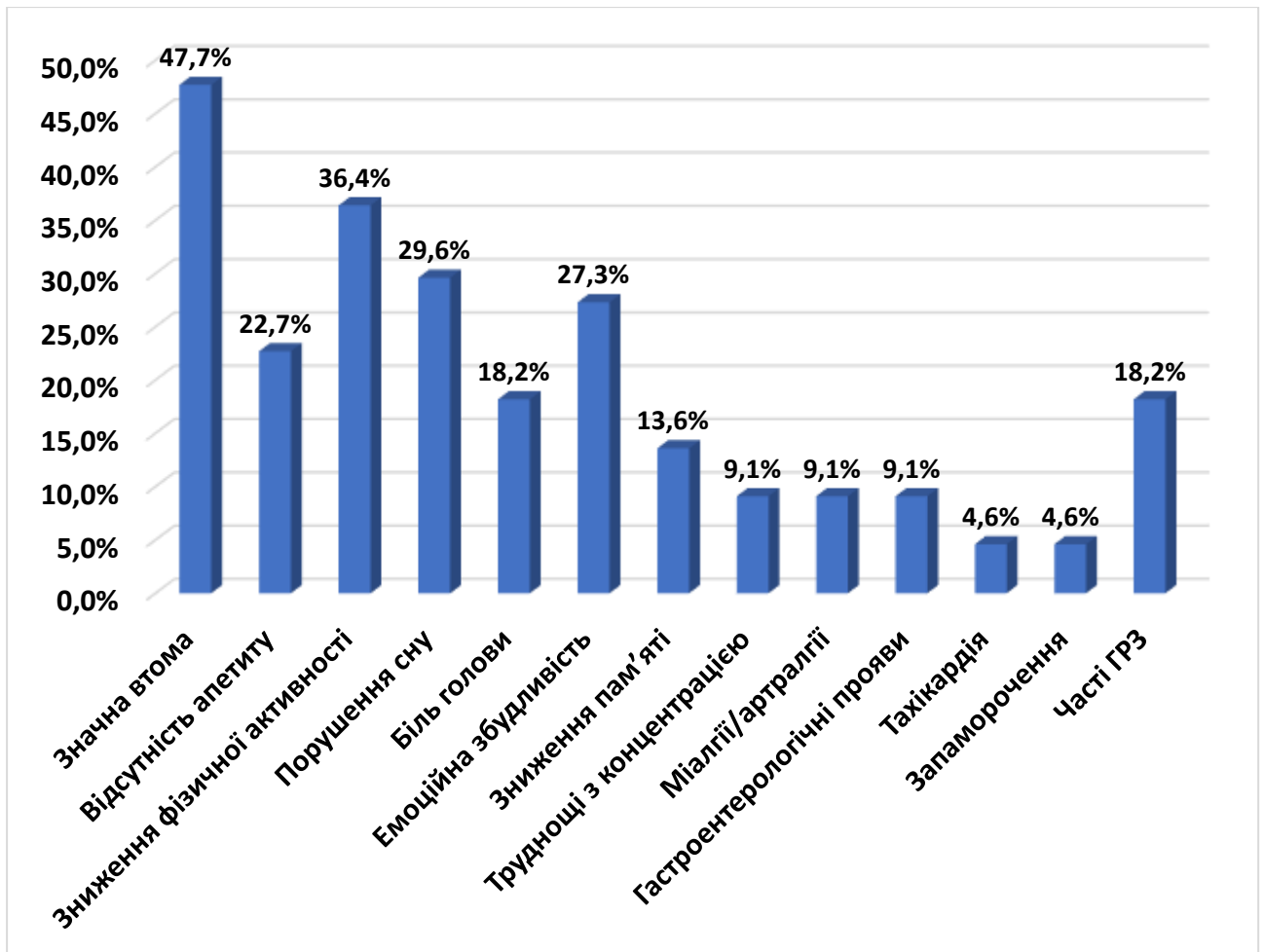


Рисунок 4.2 – Частота тривалих симптомів COVID у госпіталізованих дітей

4.6.2 Валідність опитувальника PedsQL™ 4.0

Розміри ефектів відмінностей g Хеджеса між дітьми з тривалим COVID та здоровими дітьми були такими: -0,75 (середній ефект) для шкали «Фізичне функціонування», -0,73 (середній ефект) для шкали «Емоційне функціонування», -0,32 (малий ефект) для шкали «Соціальне функціонування», -0,70 (середній ефект) для шкали «Шкільне функціонування», -0,75 (середній ефект) для шкали «Фізичне здоров'я», -0,81 (великий ефект) для шкали «Психосоціальне здоров'я» та -0,86 (великий ефект) для шкали «Загальна якість життя». Таким чином, використання шкали PedsQL™ 4.0 демонструє здатність диференціювати дітей

із симптомами тривалого COVID та без них, що вказує на достатню дискримінантну валідність.

Тест Кайзера-Мейєра-Олкіна (КМО=0,82) підтвердив хороший рівень придатності шкал опитувальника PedsQL™ 4.0 для факторного аналізу, тоді як тест Бартлетта ($\chi^2=1245,6$; $p<0,001$) продемонстрував статистично значущі кореляції між змінними. Опитувальник має факторну валідність, оскільки його структура відповідає теоретично очікуваним факторам (Фактор 1 – Фізичне функціонування; Фактор 2 – Емоційне функціонування; Фактор 3 – Соціальне функціонування; Фактор 4 – Шкільне функціонування; Фактор 5 – Психосоціальне здоров'я; Фактор 6 – Загальна якість життя; Фактори 7-8 – Менш значущі або специфічні аспекти) та пояснює 80,2 % дисперсії.

4.6.3 Вплив тривалого COVID на якість життя госпіталізованих дітей

Під час аналізу якості життя дітей за шкалою PedsQL™ 4.0 через 3-6 місяців після одужання від інфекції SARS-CoV-2 встановлено, що вона була значно нижчою у пацієнтів з пост-COVID-синдромом порівняно зі здоровими дітьми (81,7 проти 90,3 балів; $p=0,0001$). Загальний бал у досліджуваній групі був нижчим на 9,5 % порівняно з контрольною групою (табл. 4.7).

Найменш ураженим було соціальне благополуччя, що виражалося у стосунках з однолітками, їхньому ставленні до друзів та порівнянні здібностей серед дітей одного віку (94,1 проти 97,2 балів; $p=0,3888$).

Підкатегорії анкети показали, що діти з тривалим COVID мали гірші результати у групах фізичного та емоційного функціонування порівняно з дітьми, які повністю одужали (82,3 проти 93,4 балів; $p=0,0098$ та 73,5 проти 82,1 балів; $p=0,0044$ відповідно). Найнижчі бали в усіх досліджуваних були пов'язані з браком енергії, наявністю періодичного больового синдрому та безпосереднім зниженням фізичної активності. Щодо емоційної сфери, батьки часто помічали надмірну вразливість у дітей, почуття смутку, страху або тривоги.

Таблиця 4.7 – Опис шкал батьківських звітів PedsQL™ 4.0: тривалий COVID та повне одужання

Шкали PedsQL™ 4.0	Тривалий COVID			Повністю одужали		P	Різниця між середніми значеннями	Розмір ефекту
	Середнє значення	Стандартне відхилення	α	Середнє значення	Стандартне відхилення			
Загальна оцінка	81,7	13,7	0,89	90,3	4,5	0,0001	8,6	-0,86
Фізичне здоров'я	82,3	20,4	0,89	93,4	6,3	0,0098	11,1	-0,75
Психосоціальне здоров'я	81,0	11,7	0,89	88,3	5,2	0,0004	7,3	-0,81
Емоційне функціонування	73,5	13,3	0,93	82,1	10,2	0,0044	8,6	-0,73
Соціальне функціонування	94,1	11,9	0,91	97,2	7,3	0,3888	3,1	-0,32
Функціонування у школі	71,5	24,3	0,93	84,5	9,9	0,0206	13,0	-0,70

Примітка 1. Для нормально розподілених даних використовували t-критерій Ст'юдента, при ненормальному розподілу або при розмірах вибірки $n \leq 15$ – критерій Манна-Уїтні.
Примітка 2. $P \leq 0,05$ виділені у таблиці жирним шрифтом

Спостерігалось погіршення функціонування у школі в обстежуваних з тривалим COVID (71,5 проти 84,5 балів; $p=0,0206$). Ця сфера включала труднощі з концентрацією уваги під час уроків, погіршення пам'яті, нездатність встигати за всіма видами діяльності, а також пропускання навчального закладу через погіршення стану здоров'я або необхідність звернення за медичною допомогою. Різниця в цій категорії між двома когортами становила 15,4 %.

Розрахунок коефіцієнта кореляції Пірсона r виявив обернену кореляцію між показниками якості життя та виникненням тривалого COVID (табл. 4.8).

Помірна кореляція була встановлена між фізичним та психосоціальним здоров'ям, емоційним функціонуванням та шкільним життям, а також між загальним балом та наявністю тривалого COVID, тоді як слабка кореляція була виявлена між соціальними стосунками та віддаленими симптомами коронавірусної інфекції.

Таблиця 4.8 – Коефіцієнти кореляції між шкалами якості життя та розвитком тривалого COVID

Шкали PedsQL™ 4.0	<i>r</i>	<i>p</i>
Загальна оцінка	-0,4396	<0,001
Фізичне здоров'я	-0,3984	0,001
Психосоціальне здоров'я	-0,4226	<0,001
Емоційне функціонування	-0,3385	0,004
Соціальне функціонування	-0,2826	0,018
Функціонування у школі	-0,3380	0,004
Примітка. $P \leq 0,05$ виділені у таблиці жирним шрифтом.		

При порівнянні критеріїв якості життя для дітей залежно від віку було виявлено, що загальний бал був нижчим у пацієнтів з віддаленими симптомами вірусної інфекції SARS-CoV-2 в обох вікових категоріях ($p=0,0154$ та $p=0,0030$ відповідно) (табл. 4.9). Фізичне здоров'я більше постраждало у дітей старше 6 років. Тривалий COVID також вплинув на психосоціальні стосунки дітей різного віку ($p=0,0117$ та $p=0,0173$ відповідно). При аналізі функціонування школи було виявлено, що воно значно більше погіршилося у молодших дітей ($p=0,0466$).

Аналіз якості життя за статтю показав, що дівчата мали значно гірші результати у фізичному та емоційному функціонуванні, психосоціальній сфері та загальній оцінці. Наявність супутніх захворювань суттєво не вплинула на якість життя дітей (табл. 4.10).

Таблиця 4.9 – Порівняння шкал оцінки якості життя (PedsQL™ 4.0) у дітей з тривалим COVID і тих, що повністю одужали, залежно від віку

Шкали PedsQL™ 4.0	До 6 років (P ₁)		Старше 6 років (P ₂)		P ₁	P ₂
	Досліджувана група, n=23	Контрольна група, n=27	Досліджувана група, n=21	Контрольна група, n=22		
	Середнє значення ± Стандартне відхилення					
Загальна оцінка	84,6 ± 11,5	91,1 ± 4,5	78,5 ± 15,4	89,3 ± 4,5	0,0154	0,0030
Фізичне здоров'я	87,4 ± 17,2	93,6 ± 5,2	76,8 ± 22,6	93,2 ± 7,5	0,4957	0,0045
Психосоціальне здоров'я	82,5 ± 10,2	89,2 ± 6,0	79,4 ± 13,2	87,2 ± 3,9	0,0117	0,0173
Емоційне функціонування	73,3 ± 13,4	82,0 ± 11,4	73,8 ± 13,6	82,3 ± 8,8	0,0323	0,0597
Соціальне функціонування	95,7 ± 8,2	95,9 ± 9,4	92,4 ± 15,0	98,9 ± 2,6	0,8763	0,2961
Функціонування у школі	70,9 ± 28,3	91,0 ± 9,3	71,9 ± 22,3	80,5 ± 8,0	0,0466	0,2851
<p>Примітка 1. P₁ – порівняння середнього значення між пацієнтами обох груп віком до 6 років; P₂ – порівняння середнього значення між пацієнтами обох груп віком старше 6 років.</p> <p>Примітка 2. Для нормально розподілених даних використовували t-критерій Ст'юдента, при ненормальному розподілу або при розмірах вибірки n ≤ 15 – критерій Манна-Уїтні.</p> <p>Примітка 3. P ≤ 0,05 виділені у таблиці жирним шрифтом.</p>						

Таблиця 4.10 – Порівняння шкал якості життя (PedsQL™ 4.0) у дітей залежно від статі та наявності супутньої патології

Шкали PedsQL™ 4.0	Стать		P ₁	Коморбідні стани		P ₂
	Жіноча, n = 42	Чоловіча, n = 51		Так, n = 56	Ні, n = 37	
	Середнє значення ± Стандартне відхилення			Середнє значення ± Стандартне відхилення		
1	2	3	4	5	6	7
Загальна оцінка	82,7 ± 14,1	89,1 ± 5,8	0,0138	85,6 ± 11,3	87,2 ± 10,0	0,6154
Фізичне здоров'я	83,0 ± 20,7	92,5 ± 7,8	0,0351	87,3 ± 16,5	89,5 ± 14,5	0,6461
Психосоціальне здоров'я	82,2 ± 12,0	87,0 ± 6,4	0,0313	84,2 ± 10,0	85,8 ± 8,9	0,6433
Емоційне функціонування	73,8 ± 14,1	81,6 ± 9,9	0,0033	77,2 ± 12,9	79,3 ± 12,0	0,5990
Соціальне функціонування	94,4 ± 11,9	96,9 ± 7,6	0,5496	94,8 ± 11,4	97,2 ± 6,7	0,4076
Функціонування у школі	75,4 ± 22,4	80,7 ± 16,2	0,3744	79,7 ± 18,9	76,2 ± 20,2	0,4073
Примітка 1. Для нормально розподілених даних використовували t-критерій Ст'юдента, при ненормальному розподілу або при розмірах вибірки $n \leq 15$ – критерій Манна-Уїтні. Примітка 2. $P \leq 0,05$ виділені у таблиці жирним шрифтом.						

Висновки до розділу

Встановлено, що частота тривалого COVID серед госпіталізованих дітей становила 38,4 %. У 25,0 % пацієнтів спостерігався щонайменше один симптом тривалого COVID більше одного року.

У дітей з тривалим COVID найчастішими симптомами були втома (46,6 %), біль голови (34,6 %), знижена фізична активність (34,3 %), погіршення пам'яті (30,8 %), зниження апетиту (30,1 %), безсоння (27,4 %), емоційна лабільність (26,0 %), труднощі із спілкуванням (20,8 %), труднощі з концентрацією (20,0 %) та міалгії (19,2 %). М'язово-скелетні симптоми та

кардіологічні прояви частіше виникали у старших дітей ($p=0,0156$, $p=0,0091$ відповідно).

Супутні стани частіше спостерігалися у пацієнтів з тривалим COVID ($p=0,0003$). Алергічний риніт і atopічний дерматит також більш часто зустрічалися в обстежуваних з тривалим COVID ($p=0,0001$ і $p=0,0347$ відповідно).

Дослідження показників периферійної крові при гострому COVID-19 встановило, що медіана тромбоцитів у когорті віком до 6 років була достовірно нижчою, порівняно з обстежуваними, які одужали ($244,0$ проти $276,5 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$; $p=0,0317$).

З-поміж проаналізованих показників коагуляційного профілю встановлено, що результати аЧТЧ нижче референтного значення (25 с) більш часто спостерігалися серед дітей з тривалим COVID ($p=0,0471$).

У дітей, які повністю одужали, виявлено достовірно більшу частоту підвищених показників імуноглобуліну А ($p=0,0048$), тоді як його оптимальний рівень частіше зустрічався серед дітей з тривалим COVID ($p=0,0140$). Частота виявлення антитіл до IFN- α достовірно не відрізнялася у групах з тривалим COVID і тими, що одужали.

Тривалий COVID негативно впливав на якість життя дітей: середній показник становив 81,7 балів порівняно з 90,3 балів у дітей, які повністю одужали ($p=0,0001$). Відмічено значний негативний вплив тривалого COVID на фізичне, емоційне та шкільне функціонування ($p=0,0098$, $p=0,0044$, $p=0,0206$ відповідно).

Результати досліджень, представлені у даному розділі, опубліковано в наукових працях авторки [12, 196, 199, 200, 201, 202].

РОЗДІЛ 5

СТАТУС ВІТАМІНУ D У ДІТЕЙ З COVID-19 І ТРИВАЛИМ COVID

5.1 Вплив вітаміну D на симптоми і тяжкість гострої вірусної інфекції SARS-CoV-2

5.1.1 Статус вітаміну D у пацієнтів з COVID-19

У дослідження було включено 162 дітей з гострою інфекцією SARS-CoV-2. Дефіцит вітаміну D було виявлено у 13 (8,0 %), недостатність у 41 (25,3 %), а оптимальний рівень – у 108 (66,7 %) дітей з COVID-19. Статус вітаміну D залежав від віку дітей (рис. 5.1).

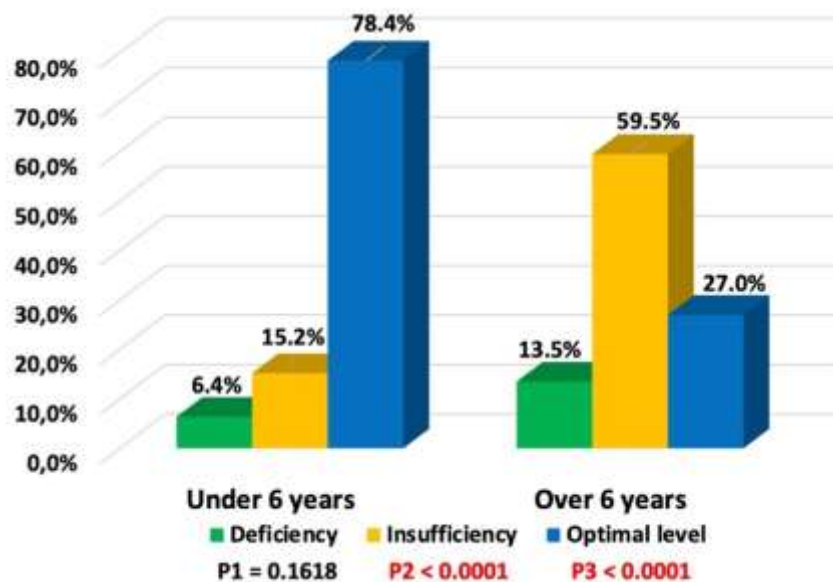


Рисунок 5.1 – Залежність рівня вітаміну D від віку у дітей з COVID-19

Примітка. P₁ – значення між групами до 6 років та старше 6 років з дефіцитом вітаміну D, P₂ – значення між групами до 6 років та старше 6 років з недостатністю вітаміну D, P₃ – значення між групами до 6 років та старше 6 років з оптимальним рівнем вітаміну D.

У дітей віком до 6 років оптимальний рівень вітаміну D спостерігався достовірно частіше (78,4 % проти 27,0 %; $p < 0,0001$). А от у 73,0 % дітей старше 6 років виявлено дефіцит або недостатність показника. Спостерігалася зворотна кореляція між концентрацією 25(OH)D та віком дітей ($r = -0,4989$; $p < 0,05$) (рис. 5.2).

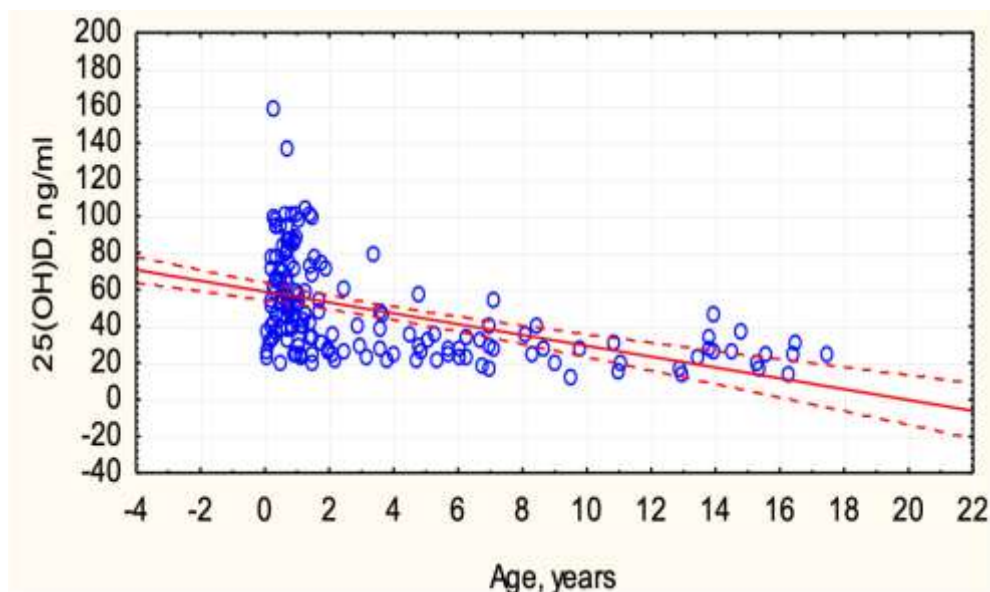


Рисунок 5.2 – Кореляція між концентрацією 25(OH)D у сироватці крові та віком дітей

5.1.2 Порівняння клінічних характеристик COVID-19 на основі статусу вітаміну D

У першій групі з концентрацією 25(OH)D нижче 30,0 нг/мл було 54 (33,3 %) дитини, тоді як решта – 108 (66,7 %) – класифіковані у другу групу з оптимальним рівнем вітаміну D (30,0-100,0 нг/мл). Порівняння клінічних характеристик пацієнтів з COVID-19 на основі статусу вітаміну D представлено в таблиці 5.1.

Загалом, супутні захворювання в 1,4 рази частіше зустрічалися у дітей з недостатністю вітаміну D, і ця різниця була статистично значущою ($p=0,0449$). Розлади харчування, зокрема ожиріння, більш часто спостерігалися у дітей з низьким рівнем вітаміну D ($p=0,0023$ та $p=0,0245$ відповідно).

Ми не виявили кореляції між тяжкістю COVID-19 та статусом вітаміну D. Однак середній рівень концентрації 25(OH)D у сироватці крові у дітей з легким перебігом був значно вищим, ніж у дітей з середнім та тяжким/критичним перебігом (49,19 нг/мл проти 34,40 нг/мл; $p=0,0405$) (рис. 5.3). Діти з дефіцитом та недостатністю вітаміну D мали достовірно більшу тривалість перебування в лікарні (4 проти 3 днів; $p=0,0197$).

Таблиця 5.1 – Клінічні характеристики пацієнтів з COVID-19 та їх залежність від рівня вітаміну D

Характеристики	Загальна кількість, n=162	Дефіцит/недостатність вітаміну D, n=54	Оптимальний рівень вітаміну D, n=108	P
	Медіана (інтерквартильний діапазон, IQR) or n (%)			
1	2	3	4	5
Вік дітей, роки	1,3 (0,7;5,33)	5,91 (2,08;11,0)	0,82 (0,53;1,5)	<0,0001
Стать				
Жіноча	70 (43,2)	28 (51,9)	42 (38,9)	0,1164
Чоловіча	92 (56,8)	26 (48,1)	66 (61,1)	0,1164
Коморбідні стани:	75 (46,3)	31 (57,4)	44 (40,7)	0,0449
Алергічні захворювання	36 (22,2)	9 (16,7)	27 (25,0)	0,2291
Розлади харчування	42 (25,9)	22 (40,7)	20 (18,5)	0,0023
Надмірна маса	15 (9,3)	8 (14,8)	7 (6,5)	0,0845
Ожиріння	13 (8,0)	8 (14,8)	5 (4,6)	0,0245
Недоїдання	14 (8,6)	6 (11,1)	8 (7,4)	0,4290
Серцево-судинна патологія	10 (6,2)	2 (3,7)	8 (7,4)	0,3558
Хвороби нервової системи	16 (9,9)	5 (9,3)	11 (10,2)	0,8523
Хвороби травної системи	7 (4,3)	4 (7,4)	3 (2,8)	0,1719
Захворювання сечовидільної системи	5 (3,1)	2 (3,7)	3 (2,8)	0,7480
Симптоми COVID-19				
Гарячка $\geq 38^{\circ}\text{C}$	153 (94,4)	50 (92,6)	103 (95,4)	0,4669
Респіраторні	123 (75,9)	38 (70,4)	85 (78,7)	0,2422
Гастроентерологічні	44 (27,2)	19 (35,2)	25 (23,2)	0,1044
Значна втома	77 (47,5)	27 (50,0)	50 (46,3)	0,6563
Зниження апетиту	57 (35,2)	12 (22,2)	45 (41,7)	0,0146
Інші	12 (7,4)	8 (14,8)	4 (3,7)	0,0214
Перебіг COVID-19				
Легкий	146 (90,1)	47 (87,0)	99 (91,7)	0,4056
Середньотяжкий	7 (4,3)	4 (7,4)	3 (2,8)	0,2232
Тяжкий/критичний	9 (5,6)	3 (5,6)	6 (5,6)	1,0000
Тривалість госпіталізації, днів	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (3,0; 6,0)	3,0 (3,0; 5,0)	0,0197

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,94 (4,44; 8,8)	5,93 (4,37;	5,94 (4,53;	0,7979
Лейкоцитоз	16/161 (9,9)	8,44)	8,89)	0,4074
		7/54 (13,0)	9/107 (8,4)	
Нейтрофіли, 10 ⁹ /л	2,37 (1,33;	3,1 (2,13; 4,06)	1,88 (1,06;	0,0021
Нейтрофіліоз	3,69)	6/51 (11,8)	3,25)	0,2718
	13/157 (8,3)		7/106 (6,6)	
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	2,12 (1,21;	1,65 (0,97;	2,38 (1,42;	0,0044
Лімфопенія	3,99)	2,56)	4,41)	0,4346
	84/157 (53,5)	25/51 (49,0)	59/106 (55,7)	
Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення	1,16 (0,44;	2,19 (1,09; 3,5)	0,83 (0,34;	<0,0001
Більше 4	2,64)	10/51 (19,6)	2,08)	0,0734
	20/157 (12,7)		10/106 (9,4)	
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	244,0 (204,0;	218,5 (187,0;	264,5	0,0071
Тромбоцитопенія, %	310,0)	263,0)	(208,0;323,0)	0,7522
	11/161 (6,8)	3/54 (5,6)	8/107 (7,5)	
СРП, мг/л	5,48 (1,41;	5,86 (3,4; 20,8)	5,25 (1,4;	0,1259
Підвищений СРП, %	15,9)	30/49 (61,2)	14,5)	0,2914
	79/145 (54,5)		49/96 (51,0)	
Протромбіновий час (ПЧ), с	14,7 (13,4;	15,5 (13,8;	14,5 (13,3;	0,0058
Подовжений ПЧ (> 15 с)	15,9)	16,4)	15,6)	0,0007
	63/147 (42,9)	31/49 (63,3)	32/98 (32,7)	
Активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), с	38,3 (34,0;	37,1 (32,2;	39,6 (34,8;	0,1074
Подовжений АЧТЧ (> 35 с)	44,0)	41,7)	45,3)	0,3563
	98/147 (66,7)	30/49 (61,2)	68/98 (69,4)	
Фібриноген, г/л	2,17 (1,67;	2,66 (1,97;	2,0 (1,52;	0,0037
Більше 4 г/л	2,98)	3,42)	2,86)	0,2734
	8/139 (5,8)	4/45 (8,9)	4/94 (4,3)	
Д-димер, нг/мл	270,0 (100;	239,0 (90; 390)	360,5 (150;	0,1269
Більше 250 нг/мл	750)	0/25 (40,0)	840)	0,1923
	30/59 (50,9)		20/34 (58,8)	
Феритин, нг/мл	49,1 (27,8;	47,29 (25,2;	49,15 (33,81;	0,4088
Гіперферитинемія, %	88,9)	86,6)	118,96)	0,5035
	2/48 (4,2)	0/20 (0)	2/28 (7,1)	
Імуноглобулін А	1,27 (0,53; 2,1)	1,58 (1,15;	0,53 (0,29;	0,0003
Оптимальний рівень	32/56 (57,1)	2,61)	1,5)	0,0644
Підвищений рівень	24/56 (42,9)	13/29 (44,8)	19/27 (70,4)	0,0644
		16/29 (55,2)	8/27 (29,6)	

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5
Імуноглобулін М	1,24 (0,7; 2,64)	2,08 (1,03; 3,35)	0,72 (0,44; 1,79)	0,0006
Оптимальний рівень	17/56 (30,4)	6/29 (20,7)	11/27 (40,7)	0,1475
Знижений рівень	2/56 (3,6)	0	2/27 (7,4)	0,2279
Підвищений рівень	37/56 (66,1)	23/29 (79,3)	14/27 (51,9)	0,0476
Імуноглобулін G	8,41 (6,72; 9,39)	8,83 (7,57; 10,42)	7,45 (5,38; 9,13)	0,0013
Оптимальний рівень	41/56 (73,2)	19/29 (65,6)	22/27 (81,5)	0,2329
Знижений рівень	7/56 (12,5)	5/29 (17,2)	2/27 (7,4)	0,4239
Підвищений рівень	8/56 (14,3)	5/29 (17,2)	3/27 (11,1)	0,7066
Імуноглобулін E	25,54 (6,33; 115,7)	66,54 (21,09; 365,6)	8,28 (3,96; 25,75)	0,0003
Оптимальний рівень	38/54 (70,4)	16/29 (55,2)	22/25 (88,0)	0,0154
Підвищений рівень	16/54 (29,6)	13/29 (44,8)	3/25 (12,0)	0,0154

Примітка 1. Значення P розраховано за допомогою Chi-критерію або точного критерію Фішера, якщо показники були менше 5.

Примітка 2. Для нормально розподілених даних використовували t-критерій Ст'юдента, при ненормальному розподілу або при розмірах вибірки $n \leq 15$ – критерій Манна-Уїтні.

Примітка 3. $P \leq 0,05$ виділені у таблиці жирним шрифтом.

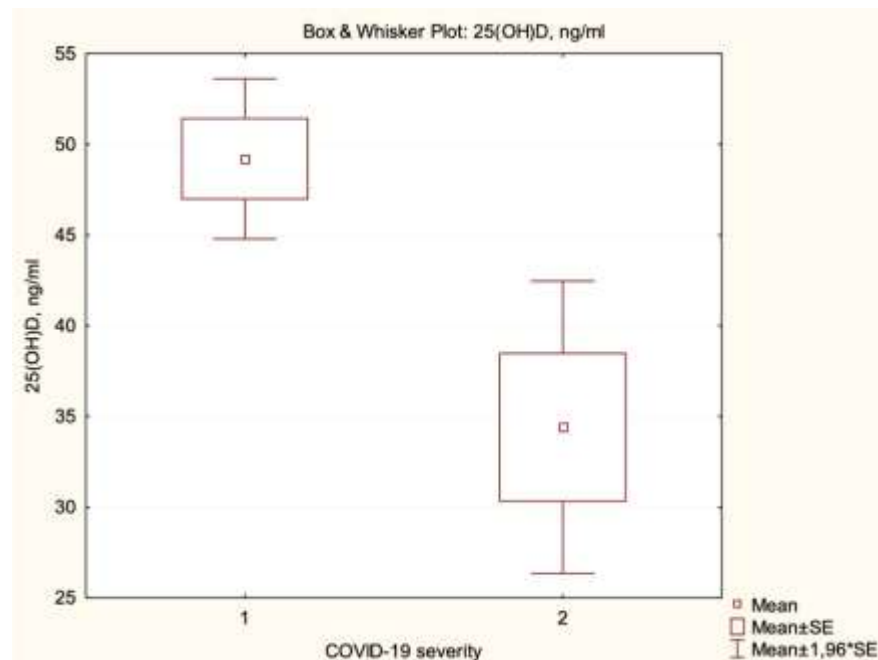


Рисунок 5.3 – Залежність концентрації 25(OH)D у сироватці крові від тяжкості COVID-19

Примітка. 1 – легкий, 2 – середній та тяжкий/критичний.

Рівень лейкоцитів, а також відсоток дітей з лейкоцитозом, не залежав від статусу вітаміну D у пацієнтів з COVID-19. Медіанний рівень нейтрофілів був вищим у групі пацієнтів з низьким рівнем вітаміну D ($p=0,0021$), тоді як медіанний рівень лімфоцитів був вищим у пацієнтів з оптимальним рівнем вітаміну D ($p=0,0044$). При дослідженні співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів було виявлено, що воно було нижчим у групі з нормальним рівнем вітаміну D, $p<0,0001$. Однак, відсоток дітей з нейтрофілією, лімфопенією та підвищеним співвідношенням нейтрофілів до лімфоцитів не відрізнявся між двома групами, що може свідчити про більшу залежність від віку, оскільки ці показники змінюються з віком, а також враховуючи, що більшість дітей віком до 6 років мали оптимальний рівень вітаміну D, тоді як у дітей старше 6 років переважно спостерігалася недостатність вітаміну D. Однак кількість дітей зі співвідношенням нейтрофілів до лімфоцитів більше 4 була вдвічі вищою серед тих, хто мав дефіцит/недостатність вітаміну D, $p=0,0734$. У пацієнтів з оптимальним рівнем вітаміну D медіана кількості тромбоцитів була значно вищою ($p=0,0071$), але не було суттєвої різниці в частоті тромбоцитопенії ($p=0,6587$).

Рівень СРП хоча й дещо вищий у групі пацієнтів з низьким рівнем вітаміну D, суттєво не відрізнявся (див. табл. 5.1).

Лише в 11 з 146 (7,5 %) госпіталізованих дітей з COVID-19 усі параметри коагуляції, оцінені в цьому дослідженні, були в межах норми. Медіани ПЧ та фібриногену були вищими в когорті пацієнтів з низьким рівнем вітаміну D ($p=0,0058$ та $p=0,0037$ відповідно). Частка дітей з подовженим ПЧ та підвищеним рівнем фібриногену була вдвічі вищою у пацієнтів з дефіцитом/недостатністю вітаміну D та COVID-19, хоча різниця була статистично значущою лише для ПЧ. Медіанні значення аЧТЧ та D-димеру не залежали від статусу вітаміну D.

Частка дітей з підвищеним рівнем феритину не відрізнялася між двома групами дітей з COVID-19 (див. табл. 5.1).

При порівнянні рівнів імуноглобулінів у дітей з дефіцитом або недостатнім рівнем вітаміну D та у дітей з оптимальними його значеннями, було виявлено, що при дефіциті або недостатності 25(OH)D частіше спостерігався підвищений рівень Ig A (55,2 % проти 29,6 %), Ig M (79,3 % проти 51,9 %), Ig G (17,2 % проти 11,1 %) та Ig E (44,8 % проти 12,0 %). Різниця була статистично значущою для Ig M ($p=0,0476$) та Ig E ($p=0,0154$) з тенденцією до підвищення рівня Ig A ($p=0,0644$).

5.2 Значення вітаміну D у розвитку тривалого COVID і його симптомів

Статус вітаміну D у пацієнтів із тривалим COVID наведено в таблиці 5.2. Дефіцит вітаміну D спостерігався у 8/57 (14,0 %) дітей, недостатність – у 18/57 (31,6 %), а оптимальний рівень – у 31/57 (54,4 %) дитини, у яких згодом розвинулися віддалені наслідки гострої інфекції SARS-CoV-2, тоді як серед дітей, які одужали, оптимальний рівень показника був виявлений у 59/82 (72,0 %) (рис. 5.4).

Медіанна концентрація 25(OH)D у пацієнтів з тривалими симптомами COVID була нижчою (34,4 нг/мл; IQR: 23,6; 65,5 нг/мл) порівняно з тими, хто одужав (44,5 нг/мл; IQR: 27,4; 70,0 нг/мл), але різниця не була статистично значущою, $p=0,2552$. Слід зазначити, що рівень вітаміну D у дітей із симптомами як тривалого COVID, так і у тих, хто одужав, залежав від віку дітей. Спостерігався дефіцит/недостатність показника у 16/19 (84,2 %) обстежуваних старше 6 років із тривалими симптомами COVID та у 12/15 (80,0 %) дітей, які одужали ($p=1,0000$).

Тривалий COVID частіше спостерігався у дітей з дефіцитом/недостатністю вітаміну D (табл. 5.3), і ця різниця була статистично значущою ($p=0,0331$). Ймовірність розвитку тривалого COVID була у 2,2 рази вищою (ВШ = 2,1889, 95 % ДІ: 1,0585–4,5267; $p=0,0346$) у дітей з дефіцитом/недостатністю вітаміну D порівняно з тими, хто мав оптимальний рівень вітаміну D.

Таблиця 5.2 – Статус вітаміну D у пацієнтів з Long COVID і тих, хто повністю одужав

Параметри	Тривалий COVID			Повністю одужали			P1 Загальна на кіль- кість	P2 До 6 років	P3 Стар ше 6 років
	Загальна кількість	До 6 років	Старше 6 років	Загальна кількість	До 6 років	Старше 6 років			
	Медіана (інтерквартильний діапазон, IQR) або n (%)								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Вітамін D, нг/мл	34,4 (23,6; 65,5)	49,0 (29,1; 83,9)	23,3 (15,3; 26,8)	44,5 (27,4; 70,0)	53,3 (37,5; 73,7)	23,9 (19,7; 28,7)	0,2552	0,9875	0,6177
Оптимальний рівень	31/57 (54,4)	28/38 (73,7)	3/19 (15,8)	59/82 (72,0)	56/67 (83,6)	3/15 (20,0)	0,0330	0,2230	1,0000
Знижений рівень	26/57 (45,6)	10/38 (26,3)	16/19 (84,2)	23/82 (28,0)	11/67 (16,4)	12/15 (80,0)	0,0330	0,2230	1,0000
Недостатність	18/57 (31,6)	9/38 (23,7)	9/19 (47,4)	18/82 (22,0)	10/67 (14,9)	8/15 (53,3)	0,2025	0,2626	0,7298
Дефіцит	8/57 (14,0)	1/38 (2,6)	7/19 (36,8)	5/82 (6,0)	1/67 (1,5)	4/15 (26,7)	0,1139	1,0000	0,7152
<p>Примітка 1. Значення P розраховано за допомогою Chi-критерію або точного критерію Фішера, якщо показники були менше 5.</p> <p>Примітка 2. Для нормально розподілених даних використовували t-критерій Ст'юдента, при ненормальному розподілу або при розмірах вибірки $n \leq 15$ – критерій Манна-Уїтні.</p> <p>Примітка 3. $P \leq 0,05$ виділені у таблиці жирним шрифтом.</p>									

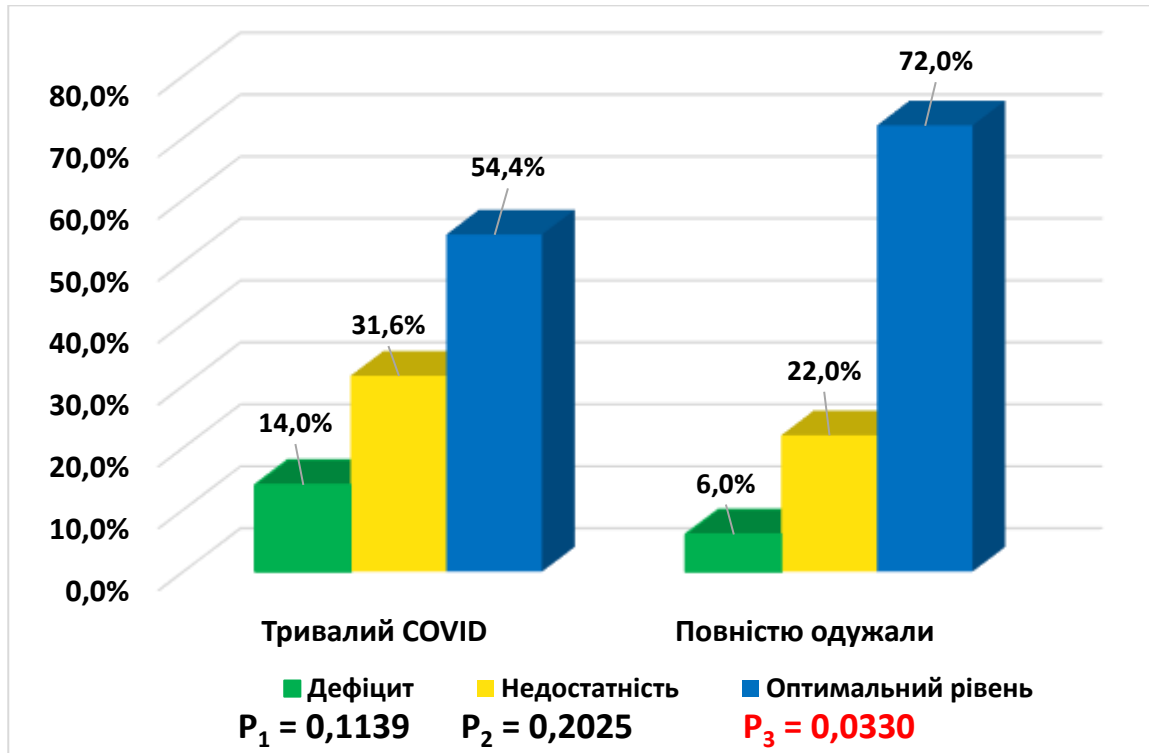


Рисунок 5.4 – Статус вітаміну D у дітей з тривалим COVID та повним одужанням

Примітка. P₁ – значення між групами дітей з тривалим COVID та повним одужанням з дефіцитом вітаміну D, P₂ – значення між групами дітей з тривалим COVID та повним одужанням з недостатністю вітаміну D, P₃ – значення між групами дітей з тривалим COVID та повним одужанням з оптимальним рівнем вітаміну D

Клінічні прояви тривалого COVID залежно від рівнів 25(OH)D наведено в таблиці 5.3. Загальні та кардіологічні симптоми спостерігалися однаково часто в обох групах, незалежно від статусу вітаміну D. Неврологічні прояви були майже вдвічі частішими у дітей з дефіцитом/недостатністю вітаміну D порівняно з тими, хто мав оптимальний рівень ($p=0,0040$). Низький рівень вітаміну D також вплинув на опорно-рухові прояви (16 % проти 0 %; $p=0,0208$). Ймовірність розвитку неврологічних симптомів тривалого COVID була в 5,5 разів вищою (ВШ = 5,5385, 95 % ДІ: 1,6480–18,6133; $p=0,0056$) у дітей з дефіцитом/недостатністю вітаміну D порівняно з тими, хто мав оптимальний рівень вітаміну D. Для м'язово-рухових симптомів ВШ=13,1860, 95 % ДІ: 0,6746–257,7413; $p=0,0890$. Навпаки, гастроентерологічні прояви частіше спостерігалися

у пацієнтів з нормальним рівнем вітаміну D ($p=0,0272$). Збільшення частоти респіраторних захворювань було майже однаковим в обох групах дітей.

Таблиця 5.3 – Симптоми тривалого COVID у госпіталізованих дітей залежно від статусу вітаміну D

Характеристики	Дефіцит/недостатність вітаміну D	Оптимальний рівень вітаміну D	P
	n (%)		
1	2	3	4
Long COVID	25/46 (54,3)	31/88 (35,2)	0,0331
Загальні симптоми	16/25 (64,0)	21/31 (67,7)	0,7687
Неврологічні	20/25 (80,0)	13/31 (41,9)	0,0040
Гастроінтестинальні	1/25 (4,0)	8/31 (25,8)	0,0334
Кардіологічні	1/25 (4,0)	1/31 (3,2)	1,0000
М'язово-скелетні	4/25 (16,0)	0/31 (0)	0,0344
Часті гострі респіраторні інфекції	6/25 (24,0)	8/31 (25,8)	1,0000

Примітка. Значення P розраховано за допомогою Chi-критерію або точного критерію Фішера, якщо показники були менше 5; $P \leq 0,05$ виділені у таблиці жирним шрифтом.

Висновки до розділу

Дефіцит вітаміну D виявлено у 8,0 %, недостатність у 25,3 %, а оптимальний рівень – у 66,7 % дітей з COVID-19. Спостерігалася зворотна кореляція між концентрацією 25(OH)D та віком дітей ($r=-0,4989$; $p<0,05$).

Концентрація 25(OH)D у сироватці крові дітей залежала від ступеня тяжкості COVID-19: 49,19 нг/мл при легкому перебігу проти 34,40 нг/мл при тяжкому/критичному перебігу; $p=0,0405$). У дітей з дефіцитом/недостатністю вітаміну D тривалість госпіталізації була довшою ($p=0,0197$).

Тривалий COVID достовірно частіше спостерігався у дітей з дефіцитом/недостатністю вітаміну D ($p=0,0331$). Ймовірність розвитку тривалого COVID була у 2,2 рази вищою (ВШ = 2,1889, 95 % ДІ: 1,0585–4,5267; $p=0,0346$) у дітей із зниженим рівнем вітаміну D порівняно з тими, хто мав його оптимальний його рівень. Неврологічні прояви тривалого COVID майже вдвічі частіше зустрічалися у дітей з дефіцитом/недостатністю вітаміну D порівняно з тими, хто мав нормальну концентрацію (80,0 % проти 41,9 %; $p=0,0040$).

Результати досліджень, представлені у даному розділі, опубліковано в наукових працях авторки [195].

РОЗДІЛ 6

СТАТУС ЦИНКУ У ПЕДІАТРИЧНИХ ПАЦІЄНТІВ З COVID-19 І ТРИВАЛИМ COVID

6.1 Вплив цинку на симптоми і тяжкість гострої вірусної інфекції SARS-CoV-2

6.1.1 Рівень цинку у пацієнтів під час гострої фази інфекції SARS-CoV-2

Дефіцит цинку виявлено у 40 дітей (28,6 %), тоді як оптимальний рівень цинку було виявлено у 100 дітей (71,4 %) з COVID-19. Кількість дітей з дефіцитом цинку не залежала від віку пацієнтів (Рис. 6.1a). У пацієнтів старше 6 років оптимальний рівень цинку спостерігався частіше, хоча різниця не була статистично значущою (78,8 % проти 69,2 %; $p=0,3790$). І навпаки, 30,8 % дітей віком до 6 років демонстрували дефіцит цинку.

Рівень цинку не залежав від віку пацієнтів. Медіанна концентрація цинку у дітей віком до 6 років становила 12,0 мкмоль/л (IQR: 10,4; 14,3 мкмоль/л), тоді як у дітей старше 6 років – 13,2 мкмоль/л (IQR: 11,6; 15,7 мкмоль/л); $p=0,0983$ (рис. 6.1b).

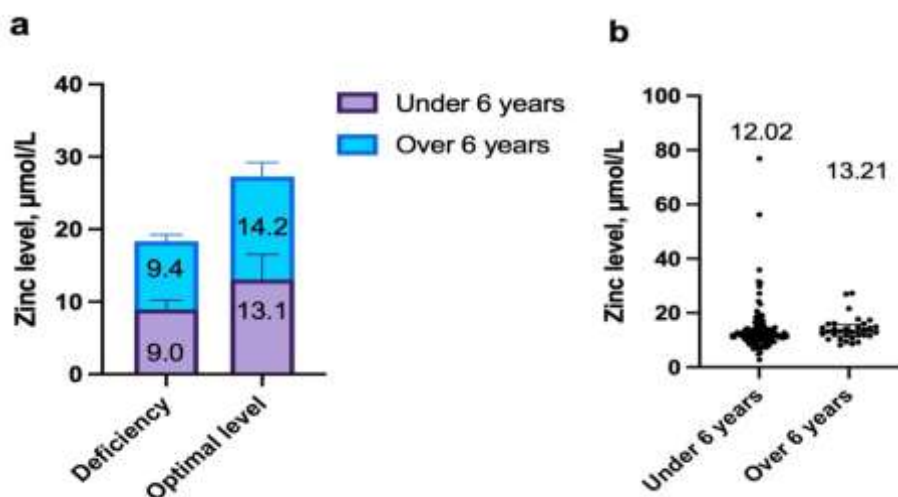


Рисунок 6.1 – Залежність рівня цинку від віку у дітей з COVID-19

Примітка. а) порівняння медіанної концентрації цинку при дефіциті та оптимальному рівні у дітей віком до 6 років та старше 6 років, $p=0,9576$; б) порівняння рівнів цинку між дітьми віком до 6 років та старше 6 років, $p=0,0983$.

6.1.2 Порівняння клінічних характеристик COVID-19 на основі рівня цинку

Загалом у дослідженні взяли участь 140 госпіталізованих дітей. Порівняння клінічних характеристик пацієнтів з COVID-19 на основі рівня цинку представлено в таблиці 6.1. Вік дітей статистично не відрізнявся в обох когортах. Чоловіча стать переважала як у загальній вибірці, так і в кожній групі.

Таблиця 6.1 – Клінічні характеристики пацієнтів з COVID-19 та їх залежність від рівня цинку в сироватці крові

Характеристики	Загальна кількість, n=140	Дефіцит цинку (< 10,7 ммоль/л), n=40	Оптимальний рівень цинку (> 10,7 ммоль/л), n=100	Р-значення
	Median (interquartile range, IQR) or n (%)			
1	2	3	4	5
Вік дітей, роки	1,3 (0,7; 5,21)	1,05 (0,65; 3,7)	1,3 (0,73; 6,0)	0,5051
Стать				
Жіноча	61 (43,6)	16 (40,0)	45 (45,0)	0,5899
Чоловіча	79 (56,4)	24 (60,0)	55 (55,0)	0,5899
Коморбідні стани	71 (50,7)	17 (42,5)	54 (54,0)	0,2189
Алергічні захворювання	40 (28,6)	10 (25,0)	30 (30,0)	0,5541
Порушення харчування	31 (22,1)	6 (15,0)	25 (25,0)	0,1980
Надмірна вага	11 (7,9)	0	11 (11,0)	0,0289
Ожиріння	9 (6,4)	1 (2,5)	8 (8,0)	0,4459
Недоїдання	11 (7,9)	5 (12,5)	6 (6,0)	0,1966
Серцево-судинні хвороби	1 (0,7)	0	1 (1,0)	1,0000
Хвороби нервової системи	14 (10,0)	5 (12,5)	9 (9,0)	0,5329
Хвороби травної системи	6 (4,3)	1 (2,5)	5 (5,0)	0,6740
Хвороби сечовидільної системи	5 (3,6)	2 (5,0)	3 (3,0)	0,6238

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5
Тяжкість COVID-19				
Легкий	127 (90,7)	38 (95,0)	89 (89,0)	0,2691
Середньотяжкий	5 (3,6)	1 (2,5)	4 (4,0)	1,0000
Тяжкий	6 (4,3)	1 (2,5)	5 (5,0)	0,6740
Критичний	2 (1,4)	0	2 (2,0)	1,0000
Тривалість госпіталізації, днів	4,0 (3,0; 5,0)	3,0 (3,0; 5,5)	4,0 (3,0; 5,0)	0,4633
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	5,92 (4,47; 8,71)	5,93 (4,3; 9,13)	5,88 (4,53; 8,29)	0,9555
Лейкопенія, %	21/139 (15,1)	9/40 (22,5)	12/99 (12,1)	0,1219
Лейкоцитоз, %	17/139 (12,2)	5/40 (12,5)	12/99 (12,1)	0,9508
Нейтрофіли, $10^9/\text{л}$	2,37 (1,33; 3,68)	2,79 (1,85; 4,51)	2,19 (1,13; 3,68)	0,1055
Нейтрофілїоз, %	8/134 (6,0)	3/39 (7,7)	5/95 (5,3)	0,6909
Лімфоцити, $10^9/\text{л}$	2,18 (1,25; 3,92)	1,88 (0,87; 3,93)	2,29 (1,42; 3,92)	0,0897
Лімфопенія, %	62/134 (46,3)	21/39 (53,9)	41/95 (43,2)	0,2597
Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення	1,16 (0,44; 2,67)	1,84 (0,63; 4,22)	1,09 (0,39; 2,27)	0,0010
Більше 4, %	16/134 (11,9)	10/39 (25,6)	6/95 (6,3)	0,0017
С-реактивний протеїн, мг/л	5,25 (1,37; 15,1)	9,65 (3,14; 28,03)	3,96 (0,62; 11,46)	0,0053
Підвищений СРП, %	63/123 (51,1)	26/38 (68,4)	37/85 (43,5)	0,0107
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	243 (204; 307)	244,5 (210,5; 322,5)	240,0 (203,0; 297,0)	0,3931
Тромбоцитопенія, %	10/138 (7,3)	5/40 (12,5)	5/98 (5,1)	0,1283
Тромбоцитоз, %	9/138 (6,5)	5/40 (12,5)	4/98 (4,1)	0,1208
Протромбіновий час (ПЧ), с	14,6 (13,3; 15,8)	14,6 (13,5; 16,2)	14,7 (13,3; 15,8)	0,6821
Подовжений ПЧ (> 15 сек)	52/125 (41,6)	15/35 (42,9)	37/90 (41,1)	0,8589
Активованій частковий тромбопластиновий час (аЧТЧ), с	38,3 (34,2; 44,3)	38,2 (35,4; 46,8)	38,3 (33,4; 43,5)	0,3005
Подовжений аЧТЧ (> 35 с)	88/124 (71,0)	29/35 (82,9)	59/89 (66,3)	0,0674

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5
Фібриноген, г/л	2,26 (1,67; 3,05)	2,88 (1,94; 3,43)	2,07 (1,56; 2,84)	0,0057
Більше 4 г/л	4/121 (3,3)	3/34 (8,8)	1/87 (1,2)	0,0667
Менше 2 г/л	51/121 (42,2)	9/34 (26,5)	42/87 (48,3)	0,0290
Д-димер, нг/мл	293,5 (100,0; 840,0)	346,0 (117; 840)	212,0 (87,5; 795,0)	0,2991
Більше 250 нг/мл	31/59 (52,5)	13/19 (68,4)	18/40 (45,0)	0,0923
Феритин, нг/мл	51,7 (29,3; 88,2)	48,7 (26,3; 86,5)	53,6 (32,2; 89,5)	0,7148
Гіперферитинемія, %	2/44 (4,6)	0/14 (0)	2/30 (6,7)	1,0000
Рівень цинку, мкмоль/л	12,3 (10,6; 14,6)	9,17 (7,94; 10,27)	13,27 (12,02; 16,11)	<0,0001
Примітка 1. Значення P розраховано за допомогою Chi-критерію або точного критерію Фішера, якщо показники були менше 5.				
Примітка 2. Для нормально розподілених даних використовували t-критерій Ст'юдента, при ненормальному розподілу або при розмірах вибірки $n \leq 15$ – критерій Манна-Уїтні.				
Примітка 3. $P \leq 0,05$ виділені у таблиці жирним шрифтом.				

Супутні захворювання спостерігалися в обох когортах з подібною частотою (42,5 % проти 54,0 %; $p=0,2189$). Недоїдання, захворювання нервової та сечовидільної систем частіше виявлялися у дітей з низьким рівнем цинку в сироватці крові, але ці відмінності не були статистично значущими ($p=0,1966$, $p=0,5329$ та $p=0,6238$ відповідно). А от надмірна маса тіла більш часто зустрічалася серед пацієнтів з оптимальним рівнем цинку (11,0 % проти 0 %; $p=0,0289$).

Серед симптомів гострої інфекції SARS-CoV-2 лихоманка була присутня у 100,0 % дітей з дефіцитом цинку та у 92,0% дітей з нормальним рівнем цинку ($p=0,0654$). Наступними за частотою були респіраторні прояви, далі – втома та втрата апетиту, хоча частота цих симптомів не залежала від статусу цинку ($p=0,8502$, $p=0,3633$ та $p=0,2704$ відповідно) (рис. 6.2).

Тяжкість COVID-19 та тривалість госпіталізації не залежали від статусу цинку.

Рівні лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів суттєво не відрізнялися між двома когортами пацієнтів. Однак виявлено, що нейтрофільно-лімфоцитарне

співвідношення було вищим у дітей з дефіцитом цинку, ніж у дітей з нормальним рівнем ($p=0,0010$). Відсоток пацієнтів зі співвідношенням більше 4 був у чотири рази вищим у групі зі зниженим рівнем цинку, і різниця була статистично значущою ($p=0,0060$).

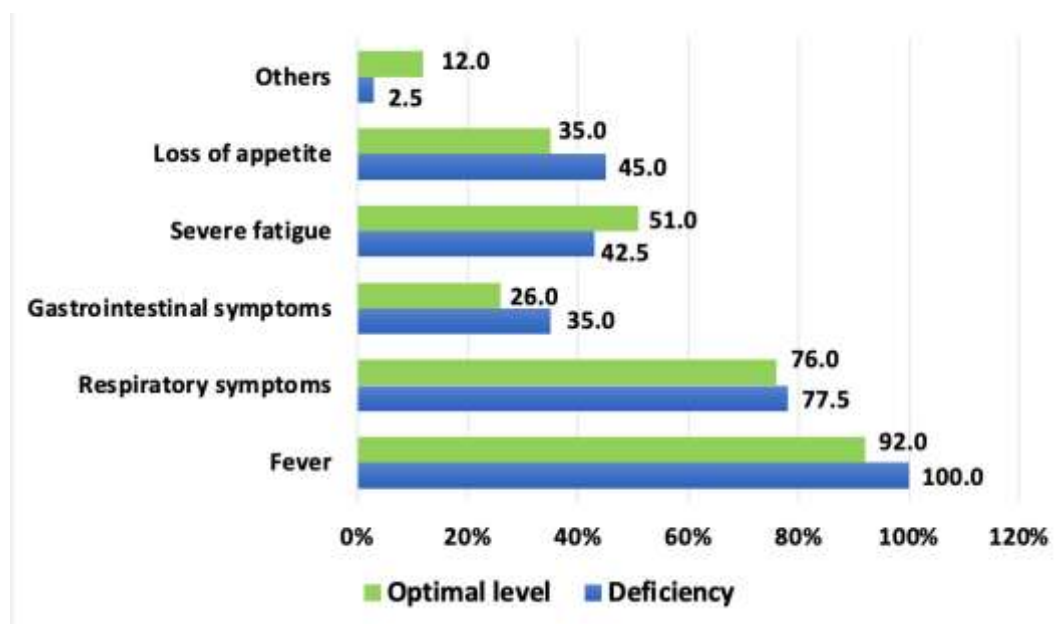


Рисунок 6.2 – Симптоми гострої інфекції SARS-CoV-2 залежно від рівня цинку

Медіана рівня СРП була значно вищою у дітей з гіпоцинкемією ($p=0,0053$). Підвищений рівень СРП також частіше спостерігався у групі зі зниженим рівнем цинку (68,4 % проти 43,5 %; $p=0,0107$).

Медіана кількості тромбоцитів, частота тромбоцитопенії і тромбоцитозу статистично не відрізнялися. Середні значення ПЧ, аЧТЧ та D-димеру не залежали від рівня цинку в сироватці крові. Однак тенденція до частішого підвищення аЧТЧ та D-димеру спостерігалася у дітей з гіпоцинкемією ($p=0,0674$ та $p=0,0923$ відповідно). Медіанний рівень фібриногену був вищим, а гіперфібриногенемія значно частіше зустрічалася у дітей з дефіцитом цинку ($p=0,0057$, $p=0,0667$ відповідно), хоча відсоток його зниженого рівня був вищим у дітей з оптимальними значеннями цинку ($p=0,0290$).

6.2 Значення цинку у розвитку тривалого COVID і його симптомів

Дефіцит цинку спостерігався у 21,2 % дітей з тривалим COVID, оптимальний рівень – у 78,8 %, тоді як серед дітей, які одужали, зниження концентрації мікроелемента виявлено у 28,8 % ($p=0,3364$).

Симптоми тривалого COVID були зареєстровані у 52/125 (41,6 %) обстежених пацієнтів, без вірогідної залежності від статусу цинку ($p=0,3364$). Порівняння клінічних проявів постковідного синдрому залежно від рівня мікроелемента в сироватці крові представлено в таблиці 6.2 та рисунку 6.3.

Таблиця 6.2 – Симптоми тривалого COVID у госпіталізованих дітей залежно від статусу цинку

Характеристики	Дефіцит цинку ($< 10,7$ мкмоль/л), n=32	Оптимальний рівень цинку ($>10,7$ мкмоль/л), n=93	P
	Медіана (інтерквартильний діапазон) чи n (%)		
1	2	3	4
Тривалий COVID	11 (34,4)	41 (44,1)	0,3364
Симптоми тривалого COVID			
Втома	10 (90,9)	15 (36,6)	0,0014
Неврологічні симптоми	9 (81,8)	27 (65,9)	0,3084
Гастроентерологічні симптоми	4 (36,4)	4 (9,8)	0,0515
Кардіологічні симптоми	1 (9,1)	1 (2,4)	0,3816
М'язово-скелетні симптоми	1 (9,1)	3 (7,3)	1,0000
Респіраторні симптоми	0 (0)	1 (2,4)	1,0000
Сенсорні прояви	1 (9,1)	1 (2,4)	0,3816
Інші прояви	1 (9,1)	0 (0)	0,2115

Примітка. Значення P розраховано за допомогою χ^2 -критерію або точного критерію Фішера, якщо показники були менше 5; $P \leq 0,05$ виділені у таблиці жирним шрифтом.

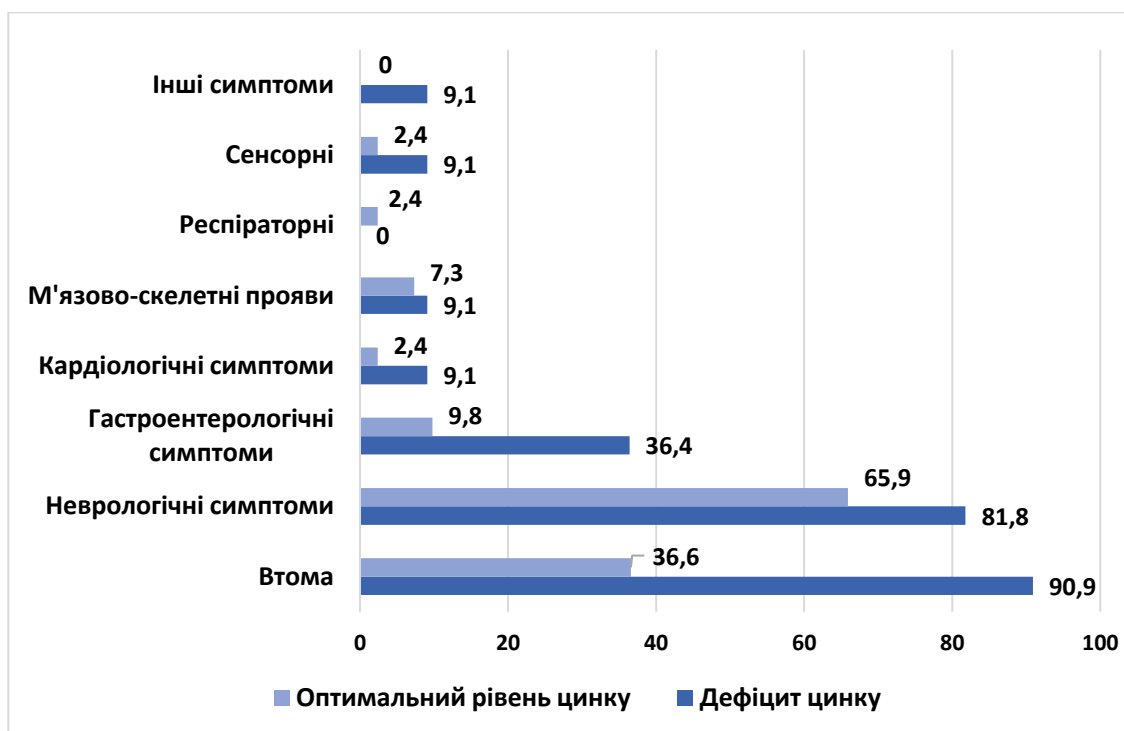


Рисунок 6.3 – Частота симптомів тривалого COVID залежно від рівня цинку в сироватці крові

Серед симптомів тривалого COVID найчастіше спостерігали неврологічні прояви – у 36 (69,2 %) дітей, які включали безсоння або надмірну сонливість, біль голови, підвищену дратівливість, емоційну лабільність, зниження пам'яті та уваги, нездатність зосередитися на завданнях. Поширеною була і втома – у 25 (48,1 %) пацієнтів. У 8 (15,4 %) обстежуваних спостерігалися гастроентерологічні симптоми: гепатопатія, біль у животі, нудота, закріп. Значно рідше спостерігались кардіологічні симптоми, такі як тахікардія і брадикардія – у 2 (3,9 %) дітей, та м'язово-скелетні порушення (міалгії та артралгії) – у 4 дітей (7,7 %). Сенсорні прояви, до яких належали проблеми із зором, порушення нюху та/або смаку, парестезії, виявили у 2 пацієнтів (3,9 %). Респіраторні симптоми, які включали кашель і задишку, спостерігали в 1 дитини (1,9 %), тоді як інші прояви, а саме труднощі з рівновагою і запаморочення, були теж наявні лише в обстежуваного (1,9 %).

Втома спостерігалась майже в 2,5 рази частіше у дітей з дефіцитом цинку, ніж при нормальному його рівні, і відмінність була статистично значуща (90,9 %

проти 36,6 %; $p=0,0014$). Гастроентерологічні симптоми у 3,7 рази більш часто зустрічалися серед пацієнтів із зниженим рівнем цинку у сироватці крові і різниця була достовірною (36,4% проти 9,8%; $p=0,0515$). Неврологічні, кардіологічні, м'язово-скелетні, сенсорні та інші симптоми також переважали у дітей з гіпоцинкемією, але різниця не була вірогідною.

Висновки до розділу

Дефіцит цинку виявлено у 28,6 %, а оптимальний рівень – у 71,4 % дітей з COVID-19. Рівень цинку не залежав від віку пацієнтів, тяжкості COVID-19 і тривалості госпіталізації. У дітей з дефіцитом цинку спостерігали вищі показники медіани нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення ($p=0,0010$), рівня СРП ($p=0,0053$), фібриногену ($p=0,0057$).

Частота проявів тривалого COVID не залежала від статусу цинку ($p=0,3364$). Водночас втома як симптом тривалого COVID спостерігалася достовірно частіше у дітей із дефіцитом цинку порівняно з дітьми з його нормальним рівнем (90,9 % проти 36,6 %; $p=0,0014$).

Результати досліджень, представлені у даному розділі, опубліковано в наукових працях авторки [203, 204, 205].

РОЗДІЛ 7

ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТРИВАЛОГО COVID У ДІТЕЙ

7.1 Прогностична модель розвитку тривалого COVID у дітей

Загалом серед 265 дітей у 138 пацієнтів (52,0 %) розвинувся тривалий COVID, а решта 127 (48,0 %) повністю одужали.

Ми проаналізували 36 факторів ризику розвитку тривалого COVID у дітей (РРТКД) у модель 1 (табл. 7.1), включивши усіх педіатричних пацієнтів (госпіталізованих та амбулаторних), та 58 предикторів у модель 2, включивши лише госпіталізованих пацієнтів (табл. 7.2). До них належали демографічні характеристики дітей, основні супутні захворювання, найважливіші симптоми та перебіг гострої інфекції SARS-CoV-2, а також параметри загального аналізу крові та коагуляційного профілю.

Таблиця 7.1 – Предиктори, які були проаналізовані для визначення РРТКД у моделі 1

Умовні позначення факторів у математичній моделі прогнозування	Назва предикторів	Коефіцієнт регресії (B)	Стандартна похибка, SE (B)	Рівень значущості p
1	2	3	4	5
X1	Вік	0,0147	0,0128	0,2491
X2	Вік до 6 років, старше 6 років	0,1115	0,1307	0,3945
X3	Жіноча стать	0,1428	0,0609	0,0199
X4	Перебіг COVID-19	0,0754	0,0627	0,2300
X5	Лихоманка	0,1917	0,0939	0,0422
X6	Нежить	0,0143	0,0778	0,8542
X7	Біль у горлі	0,0756	0,1111	0,4970
X8	Охриплість голосу	-0,0624	0,1155	0,5894
X9	Блювання	-0,1550	0,1015	0,1280

Продовження таблиці 7.1

1	2	3	4	5
X10	Діарея	0,0447	0,1348	0,7405
X11	Кашель	0,0736	0,0771	0,3410
X12	Задишка	0,0541	0,1585	0,7331
X13	Слабкість	-0,0930	0,0879	0,2910
X14	Зниження апетиту	0,0190	0,0830	0,8190
X15	Кількість симптомів COVID-19	0,0130	0,0533	0,8074
X16	Кількість симптомів ≥ 3	0,1903	0,1114	0,0887
X17	Кількість симптомів ≥ 4	0,0384	0,1016	0,7061
X18	Неврологічні захворювання	0,0625	0,1096	0,5691
X19	Захворювання ШКТ	-0,0612	0,1433	0,6699
X20	Серцеві захворювання	0,2045	0,1740	0,2410
X21	Алергічний риніт	0,0692	0,1253	0,5816
X22	Харчова алергія	-0,0824	0,1372	0,5488
X23	Атопічний дерматит	-0,1502	0,1178	0,2033
X24	Проблеми з нирками	-0,0258	0,1596	0,8715
X25	Надмірна вага	0,4689	0,2162	0,0310
X26	Ожиріння	0,6111	0,1233	<0,0001
X27	Недоїдання	-0,1516	0,3061	0,6209
X28	Алергічна патологія	0,2631	0,0923	0,0047
X29	Надмірна маса/ожиріння	-0,5864	0,2648	0,0277
X30	Порушення харчування	0,0444	0,0964	0,6454
X31	Коморбідні захворювання	0,1021	0,0827	0,2185
X32	Коморбідні захворювання ≥ 2	0,0382	0,0890	0,6685
X33	Вітамін Д, нг/мл ($N > 30$)	0,0039	0,0018	0,0305
X34	Зниження вітаміну Д	0,3515	0,0906	0,0001
X35	Цинк, мкмоль/л (норма – 11-24)	0,0056	0,0050	0,2575
X36	Дефіцит цинку	-0,1011	0,0728	0,1664

За математичні моделі узято результати багатофакторного регресійного аналізу, який дає змогу за даними коефіцієнтів регресії «В» та значень предикторів, що чинять значний вплив на розвиток ризику тривалого COVID, спрогнозувати імовірність його виникнення у дітей. Побудовано дві

багатофакторні регресійні моделі із врахуванням лише 4 (у 1 моделі) і 7 (у 2 моделі) достовірних факторів (таблиці 7.3 і 7.4).

Таблиця 7.2 – Предиктори, які були проаналізовані для визначення РРТКД у моделі 2

Умовні позначення факторів у математичній моделі прогнозування	Назва предикторів	Коефіцієнт регресії (B)	Стандартна похибка, SE (B)	Рівень значущості p
1	2	3	4	5
X1	Вік	0,0173	0,0182	0,3426
X2	Вік до 6 років, старше 6 років	-0,0154	0,1830	0,9330
X3	Жіноча стать	0,1729	0,0718	0,0172
X4	Перебіг COVID-19	0,2032	0,0838	0,0164
X5	Лихоманка	0,4517	0,1484	0,0027
X6	Нежить	0,0779	0,0819	0,3431
X7	Біль у горлі	0,1597	0,1447	0,2714
X8	Охриплість голосу	0,0712	0,1122	0,5263
X9	Блювання	0,0678	0,1044	0,5170
X10	Діарея	0,1077	0,1423	0,4502
X11	Кашель	-0,0486	0,0853	0,5695
X12	Задишка	-0,0523	0,1997	0,7939
X13	Зниження апетиту	0,0411	0,0940	0,6624
X14	Кількість симптомів COVID-19	-0,1115	0,0566	0,0505
X15	Кількість симптомів ≥ 3	0,2800	0,1016	0,0065
X16	Кількість симптомів ≥ 4	0,0769	0,1154	0,5065
X17	Неврологічні захворювання	-0,0661	0,1190	0,5794
X18	Захворювання ШКТ	-0,0013	0,1796	0,9941
X19	Серцеві захворювання	0,0331	0,2498	0,8947
X20	Проблеми з нирками	-0,0190	0,2071	0,9271
X21	Надмірна вага	-0,1105	0,1251	0,3788
X22	Ожиріння	0,1464	0,1398	0,2965
X23	Недоїдання	0,1121	0,1097	0,3080
X24	Алергічна патологія	0,4379	0,0714	<0,0001

Продовження таблиці 7.2

1	2	3	4	5
X25	Надмірна маса/ожиріння	-0,2896	0,1842	0,1177
X26	Порушення харчування	0,1088	0,0989	0,2727
X27	Коморбідні захворювання	0,2336	0,0909	0,0110
X28	Коморбідні захворювання ≥ 2	0,0552	0,1045	0,5979
X29	Тромбоцити	<-0,0001	0,0003	0,9076
X30	Тромбоцитоз	0,4088	0,1070	0,0002
X31	Тромбоцитопенія	0,0052	0,1448	0,9717
X32	Лейкоцити	-0,0515	0,0190	0,0073
X33	Лейкоцитоз	0,0132	0,1642	0,9362
X34	Лейкопенія	-0,0575	0,1043	0,5823
X35	Паличко'ядерні нейтрофіли	0,0035	0,0048	0,4746
X36	Нейтрофіли	-0,0172	0,0073	0,0195
X37	Нейтрофільоз	0,7804	0,1429	<0,0001
X38	Нейтропенія	-0,1617	0,0890	0,0712
X39	Лімфоцити	0,0487	0,0260	0,0626
X40	Лімфопенія	0,0604	0,0931	0,5175
X41	СРП	0,0007	0,0015	0,6506
X42	Підвищення СРП	-0,1031	0,0764	0,1792
X43	Феритин	-0,0004	0,0006	0,5288
X44	Протромбіновий час	-0,0058	0,0373	0,8768
X45	Протромбіновий час менше 12	-0,5818	0,3347	0,0840
X46	Протромбіновий час більше 15	-0,4596	0,2747	0,0962
X47	Змінений протромбіновий час	0,7086	0,2572	0,0065
X48	Тромбіновий час	0,0021	0,0029	0,4837
X49	аЧТЧ	0,0036	0,0033	0,2851
X50	аЧТЧ більше 35 с	0,0532	0,0810	0,5121
X51	Фібриноген	-0,0244	0,0770	0,7521
X52	Фібриноген менше 2 г/л	0,0203	0,1270	0,8733
X53	Фібриноген більше 4 г/л	-0,1141	0,1690	0,5007
X54	Д-димер, нг/мл (N < 250)	<0,0001	<0,0001	0,5400
X55	Вітамін Д, нг/мл (N > 30)	0,0002	0,0022	0,9459
X56	Зниження вітаміну Д	0,1064	0,1127	0,3464
X57	Цинк, мкмоль/л (норма – 11-24)	0,0059	0,0056	0,2864
X58	Дефіцит цинку	-0,0112	0,0889	0,8997

Таблиця 7.3 – Коефіцієнти першої моделі з урахуванням усіх педіатричних пацієнтів за багатофакторним регресійним аналізом для визначення РРТКД з включенням 4 достовірних предикторів

Умовні позначення факторів у математичній моделі прогнозування	Назва предикторів	Коефіцієнт регресії (B)	Стандартна похибка, SE (B)	Рівень значущості p
X26	Ожиріння	0,4266	0,0949	<0,0001
X28	Алергічна патологія	0,2855	0,0616	<0,0001
X33	Рівень вітаміну Д	0,0041	0,0018	0,0238
X34	Зниження вітаміну Д	0,3972	0,0887	<0,0001

Таблиця 7.4 – Коефіцієнти другої моделі з урахуванням госпіталізованих пацієнтів за багатофакторним регресійним аналізом для визначення РРТКД з включенням 7 достовірних предикторів

Умовні позначення факторів у математичній моделі прогнозування	Назва предикторів	Коефіцієнт регресії (B)	Стандартна похибка, SE (B)	Рівень значущості p
X5	Лихоманка	0,3018	0,1184	0,0117
X15	Кількість симптомів ≥ 3	0,1579	0,0763	0,0400
X24	Алергічна патологія	0,0600	0,0635	<0,0001
X30	Тромбоцитоз	0,3383	0,0936	0,0004
X32	Лейкоцити	-0,0307	0,0082	0,0002
X37	Нейтрофіліоз	0,4646	0,1033	<0,0001
X47	Змінений протромбіновий час	0,1791	0,0582	0,0024

На основі отриманих результатів, які наведені у таблицях 7.3 і 7.4, будемо математичні моделі для визначення коефіцієнта ризику розвитку тривалого COVID у дітей (КРРТКД):

$$\text{КРРТКД 1} = 0,4266 * X_{26} + 0,2855 * X_{28} + 0,0041 * X_{33} + 0,3972 * X_{34} + 0,0066$$

$$\begin{aligned} \text{КРРТКД 2} = & 0,3018 * X_5 + 0,1579 * X_{15} + 0,0600 * X_{24} + 0,3383 * X_{30} - \\ & - 0,0307 * X_{32} + 0,4646 * X_{37} + 0,1791 * X_{47} - 0,0644, \end{aligned}$$

де $X_5, X_{15}, X_{24}, X_{26}, X_{28}, X_{30}, X_{32}, X_{33}, X_{34}, X_{37}, X_{47}$ – значимі предиктори КРРТКД з коефіцієнтами регресії «В».

Ми також оцінювали залишкові відхилення для аналізу якості багатofакторних регресійних моделей 1 і 2 (рис. 7.1). Як показано на гістограмах, залишкові відхилення розподілені симетрично в обох випадках, наближаючись до кривої нормального розподілу залишків, тому статистична гіпотеза про їх розподіл на відповідність нормальному закону розподілу не відхиляється.

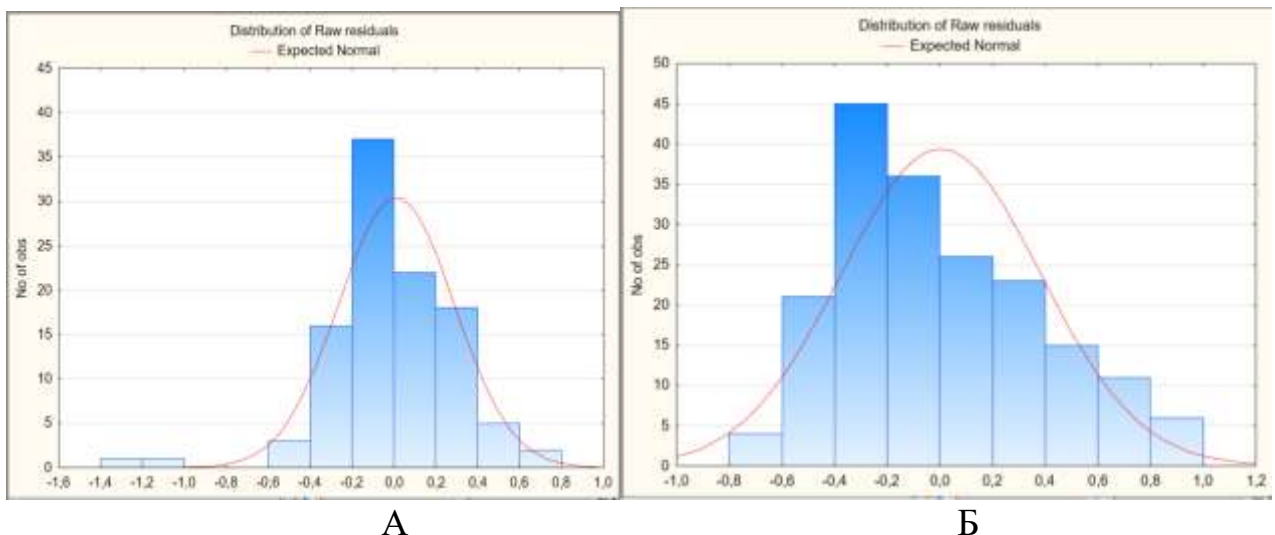


Рисунок 7.1 – Гістограма залишкових відхилень багатofакторних регресійних моделей прогнозування ризику розвитку тривалого COVID у дітей: А – першої моделі; Б – другої моделі

Побудовано нормально-ймовірнісний графік для підтвердження нормального закону розподілу залишкових відхилень (рис. 7.2). Дані графіка

свідчать про відсутність систематичних відхилень від нормально-ймовірнісної прямої. Це вказує на те, що залишкові відхилення розподілені за нормальним законом розподілу.

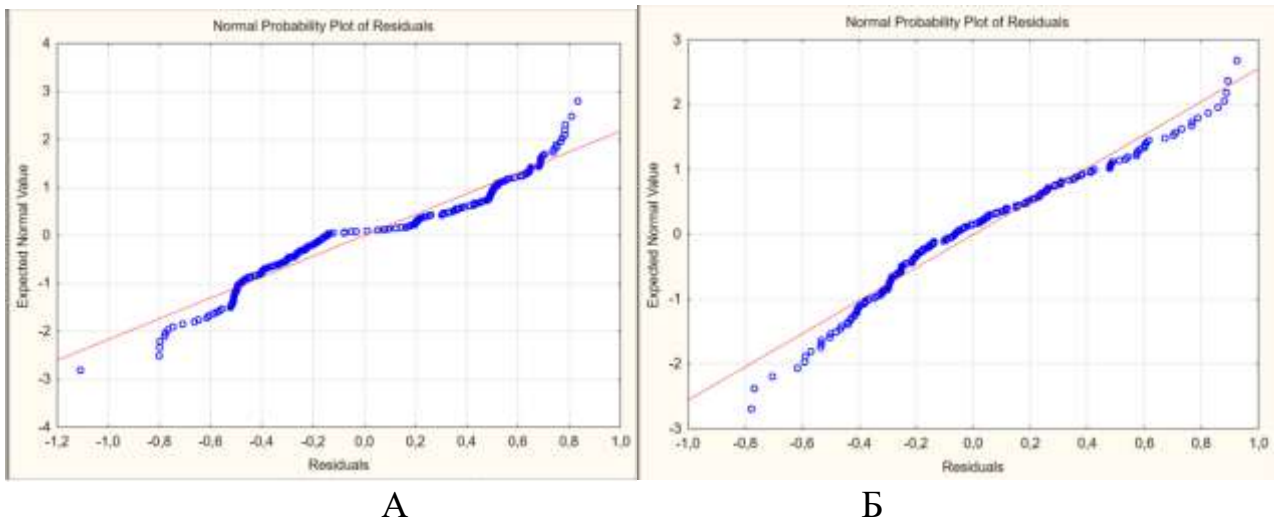


Рисунок 7.2 – Нормально-ймовірнісний графік залишкових відхилень багатфакторних регресійних моделей прогнозування ризику розвитку тривалого COVID у дітей: А – першої моделі; Б – другої моделі

Для оцінки прийнятності моделі в цілому проведено аналіз ANOVA (табл. 7.5 і 7.6). На основі даного методу можна зробити висновок про високий рівень прийнятності моделі прогнозування ризику розвитку тривалого COVID у дітей, оскільки показник значущості $p < 0,001$, а сама модель буде працювати краще, ніж простий прогноз, використовуючи середні значення.

Для додаткового оцінювання якості математичної моделі РРТКД було проаналізовано коефіцієнт детермінації Нейджелкерка (R^2), що показує, яка частина факторів врахована при прогнозуванні. У запропонованій математичній моделі РРТКД з урахуванням амбулаторних пацієнтів коефіцієнт детермінації становить $R^2=0,971$ (в програмі Statistica 10,0 $R^2=0,9714339$). Отже, 97,1 % факторів було враховано. У моделі 2 без урахування амбулаторних пацієнтів коефіцієнт детермінації становить $R^2=0,964$ (в програмі Statistica 10,0 $R^2=0,9641852$). Тобто, 96,4 % факторів було враховано в моделі прогнозування

РРТКД. Коефіцієнт детермінації вказує, наскільки отримані спостереження підтверджують математичну модель.

Таблиця 7.5 – Результат оцінки прийнятності моделі 1 з урахуванням негоспіталізованих пацієнтів для прогнозування РРТКД з використанням аналізу ANOVA

Ефект	Суми квадратів відхилень (Sums of squares of deviations)	Кількість незалежних значень (Degrees of freedom)	Середньоквадратичне відхилення (Mean square value)	Критерій Фішера	Рівень значущості p
Регресія	13,25	4	3,31	16,29	<0,00001
Залишкові відхилення	52,89	260	0,2034		
В загальному	66,14				

Таблиця 7.6 – Результат оцінки прийнятності моделі 2 без урахування негоспіталізованих пацієнтів для прогнозування РРТКД з використанням аналізу ANOVA

Ефект	Суми квадратів відхилень (Sums of squares of deviations)	Кількість незалежних значень (Degrees of freedom)	Середньоквадратичне відхилення (Mean square value)	Критерій Фішера	Рівень значущості p
Регресія	17,18	7	2,45	16,21	<0,00001
Залишкові відхилення	27,10	179	0,15		
В загальному	44,29				

7.2 Оцінювання якості алгоритмів прогнозування при розрахунку операційних характеристик та проведення ROC-аналізу

При оцінюванні регресійних моделей, а також при діагностиці захворювань використовують «золотий стандарт» (референтний, еталонний), який є результатом певного точного способу визначення відсутності або наявності хвороби, що дає змогу лікарям довіритися діагностичному висновку запропонованої моделі прогнозування.

«Золотий стандарт» не можна вважати абсолютним еталоном, оскільки із розвитком діагностичних методик та алгоритмів штучного інтелекту (ШІ) колишні еталонні методи діагностики можуть бути замінені більш досконалими «золотими стандартами». При використанні діагностичних алгоритмів ШІ, на основі бінарного представлення результатів класифікації, у вигляді істинно позитивних (True positive (TP), хибно позитивних (False positive (FP), істинно негативних (True negative (TN) та хибно негативних (False negative (FN) результатів зручно використовувати таблицю, яку називають таблицею спряженості, контингентності або невідповідності.

Для характеристики якості запропонованих моделей прогнозування використовують чутливість та специфічність, які точно описують майбутній результат, що свідчить про наявність або відсутність захворювання. Якщо особи, які мають захворювання, вважаються «позитивними», а ті, які не мають, – «негативними», то чутливість – це міра того, наскільки добре тест може ідентифікувати істинно позитивні результати, а специфічність – міра того, наскільки добре тест може ідентифікувати істинно негативні результати.

У таблиці 7.7 наведено співвідношення між результатами класифікації алгоритмом ШІ та наявністю захворювання за «золотим стандартом».

Чутливість (істинно позитивний результат) – це ймовірність позитивного результату тесту за умови, що людина дійсно є позитивною.

Таблиця 7.7 – Співвідношення між результатами класифікації та наявністю захворювання за «золотим стандартом»

Результати за «золотим стандартом»		Захворювання	
		Немає	Є
Новий метод діагностики, алгоритм ШІ	Негативний результат	Істинно негативний результат (<i>співпадіння висновків про відсутність захворювання</i>) True negative (TN)	Хибнонегативний результат (<i>гіподіагностика</i>) False negative (FN)
	Позитивний результат	Хибнопозитивний результат (<i>гіпердіагностика</i>) False positive (FP)	Істинно позитивний результат (<i>співпадіння висновків про наявність захворювання</i>) True positive (TP)

Специфічність (істинно негативний результат) – це ймовірність негативного результату тесту за умови, що у людини дійсно негативний стан.

Якщо справжній статус захворювання невідомий, чутливість і специфічність можна визначити відносно «золотого стандарту», який вважається правильним. Для будь-якого тестування, як діагностичного, так і скринінгового, зазвичай існує компроміс між чутливістю і специфічністю, так що вища чутливість означає нижчу специфічність і навпаки.

7.3 Верифікація моделі прогнозування тривалого COVID для усіх педіатричних пацієнтів, незалежно від госпіталізації при гострій інфекції, при розрахунку операційних характеристик та проведення ROC-аналізу

У таблиці 7.8 наведені вихідні дані для верифікації моделі прогнозування тривалого COVID для усіх педіатричних пацієнтів, незалежно від госпіталізації при гострій інфекції, при розрахунку операційних характеристик та проведення ROC-аналізу.

Таблиця 7.8 – Вихідні дані для верифікації моделі прогнозування тривалого COVID для усіх педіатричних пацієнтів при розрахунку операційних характеристик та проведення ROC-аналізу

Модель 1	КРРТКДУПП	КПОДУПП	Всього
1	2	3	4
КПОДУПП	57	2	59
	TN	FN	FP + TP
КРРТКДУПП	3	53	56
	FP	TP	TN + FN
Всього	60	55	115
	TN + FN + FP + TP		

Примітка. КРРТКДУПП – коефіцієнт ризику розвитку тривалого COVID в усіх педіатричних пацієнтів; КПОДУПП – коефіцієнт повного одужання в усіх педіатричних пацієнтів

На основі даних із табл. 7.8 розраховуємо:

1) Чутливість виявлення коефіцієнт ризику розвитку тривалого COVID в усіх педіатричних пацієнтів (КРРТКДУПП) відносно коефіцієнту повного одужання в усіх педіатричних пацієнтів (КПОДУПП):

$$Se = (TP / (TP + FN)) * 100 \% \quad (7.1)$$

З врахуванням числових значень (табл. 7.8), отримуємо:

$$Se = (55 / (55 + 2)) * 100 \% = (55 / 57) * 100 \% = 96,5 \%$$

2) Специфічність виявлення КПОДУПП відносно КРРТКДУПП

$$Sp = (TN / (TN + FP)) * 100 \% \quad (7.2)$$

З врахуванням числових значень (табл. 7.8), отримуємо

$$Sp = (57 / (57 + 3)) * 100 \% = (57 / 60) * 100 \% = 95 \%$$

3) Прогностична цінність позитивного результату (ПЦПР) класифікації пацієнтів з КРРТКДУПП відносно КПОДУПП.

$$ПЦПР = (TP / (TP + FP)) * 100 \% \quad (7.3)$$

З врахуванням числових значень (табл. 7.8), отримуємо

$$ПЦПР = (55 / (55 + 3)) * 100 \% = (55 / 58) * 100 \% = 94,8 \%$$

Ймовірність виявлення пацієнтів з КПОДУПП відносно КРРТКДУПП при позитивному результаті класифікації становить 94,8 %.

4) Прогностична цінність негативного результату (ПЦНР) класифікації пацієнтів з КРРТКДУПП відносно КПОДУПП.

$$\text{ПЦНР} = (\text{TN} / (\text{FN} + \text{TN})) * 100\% \quad (7.4)$$

З врахуванням числових значень (табл. 7.8), отримуємо

$$\text{ПЦНР} = (57 / (2 + 57)) * 100 \% = (57 / 59) * 100 \% = 96,6 \%$$

Ймовірність виявлення пацієнтів КПОДУПП відносно КРРТКДУПП при негативному результаті класифікації, становить 96,6 %.

5) Відношення правдоподібності позитивного результату виявлення пацієнтів із КРРТКДУПП відносно КПОДУПП

$$\text{LR}+ = (\text{Se} / (100 - \text{Sp})) \quad (7.5)$$

З врахуванням числових значень (табл. 7.8), отримуємо

$$\text{LR}+ = (96,5 / (100 - 95)) = 96,5 / 5 = 19$$

Отже, ймовірність отримання позитивного результату КПОДУПП у 19 разів більша, порівняно із ймовірністю позитивного результату у пацієнтів із КРРТКДУПП.

6) Відношення правдоподібності негативного результату виявлення пацієнтів із КРРТКДУПП відносно КПОДУПП:

$$\text{LR}- = ((100 - \text{Se}) / \text{Sp}) \quad (7.6)$$

З врахуванням числових значень (табл. 7.8), отримуємо:

$$\text{LR}- = ((100 - 96,5) / 95) = 0,037$$

Отже, ймовірність отримання негативного результату КРРТКДУПП у пацієнтів із КПОДУПП у 27 разів більша (1/0,037), порівняно із ймовірністю позитивного результату у пацієнтів із КРРТКДУПП.

7) Точність прогнозування КРРТКДУПП.

$$\text{Точність} = ((\text{TP} + \text{TN}) / (\text{TP} + \text{FP} + \text{FN} + \text{TN})) * 100\% \quad (7.7)$$

З врахуванням числових значень (табл. 7.8), отримуємо точність прогнозування

Точність = $((55+57)/(55+3+2+57))*100\%=(112/115)*100\%=97,4\%$

Отже, частка правильних результатів прогнозування КРРТКД становить 97,4 %.

На рис. 7.3 наведено ROC криву моделі прогнозування тривалого COVID для усіх педіатричних пацієнтів, незалежно від госпіталізації при гострій інфекції, яка показує співвідношення між чутливістю та специфічністю.

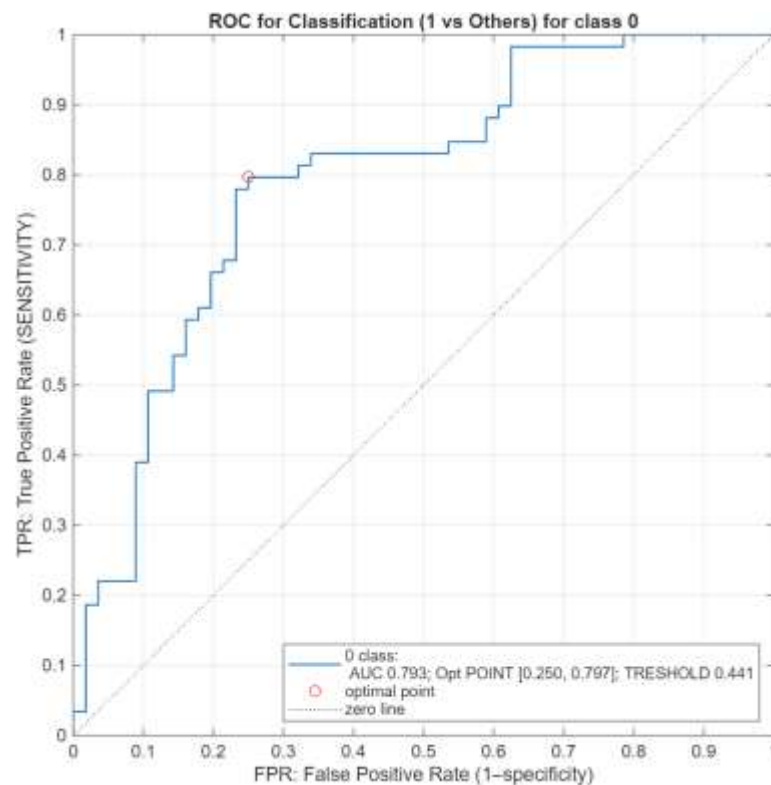


Рисунок 7.3 – ROC крива для моделі прогнозування тривалого COVID для усіх педіатричних пацієнтів, незалежно від госпіталізації при гострій інфекції

За результатами аналізу рисунку 7.3 встановлено площу під ROC кривою на рівні 0,793, що дає підстави стверджувати про високу якість класифікації моделі прогнозування тривалого COVID для усіх педіатричних пацієнтів, незалежно від госпіталізації при гострій інфекції.

У таблиці 7.9 наведені узагальнені операційні характеристики для моделі прогнозування тривалого COVID для усіх педіатричних пацієнтів, незалежно від госпіталізації при гострій інфекції.

Таблиця 7.9 – Узагальнені операційні характеристики для моделі прогнозування тривалого COVID для усіх педіатричних пацієнтів, незалежно від госпіталізації при гострій інфекції

№ з/п	Назва операційних характеристик	Позначення операційних характеристик	КРРТКДУПП
1.	Чутливість	Se, %	96,5
2.	Специфічність	Sp, %	95
3.	Прогностична цінність позитивного результату класифікації	ПЦПР, %	94,8
4.	Прогностична цінність негативного результату класифікації	ПЦНР, %	96,6
5.	Відношення правдоподібності позитивного результату	LR+	19
6.	Відношення правдоподібності негативного результату	LR-	0,037
7.	Точність прогнозування	Точність, %	97,4

Результати рисунку 7.3 та таблиці 7.9 свідчать про дуже високу та збалансовану ефективність запропонованої класифікаційної моделі прогнозування тривалого COVID для педіатричних пацієнтів. Усі ключові метрики (чутливість, специфічність та точність) перевищують позначку 0,95, що вказує на мінімальну кількість помилок як першого, так і другого роду. Аналіз матриці помилок (табл. 7.8) на вибірці з 72 спостережень підтверджує високу класифікаційну здатність моделі. Загальна точність (Assurasy) склала 97,4 %. Алгоритм прогнозування тривалого COVID для усіх педіатричних пацієнтів продемонстрував високу специфічність на рівні 95 %. Аналіз підсумків за стовпцями свідчить про високу довіру до прогнозів системи: точність позитивного результату досягла 94,8 %, а прогностична цінність негативного результату становить 96,6 %.

7.4 Верифікація моделі прогнозування тривалого COVID для госпіталізованих педіатричних пацієнтів при розрахунку операційних характеристик та проведення ROC аналізу

У таблиці 7.10 наведені вихідні дані для верифікації моделі прогнозування тривалого COVID для госпіталізованих педіатричних пацієнтів при гострій інфекції, при розрахунку операційних характеристик та проведення ROC-аналізу

Таблиця 7.10 – Вихідні дані для верифікації моделі прогнозування тривалого COVID для госпіталізованих педіатричних пацієнтів, при розрахунку операційних характеристик та проведення ROC-аналізу

Модель 2	КРРТКДГПП	КПОДГПП	Всього
1	2	3	4
КПОДГПП	41	2	43
	TP	FN	TN + FN
КРРТКДГПП	1	28	29
	FP	TN	FP + TP
Всього	42	30	72
	TN + FN + FP + TP		

Примітка. КРРТКДГПП – коефіцієнт ризику розвитку тривалого COVID у госпіталізованих пацієнтів; КПОДГПП – коефіцієнт повного одужання у госпіталізованих педіатричних пацієнтів

На основі даних із табл. 7.10 розраховуємо:

1) Чутливість виявлення коефіцієнт ризику розвитку тривалого COVID у госпіталізованих пацієнтів (КРРТКДГПП) відносно коефіцієнту повного одужання у госпіталізованих педіатричних пацієнтів (КПОДГПП) з врахуванням формули (7.1) та числових значень (табл. 7.10), отримуємо:

$$Se = (41/(41+2)) * 100 \% = (41/43) * 100 \% = 95,3 \%$$

2) Специфічність виявлення КРРТКДГПП відносно КПОДГПП з врахуванням формули (7.2) та числових значень (табл. 7.10), отримуємо:

$$Sp=(28/(1+ 28))*100 \%=(28/29)*100 \% =96,6 \%$$

3) Прогностична цінність позитивного результату класифікації пацієнтів з КРРТКДГПП відносно КПОДГПП з врахуванням формули (7.3) та числових значень (табл. 7.10), отримуємо:

$$ПЦПР=(41/(41+1))*100 \%=(41/42)*100 \% =97,6 \%$$

Ймовірність виявлення пацієнтів з КРРТКДГПП відносно КПОДГПП при позитивному результаті класифікації становить 97,6 %.

4) Прогностична цінність негативного результату класифікації пацієнтів з КРРТКДГПП відносно КПОДГПП з врахуванням формули (7.4) та числових значень (табл. 7.10), отримуємо:

$$ПЦНР=(28/(2+28))*100 \%=(28/30)*100 \% =93,3 \%$$

Ймовірність виявлення пацієнтів КРРТКДГПП відносно КПОДГПП при негативному результаті класифікації, становить 93,3 %.

5) Відношення правдоподібності позитивного результату виявлення пацієнтів із КРРТКДГПП відносно КПОДГПП з врахуванням формули (7.5) та числових значень (табл. 7.10), отримуємо:

$$LR+=(95,3/(100-96,6))=95,3/3,4=28,02$$

Отже, ймовірність отримання позитивного результату КПОДГПП у 28,02 рази більша, порівняно із ймовірністю позитивного результату у пацієнтів із КРРТКДГПП.

6) Відношення правдоподібності негативного результату виявлення пацієнтів із КРРТКДГПП відносно КПОДГПП з врахуванням формули (7.6) та числових значень (табл. 7.10), отримуємо:

$$LR-=((100-95,3/96,6))=0,049$$

Отже, ймовірність отримання негативного результату КРРТКДГПП відносно КПОДГПП у 20,4 разів більша (1/0,049), порівняно із ймовірністю позитивного результату у пацієнтів із тривалим COVID.

7) Точність прогнозування РРТКДГПП з врахуванням формули (7.7) та числових значень (табл. 7.10), отримуємо:

$$\text{Точність} = ((41+28)/(41+1+2+28)) * 100 \% = (69/72) * 100 \% = 95,8 \%$$

Отже, частка правильних результатів прогнозування КРРТКД становить 95,8 %.

У таблиці 7.11 наведені узагальнені операційні характеристики для моделі прогнозування тривалого COVID для госпіталізованих педіатричних пацієнтів.

Таблиця 7.11 – Узагальнені операційні характеристики для моделі прогнозування тривалого COVID для госпіталізованих педіатричних пацієнтів

№ з/п	Назва операційних характеристик	Позначення операційних характеристик	КРРТКДУПП
1.	Чутливість	Se, %	95,3
2.	Специфічність	Sp, %	96,6
3.	Прогностична цінність позитивного результату класифікації	ПЦПР, %	97,6
4.	Прогностична цінність негативного результату класифікації	ПЦНР, %	93,3
5.	Відношення правдоподібності позитивного результату	LR+	28,02
6.	Відношення правдоподібності негативного результату	LR-	0,049
7.	Точність прогнозування	Точність, %	95,8

На рис. 7.4 наведено ROC криву для моделі прогнозування тривалого COVID для госпіталізованих педіатричних пацієнтів, яка показує співвідношення між чутливістю та специфічністю

За результатами аналізу рис. 7.4 встановлено площу під ROC кривою на рівні 0,897, що дає підстави стверджувати про відмінну якість класифікації

моделі прогнозування тривалого COVID для госпіталізованих педіатричних пацієнтів.

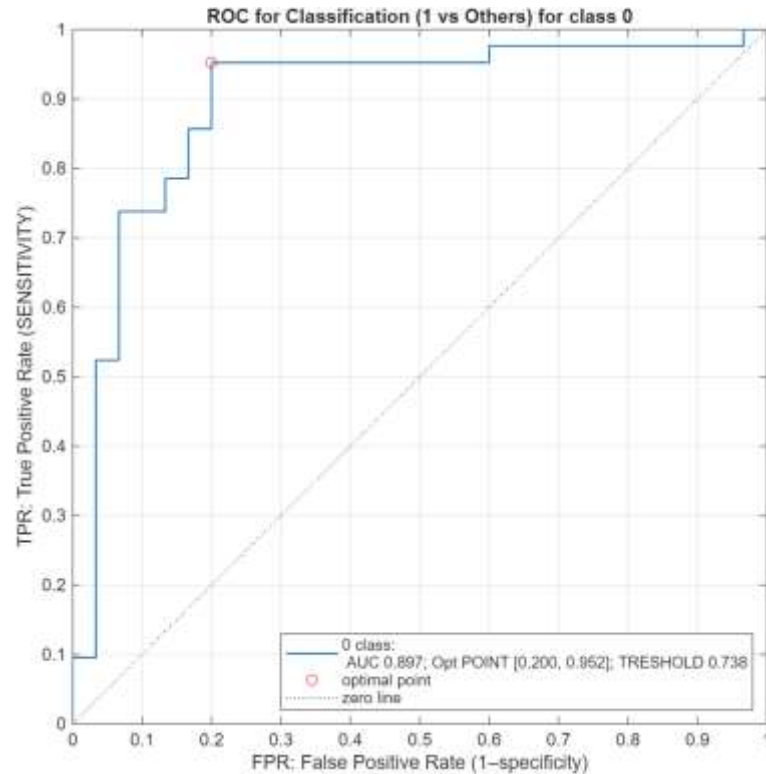


Рисунок 7.4 – ROC крива для моделі прогнозування тривалого COVID для госпіталізованих педіатричних пацієнтів

Результати рис. 7.4 і таблиці 7.11 свідчать про дуже високу та збалансовану ефективність запропонованої класифікаційної моделі прогнозування тривалого COVID для госпіталізованих педіатричних пацієнтів. Усі ключові метрики (чутливість, специфічність та точність) перевищують позначку 0,95, що вказує на мінімальну кількість помилок як першого, так і другого роду. Аналіз матриці помилок (див. табл. 7.10) на вибірці з 72 спостережень підтверджує високу класифікаційну здатність моделі. Загальна точність (Accuracy) склала 95,8 %. Алгоритм прогнозування тривалого COVID для госпіталізованих педіатричних пацієнтів продемонстрував високу специфічність на рівні 96,6 %. Аналіз підсумків за стовпцями свідчить про високу довіру до прогнозів системи:

точність позитивного результату досягла 97,6 %, а прогностична цінність негативного результату становить 93,3 %.

Висновки до розділу

Розроблені дві математичні моделі для прогнозування ризику розвитку тривалого COVID у дітей – загалом у дітей та окремо у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19. Обтяжений коморбідний фон у вигляді ожиріння та алергічної патології, зниження концентрації вітаміну D визначені предикторами для усіх педіатричних пацієнтів. Для госпіталізованих дітей лихоманка, 3 і більше симптомів гострої інфекції, алергічна патологія в анамнезі, тромбоцитоз, рівень лейкоцитів, нейтрофіліоз і змінений протромбіновий час визначені чинниками ризику тривалого COVID.

Результати досліджень, представлені у даному розділі, опубліковано в науковій праці автора [206].

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пандемія коронавірусної хвороби 2019 року, спричинена важким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 типу, є найважливішою глобальною кризою у сфері охорони здоров'я протягом останнього століття, яка спричинила понад 777 мільйонів випадків захворювання та призвела до понад 7 мільйонів смертей у всьому світі [23, 25, 207].

Основні типи передачі SARS-CoV-2 – це прямий контакт (через слизову оболонку очей, вух або рота пацієнта з COVID-19) або непрямий контакт (через фоміти), дрібні краплі, що передаються повітряно-крапельним шляхом (аерозолі – рухаються у повітрі та потрапляють на слизову оболонку очей, вух і рота, викликаючи інфекцію), і великі краплі (містять віріони SARS-CoV-2, можуть утворюватися під час кашлю або чхання пацієнта з COVID-19) [208-210].

Патогенез коронавірусної інфекції є досить складним. Вроджена імунна відповідь на SARS-CoV-2 – це запалення. При потраплянні вірусу в клітини, запускається каскад реакцій, внаслідок яких імунні клітини господаря починають виробляти прозапальні цитокіни (IL-6) та хемокіни (CCL2) проти вірусу, а також вивільняються інтерферони, які відповідають за противірусні реакції [211, 212]. Інтерферони 1 типу (IFN-1) запускають вивільнення ферментів, які можуть розщеплювати вірусні нуклеїнові кислоти або виробляти білки, що блокують вивільнення вірусних частинок з інфікованих клітин [212]. Однак SARS-CoV-2 може протидіяти вродженій імунній відповіді від IFN-1, пригнічуючи його синтез. Якщо SARS-CoV-2 спричиняє вивільнення надлишку прозапальних цитокінів, таких як IL-6, виникає цитокіновий шторм.

Відомо, що збудник уражає всі вікові групи населення [3, 213]. Діти мають нижчий ризик зараження, ніж дорослі, але клінічний спектр інфекції у них дуже широкий, від безсимптомного до критично тяжкого захворювання [46].

Діагностика хвороби базується на виявленні РНК або її фрагментів SARS-CoV-2 методом ПЛР та IgA, IgM та IgG до SARS-CoV-2 методом ІФА [8].

Значна частина пацієнтів не можуть повністю одужати і страждають на тривалий COVID. Встановлено, що віддалені наслідки розвиваються незалежно від віку пацієнтів, расового чи етнічного походження, статі, тяжкості перебігу первинного захворювання, наявності супутніх захворювань та статусу вакцинації [214]. Описано понад 200 симптомів тривалого COVID, які можуть негативно впливати практично на будь-яку систему органів, що відображає складну, неоднорідну, гетерогенну природу захворювання [214, 215].

Реалізація передбачення розвитку тривалого COVID у дітей можлива при ретельному вивченні демографічних характеристик пацієнтів, основних супутніх захворювань, симптомів та особливостей перебігу гострої інфекції SARS-CoV-2, найбільш важливих параметрів загального аналізу крові, профілю коагуляції, вітаміну Д і цинку. В дослідженнях багатьох науковців зазначено, що жіноча стать, вік дітей старше 10-12 років, обтяжений коморбідний фон, первинна симптоматична інфекція та її тяжкий перебіг (госпіталізація, тривале перебування у лікарні, пневмонія, перебування у ВІТ) були пов'язані з вищою ймовірністю виникнення long COVID [64-66, 70, 176, 180].

Проведення комплексних клінічних та лабораторних досліджень здійснювались у педіатричних відділеннях двох лікувальних закладів у Тернополі, а також на базі Міжкафедральної навчально-дослідної лабораторії ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського впродовж 2022-2024 рр.

У дослідження було включено 224 госпіталізовані і 81 амбулаторна дитина віком від 1 місяця до 18 років з лабораторно підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2. Захворювання було виявлено одним з методів: полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), експрес-тестування або серологічний метод (виявлення Ig M), які використовувалися як взаємозамінні.

Середній вік госпіталізованих хворих становив ($3,67 \pm 4,58$) років з переважанням дітей до 6 років (69,6 %). Декілька інших авторів теж зазначають,

що найбільшу частину госпіталізованих пацієнтів становлять діти до 5 років [216, 217].

З-поміж коморбідних станів найбільш часто зустрічалися порушення харчування – 22,8 %, алергічна патологія – 18,8 % і неврологічні захворювання – 9,8 %. Встановлено, що загалом супутні захворювання і вища їх кількість достовірно більш часто спостерігалися серед дітей старше 6 років. Не виявлено відмінності у частоті коморбідної патології серед госпіталізованих і негоспіталізованих дітей. Проте, інші дослідження вказують на те, що у стаціонарних пацієнтів супутні захворювання спостерігалися частіше [216, 218, 219].

Типовими клінічними проявами гострої вірусної інфекції SARS-CoV-2 були: гарячка – 94,2 %, нежить або закладеність носа – 61,6 %, значна втома – 54,0 %, кашель – 47,8 % і зниження апетиту – 41,1 %. З-поміж гастроінтестинальних ознак у 22,8 % пацієнтів спостерігали нудоту або блювання, у 8,5 % – діарею і у 4,0 % – біль у черевній порожнині. Симптоми COVID-19 є надзвичайно різноманітними, залежно від віку дітей, тяжкості і штаму вірусу. Але чимало науковців також зазначили, що найбільш частими проявами первинної інфекції були лихоманка, кашель, загальна слабкість, біль голови і нежить [35, 41, 44, 49].

Ми не спостерігали жодного випадку аносмії чи агевзії при гострій інфекції, проте автори повідомляють про невисоку частоту даних симптомів захворювання у педіатричних пацієнтів, особливо старшого віку [35, 38, 44]. Різноманітність клінічних проявів вірусної інфекції вказує на її гетерогенний характер. Отже, усі пацієнти, незалежно від віку, потребують ретельного моніторингу для кращого розуміння і вивчення особливостей захворювання серед дитячого населення.

При проведенні дослідження ступінь тяжкості коронавірусної хвороби встановлювали на основі клінічних даних ВООЗ [39]. У когорті переважали діти з легкою формою COVID-19 (88,8 %). У 5,8 % обстежуваних розвинулася пневмонія, пов'язана з вірусом SARS-CoV-2. 5,4 % потребували лікування в

реанімаційному відділенні, а 2,7 % під час перебування у лікувальному закладі була забезпечена киснева терапія. Отримані результати узгоджуються з даними інших авторів, які також повідомляють про здебільшого легкий перебіг захворювання і низьку частоту кисневої терапії [220, 217].

Середня тривалість перебування у лікувальному закладі становила ($4,6 \pm 3,0$) днів, коливаючись від 1 до 20 днів. Дані науковців відрізняються. Одні зазначають досить коротке стаціонарне лікування протягом 3-4 днів [217, 221], тоді як інші описують необхідність у госпіталізації протягом 8-9 днів [222]. Очевидно, це залежить від досліджуваної когорти, перебігу гострого захворювання та наявності ускладнень.

Проведено аналіз основних показників загального аналізу крові. Виявлено, що у 13,2 % дітей COVID-19 супроводжувався лейкоцитозом, у 18,6 % – лейкопенією; нейтропенія спостерігалася у 25,6 % обстежуваних, частіше у пацієнтів до 6 років (28,3 % проти 13,2 %; $p=0,0524$). Медіана лімфоцитів була значно нижчою в обстежуваних старше 6 років ($p<0,0001$) і частота лімфопенії у них була майже у 2,3 рази вищою, ніж в дітей до 6 років (79,0 % проти 34,5 %; $p<0,0001$). Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення було достовірно вищим у пацієнтів старше 6 років (2,71 проти 0,93; $p<0,0001$) і результати, більші ніж 4, також частіше зустрічалися серед цієї вікової групи (26,3% проти 11,0%; $p=0,0129$).

За даними літератури, у дорослих гостра вірусна інфекція SARS-CoV-2 супроводжується лейкоцитозом, нейтрофілією і лімфопенією [223, 224]. Науковці зазначають, що спостерігали у 29,0 % дітей лімфопенію під час COVID-19, збільшення медіани кількості нейтрофілів і співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів [225]. Мета-аналіз також продемонстрував, що частота лімфоцитозу була 8,5 %, лімфопенії – 5,5 %, лейкоцитозу – 3,5 % і лейкопенії – 7,3 %, що є нижчою частотою, ніж у наших результатах [226].

Важливим є той факт, що лабораторні маркери допомагають визначити ймовірність тяжкого перебігу COVID-19. Повідомляється про зв'язок між

високим нейтрофіліозом, лімфопенією і нейтрофільно-лімфоцитарним співвідношення з тяжким перебігом коронавірусної хвороби [227-229].

У 84,9 % дітей з COVID-19 на момент госпіталізації кількість тромбоцитів була в межах норми, проте вищі показники спостерігалися у дітей віком до 6 років ($p=0,0352$). Зниження (5,9 %) та збільшення (9,1 %) рівня тромбоцитів спостерігалися майже в однакових пропорціях, без суттєвої відмінності за віком. Науковці також зазначають, що рівень тромбоцитів у пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 зазвичай знаходиться в межах норми [230].

Проаналізовано найбільш важливі параметри коагуляційного профілю. Лише у 5,5 % госпіталізованих пацієнтів з вірусною інфекцією SARS-CoV-2 усі показники профілю згортання крові, оцінені в цьому дослідженні, були в межах норми. «Коагулопатія COVID-19» пов'язана з несприятливими наслідками у пацієнтів, включаючи тромбоемболію, інсульт та смерть [231, 232]. Патогенез є багатофакторним і включає пошкодження ендотеліальних клітин, запалення, активацію тромбоцитів та зміни факторів згортання крові, що разом призводить до «тромбозапалення» [233].

Медіана ПЧ становила 14,6 секунд, а у 41,1 % показники перевищували 15 секунд. Діти старше 6 років мали значно вище медіанне значення ПЧ (15,3 проти 14,4 с; $p=0,0191$), а у 61,8 % він був більше 15 секунд. Вища медіана аЧТЧ спостерігалася у групі пацієнтів віком до 6 років (39,4 проти 34,7 с; $p=0,0060$). Підвищення аЧТЧ вище референтного значення (35 секунд) виявили у 70,9 % пацієнтів з перевагою у групі дітей віком до 6 років (75,5 % проти 50,0 %; $p=0,0031$). Вищі рівні фібриногену спостерігалися у пацієнтів з COVID-19 старше 6 років ($p=0,0013$). 36,3 % дітей мали показники фібриногену менше 2 г/л, і в цій когорті переважали пацієнти віком до 6 років (40,3 % проти 18,2 %; $p=0,0169$). Ми не виявили суттєвої різниці в медіанному рівні феритину залежно від віку. Наші висновки узгоджуються з результатами інших досліджень, у яких повідомлялося про порушення коагуляційного профілю у пацієнтів з COVID-19 [234, 235, 236].

Підвищений рівень D-димеру спостерігався у 48,2 % дітей при госпіталізації. Діти старше 6 років мали значно вищу медіану D-димеру, ніж пацієнти до 6 років (390,0 проти 242,0 нг/мл; $p=0,0153$), але частота показників вище норми (більше 250 нг/мл) не була статистично значуща ($p=0,3390$). Дослідження за участю дитячого населення показали, що легкодоступний D-димер відіграє вирішальну роль у прогнозуванні більш тяжких проявів інфекції SARS-CoV-2 [237].

Проаналізовано стан гуморального імунітету при COVID-19. Підвищення Ig A виявлено у 44,8 % дітей з гострою інфекцією SARS-CoV-2, Ig M – у 69,0 %, причому достовірно вища кількість була серед обстежуваних старше 6 років (86,4 % проти 58,3 %; $p=0,0252$). Зниження Ig M спостерігали в 1,7 % обстежуваних. Тенденція до більшої частоти нормальних показників була у дітей до 6 років ($p=0,0726$). Зниження Ig G відмічали в 13,8 % обстежуваних, тоді як підвищення – у 12,1 %, причому у дітей старше 6 років у 2,2 частіше, однак відмінність не була достовірною. Збільшення Ig E виявлено у 26,8 % учасників з більшою частотою серед пацієнтів старшого віку, проте різниця не була статистично значуща.

Досліджено статус вітаміну D і цинку при гострій вірусній інфекції SARS-CoV-2, а також їх вплив на перебіг і тяжкість захворювання. Дефіцит вітаміну D виявлено у 8,0 % дітей, недостатність у – 25,3 %, а оптимальний рівень – 66,7 % обстежуваних з COVID-19. Статус вітаміну D залежав від віку дітей: у пацієнтів до 6 років оптимальний рівень 25(OH)D спостерігався достовірно частіше (78,4 % проти 21,6 %; $p<0,0001$), тоді як у дітей старше 6 років лише у 27,0 % показник був у межах норми, а у 73,0 % виявлено його зниження. Відмічена зворотна кореляція між концентрацією вітаміну D та віком дітей ($r=-0,4989$, $p<0,05$). Результати інших досліджень щодо частоти гіповітамінозу D серед дітей з гострою інфекцією SARS-CoV-2 залишаються суперечливими. Ваугатоğlu E. та ін. [17] повідомили про гіповітаміноз D у 35,4 % госпіталізованих дітей з легким та середнім перебігом захворювання. Це узгоджується з нашими

висновками, оскільки більшість дітей у нашій когорті мали легкий ступінь COVID-19. На противагу цьому, Bayrak H. та ін. [111] виявили вищу частоту дефіциту або недостатності вітаміну D (67,1 %) серед госпіталізованих дітей з COVID-19. Крім того, середня концентрація 25(OH)D у їхньому дослідженні була значно нижчою порівняно з нашою когортою.

Не встановлено зв'язку між тяжкістю COVID-19 та статусом вітаміну D. Однак середній рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей з легким перебігом був значно вищим, ніж у дітей з середнім і тяжким/критичним перебігом (49,19 нг/мл проти 34,40 нг/мл; $p=0,0405$). Діти з дефіцитом та недостатністю вітаміну D мали достовірно більшу тривалість перебування в лікарні (4 дні проти 3 днів; $p=0,0197$). Інші дослідження також повідомляють про прямий вплив рівня вітаміну D на симптоми, тяжкість та результати COVID-19 [16, 17, 108, 115].

Дефіцит цинку спостерігався у 28,6 %, тоді як оптимальний рівень – у 71,4 % дітей з інфекцією SARS-CoV-2. Кількість обстежуваних із зниженою концентрацією цинку не залежала від їх віку. У пацієнтів старше 6 років оптимальний рівень мікроелемента спостерігався частіше, хоча різниця не була статистично значущою (78,8 % проти 69,2 %, $p=0,3790$). І навпаки, 30,8 % дітей віком до 6 років демонстрували зниження концентрації цинку. Результати в інших країнах є варіабельними, ймовірно, через відмінності в дизайні дослідження, популяціях пацієнтів та методах оцінки рівня цинку. У проведеному нами систематичному огляді виявлено, що медіана частоти дефіциту цинку в сироватці крові серед досліджуваних груп становила 32,8 % і коливалася від 0 % в дослідженні, яке проводилось серед малої когорти дітей в Туреччині [107], до 96 % у дорослих в дослідженні з Бельгії [139].

Рівень показника не залежав від віку пацієнтів. Медіанна концентрація у дітей до 6 років становила 12,0 мкмоль/л, тоді як у дітей старше 6 років – 13,2 мкмоль/л; $p=0,0983$. Тяжкість COVID-19 та тривалість госпіталізації не залежали від статусу цинку. Дані інших вчених суперечливі. Ekeмен Keleş Y. та ін. [144] повідомили, що пацієнти з низьким рівнем цинку в сироватці крові не

мали тривалішого перебування в лікарні порівняно з тими, хто мав нормальний рівень цинку, що узгоджується з нашими результатами. Натомість, інші науковці описали, що наявність гіпоцинкемії на момент постановки діагнозу COVID-19 була незалежним фактором ризику тяжкого перебігу захворювання [149, 238].

Серед 190 госпіталізованих дітей, які погодилися на подальше спостереження і анкетування, у 38,4 % розвинулися тривалі симптоми COVID, інші 61,6 % дітей – повністю одужали. Група негоспіталізованих осіб складалася з 54 дітей.

Найбільш частими віддаленими наслідками гострої інфекції SARS-CoV-2 у педіатричних пацієнтів були втома (46,6 %), біль голови (34,6 %), знижена фізична активність (34,3 %), погіршення пам'яті (30,8 %), зниження апетиту (30,1 %), безсоння (27,4 %), емоційна лабільність (26,0 %), труднощі із спілкуванням (20,8 %), труднощі з концентрацією (20,0 %) та міалгії (19,2 %). Інші світові дослідження також підтверджують, що серед усіх довгострокових наслідків, найчастіше у дітей спостерігалася втома [52, 74, 239].

Порівняння серед обстежуваних з тривалим COVID і тими, що повністю одужали, встановило, що супутня патологія достовірно частіше спостерігалася у пацієнтів з тривалим COVID (62,2 % проти 39,9 %; $p=0,0003$). Алергічний риніт і атопічний дерматит також більш часто зустрічалися в обстежуваних з тривалим COVID ($p=0,0001$ і $p=0,0347$ відповідно). Науковці вказують, що супутні захворювання загалом та, зокрема, алергічна патологія, є предикторами розвитку тривалого COVID у дітей [175, 176].

При дослідженні показників периферичної крові у дітей з тривалим COVID виявлено, що медіана тромбоцитів у когорті віком до 6 років була достовірно нижчою, порівняно з обстежуваними, які одужали ($244,0$ проти $276,5 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$; $p=0,0317$). Рівень СРП, як і частота підвищених показників, були вищими у дітей, які повністю одужали віком до 6 років ($p=0,0390$ і $p=0,0553$ відповідно).

З-поміж проаналізованих показників коагуляційного профілю встановлено, що результати аЧТЧ нижче референтного значення (25 секунд) більш часто спостерігалися серед дітей з тривалим COVID ($p=0,0471$).

Не встановлено достовірної відмінності між медіанними значеннями та частотою знижених або підвищених концентрацій загальних імуноглобулінів між обстежуваними з тривалим COVID і тими, що повністю одужали.

Частота виявлення антитіл до IFN- α достовірно не відрізнялася серед обох досліджуваних когорт.

Аналіз якості життя дітей за шкалою PedsQL™ 4.0 через 3-6 місяців після одужання від інфекції SARS-CoV-2 продемонстрував значно нижчі бали у пацієнтів з тривалим COVID порівняно зі здоровими дітьми (81,7 проти 90,3 балів; $p=0,0001$). Загальний бал у досліджуваній групі був нижчим на 9,5 % порівняно з контрольною групою. Результати подібні до представлених даних інших науковців. Так, зазначається, що педіатричні пацієнти з тривалим COVID малу нижчу якість життя, аніж їх здорові однолітки. Загалом це було пов'язано з обмеженням звичного режиму через надмірну втому, погіршення самопочуття, зниження або відсутність шкільного навчання, труднощі із самообслуговуванням, припинення фізичної активності, спортивних тренувань і хобі [74, 178, 240].

Досліджено рівень вітаміну D і цинку у пацієнтів із тривалим COVID. Дефіцит 25(OH)D спостерігався у 14,0 % дітей, недостатність – у 31,6 %, а оптимальний рівень – у 54,4 % обстежуваних, у яких згодом розвинулися симптоми тривалого COVID, тоді як серед дітей, які повністю одужали, оптимальний рівень вітаміну D виявлено у 72,0 %.

Тривалий COVID частіше спостерігався у дітей з дефіцитом/недостатністю вітаміну, і різниця була статистично значущою ($p=0,0331$). Ймовірність розвитку тривалого COVID була у 2,2 рази вищою (ВШ=2,1889, 95 % ДІ: від 1,0585 до 4,5267; $p=0,0346$) у дітей із зниженням рівня 25(OH)D порівняно з тими, хто мав оптимальний його рівень. Медіанна концентрація вітаміну D у пацієнтів з

тривалими симптомами COVID була нижчою (34,5 нг/мл; IQR: 23,7; 67,3 нг/мл) порівняно з тими, хто одужав (44,5 нг/мл; IQR: 28,7; 70,0 нг/мл), але різниця не була статистично значущою, $p=0,1451$. Результати інших досліджень є подібними. Вони вказують, що дефіцит вітаміну D пов'язаний із затримкою одужанням у пацієнтів з тривалим COVID [19, 118, 119]. Також встановлено, що діти з MIS-C мають значно нижчий рівень вітаміну D, ніж ті, що без MIS-C [61], а дефіцит вітаміну D був виявлений у 72 % дітей з MIS-C [125].

Дефіцит цинку спостерігався у 21,2 % дітей з тривалим COVID, оптимальний рівень – у 78,8 %, тоді як серед дітей, які одужали, зниження концентрації мікроелемента виявлено у 28,8 % ($p=0,3364$). Інші результати узгоджуються з нашими даними і представили частоту гіпоцинкемії при тривалому COVID 23,6 % і 27,3 % (19, 110).

Симптоми тривалого COVID були зареєстровані у 41,6 % обстежених пацієнтів, без вірогідної залежності від статусу цинку ($p=0,3364$). Втома спостерігалась майже в 2,5 рази частіше у дітей з дефіцитом цинку, ніж при нормальному його рівні, і відмінність була статистично значуща ($p=0,0014$). Гастроентерологічні симптоми у 3,7 рази більш часто зустрічалися серед пацієнтів із зниженим рівнем цинку у сироватці крові і різниця була достовірною ($p=0,0515$). Неврологічні, кардіологічні, м'язово-скелетні, сенсорні та інші симптоми також переважали у дітей з гіпоцинкемією, але різниця не була вірогідною. В іншому дослідженні за участю дорослих пацієнтів вивчали вплив дефіциту цинку на перебіг і розвиток long COVID і встановлено, що він корелював із гострим і стійким запаленням [19]. Matsuda Y. та ін. [241] визначали особливості гіпоцинкемії в пацієнтів із Long COVID і показали, що втома була найчастішим симптомом при зниженні цинку у представників обох статей. До того ж, пацієнти з тяжкою гіпоцинкемією (< 60 мкг/дл) висловлювали серйозні скарги на дизосмію і дисгевзію, які спостерігалися більш часто, ніж загальна втома.

Прогностична модель ризику розвитку тривалого COVID у дітей, незалежно від госпіталізації при гострій інфекції, включає наявність ожиріння та алергічної патології в анамнезі, статус вітаміну D і зниження 25(OH)D при первинному захворюванні.

Прогностична модель ризику розвитку long COVID у госпіталізованих дітей включає такі предиктори: лихоманка та загальна кількість симптомів ≥ 3 при гострій інфекції, обтяжений коморбідний фон у вигляді алергічних захворювань, тромбоцитоз, рівень лейкоцитів, нейтрофіліоз, змінений протромбіновий час.

Загалом, прогностичні моделі, призначені для прогнозування ризику віддалених наслідків серед дитячого населення, залишаються обмеженими. Декілька досліджень представили, що вік понад 10–12 років, міалгії при госпіталізації у лікувальний заклад та перебування у ВІТ значно пов'язані з розвитком тривалого COVID у дітей та підлітків [64, 65, 242]. Додаткові дослідження показують, що коморбідні стани, зокрема алергічні захворювання, наявність симптомів гострої фази, таких як біль у грудях, задишка та аносмія або агевзія, разом з їх тяжкістю, стаціонарним лікуванням під час гострого захворювання SARS-CoV-2 та інфекція варіантами Альфа або Дельта, пов'язані з підвищеною ймовірністю long COVID [243]. У багатовимірному аналізі, проведеному Taranі G. та ін. [244], старший вік також був визначений як значний фактор ризику тривалого COVID у дітей, тоді як стать та обтяжений коморбідний фон не показали зв'язку зі збереженням симптомів. Вплив лабораторних показників досліджено лише в дорослих пацієнтів з гострою інфекцією SARS-CoV-2. Декілька авторів вказали, що підвищення D-димера, СРП, прокальцитоніну, ІЛ-6, зміна концентрації нейтрофілів і лімфоцитів є потенційними біомаркерами тривалого COVID.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі обстеження 305 пацієнтів наведено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення актуальної наукової проблеми – прогнозування ризику розвитку тривалого COVID у дітей, що сприятиме удосконаленню надання медичної допомоги пацієнтам із COVID-19 з метою попередження розвитку тривалого COVID, збереження здоров'я та покращення якості життя дітей.

1. Провідними симптомами гострої інфекції SARS-CoV-2 були: гарячка (94,2 %), нежить або закладеність носа (61,6 %), значна втома (54,0 %), кашель (47,8 %) і зниження апетиту (41,1 %). Задишка, нудота або блювання і біль голови частіше спостерігали у дітей старше 6 років ($p=0,0239$, $p=0,0164$, $p=0,0003$ відповідно).

2. У госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 переважав легкий перебіг (88,8 %). Тяжкий/критичний перебіг мав місце у 7,6 % дітей. Кашель був частішим симптомом при середньотяжкому, тяжкому і критичному перебігу ($p=0,0084$). Середня тривалість госпіталізації становила $(4,6 \pm 3,0)$ днів.

3. Коморбідні стани спостерігалися у 46,9 % госпіталізованих дітей з SARS-CoV-2 інфекцією і найбільш частими були порушення харчування (22,8 %), алергічна патологія (18,8 %) і неврологічні захворювання (9,8 %).

4. Аналіз основних показників загального аналізу крові показав, що нейтропенія спостерігалася у 25,6 % обстежуваних. Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення було достовірно вищим у пацієнтів старше 6 років (2,71 проти 0,93; $p<0,0001$) і показник більше 4-х, також частіше зустрічалися серед цієї вікової групи (26,3 % проти 11,0 %; $p=0,0129$).

5. Порушення коагуляційного профілю виявлено у 94,5 % пацієнтів із гострим COVID-19 і вони залежали від віку дітей. У пацієнтів віком понад 6 років спостерігалися достовірно вищі значення медіани протромбінового часу, а також більша частота його понаднормових значень ($p=0,0089$ і $p=0,0055$ відповідно),

вищі рівні фібриногену ($p=0,0006$) та тромбоцитів ($p=0,0310$). Водночас більша медіана активованого часткового тромбопластинового часу відзначалася у дітей віком до 6 років ($p=0,0132$). Підвищений рівень D-димеру виявлено у 45,0 % госпіталізованих пацієнтів, причому його медіана була достовірно вищою у дітей віком до 6 років ($p=0,0471$).

6. Підвищення рівня IgA виявлено у 44,8 % дітей з гострою інфекцією SARS-CoV-2, IgM – у 69,0 %, з достовірно вищою часткою останнього у дітей старше 6 років (86,4 % проти 58,3 %; $p=0,0252$).

7. Частота виявлення антитіл до інтерферону альфа у популяції дітей з COVID-19 становила 2,6 %, проте у пацієнтів з тяжким або критичним перебігом коронавірусної хвороби вказані антитіла виявляли у 25,0 %.

8. Дефіцит вітаміну D виявлено у 8,0 %, недостатність у 25,3 %, а оптимальний рівень – у 66,7 % дітей з COVID-19. Спостерігалася зворотна кореляція між концентрацією 25(OH)D та віком дітей ($r=-0,4989$; $p<0,05$).

Концентрація 25(OH)D у сироватці крові дітей залежала від ступеня тяжкості COVID-19: 49,19 нг/мл при легкому перебігу проти 34,40 нг/мл при тяжкому/критичному перебігу; $p=0,0405$). У дітей з дефіцитом/недостатністю вітаміну D тривалість госпіталізації була довшою ($p=0,0197$).

9. Дефіцит цинку виявлено у 28,6 %, а оптимальний рівень – у 71,4 % дітей з COVID-19. Рівень цинку не залежав від віку пацієнтів, тяжкості COVID-19 і тривалості госпіталізації. У дітей з дефіцитом цинку спостерігали вищі показники медіани нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення ($p=0,0010$), рівня СРП ($p=0,0053$), фібриногену ($p=0,0057$).

10. Встановлено, що частота тривалого COVID серед госпіталізованих дітей становила 38,4 %. У 25,0 % пацієнтів спостерігався щонайменше один симптом тривалого COVID більше одного року.

11. У дітей з тривалим COVID найчастішими симптомами були втома (46,6 %), біль голови (34,6 %), знижена фізична активність (34,3 %), погіршення пам'яті (30,8 %), зниження апетиту (30,1 %), безсоння (27,4 %), емоційна

лабільність (26,0 %), труднощі із спілкуванням (20,8 %), труднощі з концентрацією (20,0 %) та міалгії (19,2 %). М'язово-скелетні симптоми та кардіологічні прояви частіше виникали у старших дітей ($p=0,0156$, $p=0,0091$ відповідно).

12. Супутні стани частіше спостерігалися у пацієнтів з тривалим COVID (62,2 % проти 39,9 %; $p=0,0003$). Алергічний риніт і атопічний дерматит також більш часто зустрічалися в обстежуваних з тривалим COVID ($p=0,0001$ і $p=0,0347$ відповідно).

13. Дослідження показників периферійної крові при гострому COVID-19 встановило, що медіана тромбоцитів у когорті віком до 6 років була достовірно нижчою, порівняно з обстежуваними, які одужали ($244,0$ проти $276,5 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$; $p=0,0317$).

14. З-поміж проаналізованих показників коагуляційного профілю встановлено, що результати аЧТЧ нижче референтного значення (25 с) більш часто спостерігалися серед дітей з тривалим COVID ($p=0,0471$).

15. У дітей, які повністю одужали, виявлено достовірно більшу частоту підвищених показників імуноглобуліну А ($p=0,0048$), тоді як його оптимальний рівень частіше зустрічався серед дітей з тривалим COVID ($p=0,0140$). Частота виявлення антитіл до IFN- α достовірно не відрізнялася у групах з тривалим COVID і тими, що одужали.

16. Тривалий COVID негативно впливав на якість життя дітей: середній показник становив 81,7 балів порівняно з 90,3 балів у дітей, які повністю одужали ($p=0,0001$). Відмічено значний негативний вплив тривалого COVID на фізичне, емоційне та шкільне функціонування ($p=0,0098$, $p=0,0044$, $p=0,0206$ відповідно).

17. Тривалий COVID достовірно частіше спостерігався у дітей з дефіцитом/недостатністю вітаміну D ($p=0,0331$). Ймовірність розвитку тривалого COVID була у 2,2 рази вищою (ВШ = 2,1889, 95 % ДІ: 1,0585–4,5267; $p=0,0346$) у дітей із зниженим рівнем вітаміну D порівняно з тими, хто мав його

оптимальний його рівень. Неврологічні прояви тривалого COVID майже вдвічі частіше зустрічалися у дітей з дефіцитом/недостатністю вітаміну D порівняно з тими, хто мав нормальну концентрацію (80,0 % проти 41,9 %; $p=0,0040$).

18. Частота проявів тривалого COVID не залежала від статусу цинку ($p=0,3364$). Водночас втома як симптом тривалого COVID спостерігалася достовірно частіше у дітей із дефіцитом цинку порівняно з дітьми з його нормальним рівнем (90,9 % проти 36,6 %; $p=0,0014$).

19. Розроблені дві математичні моделі для прогнозування ризику розвитку тривалого COVID у дітей – загалом у дітей та окремо у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19. Обтяжений коморбідний фон у вигляді ожиріння та алергічної патології, зниження концентрації вітаміну D визначені предикторами для усіх педіатричних пацієнтів. Для госпіталізованих дітей лихоманка, 3 і більше симптомів гострої інфекції, алергічна патологія в анамнезі, тромбоцитоз, рівень лейкоцитів, нейтрофіліоз і змінений протромбіновий час визначені чинниками ризику тривалого COVID.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для своєчасного виявлення симптомів тривалого COVID діти з перенесеною гострою інфекцією SARS-CoV-2 потребують подальшого спостереження протягом принаймні 3 місяців після хвороби.

2. Адаптована анкета Міжнародного консорціуму з тяжких гострих респіраторних та нових інфекцій (ISARIC)/IP4C Global Pediatric COVID-19 follow-up Form є ефективним знаряддям для виявлення симптомів тривалого COVID і може використовуватись на первинній ланці для моніторингу його симптомів.

3. Опитувальник "Pediatric Quality of Life Inventory-4.0-Core-All" доцільно використовувати для оцінки якості життя у пацієнтів з тривалим COVID.

4. Діти з симптомами тривалого COVID повинні спостерігатись протягом 1 року чи довше, залежно від тривалості симптомів для моніторингу динаміки симптомів та їх корекції.

4. Для формування груп ризику розвитку тривалого COVID у дітей рекомендується використовувати запропоновані в роботі прогностичні моделі та показники.

5. У госпіталізованих педіатричних пацієнтів з метою прогнозування ризику розвитку тривалого COVID потрібно враховувати такі чинники як лихоманку (X5), кількість симптомів 3 і більше під час гострого захворювання (X15), алергічну патологію в анамнезі (X24), тромбоцитоз (X30), кількість лейкоцитів (X32), нейтрофіліоз (X37) і змінений протромбіновий час (X47). Для визначення коефіцієнту ризику розвитку тривалого COVID у дітей (КРРТКД) слід застосувати наступну формулу:

$$\begin{aligned} \text{КРРТКД} = & 0,3018 * X5 + 0,1579 * X15 + 0,0600 * X24 + 0,3383 * X30 - \\ & - 0,0307 * X32 + 0,4646 * X37 + 0,1791 * X47 - 0,0644 \end{aligned}$$

Результати отриманих коефіцієнтів $\geq 0,5$ свідчать про високу ймовірність виникнення тривалого COVID у дітей.

5. З метою прогнозування вірогідності виникнення тривалого COVID в усіх дітей, незалежно від виду лікування (стаціонарного чи амбулаторного), необхідно врахувати наявність супутніх захворювань у вигляді ожиріння (X26) й алергічної патології (X28) та статус вітаміну D (X33, X34).

$$\text{КРРТКД 1} = 0,4266 * X26 + 0,2855 * X28 + 0,0041 * X33 + \\ + 0,3972 * X34 + 0,0066$$

Результати отриманих коефіцієнтів $\geq 0,5$ свідчать про високу ймовірність виникнення тривалого COVID у дітей.

6. Рекомендовано періодичне визначення статусу вітаміну D та цинку у дітей щонайменше один раз на рік, перед сезоном гострих респіраторних захворювань з подальшою корекцією їх дефіциту або недостатності. Такий підхід доцільний з огляду на їх вплив на симптоми, перебіг і тяжкість інфекції SARS-CoV-2, а також на роль дефіциту або недостатності вітаміну D у розвитку тривалого COVID.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Olesińska W, Biernatek M, Lachowicz-Wiśniewska S, Piątek J. Systematic Review of the Impact of COVID-19 on Healthcare Systems and Society—The Role of Diagnostics and Nutrition in Pandemic Response. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(7):2482. doi: 10.3390/jcm14072482.
2. Ladhani SN, Amin-Chowdhury Z, Davies HG, Aiano F, Hayden I, Lacy J, et al. COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England. *Arch Dis Child*. 2020;105(12):1180-1185. doi: 10.1136/archdischild-2020-320042.
3. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, Melendez-Torres GJ, Ward J, Hudson L, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2021;175(2):143-156. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.4573.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Safadi MA, Silva CA. The challenging and unpredictable spectrum of COVID-19 in children and adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2021;39:e2020192. doi: 10.1590/1984-0462/2020/38/2020192
6. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(6):408. doi: 10.1038/s41579-023-00896-0.
7. World Health Organization. Post COVID-19 condition (Long COVID). World Health Organization, 2023. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-\(long-covid\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-(long-covid)).
8. Rong G, Zheng Y, Chen Y, Zhang Y, Zhu P, Sawan M. COVID-19 Diagnostic Methods and Detection Techniques. *Encyclopedia of Sensors and Biosensors*. 2023;17–32. doi: 10.1016/B978-0-12-822548-6.00080-7.

9. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(12):e482–7. doi: 10.1097/INF.0000000000003328).
10. Buonsenso D, Munblit D, Pazukhina E, Ricchiuto A, Sinatti D, Zona M, et al. Post-COVID Condition in Adults and Children Living in the Same Household in Italy: A Prospective Cohort Study Using the ISARIC Global Follow-Up Protocol. *Front Pediatr.* 2022;10:834875. doi: 10.3389/fped.2022.834875.
11. Couzin-Frankel J. Long Covid clues emerge from patients' blood. *Science.* 2022;377(6608):803. doi: 10.1126/science.ade4427.
12. Boyarchuk O, Perestiuk V, Kovalchuk T, Kosovska T, Volianska L. Assessment of the quality of life in children with long COVID based on the Standardized PEDSQL 4.0 questionnaire. *Health Prob. Civil.* 2025;19:151289.
13. Gombart AF. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol.* 2009;4:1151–65. doi: 10.2217/fmb.09.87.
14. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients.* 2017;9:624. doi: 10.3390/nu9060624.
15. Maret W. Zinc biochemistry: From a single zinc enzyme to a key element of life. *Adv. Nutr.* 2013;4:82–91. doi: 10.3945/an.112.003038.
16. Iacopetta D, Ceramella J, Catalano A, Saturnino C, Pellegrino M, Mariconda A, et al. COVID-19 at a glance: an up-to-date overview on variants, drug design and therapies. *Viruses.* 2022;14(3):573. doi: 10.3390/v14030573.
17. Bayramoğlu E, Akkoç G, Ağbaş A, Akgün Ö, Yurdakul K, Selçuk Duru HN, et al. The association between vitamin D levels and the clinical severity and inflammation markers in pediatric COVID-19 patients: single-center experience from a pandemic hospital. *Eur J Pediatr.* 2021;180(8):2699–705. doi: 10.1007/s00431-021-04030-1.
18. Vogel-González M, Talló-Parra M, Herrera-Fernández V, Pérez-Vilaró G, Chillón M, Nogués X, et al. Low zinc levels at admission associates with poor

- clinical outcomes in SARS-CoV-2 infection. *Nutrients*. 2021;13:562. doi: 10.3390/nu13020562.
19. Chen KY, Lin CK, Chen NH. Effects of vitamin D and zinc deficiency in acute and long COVID syndrome. *J Trace Elem Med Biol*. 2023;80:127278. doi: 10.1016/j.jtemb.2023.127278.
 20. Akbar MR, Wibowo A, Pranata R, Setiabudiawan B. Low Serum 25-hydroxyvitamin D (Vitamin D) Level Is Associated With Susceptibility to COVID-19, Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2021;8:660420. doi: 10.3389/fnut.2021.660420.
 21. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
 22. Sadeghi Dousari A, Taati Moghadam M, Satarzadeh N. COVID-19 (Coronavirus Disease 2019): A New Coronavirus Disease. *Infect Drug Resist*. 2020;13:2819-2828. doi: 10.2147/IDR.S259279.
 23. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020;19:767-783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
 24. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(3):2000044. doi: 10.2807/1560-7917.
 25. World Health Organization. COVID-19 dashboard [Internet]. World Health Organization; 2024. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>.
 26. Fernandes DM, Oliveira CR, Guerguis S, Eisenberg R, Choi J, Kim M, et al. Tristate pediatric COVID-19 research consortium. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 clinical syndromes and predictors of disease severity in

- hospitalized children and youth. *J Pediatr.* 2021;230:23–31.e10. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.016.
27. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323:1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
 28. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with COVID-19 in pediatric emergency departments in Italy. *New Engl J Med.* 2020;383:187–190. doi: 10.1056/NEJMc2007617.
 29. Public Health Ontario. COVID-19 infection in children [Internet]. Public Health Ontario; 2021. Available from: <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/epi/2020/05/covid-19-epi-infection-children.pdf>.
 30. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report. American Academy of Pediatrics; 2022. Available from: services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/2021.
 31. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Schools. World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-schools>.
 32. Ratcliffe H, Tiley KS, Andrews N, Amirthalingam G, Vichos I, Morey E, et al. Community seroprevalence of SARS-CoV-2 in children and adolescents in England, 2019-2021. *Arch Dis Child.* 2023;108(2):123-130. doi: 10.1136/archdischild-2022-324375.
 33. Office for National Statistics. COVID-19 Schools Infection Survey, England: pupil antibody data, March 2022. GOV.UK; 2022. Available from: <https://www.gov.uk/government/statistics/covid-19-schools-infection-survey-england-pupil-antibody-data-march-2022>.
 34. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch Med Res.* 2022;53(1):1-8. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.07.002.

35. Ben-Tov A, Lotan R, Gazit S, Chodick G, Perez G, Mizrahi-Reuveni M, et al. Dynamics in COVID-19 symptoms during different waves of the pandemic among children infected with SARS-CoV-2 in the ambulatory setting. *Eur J Pediatr.* 2022;181(9):3309-3318. doi: 10.1007/s00431-022-04531-7.
36. DeBiasi RL, Delaney M. Symptomatic and asymptomatic viral shedding in pediatric patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): under the surface. *JAMA Pediatr.* 2021;175:16–18. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.3996.
37. Hobbs CV, Drobeniuc J, Kittle T, Williams J, Byers P, Satheshkumar PS, et al. Estimated SARS-CoV-2 Seroprevalence Among Persons Aged <18 Years – Mississippi, May-September 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(9):312-315. doi: 10.15585/mmwr.mm7009a4.
38. Waterfield T, Watson C, Moore R, Ferris K, Tonry C, Watt A, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in children: a prospective multicentre cohort study. *Archives of Disease in Childhood.* 2021;106:680-686. doi:10.1136/archdischild-2020-320558.
39. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization; 2020. Available from: <https://iris.who.int/items/66694555-22f6-49c4-be18-f740fc15abb5>.
40. Chan S, Singh R, Shuttleworth A. 1646 Spectrum of symptoms in COVID-19 paediatric patients across four district general hospitals in Yorkshire. *Archives of Disease in Childhood.* 2021;106:A442. doi: 10.1136/archdischild-2021-rcpch.769.
41. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020;16:16. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
42. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663-1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.

43. Puoti MG, Rybak A, Kiparissi F, Gaynor E, Borrelli O. SARS-CoV-2 and the Gastrointestinal Tract in Children. *Front Pediatr.* 2021;9:617980. doi: 10.3389/fped.2021.617980.
44. King JA, Whitten TA, Bakal JA, McAlister FA. Symptoms associated with a positive result for a swab for SARS-CoV-2 infection among children in Alberta. *CMAJ.* 2021;193(1):E1-E9. doi: 10.1503/cmaj.202065.
45. Колоскова О, Крамарьов С, Білоус Т, Іванова Л, Камінська Т, Незгода І та ін. Особливості перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей України. *Актуальна інфектологія.* 2021; 9(2):10-18. doi: 10.22141/2312-413X.9.2.2021.236219.
46. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with COVID-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ.* 2020;370:m3249. doi: 10.1136/bmj.m3249.
47. Jiehao C, Jin X, Daojong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, et al. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1547-1551. doi: 10.1093/cid/ciaa198.
48. Du W, Yu J, Wang H, Zhang X, Zhang S, Li Q, Zhang Z. Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province, China. *Infection.* 2020;48(3):445-452. doi: 10.1007/s15010-020-01427-2.
49. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A, et al. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr.* 2020;174(10):e202430. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.2430.
50. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancelli L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(9):653-661. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2.

51. Gasmi A, Peana M, Pivina L, Srinath S, Gasmi Benahmed A, Semenova Y, et al. Interrelations between COVID-19 and other disorders. *Clin Immunol.* 2021;224:108651. doi: 10.1016/j.clim.2020.108651.
52. Borch L, Holm M, Knudsen M, Ellermann-Eriksen S, Hagstroem S. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children – a nationwide cohort study. *Eur J Pediatr.* 2022;181(4):1597-1607. doi: 10.1007/s00431-021-04345-z.
53. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(12):e482-e487. doi: 10.1097/INF.0000000000003328.
54. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open.* 2021;11(3):e048391. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048391.
55. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu PY, Huang CC, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine.* 2020;25:100484. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100484.
56. Miyazato Y, Morioka S, Tsuzuki S, Akashi M, Osanai Y, Tanaka K, et al. Prolonged and Late-Onset Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(11):ofaa507. doi: 10.1093/ofid/ofaa507.
57. van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2021;73(5):e1089-e1098. doi: 10.1093/cid/ciaa1750.
58. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B, et al. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(6):997-1003. doi: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC.

59. Buonsenso D, Espuny Pujol F, Munblit D, Pata D, McFarland S, Simpson FK. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children. *Future Microbiol.* 2022;17(8):577-588. doi: 10.2217/fmb-2021-0285.
60. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr.* 2021;110(7):2208-2211. doi: 10.1111/apa.15870.
61. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr.* 2021;110(3):914-921. doi: 10.1111/apa.15673.
62. Hastie CE, Lowe DJ, McAuley A, Mills NL, Winter AJ, Black C, et al. True prevalence of long-COVID in a nationwide, population cohort study. *Nat Commun.* 2023;14(1):7892. doi: 10.1038/s41467-023-43661-w.
63. Rothensteiner M, Leeb F, Götzinger F, Tebruegge M, Zacharasiewicz A. Long COVID in Children and Adolescents: A Critical Review. *Children (Basel).* 2024;11(8):972. doi: 10.3390/children11080972.
64. Adler L, Israel M, Yehoshua I, Azuri J, Hoffman R, Shahar A, et al. Long COVID symptoms in Israeli children with and without a history of SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2023;13(2):e064155. doi: 10.1136/bmjopen-2022-064155.
65. Atchison CJ, Whitaker M, Donnelly CA, Chadeau-Hyam M, Riley S, Darzi A, et al. Characteristics and predictors of persistent symptoms post-COVID-19 in children and young people: a large community cross-sectional study in England. *Arch Dis Child.* 2023;108(7):e12. doi: 10.1136/archdischild-2022-325152.
66. Bergia M, Sanchez-Marcos E, Gonzalez-Haba B, Hernaiz AI, de Ceano-Vivas M, García López-Hortelano M, et al. Comparative study shows that 1 in 7 Spanish children with COVID-19 symptoms were still experiencing issues after 12 weeks. *Acta Paediatr.* 2022;111(8):1573-1582. doi: 10.1111/apa.16368.

67. Jamaica Balderas LMDC, Navarro Fernández A, Dragustinovis Garza SA, Orellana Jerves MI, Solís Figueroa WE, Koretzky SG, et al. Long COVID in children and adolescents: COVID-19 follow-up results in third-level pediatric hospital. *Front Pediatr.* 2023;11:1016394. doi: 10.3389/fped.2023.1016394.
68. Katsuta T, Aizawa Y, Shoji K, Shimizu N, Okada K, Nakano T, et al. Acute and Postacute Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in Children in Japan. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2023;42(3):240-246. doi: 10.1097/inf.0000000000003792.
69. Roge I, Smane L, Kivite-Urtane A, Pucuka Z, Racko I, Klavina L, et al. Comparison of Persistent Symptoms After COVID-19 and Other Non-SARS-CoV-2 Infections in Children. *Front Pediatr.* 2021;9:752385. doi: 10.3389/fped.2021.752385.
70. Seery V, Raiden S, Penedo JMG, Borda M, Herrera L, Uranga M, et al. Persistent symptoms after COVID-19 in children and adolescents from Argentina. *Int J Infect Dis.* 2023;129:49-56. doi: 10.1016/j.ijid.2023.01.031.
71. Akçay E, Çöp E, Dinç GS, Göker Z, Parlakay AÖ, Demirel BD, et al. Loneliness, internalizing symptoms, and inflammatory markers in adolescent COVID-19 survivors. *Child Care Health Dev.* 2022;48(6):1112-1121. doi: 10.1111/cch.13043.
72. Erol N, Alpinar A, Erol C, Sari E, Alkan K. Intriguing new faces of Covid-19: persisting clinical symptoms and cardiac effects in children. *Cardiol Young.* 2022;32(7):1085-1091. doi: 10.1017/S1047951121003693.
73. Ashkenazi-Hoffnung L, Shmueli E, Ehrlich S, Ziv A, Bar-On O, Birk E, et al. Long COVID in Children: Observations From a Designated Pediatric Clinic. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(12):e509-e511. doi: 10.1097/INF.0000000000003285.
74. Brackel CLH, Lap CR, Buddingh EP, van Houten MA, van der Sande LJTM, Langereis EJ, et al. Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(8):2495-2502. doi: 10.1002/ppul.25521.

75. Matteudi T, Luciani L, Fabre A, Minodier P, Boucekine M, Bosdure E, et al. Clinical characteristics of paediatric COVID-19 patients followed for up to 13 months. *Acta Paediatr.* 2021;110(12):3331-3333. doi: 10.1111/apa.16071.
76. Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA.* 2021;326(9):869–71. doi: 10.1001/jama.2021.11880.
77. Asadi-Pooya AA, Nemati M, Nemati H. 'Long COVID': Symptom persistence in children hospitalised for COVID-19. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(10):1836-1840. doi: 10.1111/jpc.16120.
78. Say D, Crawford N, McNab S, Wurzel D, Steer A, Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(6):e22-e23. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00124-3.
79. Sterky E, Olsson-Åkefeldt S, Hertting O, Herlenius E, Alfven T, Ryd Rinder M, et al. Persistent symptoms in Swedish children after hospitalisation due to COVID-19. *Acta Paediatr.* 2021;110(9):2578-2580. doi: 10.1111/apa.15999.
80. Fink TT, Marques HHS, Gualano B, Lindoso L, Bain V, Astley C, et al. Persistent symptoms and decreased health-related quality of life after symptomatic pediatric COVID-19: A prospective study in a Latin American tertiary hospital. *Clinics (Sao Paulo).* 2021;76:e3511. doi: 10.6061/clinics/2021/e3511.
81. Fong MW, Gao H, Wong JY, Xiao J, Shiu EYC, Ryu S, et al. Nonpharmaceutical measures for pandemic influenza in nonhealthcare settings—Social distancing measures. *Emerg. Infect. Dis.* 2020;26(5): 976–984. doi: 10.3201/eid2605.190995.
82. Wong SCY, Kwong RT, Wu TC, Chan JWM, Chu MY, Lee SY, et al. Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: An experience in a general ward setting in Hong Kong. *J. Hosp. Infect.* 2020;105(2):119-127. doi: 10.1016/j.jhin.2020.03.036.

83. Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, Tsang TK, Li JCM, Fong MW, et al. Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: An observational study. *Lancet Public Health*. 2020;5(5):e279–e288. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30090-6.
84. Wang G, Zhang Y, Zhao J, Zhang J, Jiang F. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *Lancet*. 2020;395(10228):945-947. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30547-X.
85. Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, Haikerwal A, Daly RM, Sanders KM, et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: A position statement. *Med. J. Aust.* 2012;196(11):686-7. doi: 10.5694/mja11.10301.
86. Yu L, Ke HJ, Che D, Luo SL, Guo Y, Wu JL. Effect of Pandemic-Related Confinement on Vitamin D Status Among Children Aged 0–6 Years in Guangzhou, China: A Cross-Sectional Study. *Risk Manag. Healthc. Policy*. 2020;13: 2669–2675. doi: 10.2147/RMHP.S282495.
87. Norman AW. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;88(2):491S-499S. doi: 10.1093/ajcn/88.2.491S.
88. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006;92(1):4-8. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016.
89. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clin. Proc.* 2013;88:720–755. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
90. Palermo NE, Holick MF. Vitamin D, bone health, and other health benefits in pediatric patients. *J. Pediatr. Rehabil. Med.* 2014;7:179–192. doi: 10.3233/PRM-140287.
91. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017;18:153–165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.

92. Karimian P, Tahami MS, Sayyahfar S, Aghajani Delavar M. Association of vitamin D and severity of COVID-19 in children. *Eur J Transl Myol.* 2022;32(2):10453. doi: 10.4081/ejtm.2022.10453.
93. Vaes AMM, Brouwer-Brolsma EM, van der Zwaluw NL, van Wijngaarden JP, Berendsen AAM, van Schoor N, et al. Food sources of vitamin D and their association with 25-hydroxyvitamin D status in Dutch older adults. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:228–234. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.10.004.
94. Weinstock MA, Moses AM. Skin cancer meets vitamin D: the way forward for dermatology and public health. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(4):720-4. doi: 10.1016/j.jaad.2009.04.016.
95. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):690-3. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690.
96. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Role of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res.* 2007;22(2):91-4. doi: 10.1359/jbmr.07s203.
97. Pappa HM, Bern E, Kamin D, Grand RJ. Vitamin D status in gastrointestinal and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24(2):176-83. doi: 10.1097/MOG.0b013e3282f4d2f3.
98. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D, Bohn T, Castenmiller J, de Henauw S, et al. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin D, including the derivation of a conversion factor for calcidiol monohydrate. *EFSA J.* 2023;21(8):e08145. doi: 10.2903/j.efsa.2023.8145.
99. Krasniqi E, Boshnjaku A, Wagner KH, Wessner B. Association between polymorphisms in vitamin D pathway-related genes, vitamin D status, muscle mass and function: a systematic review. *Nutrients.* 2021 doi: 10.3390/nu13093109.
100. Aspell N, Laird E, Healy M, Lawlor B, O'Sullivan M. Vitamin D Deficiency Is Associated With Impaired Muscle Strength And Physical Performance In

- Community-Dwelling Older Adults: Findings From The English Longitudinal Study Of Ageing. *Clin Interv Aging*. 2019;14:1751-1761. doi: 10.2147/CIA.S222143.
101. Kinash MI, Boyarchuk OR. Fat-soluble vitamins and immunodeficiency: mechanisms of influence and opportunities for use. *Vopr Pitan*. 2020;89(3):22-32. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10026.
 102. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Gori M, Carlone G, Erba P, et al. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr*. 2013;172(12):1607-17. doi: 10.1007/s00431-013-2119-z.
 103. Volianska L, Burbela E, Kosovska T, Perestiuk V, Boyarchuk O. The role of vitamin D in the course of SARS-CoV-2 infection and long COVID in children (literature review). *Child's Health*. 2023;18(3):225-230 doi: 10.22141/2224-0551.18.3.2023.1590.
 104. Boyarchuk OR, Monastyrskia OI, Suvalko SI, Perestiuk VO, Hariyan TV. Impact of COVID-19, pandemic, and full-scale war on the health of schoolchildren: survey results. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2024;2(98): 77-85; doi: 10.15574/PP.2024.98.77.
 105. Mosca C, Colucci A, Savoia F, Cali C, Del Bene M, Ranucci G, et al. Vitamin D Levels in the Pre- and Post-COVID-19 Pandemic Periods and Related Confinement at Pediatric Age. *Nutrients*. 2023;15(9):2089. doi: 10.3390/nu15092089.
 106. Totan M, Matacuta-Bogdan IO, Hasegan A, Maniu I. Vitamin D Levels in COVID-19 and NonCOVID-19 Pediatric Patients and Its Relationship with Clinical and Laboratory Characteristics. *Biomedicines*. 2024;12(4):905. doi: 10.3390/biomedicines12040905.
 107. Karakaya Molla G, Ünal Uzun Ö, Koç N, Özen Yeşil B, Bayhan Gİ. Evaluation of nutritional status in pediatric patients diagnosed with Covid-19 infection. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;44:424-428. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.04.022.

108. Alpcan A, Tursun S, Kandur Y. Vitamin D levels in children with COVID-19: a report from Turkey. *Epidemiol Infect.* 2021;149:e180. doi: 10.1017/S0950268821001825.
109. Zeidan NMS, Lateef HMAE, Selim DM, Razek SA, Abd-Elrehim GAB, Nashat M, et al. Vitamin D deficiency and vitamin D receptor FokI polymorphism as risk factors for COVID-19. *Pediatr Res.* 2023;93(5):1383-1390. doi: 10.1038/s41390-022-02275-6.
110. Doğan A, Dumanoğlu Doğan İ, Uyanık M, Köle MT, Pişmişoğlu K. The Clinical Significance of Vitamin D and Zinc Levels with Respect to Immune Response in COVID-19 Positive Children. *J Trop Pediatr.* 2022;68(5):fmac072. doi: 10.1093/tropej/fmac072.
111. Bayrak H, Öztürk D, Bolat A, Ünay B. Association Between Vitamin D Levels and COVID-19 Infection in Children: A Case-Control Study. *Turk Arch Pediatr.* 2023;58(3):250-255. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2023.22217.
112. Heidari S, Mohammadi S, Fathi M, Cigary S, Alisamir M, Mirkarimi M, et al. Association of vitamin D status with COVID-19 disease severity in pediatric patients: A retrospective observational study. *Health Sci Rep.* 2022;5(3):e569. doi: 10.1002/hsr2.569.
113. Kosmeri C, Balomenou F, Rallis D, Baltogianni M, Giapros V. The role of serum vitamin 25(OH)D concentration in the Covid-19 pandemic in children. *British Journal of Nutrition.* 2023;130(3):417-422. doi:10.1017/S0007114522003476.
114. Nicolae M, Mihai CM, Chisnoiu T, Balasa AL, Frecus CE, Mihai L, et al. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Respiratory Tract Infections and COVID-19 in Children. *Nutrients.* 2023;15(15):3430. doi: 10.3390/nu15153430.
115. Szerszeń MD, Kucharczyk A, Bojarska-Senderowicz K, Pohorecka M, Śliwczyński A, Engel J, et al. Effect of Vitamin D Concentration on Course of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2022;28:e937741. doi: 10.12659/MSM.937741.

116. Ahmad AS, Juber NF, Al-Naseri H, Heumann C, Ali R, Oliver T. Association between Average Vitamin D Levels and COVID-19 Mortality in 19 European Countries-A Population-Based Study. *Nutrients*. 2023;15(22):4818. doi: 10.3390/nu15224818.
117. Seal KH, Bertenthal D, Carey E, Grunfeld C, Bikle DD, Lu CM. Association of Vitamin D Status and COVID-19-Related Hospitalization and Mortality. *J Gen Intern Med*. 2022;37(4):853-861. doi: 10.1007/s11606-021-07170-0.
118. di Filippo L, Frara S, Nannipieri F, Cotellessa A, Locatelli M, Rovere Querini P, et al. Low Vitamin D Levels are Associated with Long COVID Syndrome in COVID-19 Survivors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):e1106-e1116. doi: 10.1210/clinem/dgad207.
119. Mohamed Hussein AAR, Galal I, Amin MT, Moshnib AA, Makhoulf NA, Makhoulf HA, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among patients attending Post COVID-19 follow-up clinic: a cross-sectional study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(8):3038-3045. doi: 10.26355/eurrev_202204_28635.
120. Guerrero-Romero F, Gamboa-Gómez CI, Rodríguez-Morán M, Orrante M, Rosales-Galindo E, Cisneros-Ramírez I, et al. Hypomagnesemia and 25-hydroxyvitamin D deficiency in patients with long COVID. *Magnes Res*. 2023;36(3):30-36. doi: 10.1684/mrh.2023.0519.
121. Hikmet RG, Wejse C, Agergaard J. Effect of Vitamin D in Long COVID Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(22):7058. doi: 10.3390/ijerph20227058.
122. Wu JY, Liu MY, Hsu WH, Tsai YW, Liu TH, Huang PY, et al. Association between vitamin D deficiency and post-acute outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Eur J Nutr*. 2024;63(2):613-622. doi: 10.1007/s00394-023-03298-3.
123. Pizzini A, Aichner M, Sahanic S, Böhm A, Egger A, Hoermann G, et al. Impact of Vitamin D Deficiency on COVID-19 – A Prospective Analysis from the CovILD Registry. *Nutrients*. 2020;12:2775. doi: 10.3390/nu12092775.

124. Zengin N, Bal A, Goren TA, Bayturan SS, Alkan F, Akcali S. Serum Vitamin D Levels in Relation to Development of Multisystem Inflammatory Syndrome in Pediatric COVID-19. *J Pediatr Infect Dis.* 2022;17(06):308-316. doi: 10.1055/s-0042-1756713.
125. Darren A, Osman M, Masilamani K, Habib Ali S, Kanthimathinathan HK, Chikermane A, et al. Vitamin D status of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (PIMS-TS). *Br J Nutr.* 2022;127(6):896-903. doi: 10.1017/S0007114521001562.
126. Torpoco Rivera D, Misra A, Sanil Y, Sabzghabaei N, Safa R, Garcia RU. Vitamin D and morbidity in children with Multisystem inflammatory syndrome related to Covid-19. *Prog Pediatr Cardiol.* 2022;66:101507. doi: 10.1016/j.ppedcard.2022.101507.
127. Chen TB, Chang CM, Yang CC, Tsai IJ, Wei CY, Yang HW, et al. Neuroimmunological Effect of Vitamin D on Neuropsychiatric Long COVID Syndrome: A Review. *Nutrients.* 2023;15(17):3802. doi: 10.3390/nu15173802.
128. Townsend L, Dyer AH, McCluskey P, O'Brien K, Dowds J, Laird E, et al. Investigating the Relationship between Vitamin D and Persistent Symptoms Following SARS-CoV-2 Infection. *Nutrients.* 2021;13(7):2430. doi: 10.3390/nu13072430.
129. Kinash M, Boyarchuk O, Dobrovolska L. Zinc: its impact on immune function in children. *Pediatrics Polska – Polish Journal of Paediatrics.* 2021;96(4):263-269. doi:10.5114/polp.2021.112401.
130. Wessells KR, Brown KH. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. *PLoS One.* 2012;7(11):e50568. doi: 10.1371/journal.pone.0050568.
131. Fraker PJ, King LE. Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Annu Rev Nutr.* 2004;24:277-98. doi: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132454.

132. Pal A, Squitti R, Picozza M, Pawar A, Rongioletti M, Dutta AK, et al. Zinc and COVID-19: Basis of Current Clinical Trials. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(8):2882-2892. doi: 10.1007/s12011-020-02437-9.
133. Razzaque MS. COVID-19 Pandemic: Can Maintaining Optimal Zinc Balance Enhance Host Resistance? *Tohoku J Exp Med.* 2020;251(3):175-181. doi: 10.1620/tjem.251.175.
134. Elham AS, Azam K, Azam J, Mostafa L, Nasrin B, Marzieh N. Serum vitamin D, calcium, and zinc levels in patients with COVID-19. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;43:276-282. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.03.040.
135. Rozemeijer S, Hamer HM, Heijboer AC, de Jonge R, Jimenez CR, Juffermans NP, et al. Micronutrient Status of Critically Ill Patients with COVID-19 Pneumonia. *Nutrients.* 2024;16(3):385. doi: 10.3390/nu16030385.
136. Voelkle M, Gregoriano C, Neyer P, Koch D, Kutz A, Bernasconi L, et al. Prevalence of Micronutrient Deficiencies in Patients Hospitalized with COVID-19: An Observational Cohort Study. *Nutrients.* 2022;14(9):1862. doi: 10.3390/nu14091862.
137. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, Nallathambi B, Ramachandran H, Sekar P, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis.* 2020;100:343-349. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.014.
138. Dubourg G, Lagier JC, Brouqui P, Casalta JP, Jacomo V, La Scola B, et al. Low blood zinc concentrations in patients with poor clinical outcome during SARS-CoV-2 infection: is there a need to supplement with zinc COVID-19 patients? *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54(5):997-1000. doi: 10.1016/j.jmii.2021.01.012.
139. Verschelden G, Noeparast M, Noparast M, Goossens MC, Lauwers M, Cotton F, et al. Plasma zinc status and hyperinflammatory syndrome in hospitalized COVID-19 patients: An observational study. *Int Immunopharmacol.* 2021;100:108163. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108163.

140. Radpay R, Egtesadi S. Relationship between Plasma Levels of Zinc and Magnesium with the Treatment Process and Mortality Risk in COVID-19 Patients. *Tanaffos*. 2023;22(2):236-247.
141. Gonçalves TJM, Gonçalves SEAB, Guarnieri A, Risegado RC, Guimarães MP, de Freitas DC, et al. Association Between Low Zinc Levels and Severity of Acute Respiratory Distress Syndrome by New Coronavirus SARS-CoV-2. *Nutrition in Clinical Practice*. 2021;36:186-191. doi: 10.1002/ncp.10612.
142. Heller RA, Sun Q, Hackler J, Seelig J, Seibert L, Cherkezov A, et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol*. 2021;38:101764. doi: 10.1016/j.redox.2020.101764.
143. Mouchati C, Durieux JC, Zisis SN, Tribout H, Scott S, Smith B, et al. Zinc Deficiency And sTNF-RII Are Associated With Worse COVID-19 Outcomes. *J Nutr*. 2024;154(5):1588-1595. doi: 10.1016/j.tjnut.2023.11.026.
144. Ekemen Keleş Y, Yılmaz Çiftdoğan D, Çolak A, Kara Aksay A, Üstündag G, Şahin A, et al. Serum zinc levels in pediatric patients with COVID-19. *Eur J Pediatr*. 2022;181(4):1575-1584. doi: 10.1007/s00431-021-04348-w.
145. Arrieta F, Martinez-Vaello V, Bengoa N, Jiménez-Mendiguchia L, Rosillo M, de Pablo A, et al. Serum zinc and copper in people with COVID-19 and zinc supplementation in parenteral nutrition. *Nutrition*. 2021;91–92:111467. doi: 10.1016/j.nut.2021.111467.
146. Golabi S, Adelipour M, Mobarak S, Piri M, Seyedtabib M, Bagheri R, et al. The Association between Vitamin D and Zinc Status and the Progression of Clinical Symptoms among Outpatients Infected with SARS-CoV-2 and Potentially Non-Infected Participants: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2021;13(10):3368. doi: 10.3390/nu13103368.
147. Tomasa-Irriguible TM, Bielsa-Berrocal L, Bordejé-Laguna L, Tural-Llàcher C, Barallat J, Manresa-Domínguez JM, et al. Low Levels of Few Micronutrients May Impact COVID-19 Disease Progression: An Observational Study on the First Wave. *Metabolites* 2021;11(9):565. doi: 10.3390/metabo11090565.

148. Talha KA, Patwary MI, Alam ZN, Ali SM, Ahmed S, Nafee A, et al. Case-Control Study to Evaluate Zinc Deficiency as a Risk Factor for Oxygen Requirement in Patients with COVID-19. *Mymensingh Med J.* 2022;31(1):216-222.
149. Fujita K, Ocho K, Kadowaki T, Yorifuji T, Hagiya H, Otsuka F. Zinc deficiency is a potential risk factor for COVID-19 progression to pneumonia requiring oxygen therapy. *J Infect Chemother.* 2024;30(10):978-982. doi: 10.1016/j.jiac.2024.03.007.
150. Zeng HL, Yang Q, Yuan P, Wang X, Cheng L. Associations of essential and toxic metals/metalloids in whole blood with both disease severity and mortality in patients with COVID-19. *FASEB J.* 2021;35(3):e21392. doi: 10.1096/fj.202002346RR.
151. Al-Saleh I, Alrushud N, Alnuwaysir H, Elkhatib R, Shoukri M, Aldayel F, et al. Essential metals, vitamins and antioxidant enzyme activities in COVID-19 patients and their potential associations with the disease severity. *Biometals.* 2022;35(1):125-145. doi: 10.1007/s10534-021-00355-4.
152. Razeghi Jahromi S, Moradi Tabriz H, Togha M, Ariyanfar S, Ghorbani Z, Naeeni S, et al. The correlation between serum selenium, zinc, and COVID-19 severity: an observational study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):899. doi: 10.1186/s12879-021-06617-3.
153. Maares M, Hackler J, Haupt A, Heller RA, Bachmann M, Diegmann J, et al. Free Zinc as a Predictive Marker for COVID-19 Mortality Risk. *Nutrients.* 2022;14(7):1407. doi: 10.3390/nu14071407.
154. Singh S, Diwaker A, Singh BP, Singh RK. Nutritional Immunity, Zinc Sufficiency, and COVID-19 Mortality in Socially Similar European Populations. *Front Immunol.* 2021;12:699389. doi: 10.3389/fimmu.2021.699389.
155. Ali N, Fariha KA, Islam F, Mohanto NC, Ahmad I, Hosen MJ, et al. Assessment of the role of zinc in the prevention of COVID-19 infections and mortality: A

- retrospective study in the Asian and European population. *J Med Virol.* 2021;93(7):4326–33. doi: 10.1002/jmv.26932.
156. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Kambhampati A, Chai SJ, COVID-NET Surveillance Team, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 – COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(32):1081-1088. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e3.
157. Kvamme JM, Grønli O, Jacobsen BK, Florholmen J. Risk of malnutrition and zinc deficiency in community-living elderly men and women: the Tromsø Study. *Public Health Nutr.* 2015;18(11):1907-13. doi: 10.1017/S1368980014002420.
158. Sanjeevi N, Freeland-Graves J, Beretvas SN, Sachdev PK. Trace element status in type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Clin Diagn Res.* 2018;12(5):OE01-OE08. doi: 10.7860/JCDR/2018/35026.11541.
159. Astrup A, Bügel S. Overfed but undernourished: recognizing nutritional inadequacies/deficiencies in patients with overweight or obesity. *Int J Obes (Lond).* 2019;43(2):219-232. doi: 10.1038/s41366-018-0143-9.
160. Hernández-Mendoza H, Martínez-Navarro I, Hernández-Ochoa E, Espinoza-Ruiz M, Lugo-Trampe A, Trujillo-Murillo KDC, et al. Serum zinc levels are associated with obesity and low-density lipoprotein cholesterol in Mexican adults. *J Trace Elem Med Biol.* 2022;73:127002. doi: 10.1016/j.jtemb.2022.127002.
161. Rios-Lugo MJ, Madrigal-Arellano C, Gaytán-Hernández D, Hernández-Mendoza H, Romero-Guzmán ET. Association of Serum Zinc Levels in Overweight and Obesity. *Biol Trace Elem Res.* 2020;198(1):51-57. doi: 10.1007/s12011-020-02060-8.
162. Syed M, Siddiqui S, Ahmad S, Syed K. Assessing the Link between Zinc Levels and Obesity in Young Adults: Zinc levels and Obesity in young adults. *Medical Journal of South Punjab (MJSP).* 2023;4(01):76-82. doi: 10.61581/MJSP.VOL04/01/09.

163. Payahoo L, Ostadrahimi A, Mobasseri M, Khaje Bishak Y, Farrin N, Asghari Jafarabadi M, et al. Effects of zinc supplementation on the anthropometric measurements, lipid profiles and fasting blood glucose in the healthy obese adults. *Adv Pharm Bull.* 2013;3(1):161-5. doi: 10.5681/apb.2013.027.
164. Gunanti IR, Al-Mamun A, Schubert L, Long KZ. The effect of zinc supplementation on body composition and hormone levels related to adiposity among children: a systematic review. *Public Health Nutr.* 2016;19(16):2924-2939. doi: 10.1017/S1368980016001154.
165. Zaky D, Sultan EA, Salim MF, Dawod RS. Zinc level and obesity. *The Egyptian Journal of Internal Medicine.* 2013;25:209–212. doi: 10.4103/1110-7782.124985.
166. Ennes Dourado Ferro F, de Sousa Lima VB, Mello Soares NR, Franciscato Cozzolino SM, do Nascimento Marreiro D. Biomarkers of metabolic syndrome and its relationship with the zinc nutritional status in obese women. *Nutr Hosp.* 2011;26(3):650-4. doi: 10.1590/S0212-16112011000300032.
167. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med.* 2022;28(8):1706-1714. doi: 10.1038/s41591-022-01909-w.
168. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* (2021) 27(4):626-631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y.
169. Jacobs LG, Gourni Paleoudis E, Lesky-Di Bari D, Nyirenda T, Friedman T, Gupta A, et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243882. doi: 10.1371/journal.pone.0243882.
170. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufils E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(2):258-263. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052.

171. Galal I, Hussein AARM, Amin MT, Saad MM, Zayan HEE, Abdelsayed MZ, et al. Determinants of persistent post-COVID-19 symptoms: value of a novel COVID-19 symptom score. *Egypt J Bronchol.* 2021;15(1):10. doi: 10.1186/s43168-020-00049-4.
172. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P, et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2023;183(6):566-580. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.0750.
173. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, ARC Study Group, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2021;76(4):396-398. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
174. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect. Dis.* 2021;53:737–754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397.
175. Wongwathanavikrom NB, Tovichien P, Udomittipong K, Palamit A, Tiamduangtawan P, Mahoran K, et al. Incidence and risk factors for long COVID in children with COVID-19 pneumonia. *Pediatr Pulmonol.* 2024;59(5):1330-1338. doi: 10.1002/ppul.26910.
176. Camporesi A, Morello R, La Rocca A, Zampino G, Vezzulli F, Munblit D, et al. Characteristics and predictors of Long Covid in children: a 3-year prospective cohort study. *EClinicalMedicine.* 2024;76:102815. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102815.
177. Rattanawijit M, Samutpong A, Apiwattanakul N, Assawawiroonhakarn S, Techasaensiri C, Boonsathorn S, et al. Rates, Risk Factors and Outcomes of Complications After COVID-19 in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2024. doi: 10.1097/INF.0000000000004649.
178. Sarani M, Motamed N, Hatami G, Namvar A, Ravanipour M. Long COVID in children and adolescents: a historical cohort study with a population-based

- control group from Iran. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):1074. doi: 10.1186/s12879-024-09997-4.
179. Zheng YB, Zeng N, Yuan K, Tian SS, Yang YB, Gao N, et al. Prevalence and risk factor for long COVID in children and adolescents: A meta-analysis and systematic review. *J Infect Public Health.* 2023;16(5):660-672. doi: 10.1016/j.jiph.2023.03.005.
180. Funk AL, Kuppermann N, Florin TA, Tancredi DJ, Xie J, Kim K, et al. Post-COVID-19 Conditions Among Children 90 Days After SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open.* 2022;5(7):e2223253. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.23253.
181. Maddux AB, Berbert L, Young CC, Feldstein LR, Zambrano LD, Kucukak S, et al. Health Impairments in Children and Adolescents After Hospitalization for Acute COVID-19 or MIS-C. *Pediatrics.* 2022;150(3):e2022057798. doi: 10.1542/peds.2022-057798.
182. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute Covid-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27:601–615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
183. Venkatesan P. NICE guideline on long Covid. *Lancet Respir Med.* 2021;9(2):129. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
184. Agergaard J, Ullahammer WM, Gunst JD, Østergaard L, Schiøttz-Christensen B. Characteristics of a Danish Post-COVID Cohort Referred for Examination due to Persistent Symptoms Six Months after Mild Acute COVID-19. *J. Clin. Med.* 2022;11:7338. doi: 10.3390/jcm11247338.
185. Kikkenborg Berg S, Dam Nielsen S, Nygaard U, Bundgaard H, Palm P, Rotvig C, 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;6(4):240-248. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00004-9.

186. Волянська ЛА, Бурбела ЕІ, Косовська ТМ, Перестюк ВО, Боярчук ОР. Значення вітаміну D у перебігу SARS-CoV-2-інфекції та long COVID у дітей (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2023;18(3):225-230. doi: 10.22141/2224-0551.18.3.2023.1590.
187. Волянська ЛА, Бурбела ЕІ, Перестюк ВО, Косовська ТМ, Боярчук ОР. Тривалий COVID у дітей: частота та виклики діагностики. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 2023;3(95):101-106. doi: 10.15574/PP.2023.95.101.
188. Boyarchuk OR, Volianska LA, Perestiuk VO, Kosovska TM. The Impact of Zinc Status on the Course and Severity of COVID-19: A Systematic Review. *East Ukr Med J*. 2026;14(1):00-00. doi: 10.21272/eumj.2026;14(1);00-00.
189. Pludowski P. COVID-19 and other pleiotropic actions of vitamin D: proceedings from the fifth international conference “vitamin D—minimum, maximum, optimum” under the auspices of the European vitamin D association (EVIDAS). *Nutrients*. 2023;15(11):2530. doi: 10.3390/nu15112530.
190. Suter PM, Russell RM. Vitamin and trace mineral deficiency and excess. In: J Jameson, AS Fauci, DL Kasper, SL Hauser, DL Longo and J Loscalzo, editors. *Harrison's principles of internal medicine, 20e*. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 326.
191. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics*. 2023;151:e2022060640. doi: 10.1542/peds.2022-060640.
192. ISARIC Global COVID-19 paediatric follow-up [Internet]. URL: <https://isaric.org/research/covid-19-clinical-research-resources/paediatric-follow-up/>.
193. Varni JW. Scaling and scoring of the Pediatric Quality of Life Inventory TM (PedsQL™). Version 17. Lyon: MAPI Research Trust; 2017. p. 5-8.

194. Kovalchuk T. Validation of the Ukrainian version of the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales in children and adolescents with vasovagal syncope. *Pediatrics Polska – Polish Journal of Paediatrics*. 2020;95(2): 112-120. doi: 10.5114/polp.2020.97102.
195. Perestiuk V, Kosovska T, Dyvoniak O, Volianska L, Boyarchuk O. Vitamin D status in children with COVID-19: does it affect the development of long COVID and its symptoms? *Front. Pediatr*. 2025;13:1507169. doi: 10.3389/fped.2025.1507169.
196. Boyarchuk O, Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L. Coagulation profile in hospitalized children with COVID-19: pediatric age dependency and its impact on long COVID development. *Front. Immunol*. 2024;15:1363410. doi: 10.3389/fimmu.2024.1363410.
197. Перестюк ВО. Особливості перебігу COVID-19 у дітей. У: Матеріали XXVII Міжнародного конгресу студентів і молодих вчених Майбутнє за наукою; 2023 квіт. 10-12; Тернопіль. Тернопіль; 2023. с.143.
198. Перестюк ВО, Боярчук ОР. Лабораторні зміни при гострому COVID-19 у дітей. У: Матеріали підсумкової LXVII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2024 черв. 13-14; Тернопіль. Тернопіль; 2024. с. 123-124.
199. Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. Prevalence and duration of clinical symptoms of pediatric long COVID: findings from a one-year prospective study. *Front Pediatr*. 2025;13:1645228. doi: 10.3389/fped.2025.1645228.
200. Перестюк ВО, Боярчук ОР. Тривалий COVID-19 у дітей. У: Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 черв. 16-17; Тернопіль. Тернопіль; 2023. с. 110-111.
201. Перестюк ВО. Характеристика тривалого COVID-19 у дітей, використовуючи адаптовану анкету ISARIC. Матеріали XXVIII конгресу

- студентів і молодих вчених Майбутнє за наукою; 2024 квіт. 8-10; Тернопіль. Тернопіль; 2024. с. 155.
202. Boyarchuk O, Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L. Anti-interferon α -antibodies in pediatric patients with COVID-19 and long COVID. *Reumatologia*. 2025;63(4):229–235. doi: 10.5114/reum/204365.
203. Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. Association of zinc deficiency and clinical symptoms, inflammatory markers, severity of COVID-19 in hospitalized children. *Front Nutr*. 2025;12:1566505. doi: 10.3389/fnut.2025.1566505.
204. Боярчук ОР, Перестюк ВО, Косовська ТМ, Волянська ЛА. Гіпоцинкемія та симптоми Long COVID у дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2025;5(149):14-19. doi: 10.15574/SP.2025.5(149).1419.
205. Перестюк ВО. Статус цинку при гострій інфекції SARS-CoV-2 у дітей: вплив на перебіг і тяжкість захворювання. У: *Матеріали ХХІХ конгресу студентів і молодих вчених Майбутнє за наукою; 2025 квіт. 9-11; Тернопіль. Тернопіль; 2025. с. 291.*
206. Perestiuk V, Sverstyuk A, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. A Predictive Model for the Development of Long COVID in Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2025;22(11):1693; doi: 10.3390/ijerph22111693.
207. Docea AO, Tsatsakis A, Albulescu D, Cristea O, Zlatian O, Vinceti M, et al. A new threat from an old enemy: re-emergence of coronavirus (review). *Int J Mol Med*. 2020;45:1631–43. doi: 10.3892/ijmm.2020.4555.
208. Belser JA, Rota PA, Tumpey TM. Ocular tropism of respiratory viruses. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2013;77:144–156. doi: 10.1128/MMBR.00058-12.
209. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int. J. Infect. Dis.* 2020;94:44–48. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.004.

210. Li H, Leong FY, Xu G, Kang CW, Lim KH, Tan BH, et al. Airborne dispersion of droplets during coughing: A physical model of viral transmission. *Sci. Rep.* 2021;11:4617. doi: 10.1038/s41598-021-84245-2.
211. Ebbole DJ. Magnaporthe as a model for understanding host-pathogen interactions. *Annu. Rev. Phytopathol.* 2007;45:437–456. doi: 10.1146/annurev.phyto.45.062806.094346.
212. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2014;14:36–49. doi: 10.1038/nri3581.
213. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(12):343-346. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2.
214. Al-Aly Z, Topol E. Solving the puzzle of long COVID. *Science.* 2024;383(6685):830–2. doi: 10.1126/science.adl0867.
215. Rao S. Uncovering long COVID in children. *JAMA.* 2024;332(14):1150–2. doi: 10.1001/jama.2024.13551.
216. Floyd GC, Dudley JW, Xiao R, Feudtner C, Taquechel K, Miller K, et al. Prevalence of asthma in hospitalized and non-hospitalized children with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(5):2077–79.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2021.02.038.
217. Stopyra L, Kowalik A, Stala J, Majchrzak I, Szebla J, Jakosz M, et al. The Age-Related Course of COVID-19 in Pediatric Patients—1405 Cases in a Single Center. *Journal of Clinical Medicine.* 2022;11(24):7347. doi: 10.3390/jcm11247347.
218. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2021;92:55–70. doi: 10.1016/j.ejim.2021.06.009.

219. Pérez-González A, Araújo-Ameijeiras A, Fernández-Villar A, Crespo M, Poveda E. Cohort COVID-19 of the galicia sur health research institute. Long COVID in hospitalized and non-hospitalized patients in a large cohort in Northwest Spain, a prospective cohort study. *Sci Rep.* 2022;12(1):3369. doi: 10.1038/s41598-022-07414-x.
220. Pawłowska M, Pokorska-Śpiewak M, Talarek E, Mania A, Hasiec B, Żwirek-Pytka E, et al. Clinical Course and Severity of COVID-19 in 940 Infants with and without Comorbidities Hospitalized in 2020 and 2021: The Results of the National Multicenter Database SARSTer-PED. *Journal of Clinical Medicine.* 2023;12(7):2479. doi: 10.3390/jcm12072479.
221. Стасів МВ. COVID-19 та мультисистемний запальний синдром, асоційований з SARS-CoV-2 у дітей: клініко-імунологічні особливості їх перебігу [дисертація]. Львів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; 2024 [цитовано 13 березня 2026]. 200 с. Доступно на: https://nauka.meduniv.lviv.ua/?page_id=22275.
222. Ishihara T, Tagami T, Hirayama A, Nakamura Y, Sueyoshi K, Okamoto K, et al. Therapeutic interventions and the length of hospital stay for pediatric patients with COVID-19: a multicenter cohort study. *Sci Rep.* 2023;13(1):21450. doi: 10.1038/s41598-023-48904-w.
223. Deng X, Liu B, Li J, Zhang J, Zhao Y, Xu K. Blood biochemical characteristics of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systemic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(8):1172-1181. doi: 10.1515/cclm-2020-0338.
224. Kurstjens S, van der Horst A, Herpers R, Geerits MWL, Kluiters-de Hingh YCM, Göttgens EL, et al. Rapid identification of SARS-CoV-2-infected patients at the emergency department using routine testing. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(9):1587-1593. doi: 10.1515/cclm-2020-0593.

225. Elmeazawy R, EL-Moazen AMF. Clinical findings and laboratory parameters associated with CO-RADS classification in children with COVID-19. *Egypt Pediatric Association Gaz.* 2024;72:54. doi: 10.1186/s43054-024-00293-z.
226. Qi K, Zeng W, Ye M, Zheng L, Song C, Hu S, et al. Clinical, laboratory, and imaging features of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(15):e25230. doi: 10.1097/MD.00000000000025230.
227. Martens RJH, van Adrichem AJ, Mattheij NJA, Brouwer CG, van Twist DJL, Broerse JJCR, et al. Hemocytometric characteristics of COVID-19 patients with and without cytokine storm syndrome on the sysmex XN-10 hematology analyzer. *Clin Chem Lab Med.* 2020;59(4):783-793. doi: 10.1515/cclm-2020-1529.
228. Sharafi F, Jafarzadeh Esfehiani R, Moodi Ghalibaf A, Jarahi L, Shamshirian A, Mozdourian M. Leukopenia and leukocytosis as strong predictors of COVID-19 severity: A cross-sectional study of the hematologic abnormalities and COVID-19 severity in hospitalized patients. *Health Sci Rep.* 2023;6(10):e1574. doi: 10.1002/hsr2.1574.
229. Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin Chim Acta.* 2020;507:174-180. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.024.
230. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflammation Res.* 2020;69:1181–9. doi: 10.1007/s00011-020-01401-6.
231. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol.* 2020;189:1044–9. doi: 10.1111/bjh.16749.
232. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit

- for acute respiratory failure. *Thromb Haemost.* 2020;120:998–1000. doi: 10.1055/s-0040-1710018.
233. Flaumenhaft R, Enjyoji K, Schmaier AA. Vasculopathy in COVID-19. *Blood.* 2022;140:222–35. doi: 10.1182/blood.2021012250.
234. Fan BE, Wong SW, Sum CLL, Lim GH, Leung BP, Tan CW, et al. COVID-19 Clotting and Bleeding Investigators. Hypercoagulability, endotheliopathy, and inflammation approximating 1 year after recovery: Assessing the long-term outcomes in COVID-19 patients. *Am J Hematol.* 2022;97:915–23. doi: 10.1002/ajh.26575.
235. Noni M, Koukou DM, Tritzali M, Kanaka-Gantenbein C, Michos A, Spoulou V. Coagulation abnormalities and management in hospitalized pediatric patients with COVID-19. *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41:570–4. doi: 10.1097/INF.0000000000003545.
236. Jin X, Duan Y, Bao T, Gu J, Chen Y, Li Y, et al. The values of coagulation function in COVID-19 patients. *PloS One.* 2020;15:e0241329. doi: 10.1371/journal.pone.0241329.
237. Buonsenso D, Mariani F, Pierri L, Morello R, Yock-Corrales A, Del Aguila O, et al. Association between coagulation profile and clinical outcome in children with SARS-CoV-2 infection or MIS-C: A multicenter cross-sectional study. *Children (Basel).* 2022;9:279. doi: 10.3390/children9020279.
238. Yasui Y, Yasui H, Suzuki K, Saitou T, Yamamoto Y, Ishizaka T, et al. Analysis of the predictive factors for a critical illness of COVID-19 during treatment – relationship between serum zinc level and critical illness of COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020;100:230–6. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.008.
239. Weldetsadik AY, Abayneh M, Abraha M, Sirgu S, Bekele D. Clinical characteristics and outcome of pediatric COVID-19 patients in Ethiopia during the early COVID-19 pandemic: a prospective cohort study. *Pediatric Health Med Ther.* 2022;13:165–74. doi: 10.2147/PHMT.S359333.

240. Nzale S, Perrin A, Soroken C, Nehme M, Posfay-Barbe KM, L'Huillier AG. Standardized approach to pediatric post-COVID syndrome and its impact on children and adolescents: a perspective from a tertiary center. *Pediatr Infect Dis J.* 2025;44(3): 228-233. doi: 10.1097/INF.0000000000004593.
241. Matsuda Y, Tokumasu K, Otsuka Y, Sunada N, Honda H, Sakurada Y, et al. Symptomatic Characteristics of Hypozincemia Detected in Long COVID Patients. *J Clin Med.* 2023;12(5):2062. doi: 10.3390/jcm12052062.
242. Asadi-Pooya AA, Nemati H, Shahisavandi M, Akbari A, Emami A, Lotfi M, et al. Long COVID in children and adolescents. *World J Pediatr.* 2021;17(5):495-499. doi: 10.1007/s12519-021-00457-6.
243. Morello R, Mariani F, Mastrantoni L, De Rose C, Zampino G, Munblit D, et al. Risk factors for post-COVID-19 condition (Long Covid) in children: a prospective cohort study. *EClinicalMedicine.* 2023;59:101961. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101961.
244. Trapani G, Verlato G, Bertino E, Maiocco G, Vesentini R, Spadavecchia A, et al. Long COVID-19 in children: an Italian cohort study. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):83. doi: 10.1186/s13052-022-01282-x.

ДОДАТОК А

1. Boyarchuk O, Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L. Coagulation profile in hospitalized children with COVID-19: pediatric age dependency and its impact on long COVID development. *Front Immunol.* 2024;15:1363410. doi: 10.3389/fimmu.2024.1363410. **(SCOPUS)**
2. Perestiuk V, Kosovska T, Dyvoniak O, Volianska L, Boyarchuk O. Vitamin D status in children with COVID-19: does it affect the development of long COVID and its symptoms? *Front Pediatr.* 2025;13:1507169. doi: 10.3389/fped.2025.1507169. **(SCOPUS)**
3. Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. Association of zinc deficiency and clinical symptoms, inflammatory markers, severity of COVID-19 in hospitalized children. *Front Nutr.* 2025;12:1566505. doi: 10.3389/fnut.2025.1566505. **(SCOPUS)**
4. Boyarchuk O, Perestiuk V, Kovalchuk T, Kosovska T, Volianska L. Assessment of the quality of life in children with long COVID based on the Standardized PEDSQL 4.0 questionnaire. *Health Prob Civil.* 2025. Available from: <https://hpc.edu.pl/pdf-205421-134782?filename=ASSESSMENT-OF-THE-QUALITY.pdf>. **(SCOPUS)**
5. Boyarchuk O, Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L. Anti-interferon α -antibodies in pediatric patients with COVID-19 and long COVID. *Reumatologia.* 2025;63(4):229-235. doi: 10.5114/reum/204365. **(SCOPUS)**
6. Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. Prevalence and duration of clinical symptoms of pediatric long COVID: findings from a one-year prospective study. *Front Pediatr.* 2025;13:1645228. doi: 10.3389/fped.2025.1645228. **(SCOPUS)**
7. Боярчук ОР, Перестюк ВО, Косовська ТМ, Волянська ЛА. Гіпоцинкемія та симптоми Long COVID у дітей. *Сучасна педіатрія. Україна.* 2025;5(149):14-19. doi: 10.15574/SP.2025.5(149).1419. **(SCOPUS)**

8. Perestiuk V, Sverstyuk A, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. A Predictive Model for the Development of Long COVID in Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2025;22(11):1693. doi: 10.3390/ijerph22111693. (SCOPUS)
9. Волянська ЛА, Бурбела ЕІ, Косовська ТМ, Перестюк ВО, Боярчук ОР. Значення вітаміну D у перебігу SARS-CoV-2-інфекції та long COVID у дітей (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 2023;18(3):225-230. doi: 10.22141/2224-0551.18.3.2023.1590.
10. Волянська ЛА, Бурбела ЕІ, Перестюк ВО, Косовська ТМ, Боярчук ОР. Тривалий COVID у дітей: частота та виклики діагностики. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 2023;3(95):101-106. doi: 10.15574/PP.2023.95.101.
11. Боярчук ОР, Монастирська ОІ, Сувалко СІ, Перестюк ВО, Гаріян ТВ. Вплив інфекції SARS-CoV-2, пандемії COVID-19 та повномасштабної війни на здоров'я школярів: результати опитування. *Український журнал Перинатологія і педіатрія*. 2024;2(98):77-85. doi: 10.15574/PP.2024.98.77.
12. Перестюк ВО. Особливості клінічного перебігу COVID-19 і long COVID у вимушено переміщених дітей і місцевого педіатричного населення Тернопільської області. У: *Матеріали підсумкової LXVIII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини*; 2025 черв. 12-13; Тернопіль. Тернопіль; 2025. с. 199.
13. Boyarchuk OR, Volianska LA, Perestiuk VO, Kosovska TM. The Impact of Zinc Status on the Course and Severity of COVID-19: A Systematic Review. *East Ukr Med J*. 2026;14(1):00-00. doi: 10.21272/eumj.2026;14(1);00-00.
14. Перестюк ВО. Особливості перебігу COVID-19 у дітей. У: *Матеріали XXVII Міжнародного конгресу студентів і молодих вчених Майбутнє за наукою*; 2023 квіт. 10-12; Тернопіль. Тернопіль; 2023. с. 143.
15. Перестюк ВО, Боярчук ОР. Тривалий COVID-19 у дітей. У: *Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції Здобутки*

клінічної та експериментальної медицини; 2023 черв. 16-17; Тернопіль. Тернопіль; 2023. с. 110-111.

16. Перестюк ВО. Характеристика тривалого COVID у дітей, використовуючи адаптовану анкету ISARIC. У: Матеріали XXVIII конгресу студентів і молодих вчених Майбутнє за наукою; 2024 квіт. 8-10; Тернопіль. Тернопіль; 2024. с. 155.

17. Перестюк ВО, Боярчук ОР. Лабораторні зміни при гострому COVID-19 у дітей. У: Матеріали підсумкової LXVII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2024 черв. 13-14; Тернопіль. Тернопіль; 2024. с. 123-124.

18. Перестюк В. Статус цинку при гострій інфекції SARS-CoV-2 у дітей: вплив на перебіг і тяжкість захворювання. У: Матеріали XXIX конгресу студентів і молодих вчених Майбутнє за наукою; 2025 квіт. 9-11; Тернопіль. Тернопіль; 2025. с. 291.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- Науково-практична конференція «Медико-соціальні проблеми дитячого віку» (м. Тернопіль, 20-21 жовтня 2022 року) – усна доповідь;
- XXVII Конгрес студентів і молодих вчених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 року) – *публікація тез, усна доповідь*;
- Підсумкова LXVI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 року) – *публікація тез, постерна доповідь*;
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Медико-соціальні проблеми дитячого віку» (м. Тернопіль, 25-26 жовтня 2023 року) – *усна доповідь*;
- XXVIII Конгрес студентів і молодих вчених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 8-10 квітня 2024 року) – *публікація тез, усна доповідь*;
- 42-а щорічна зустріч Європейського товариства дитячих інфекційних хвороб ESPID (м. Копенгаген, Данія, 20-24 травня 2024 року) – *публікація тез, постерна доповідь*;
- XVII Національний конгрес з міжнародною участю «Людина та ліки» (м. Львів, 28-29 травня 2024 року) – *усна доповідь*;
- Підсумкова LXVII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль; 13-14 червня 2024 року) – *публікація тез, постерна доповідь*;
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Медико-соціальні проблеми дитячого віку» (м. Тернопіль, 25-26 жовтня 2024 року) – *усна доповідь*;
- Медичний форум «Сучасні інфекційні захворювання-виклики сьогодення» із науково-практичною конференцією з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці лікаря. Сучасні аспекти клініки,

діагностики, лікування та профілактики» (м. Київ, 28-29 листопада 2024 року) – *усна доповідь*;

– Медичний форум «UkrainePediatricGlobal-2025. Session 1» (м. Київ, 24 лютого 2025 року) – *усна доповідь*;

– XXIX Конгрес студентів і молодих вчених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 9-11 квітня 2025 року) – *публікація тез, усна доповідь*;

– Підсумкова LXVIII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 12-13 червня 2025 року) – *публікація тез, постерна доповідь*;

– Науково-практична конференція «Медико-соціальні проблеми дитячого віку» (м. Тернопіль, 17-18 жовтня 2025 року) – *усна доповідь*.

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор з педіатрії
 КНП «Тернопільська комунальна
 міська лікарня №2»
 Кобрин О.М.
 « 26 » березня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Діагностичне значення визначення статусу вітаміну D і цинку у сироватці крові дітей з COVID-19».
2. **Заклад-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Тернопільська область, Україна, 46001.
3. **Автори:** аспірантка кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Перестюк В.О.; доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Боярчук О.Р.
4. **Джерела інформації:**
 Perestiuk V, Kosovska T, Dyvoniak O, Volianska L, Boyarchuk O. Vitamin D status in children with COVID-19: does it affect the development of long COVID and its symptoms? Front. Pediatr. 2025;13:1507169. doi: 10.3389/fped.2025.1507169.
 Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. Association of zinc deficiency and clinical symptoms, inflammatory markers, severity of COVID-19 in hospitalized children. Front. Nutr. 2025;12:1566505. doi: 10.3389/fnut.2025.1566505.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2».
6. **Форма впровадження:** Використання результатів наукових досліджень дозволяє забезпечити ефективну діагностику та лікувальну тактику у дітей з COVID-19.
7. **Термін впровадження:** вересень 2026 – травень 2027 рр.
8. **Зауваження і пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:
 Медичний директор з педіатрії



Кобрин О.М.

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор з педіатрії
КНП «Тернопільська комунальна
міська лікарня №2»
Кобрин О.М.
«26» _____ 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Діагностика тривалого COVID у дітей на основі адаптованої анкети Міжнародного консорціуму з тяжких гострих респіраторних та нових інфекцій (ISARIC) IP4C Global Pediatric COVID-19 follow-up Form».
2. **Заклад-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Тернопільська область, Україна, 46001.
3. **Автори:** аспірантка кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Перестюк В.О.; доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Боярчук О.Р.
4. **Джерело інформації:**
Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. Prevalence and duration of clinical symptoms of pediatric long COVID: findings from a one-year prospective study. Front. Pediatr. 2025;13:1645228. doi: 10.3389/fped.2025.1645228.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2».
6. **Форма впровадження:** Використання результатів наукових досліджень дозволяє вчасно виявити тривалий COVID у дітей, вчасно призначити відповідне лікування та покращити якість життя пацієнтів.
7. **Термін впровадження:** вересень 2026 – травень 2027 рр.
8. **Зауваження і пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор з педіатрії



Кобрин О.М.

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор з педіатрії
 КНП «Тернопільська комунальна
 міська лікарня №2»
 Кобрин О.М.
 «26» березня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Оцінка якості життя дітей з тривалим COVID, використовуючи опитувальник «Pediatric Quality of Life Inventory-4.0-Core-All».
2. **Заклад-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Тернопільська область, Україна, 46001.
3. **Автори:** аспірантка кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Перестіук В.О.; доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Боярчук О.Р.
4. **Джерело інформації:**
 Boyarchuk O, Perestiuk V, Kovalchuk T, Kosovska T, Volianska L. Assessment of the quality of life in children with long COVID based on the Standardized PEDSQL 4.0 questionnaire. Health Prob Civil. 2025. doi: 10.5114/hpc.2025.151289.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2».
6. **Форма впровадження:** Використання результатів наукових досліджень дозволяє вчасно виявити порушені показники якості життя у педіатричних пацієнтів з тривалим COVID та вжити необхідні заходи для усунення виявлених проблем.
7. **Термін впровадження:** вересень 2026 – травень 2027 рр.
8. **Зауваження і пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор з педіатрії



Кобрин О.М.

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор з педіатрії
 КНП «Тернопільська комунальна
 міська лікарня №2»
 Кобрин О.М.
 «26» В березня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Прогнозування ризику розвитку тривалого COVID серед педіатричного населення на основі розробленої прогностичної моделі».
2. **Заклад-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Тернопільська область, Україна, 46001.
3. **Автори:** аспірантка кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Перестіук В.О.; доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Боярчук О.Р.
4. **Джерело інформації:**
 Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. Prevalence and duration of clinical symptoms of pediatric long COVID: findings from a one-year prospective study. Front. Pediatr. 2025;13:1645228. doi: 10.3389/fped.2025.1645228.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2».
6. **Форма впровадження:** Використання результатів наукових досліджень дозволяє вчасно виявити фактори ризику розвитку тривалого COVID у дітей та застосувати необхідні лікувальні заходи для його попередження або раннього виявлення і лікування.
7. **Термін впровадження:** вересень 2026 – травень 2027 рр.
8. **Зауваження і пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:
 Медичний директор з педіатрії



Кобрин О.М.

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 КНП «Збараська центральна лікарня»
 Збараської міської ради
 Коваль О.В.
 « 24 » _____ 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Діагностичне значення визначення статусу вітаміну D і цинку у сироватці крові дітей з COVID-19».
2. **Заклад-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Тернопільська область, Україна, 46001.
3. **Автори:** аспірантка кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Перестіук В.О.; доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Боярчук О.Р.
4. **Джерела інформації:**
 Perestiuk V, Kosovska T, Dyvoniak O, Volianska L, Boyarchuk O. Vitamin D status in children with COVID-19: does it affect the development of long COVID and its symptoms? *Front. Pediatr.* 2025;13:1507169. doi: 10.3389/fped.2025.1507169.
 Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. Association of zinc deficiency and clinical symptoms, inflammatory markers, severity of COVID-19 in hospitalized children. *Front. Nutr.* 2025;12:1566505. doi: 10.3389/fnut.2025.1566505.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «Збараська центральна лікарня» Збараської міської ради.
6. **Форма впровадження:** Використання результатів наукових досліджень дозволяє забезпечити ефективну діагностику та лікувальну тактику у дітей з COVID-19.
7. **Термін впровадження:** вересень 2026 – травень 2027 рр.
8. **Зауваження і пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:
 Медичний директор


 Коваль О.В.

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 КНП «Збаразька центральна лікарня»
 Збаразької міської ради
 Коваль О.В.
 «24» Березня 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Діагностика тривалого COVID у дітей на основі адаптованої анкети Міжнародного консорціуму з тяжких гострих респіраторних та нових інфекцій (ISARIC)/IP4C Global Pediatric COVID-19 follow-up Form».
2. **Заклад-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Тернопільська область, Україна, 46001.
3. **Автори:** аспірантка кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Перестіук В.О.; доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Боярчук О.Р.
4. **Джерело інформації:**
 Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. Prevalence and duration of clinical symptoms of pediatric long COVID: findings from a one-year prospective study. *Front. Pediatr.* 2025;13:1645228. doi: 10.3389/fped.2025.1645228.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «Збаразька центральна лікарня» Збаразької міської ради.
6. **Форма впровадження:** Використання результатів наукових досліджень дозволяє вчасно виявити тривалий COVID у дітей, вчасно призначити відповідне лікування та покращити якість життя пацієнтів.
7. **Термін впровадження:** вересень 2026 – травень 2027 рр.
8. **Зауваження і пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:
 Медичний директор



Коваль О.В.

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 КНП «Збаразька центральна лікарня»
 Збаразької міської ради
 Коваль О.В.
 «27» _____ 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Оцінка якості життя дітей з тривалим COVID, використовуючи опитувальник «Pediatric Quality of Life Inventory-4.0-Core-All».
2. **Заклад-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Тернопільська область, Україна, 46001.
3. **Автори:** аспірантка кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Перестюк В.О.; доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Боярчук О.Р.
4. **Джерело інформації:**
 Boyarchuk O, Perestiuk V, Kovalchuk T, Kosovska T, Volianska L. Assessment of the quality of life in children with long COVID based on the Standardized PEDSQL 4.0 questionnaire. Health Prob Civil. 2025. doi: 10.5114/hpc.2025.151289.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «Збаразька центральна лікарня» Збаразької міської ради.
6. **Форма впровадження:** Використання результатів наукових досліджень дозволяє вчасно виявити порушені показники якості життя у педіатричних пацієнтів з тривалим COVID та вжити необхідні заходи для усунення виявлених проблем.
7. **Термін впровадження:** вересень 2026 – травень 2027 рр.
8. **Зауваження і пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:
 Медичний директор



Коваль О.В.

ДОДАТОК В.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 КНП «Збаразька центральна лікарня»
 Збаразької міської ради
 Коваль О.В.
 «24» _____ 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Прогнозування ризику розвитку тривалого COVID серед педіатричного населення на основі розробленої прогностичної моделі».
2. **Заклад-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Тернопільська область, Україна, 46001.
3. **Автори:** аспірантка кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Перестюк В.О.; доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Боярчук О.Р.
4. **Джерело інформації:**
 Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. Prevalence and duration of clinical symptoms of pediatric long COVID: findings from a one-year prospective study. *Front. Pediatr.* 2025;13:1645228. doi: 10.3389/fped.2025.1645228.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «Збаразька центральна лікарня» Збаразької міської ради.
6. **Форма впровадження:** Використання результатів наукових досліджень дозволяє вчасно виявити фактори ризику розвитку тривалого COVID у дітей та застосувати необхідні лікувальні заходи для його попередження або раннього виявлення і лікування.
7. **Термін впровадження:** вересень 2026 – травень 2027 рр.
8. **Зауваження і пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:
 Медичний директор



Коваль О.В.

ДОДАТОК В.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного медичного
 університету ім. І.Я. Горбачевського
 МОЗ України
 проф. А.Г. Шульгай
 « 30 » _____ 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Діагностичне значення визначення статусу вітаміну D і цинку у сироватці крові дітей з COVID-19».
2. **Заклад-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Тернопільська область, Україна, 46001.
3. **Автори:** аспірантка кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Перестюк В.О.; доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Боярчук О.Р.
4. **Джерела інформації:**
 Perestiuk V, Kosovska T, Dyvoniak O, Volianska L, Boyarchuk O. Vitamin D status in children with COVID-19: does it affect the development of long COVID and its symptoms? *Front. Pediatr.* 2025;13:1507169. doi: 10.3389/fped.2025.1507169.
 Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. Association of zinc deficiency and clinical symptoms, inflammatory markers, severity of COVID-19 in hospitalized children. *Front. Nutr.* 2025;12:1566505. doi: 10.3389/fnut.2025.1566505.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес, у матеріали лекцій і практичних занять, у наукових дослідженнях.
7. **Термін впровадження:** вересень 2026 – травень 2027 рр.
8. **Зауваження і пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри дитячих хвороб
 з дитячою хірургією



проф. Боярчук О.Р.

ДОДАТОК В.10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного медичного
 університету ім. І.Я. Горбачевського
 МОЗ України
 проф. А.Г. Шульгай



«30» березня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Діагностика тривалого COVID у дітей на основі адаптованої анкети Міжнародного консорціуму з тяжких гострих респіраторних та нових інфекцій (ISARIC)/IP4C Global Pediatric COVID-19 follow-up Form».
2. **Заклад-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Тернопільська область, Україна, 46001.
3. **Автори:** аспірантка кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Перестюк В.О.; доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Боярчук О.Р.
4. **Джерело інформації:**
 Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. Prevalence and duration of clinical symptoms of pediatric long COVID: findings from a one-year prospective study. *Front. Pediatr.* 2025;13:1645228. doi: 10.3389/fped.2025.1645228.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес, у матеріали лекцій і практичних занять, у наукових дослідженнях.
7. **Термін впровадження:** вересень 2026 – травень 2027 рр.
8. **Зауваження і пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри дитячих хвороб
 з дитячою хірургією

 проф. Боярчук О.Р.

ДОДАТОК В.11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти

Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського

МОЗ України

проф. А.Г. Шульгай

2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Оцінка якості життя дітей з тривалим COVID, використовуючи опитувальник «Pediatric Quality of Life Inventory-4.0-Core-All».
2. **Заклад-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Тернопільська область, Україна, 46001.
3. **Автори:** аспірантка кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Пересток В.О.; доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Боярчук О.Р.
4. **Джерело інформації:**
Boyarchuk O, Perestiuk V, Kovalchuk T, Kosovska T, Volianska L. Assessment of the quality of life in children with long COVID based on the Standardized PEDSQL 4.0 questionnaire. Health Prob Civil. 2025. doi: 10.5114/hpc.2025.151289.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес, у матеріали лекцій і практичних занять, у наукових дослідженнях.
7. **Термін впровадження:** вересень 2026 – травень 2027 рр.
8. **Зауваження і пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри дитячих хвороб
з дитячою хірургією

проф. Боярчук О.Р.

ДОДАТОК В.12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного медичного
 університету ім. І.Я. Горбачевського
 МОЗ України
 проф. А.Г. Шульгай
 «30» _____ 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Прогнозування ризику розвитку тривалого COVID серед педіатричного населення на основі розробленої прогностичної моделі».
2. **Заклад-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Тернопільська область, Україна, 46001.
3. **Автори:** аспірантка кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Перестюк В.О.; доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Боярчук О.Р.
4. **Джерело інформації:**
 Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. Prevalence and duration of clinical symptoms of pediatric long COVID: findings from a one-year prospective study. *Front. Pediatr.* 2025;13:1645228. doi: 10.3389/fped.2025.1645228.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес, у матеріали лекцій і практичних занять, у наукових дослідженнях.
7. **Термін впровадження:** вересень 2026 – травень 2027 рр.
8. **Зауваження і пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри дитячих хвороб
 з дитячою хірургією



проф. Боярчук О.Р.