

НАСЛІДКИ ГОСТРОЇ РЕСПІРАТОРНОЇ ІНФЕКЦІЇ COVID-19 ТА ЇХ ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНИХ БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В. О. Стриж^{А,В,С,Д,Е,Ф}

Державна установа «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; Д – написання статті; Е – редагування статті; Ф – остаточне затвердження статті

Цитування: Астма та алергія. 2022. № 3. С. 57–65

Cited: Asthma and allergy. 2022; 3, P. 57–65

Резюме. Стаття присвячена актуальній проблемі сьогодення — впливу нової пандемії COVID-19 на стан хронічних неспецифічних бронхолегеневих захворювань у дітей. На відміну від інших респіраторних вірусних інфекцій, після гострого епізоду захворювання на COVID-19 у значній кількості пацієнтів протягом декількох тижнів або місяців залишаються симптоми, що асоційовані з постінфекційним COVID-19-синдромом. Пост-гострі наслідки COVID-19 сьогодні називають по-різному в різних країнах — постінфекційний COVID-19-синдром, тривалий COVID-синдром, пост-гострі наслідки SARS-CoV-2, тощо. Постінфекційний COVID-19-синдром — це добре задокументоване мультисистемне захворювання у дорослих. Про довгострокові наслідки COVID-19 у дітей відомо набагато менше, а істинна поширеність, патогенез та небажані результати практично не вивчені. У статті наведені сучасні наукові уявлення про причини розвитку тривалого пост-COVID-19 синдрому — хронічне системне запалення, ендотеліальна дисфункція, порушення згортання крові, аутоімунні реакції та деякі інші імунологічні механізми. Представлені також дослідження щодо особливостей пост-COVID-19 синдрому у дітей із бронхіальною астмою, повторними пневмоніями, муковісцидозом, бронхолегеневою дисплазією. Знайдено одиничні праці, що висвітлюють характер впливу постінфекційного COVID-19-синдрому на перебіг хронічних неспецифічних захворювань бронхолегеневої системи у дітей. За підсумком проведеного літературного огляду встановлена висока актуальність розробки нових технологій для супроводу дітей у пост-COVID-19 періоді та визначення стратегій попередження несприятливих наслідків коронавірусної хвороби, особливо серед когорти пацієнтів, хворих на рецидивуючі та хронічні бронхолегеневі захворювання. Цей новий стан, педіатричний постінфекційний COVID-19-синдром, вимагає міждисциплінарного підходу з міжнародною проінформованістю та консенсусом, щоб сприяти ранньому виявленню та ефективному лікуванню дітей.

Ключові слова: пандемія, пост-COVID-19 синдром, діти, хронічні бронхолегеневі захворювання.

Наприкінці 2019 року людство зіштовхнулося зі спалахом нової раніше невідомої хвороби, що швидко поширювалася, прогресувала й призводила до серйозних наслідків, забираючи багато життів. Захворювання отримало назву коронавірусна хвороба (далі — COVID-19), її збудником виявився високопатогенний мутований штам коронавірусу людини SARS-CoV-2, одноланцюговий РНК-вмісний із сімейства β -коронавірусів [4].

На перших етапах клінічного спостереження COVID-19 асоціювався з переважним ураженням респіраторної системи, оскільки проявлявся лихоманкою, кашлем, задишкою, розвитком атипової пневмонії, тяжкого респіраторного дистрес-синдрому та дихальної недостатності [33]. Історичний екскурс у минуле епідемії атипових пневмоній, викликаних коронавірусом, показує, що SARS-CoV, як збудник атипової пневмонії з тяжким гострим респіраторним синдромом SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), відомий ще з 2002 року. Цю SARS-епідемію 2002–2004 вдалося зупинити завдяки вда-

лим протиепідемічним заходам і мутації самого вірусу. У 2012 р. в Саудівській Аравії спалахнуло нове захворювання, яке дуже нагадувало SARS, — середньосхідний респіраторний синдром MERS (Middle East Respiratory Syndrome), відомий також як верблюжий грип. Його збудником був коронавірус MERS-CoV, який протягом 2012–2018 рр. спричиняв епідемію MERS у 26 країнах світу.

Наступна епідемія, що почалася у листопаді 2019 р. в китайському місті Ухань, була викликана мутованим варіантом вірусу SARS та швидко поширилася більше, ніж на 200 країн світу, досягла України та спричинила небачену раніше світову кризу в системі охорони здоров'я. Новий мутований вірус SARS-CoV-2 виявився значно більше патогенним за своїх попередників SARS-CoV та MERS. Згідно з даними ВОЗ, у березні 2020 р. захворювання COVID-19 набуло статусу пандемії, а станом на 16 лютого 2022 року у всьому світі зареєстрували 414 525 183 підтверджених випадків захворювання, у тому числі — 5 832 333 смертей [32]. В Україні, станом на 24 лютого 2022 року, хворих на COVID-19 виявили 4 809 624 осіб, смертей — 105 505, а кількість

дітей, хворих на COVID-19, від початку 2022 року зростає майже в чотири рази [49].

Поряд із високими ризиками тяжких респіраторних та інших ускладнень, за даними глобальних епідеміологічних досліджень, більшість інфікованих SARS-CoV-2 та хворих на COVID-19 повністю одужували. Серед дітей, що мали позитивні результати тесту на SARS-CoV-2, на відміну від дорослих, майже 90 % хворіли безсимптомно або значно легше, хоча не виключався ризик тяжкого перебігу COVID-19, особливо в групах ризику [16, 44]. Діти складали лише 1–2 % у загальній популяції серед всіх хворих на COVID-19 [47]. Виділення вірусу у дітей спостерігали протягом 17-ти днів після клінічного одуження, що ймовірно вказувало на значну їх роль у поширенні інфекції [7, 20].

Причина меншого тягара COVID-19 для дітей остаточно не зрозуміла, проте окремі вчені звертають увагу на наступні патофізіологічні характеристики. У дітей, порівняно з дорослими, встановлений знижений рівень експресії або функції ангіотензинперетворюючого ферменту 2-го типу (ACE2), вища активність тимусу, наявний стійкий вроджений і набутий імунітет внаслідок профілактичних щеплення в перші роки життя; підвищені рівні В-, Т- та NK-лімфоцитів; знижений або відсутній вплив тютюнового диму; здорова дихальна система; менший тягар супутніх захворювань [29].

Важливим поясненням факту тропності коронавірусу до дихальної системи стало те, що одноланцюгова РНК вірусу SARS-CoV-2 бере участь у кодуванні структурного глікопротеїну спайка (S), який складається з трьох S1–S2 гетеродимерів, здатних зв'язуватися з рецептором до ангіотензинперетворюючого ферменту 2-го типу (ACE2) та безпосередньо з альвеолоцитами, що зумовлює розвиток патологічного процесу [4]. Прийняли також версію про наявність декількох потенційних рецепторів для SARS-CoV-2, присутніх в легенях людини. В даний час верифіковано три потенційних рецептора: DPP4 (так званий CD26), ACE2 і CD147-білок шипа (CD147-spike protein). DPP4 білок виявляється на поверхні декількох типів клітин, включаючи ацилярні клітини дихальних шляхів, а рецептор ACE2 — на миготливому епітелії дихальних шляхів [43, 50]. Тому за міжнародною класифікацією хвороб (МКХ) 10-го перегляду COVID-19 закодують під шифром U07.1 2019-nCoV гостра респіраторна хвороба.

Проте невдовзі з'ясувалося, що у пацієнтів із високим ризиком розвитку ускладнень вірус SARS-CoV-2, окрім тяжкої атипової пневмонії, може викликати розвиток сепсису, гострого ушкодження серця, кишкової дисфункції, серцевої та поліорганної недостатності. У гостру фазу інфекції COVID-19 залучаються універсальні механізми реагування організму людини, що запускають каскад реакцій запалення, коагуляції, різних протеолітичних систем, викликаючи генералізований ендотеліт, тромбова-

скуліт, системний запальний синдром, тощо. Біоінформатичний аналіз, заснований на одноклітинних транскриптомах, допоміг зрозуміти поліорганність патогенезу COVID-19, оскільки експресія ACE2 в клітинах AT2 представлена не лише в легенях, але й у верхньому відділі стравоходу, в абсорбційних ентероцитах клубової та товстої кишки [17, 42].

Поряд із проблемами епідеміології, діагностики та лікування гострої респіраторної інфекції COVID-19 та викликаної нею атипової пневмонії, перед медичною спільнотою постав наступний виклик — мультидисциплінарний. Перебіг COVID-19 стали розглядати в ракурсі мультисистемного захворювання з тривалим перебігом, навіть у випадках відносно легкого перебігу гострої фази, коли впродовж більше, ніж 3-х тижнів від моменту появи перших симптомів, зберігаються різні патологічні прояви. Цей стан із довгостроковими симптомами коронавірусної інфекції отримав назву постковідний або пост-COVID-19 синдром, тривалий COVID-19 (*long-standing symptoms*, «лонг-ковід»), постгострий-COVID-19, тощо, частота якого, за даними окремих авторів, складала 10–20 % [38]. Проте, мультицентрові опитування показали, що істинний відсоток «лонг-ковіду» є реально вищий, а тому подібні дослідження продовжили [19].

За даними Національного статистичного інституту Великобританії встановлено, що після завершення гострої фази COVID-19 скарги реєструвалися у біля 21 % хворих протягом перших 12 тижнів, 71 % — протягом більше 12 тижнів і 42 % — протягом одного року [1]. Механізм розвитку довгострокових симптомів все ще не з'ясований, але він може бути пов'язаний із пошкодженням тканин і органів, адже вірус SARS-CoV-19 здатний викликати аутоімунні реакції, ендотеліальну дисфункцію та тромбоз [48]. Згодом у МКХ-10 з'явився окремий для додаткового діагнозу код U09.9 — «стан після COVID-19 неуточнений» або постковідний синдром та код U10.9 для «дитячого запального мультисистемного синдрому» (ДМЗС), асоційованого з COVID-19, а також Кавасакі-подібного синдрому, асоційованого з COVID-19.

На сьогодні немає єдиного стандартизованого визначення терміну «постковідний синдром». Термін «Довгий COVID», або «Long COVID», був створений пацієнтами у травні 2020 року [2]. В різних країнах зустрічаються терміни «затяжний COVID», «синдром після COVID-19», «хронічний синдром COVID-19 (ХСС)» та «постгострі наслідки COVID-19 (PASC)» [39]. Попри відсутність термінологічного консенсусу, з'являються різні класифікації. У Сполученому Королівстві в робочих рекомендаціях Національного інституту охорони здоров'я та підвищення якості медичної допомоги (NICE) «поточний симптоматичний COVID-19» визначається як ознаки та симптоми, що

зберігаються від 4 до 12 тижнів з моменту початку інфекції, а «синдром після COVID-19» визначається, як ознаки та симптоми, що зберігаються більше 12 тижнів із дати початку захворювання [31]. В якості альтернативи Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC) визначають «стани після COVID-19», як загальний термін для широкого спектру наслідків для здоров'я, які виявляються більше, ніж через чотири тижні після гострої інфекції [34]. Крім того, Національний інститут досліджень у галузі охорони здоров'я Великобританії (NIHR) припустив, що синдром після COVID-19 може складатися з різних клінічних синдромів, включаючи синдром після інтенсивної терапії, синдром втоми, тривалий синдром COVID-19 і хронічне захворювання, які можуть виникнути в результаті пошкодження органів внаслідок COVID-19. При цьому серед пацієнтів зустрічається переважно більше, ніж один синдром, а деякі відчувають комбінації симптомів із різних груп [21].

Італійське дослідження виявило три різні синдроми, пов'язані з поствірусною хронічною втомою, та синдроми, пов'язані з посткритичним синдромом або посттравматичним стресовим розладом [40]. У свою чергу, Британський Національний інститут охорони здоров'я та якості догляду (NICE) за погодженням із Шотландською міжвузівською мережею керівництв (SIGN) та Королівським коледжем лікарів загальної практики (RCGP) у своїх клінічних керівництвах 30 жовтня 2020 року вперше описав такі форми COVID-19 [28]:

1) гострий COVID-19 — скарги і симптоми COVID-19 тривалістю до 4 тижнів;

2) симптоматичний COVID-19, що триває (ongoing symptomatic), — скарги і симптоми COVID-19 тривалістю від 4 до 12 тижнів;

3) пост-COVID-19 синдром — скарги і симптоми, які розвиваються під час або після COVID-19 і тривають >12 тижнів та не є результатом іншого діагнозу.

Серед симптомів синдрому пост-COVID-19 найчастіше зустрічається кашель, субфебрильна температура та втома, які можуть рецидивувати, хоча мають зворотний характер. Інші зареєстровані симптоми, що супроводжують постковідний період, включають задишку, біль у грудях, головні болі, нейрокогнітивні труднощі, м'язові болі та слабкість, шлунково-кишкові розлади, висипання, порушення обміну речовин (наприклад, поганий контроль діабету), тромбоемболії, депресію, мозковий «туман» та інші психічні розлади [10]. Висипання на шкірі можуть приймати різні форми, включаючи везикулярні, макуло-папульозні, уртикарні або «обморожені» ураження на кінцівках [13]. Зустрічається також постковідний міокардит у 60 % дорослих пацієнтів, які нещодавно перенесли COVID-19 різної тяжкості, та продовжують відчувати

біль у грудях, задишку, коливання серцебиття та втому [15].

У мета-аналізі за лютий 2022 р. щодо систематизації результатів 22 досліджень із 12 країн, як контрольованих, так і неконтрольованих, присвячених оцінці поширеності тривалих пост-COVID-симптомів, їх типів і факторів ризику, відзначається, що показник середньої поширеності цих симптомів варіює від 15 % (діарея) до 47 % (втома) [2]. Разом із тим, більшість систематизованих досліджень, на думку авторів, мала упереджений характер, оскільки в них не задіявалася контрольна група, що ускладнювало відокремлення симптомів, спричинених інфекцією, від симптомів, спричинених пандемією.

Особливості наслідків коронавірусної хвороби, її вплив у віддалені терміни після перенесеної гострої інфекції на стан здоров'я дітей залишаються недостатньо вивченими. У своїй статті E. Molteni та ін. повідомили, що у 1,8 % дітей із позитивним тестом на SARS-CoV-2 спостерігалися симптоми через 56 днів [25]. Але, зважаючи на важливі методологічні обмеження, автори припустили, що ці результати, ймовірно, занижені.

Дані, оприлюднені Управлінням національної статистики Великобританії (ONS) у лютому 2021 р. та оновлені в квітні, викликають занепокоєння, адже свідчать, що 9,8 % дітей віком 2–11 років і 13,0 % віком 12–16 років мали щонайменше 1 симптом, що тривав протягом 5 тижнів після перенесеного COVID-19 [8]. За тривалий COVID вважали симптоми, що зберігалися більше 4-х тижнів після першої підозри на інфекцію COVID-19, які не пояснювалися іншими причинами. Дослідження базувалося на повідомленнях від самих пацієнтів, а не на результатах клінічно діагностованого тривалого симптоматичного COVID-19. Найбільше поширеними симптомами, про які повідомляли діти шкільного віку, була слабкість/втома (46,3 %), задишка (менше 20,4 %) та значне зниження щоденної працездатності (9,4 %). При цьому половина учнів середньої школи, незважаючи на симптоми, що зберігалися, більше 4-х тижнів після зараження SARS-CoV-2, відвідували школу в звичайному режимі.

Результати іншого дослідження CLoCk (2021), проведеного Університетським коледжем Лондону та громадської охорони здоров'я Англії, продемонстрували більш високу поширеність тривалих симптомів COVID-19 [37]. Серед інфікованих SARS-CoV-2 встановлено 52,2 % дітей, що повідомляли про один або кілька симптомів через 4 тижні після захворювання, а 37,7 % відчували принаймні один симптом протягом 12 тижнів або довше. При цьому найбільше часто через три місяці після зараження COVID-19 серед дітей із підтвердженою ПАП-інфекцією SARS-CoV-2, порівняно з випадками негативного контролю, зустрічалася втома та головний біль. Були визначені також такі важливі симптоми у

дітей старшого віку (12–17 років), як «туманність» мозку (11,3 % — когнітивна дисфункція, проблеми з пам'яттю та з концентрацією уваги) та поганий настрій (15,6 %) [5].

Вивчення стану здоров'я та якості життя 44 000 дітей Данії віком 0–14 років, у яких був позитивний тест на SARS-CoV-2 у період з 1 січня 2020 р. до 12 липня 2021 р., показало більшу поширеність тривалих симптомів у них, порівняно з контрольною групою, що не залежало від віку та статі, а серед найстарших респондентів — більшу частоту тривалих симптомів у дівчат, ніж у хлопців [3]. Дослідження проводили шляхом опитування матерів та анкетування дітей із застосуванням валідованих педіатричних опитувальників якості життя (PedsQL) та соматичних симптомів-24 (CSSI-24) із включенням додаткових запитань про 23 найбільше поширені тривалі симптоми COVID. У цьому дослідженні під тривалим COVID розуміли термін, який був визначений ВООЗ, як наявність симптомів, що тривають щонайменше 2 місяці. Автори дійшли висновку, що тривалий COVID не тільки існує, але й зустрічається серед дітей молодшого віку. Науковці рекомендували визнати наявність тривалого COVID у дітей і необхідність їх обстеження та лікувати у багатопрофільних клініках.

Таким чином, термін тривалий COVID охоплює широкий спектр не лише симптомів, але й легеневих і серцево-судинних ускладнень COVID-19 (фіброз легень, дисфункція міокарда), психічних розладів (тривожність) та більш суб'єктивних, неспецифічних симптомів, схожих на симптоми поствірусного синдрому хронічної втоми (міалгічний синдром), хронічні болі, запаморочення, енцефаломієліт. Більшість досліджень на сьогоднішній день мають суттєві недоліки, включаючи невеликі когорти, відсутність контрольних груп, нестандартизований облік симптомів, відсутність корекції супутніх захворювань і єдиної класифікації. Тому нова пандемія поставила дуже багато запитань перед науковцями та лікарями всього світу, підкресливши необхідність ретельного вивчення всього спектру взаємозв'язків у епідеміології та патогенезі нової гострої інфекції COVID-19, вкрай необхідних для розробки термінових стратегій з профілактики, запобігання поширенню захворювання та складання уніфікованих керівництв щодо лікування нової хвороби. Крім того, на сьогодні високоактуальним є завдання наукового обґрунтування причин більш легкого перебігу COVID-19 у дітей, ніж у дорослих, а в постковідному періоді — епізодів тривалої персистенції хворобливих симптомів, випадків мультисистемного запального синдрому та їх вплив на перебіг соматичної патології у дітей, особливо хронічних захворювань респіраторної системи [46].

На сьогодні медична спільнота дійшла узгодженої думки про формування у перехворівших на COVID-19,

в т.ч й у дітей, постінфекційного запального синдрому, патологія та віддалені наслідки якого ще вивчаються. Мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C) є рідкісним ускладненням, яке зазвичай виникає через 2–6 тижнів після зараження SARS-CoV-2 [27]. Стан постгострих симптомів COVID-19 у дітей відрізняється від «дитячого запального мультисистемного синдрому», тимчасово пов'язаного з SARS-CoV-2 (PIMS-TS), та є новим фенотипом гіперзапального захворювання з ознаками хвороби Кавасаки та синдрому токсичного шоку [11, 41].

У квітні 2020 р. в Західній Європі та США зареєстровано випадки, коли у здорових дітей із зараженням COVID-19, підтверджених серологічним тестуванням на антитіла, та з тривалою лихоманкою (5 і більше днів) різко розвивався запальний шокостан із висипкою або без неї, що діагностували, як мультисистемний запальний синдром із розвитком поліорганної недостатності, включаючи шлунково-кишкові прояви (87,3 %), дисфункцію міокарда (55,3 %) та коронарні аномалії (21,7 %). Смертність складала 1,9 % [45].

Отже, на сьогодні є переконливі дані, що COVID-19 може призводити до коротко- та довгострокових наслідків для здоров'я дітей. Стійкі симптоми, в тому числі емоційні та поведінкові порушення, навіть через кілька місяців після виписки з лікарні, спостерігаються приблизно у чверті із них, при цьому кожна десята дитина має мультисистемне ураження. І. М. Osmanov зі співавторами (2021), оцінивши результати власних досліджень, дійшли висновку щодо необхідності продовження глобальних досліджень наслідків COVID-19 для дитячої популяції, встановлення потенційних механізмів системних уражень, виявлення груп ризику та розробки ефективних стратегій медичної підтримки дітей у віддалені терміни післяковідного періоду [30]. Якщо 10 % або 15 % дітей, незалежно від початкової тяжкості захворювання, мають тривалі симптоми, — «це справжня проблема», — вважає Якоб Арманн, педіатр Дрезденського технологічного університету, «тому це потрібно вивчати» [20].

На початку пандемії хронічна респіраторна захворюваність була ідентифікована, як найбільше значуща коморбідність при COVID-19. Центри США з контролю та профілактики захворювань (CDC) факторами ризику COVID-19 оголосили астму та алергію, оскільки вони мають тенденцію до загострення під час респіраторних вірусних інфекцій [14]. Проте Європейський форум досліджень та освіти в галузі алергії та захворювань дихальних шляхів (EUFOREA) дійшов висновку, що алергічні захворювання дихальних шляхів не є фактором ризику тяжкої інфекції COVID, але перебіг астми може погіршитися [35].

Опитування, проведене в Ізраїлі серед 445 осіб, які здійснюють догляд за пацієнтами віком від 0 до 18 років

із хронічними респіраторними захворюваннями показало, що під час першої хвилі ізоляції клінічний стан погіршувався серед приблизно 10 % хворих на астму (291 пацієнт), на повторну пневмонію (96 пацієнтів) та бронхолегеневу дисплазію (32 пацієнти) [6]. Пацієнти були старшими за 5 років і одночасно набули зниження фізичної активності та скорочення тривалості сну. Разом із тим, нещодавні звіти з США та Словенії показали скорочення кількості відвідувань відділень невідкладної допомоги або госпіталізацій педіатричних пацієнтів з астмою під час карантину у містах, що пояснили низькою контагіозністю COVID-19 серед астматиків або зменшенням ризику впливу відомих тригерів заострень астми, як покращення якості повітря, зниження інших вірусних навантажень [18].

З метою з'ясування впливу пандемії, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, на перебіг хронічних респіраторних захворювань у дітей, експертна група Європейського респіраторного товариства (ERS) у квітні та травні 2020 року провела опитування та встановила, що діти з бронхіальною астмою (БА) та муковісцидозом (МВ) переважно добре переносять інфікування SARS-CoV-2, а хворі на бронхолегеневу дисплазію (БЛД) та інші респіраторні захворювання потребували штучної вентиляції легень, хоча й лише в окремих випадках [22, 24]. Експерти ERS дійшли висновку, що категорія хворих із БЛД та іншими респіраторними хворобами мають вищий ризик захворювання на COVID-19, ніж хворі з БА чи МВ, що підтверджено ланкою інших наукових досліджень в наступних роках. Крім того, погіршення перебігу МВ протягом пандемії SARS-CoV-2 виявлено не було, оскільки функція легень залишалася стабільною та реєструвалося зниження частоти госпіталізацій хворих на МВ, що науковцями пояснювалося впливом запроваджених протиепідемічних заходів та дистанційним консультуванням хворих. Хоча, з іншого боку, тривале застосування комплексу карантинних правил могло негативно віддзеркалюватися на якості надання медичних послуг, викликати проблеми, пов'язані із соціальною стигмою чи тривалою ізоляцією, та призводити до погіршення самопочуття цих категорій пацієнтів, що не має відношення до безпосередніх вірус-залежних ефектів.

В роботі О. Moreno-Pérez встановлено, що через 3 місяці від початку захворювання на COVID-19 поширеність пост-COVID-синдрому серед пацієнтів з астмою в анамнезі є значно нижчою, ніж серед всіх переохворівших, і для підтвердження це потребує подальших досліджень [26]. Причина такої тенденції постковідних персистуючих симптомів теоретично може бути пов'язана з імунними характеристиками пацієнтів або з їх лікуванням. Адже дослідження *in vitro* показали, що інгаляційні глюкокортикоїди знижують реплікацію SARS-CoV-2 в епітелії дихальних шляхів [23]. Є обме-

жені дані, що вказують на низьку кількість еозинофілів у дітей із SARS-CoV-2 [12]. Зазначається також, що алергічна сенсibiliзація обернено пропорційна експресії ACE2, що знижує ризик несприятливого перебігу COVID-19 та тяжких наслідків [36]. Встановлено, що заходи з запобігання COVID-19, які були впроваджені в більшості країн світу, сприяли поліпшеному перебігу дитячої астми [9]. Проте, даних щодо аналізу особливостей перебігу астми у хворих із тривалим пост-COVID синдромом не знайдено. Тому постає протилежне питання — чи змінюється та яким чином перебіг рецидивуючих і хронічних захворювань органів дихання у дітей, що перенесли зараження SARS-CoV-2 або переохворіли на COVID-19 та мають респіраторні симптоми. Широкомасштабні дослідження з цього приводу на сьогодні практично відсутні. Не знайдено також робіт щодо параметрів безпосереднього реагування дихальних шляхів на інвазію вірусу SARS-CoV-2 у хворих на астму чи МВ, чи будь-які інші хронічні захворювання органів дихання.

Узагальнюючи вищевикладене, виходить, що кількість досліджень стосовно впливу пандемії SARS-CoV-2 на стан захворювань у дітей дуже обмежена, хоча COVID-19 суттєво вплинув на велику кількість населення у всьому світі. Стурбованість викликає широкий спектр можливих непрямих наслідків нової пандемії для дітей. Ці наслідки мають соматичний, когнітивний, психосоціальний та психічний характер і виникають внаслідок карантинних обмежень, пов'язаних з COVID-19 (закриття шкіл, ізолюваність в карантині, відсутність спілкування з однолітками). Психоемоційні ефекти можуть переважати у підлітків і варіюватися від перепадів настрою, депресії, симптомів тривоги до посттравматичного стресового розладу [16]. Ці розлади, що виникають у дітей у пост-COVID-19 періоді, а також у тих, хто не хворів, можуть виступати тригерами заострень супутніх хронічних неспецифічних респіраторних захворювань, навіть у випадках легкого перебігу гострої фази COVID-19.

Пандемія COVID-19 змінила надання медичної допомоги дітям: нестрокові та планові процедури були відкладені, а необхідність дистанціювання призвела до швидкого масштабування телемедицини. Відбулася безпрецедентна переорієнтація клінічних досліджень на COVID-19 при зриві інших випробувань у всьому світі, що матиме довгострокові наслідки для медичної науки. Залишається без відповіді чимало різних важливих питань, від яких залежать принципи та способи формування рекомендацій для адекватного ведення хворих у постковідному періоді — невідомі фактори ризику розвитку затяжного COVID-19 його молекулярні, імунологічні та психологічні механізми [15], чи довгострокові наслідки COVID-19 є специфічними для інфекції SARS-CoV-2, чи можна запобігти затяжному ковиду, як він

впливає на перебіг хронічних хвороб і яке лікування є оптимальним.

Отже, інфекція COVID-19 є глобальною світовою проблемою, що торкається як дорослих, так і дітей. З багаточисельних досліджень, результати яких представлені в даній статті, окреслюються основні стратегічні напрямки для наукових досліджень, в тому числі й актуальність вивчення різних станів у хворих при пост-COVID-19 синдромі. Відсутність даних про поширеність та підходи до лікування постковідного синдрому у дітей, профілактики ризиків загострень рецидивуючих і хронічних бронхолегеневих захворювань після перенесеної інфекції SARS-CoV-2 серед них є важливою проблемою сучасної педіатрії.

ВИСНОВКИ

На сьогоднішній день практично щоденно оновлюються відомості про епідеміологію, клінічні особливості, профілактику та лікування коронавірусної хвороби COVID-19. Проте, інформація щодо довгострокових наслідків COVID-19 та їх впливу на перебіг супутніх хронічних бронхолегеневих захворювань у дітей залишається мізерною.

Переважає більшість нових когортних досліджень, що були проаналізовані, присвячена встановленню взаємозв'язку наявного в анамнезі хронічного або рецидивуючо-

го захворювання органів дихання з ризиком інфікування вірусом SARS-CoV-2 та тяжкістю перебігу COVID-19. Досліджень щодо впливу перенесеної SARS-CoV-2 інфекції на перебіг супутніх хронічних респіраторних хвороб і респіраторну функцію у дітей вкрай недостатньо. Уточнення потребують потенційні предиктори гострого та хронічного пост-COVID-19 синдрому та їх роль у формуванні ризику стійкого порушення функції дихання та несприятливого перебігу неспецифічних рецидивуючих і хронічних бронхолегеневих захворювань у дітей.

За результатами проведеного аналізу наукової періодики випливає, що діти у пост-COVID-19 періоді, незалежно від віку, статі та тяжкості персистуючих симптомів, потребують тривалого мультидисциплінарного спостереження. У зв'язку з цим, наукову та практичну цінність складають дослідження щодо встановлення кластерів симптомів і довгострокових наслідків COVID-19 у дітей, особливо в когорті з обтяженим респіраторним анамнезом. Перспективною є розробка нової технології ведення дітей із рецидивуючими та хронічними бронхолегеневими захворюваннями у постковідному періоді та її впровадження в практику медичних закладів дитячого пульмонологічного та педіатричного профілю з метою вчасного визначення та попередження ризиків імовірних несприятливих наслідків для здоров'я дітей.

CONSEQUENCES OF ACUTE RESPIRATORY INFECTION COVID-19 AND THEIR IMPACT ON THE COURSE OF CHRONIC BRONCHOPULMONARY DISEASES IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

V. O. Stryzh

State organization "Yanovsky National institute of phthisiology and pulmonology National academy of medical sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Abstract. The article is devoted to the current problem — the impact of the new COVID-19 pandemic on the state of chronic nonspecific bronchopulmonary diseases in children. Unlike other respiratory viral infections, a significant number of patients have symptoms after an acute episode of COVID-19, associated with post-infection COVID-19 syndrome for several weeks or months. The post-acute effects of COVID-19 are called differently in different parts of the world now and are recognized as post-infectious COVID-19 syndrome or long-COVID syndrome, or the post-acute effects of SARS-CoV-2 as a well-documented multisystem disease in adults. Much less is known about the long-term effects of COVID-19 in children, and its genuine prevalence, pathogenesis, and long-term effects have been little studied. The article presents modern scientific ideas about the reasons for the development of a long post-COVID period, which include chronic systemic inflammation, endothelial dysfunction, coagulation disorders, autoimmune reactions and some other immunological changes. There are also studies on the features of post-COVID syndrome in children with bronchial asthma, recurrent pneumonia, cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia. Isolated works showing how the post-infectious COVID-19 syndrome affects the course of chronic non-specific diseases of the bronchopulmonary system in children have been found. The literature review shows the high relevance of developing new technologies for accompanying children in the post-COVID period and defining strategies to prevent the adverse effects of coronavirus disease, especially among a cohort of patients with recurrent and chronic bronchopulmonary diseases. This new condition, pediatric post-infection COVID-19 syndrome, requires a multidisciplinary approach with international awareness and consensus to facilitate the early detection and effective treatment of children.

Key words: pandemic, post-COVID-19 syndrome, children, chronic bronchopulmonary diseases.

ПОСЛЕДСТВИЯ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В. О. Стриж

Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев, Украина

Резюме. Статья посвящена актуальной проблеме сегодняшнего дня — влиянию новой пандемии COVID-19 на состояние хронических неспецифических бронхолегочных заболеваний у детей. В отличие от других респираторных вирусных инфекций после острого эпизода заболевания COVID-19 у значительного количества пациентов в течение нескольких недель или месяцев остаются симптомы, ассоциированные с постинфекционным COVID-19-синдромом. Постострые последствия COVID-19 сегодня называют по-разному в разных странах — постинфекционный COVID-19-синдром, длительный COVID-синдром, постострые последствия SARS-CoV-2 и т. д. Постинфекционный COVID-19-синдром — это хорошо задокументированное мультисистемное заболевание у взрослых. О долгосрочных последствиях COVID-19 у детей известно гораздо меньше, а истинная распространенность, патогенез и нежелательные результаты практически не изучены. В статье приведены современные научные представления о причинах развития длительного постковидного периода — хроническое системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, нарушение свертывания крови, аутоиммунные реакции и некоторые другие иммунологические механизмы. Представлены также исследования, установившие особенности пост-COVID-19 синдрома у детей с бронхиальной астмой, повторными пневмониями, муковисцидозом, бронхолегочной дисплазией. Найдены единичные труды, освещающие характер влияния постинфекционного COVID-19-синдрома на течение хронических неспецифических заболеваний бронхолегочной системы у детей. По итогам проведенного литературного обзора установлена высокая актуальность разработки новых технологий для сопровождения детей в пост-COVID-19 периоде и определение стратегий предупреждения неблагоприятных последствий коронавирусной болезни, особенно среди когорты пациентов, больных рецидивирующими и хроническими бронхолегочными заболеваниями. Это новое состояние, педиатрический постинфекционный COVID-19-синдром, требует междисциплинарного подхода к международной проинформированностью и консенсусом, чтобы способствовать раннему выявлению и эффективному лечению детей.

Ключевые слова: пандемия, пост-COVID-19 синдром, дети, хронические бронхолегочные заболевания.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ayoubkhani D, Pawelek P. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/datasets/alldatarelatingtoprevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk> (last accessed 03.02.2022).
2. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *Journal of Infection*. 2022;84(2):158–170. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.11.011.
3. Berg SK, Palm P, Nygaard U, et al. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0–14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(4):240–248. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00004-9.
4. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251(3):228–248. DOI: 10.1002/path.5471.
5. Bradley VC, Kuriwaki S, Isakov M, et al. Unrepresentative big surveys significantly overestimate US vaccine uptake. *Nature*. 2020;600:695–700. doi:10.1038/s41586-021-04198-4.
6. Cahal M, Amirav I, Diamant N, et al. Real-time effects of COVID-19 pandemic lockdown on pediatric respiratory patients. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(6):1401–1408. DOI: 10.1002/ppul.25310.
7. Chang D, Mo G, Yuan X, et al. Time Kinetics of Viral Clearance and Resolution of Symptoms in Novel Coronavirus Infection. *AJRCCM*. 2020;201(9):1150–1152. DOI: 10.1164/rccm.202003-0524LE.
8. COVID-19 Schools Infection Survey, England: Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in school pupils and staff: July 2021. Statistical bulletin. Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/covid19schoolsinfectionsurveyenglandprevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectioninschoolpupilsandstaff/july2021> (last accessed 28.09.2021).
9. Creese H, Taylor-Robinson D, Saglani S, Saxena S. Primary care of children and young people with asthma during the COVID-19 era. *British Journal of General Practice*. 2020;70(700):528–529. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp20X713165>.
10. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
11. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):669–677. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7.
12. Ferastroaru D, Hudes G, Jerschow E, et al. Eosinophilia in asthma patients is protective against severe COVID-19 illness. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1152–1162. e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.045.

REFERENCES

1. Ayoubkhani D, Pawelek P. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/datasets/alldatarelatingtoprevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk> (last accessed 03.02.2022).
2. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *Journal of Infection*. 2022;84(2):158–170. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.11.011.
3. Berg SK, Palm P, Nygaard U, et al. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0–14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(4):240–248. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00004-9.
4. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251(3):228–248. DOI: 10.1002/path.5471.
5. Bradley VC, Kuriwaki S, Isakov M, et al. Unrepresentative big surveys significantly overestimate US vaccine uptake. *Nature*. 2020;600:695–700. doi:10.1038/s41586-021-04198-4.
6. Cahal M, Amirav I, Diamant N, et al. Real-time effects of COVID-19 pandemic lockdown on pediatric respiratory patients. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(6):1401–1408. DOI: 10.1002/ppul.25310.
7. Chang D, Mo G, Yuan X, et al. Time Kinetics of Viral Clearance and Resolution of Symptoms in Novel Coronavirus Infection. *AJRCCM*. 2020;201(9):1150–1152. DOI: 10.1164/rccm.202003-0524LE.
8. COVID-19 Schools Infection Survey, England: Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in school pupils and staff: July 2021. Statistical bulletin. Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/covid19schoolsinfectionsurveyenglandprevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectioninschoolpupilsandstaff/july2021> (last accessed 28.09.2021).
9. Creese H, Taylor-Robinson D, Saglani S, Saxena S. Primary care of children and young people with asthma during the COVID-19 era. *British Journal of General Practice*. 2020;70(700):528–529. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp20X713165>.
10. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
11. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):669–677. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7.
12. Ferastroaru D, Hudes G, Jerschow E, et al. Eosinophilia in asthma patients is protective against severe COVID-19 illness. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1152–1162. e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.045.

13. Galván CC, Catalá A, Carretero HG, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *BJD*. 2020;183(1):71–77. DOI: 10.1111/bjd.19163.
14. Gay H. Managing Asthma During COVID-19. CDC. 2020. Available from: <https://blogs.cdc.gov/publichealthmatters/2020/04/asthma> (last accessed 14.04.2020).
15. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2128568. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568.
16. Haleemunnissa S, Didel S, Swami MK, et al. Children and COVID19: Understanding impact on the growth trajectory of an evolving generation. *Children and Youth Services Revive*. 2021;120:105754. DOI: 10.1016/j.chilgyouth.2020.105754.
17. He J, Tao H, Yan Y, et al. Molecular Mechanism of Evolution and Human Infection with SARS-CoV-2. *Viruses*. 2020;12(4):428. DOI: 10.3390/v12040428.
18. Krivec U, Kofol SA, Tursic J. COVID-19 lockdown dropped the rate of paediatric asthma admissions. *Arch Dis Child*. 2020;105(8):809–810. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319522.
19. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, et al. Persistent symptoms after COVID-19: qualitative study of 114 “long COVID” patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res*. 2020;20:1144. DOI: 10.1186/s12913-020-06001-y.
20. Lewis D. Long COVID and kids: scientists race to find answers. *Nature*. 2021;595(7868):482–483. DOI: 10.1038/d41586-021-01935-7.
21. Living with Covid-19 Second review. NIHR Evidence. 2021:36. Available from: https://evidence.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2021/03/NIHR_COVID_REPORT_FINAL-150321-1_1_.pdf (last accessed 16.03.2021). DOI: 10.3310/themedreview_45225.
22. Mathew HR, Choi MY, Parkins MD, Fritzier MJ. Systematic review: cystic fibrosis in the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic. *BMC Pulmonary Medicine*. 2021;21(1):173. DOI: 10.1186/s12890-021-01528-0.
23. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, et al. The inhaled steroid ciclesonide blocks SARS-CoV-2 RNA replication by targeting the viral replication-transcription complex in cultured cells. *J Virol*. 2020;95(1):e01648. DOI: 10.1128/JVI.01648-20.
24. Moeller A, Thanikell L, Duijts L, et al. COVID-19 in children with underlying chronic respiratory diseases: survey results from 174 centres. *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00409-2020. DOI: 10.1183/23120541.00409-2020.
25. Molteni E, Sudre CH, Canas LS, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5:708–718. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00198-X.
26. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82(3):378–383. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.
27. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). Information for Pediatric Healthcare Providers. Available from: <https://www.cdc.gov/mis/index.html> (last accessed 25.06.2021).
28. NICE: COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742> (last accessed 01.05.2022).
29. Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, et al. Characteristics and outcomes of coronavirus infection in children: the role of viral factors and an immunocompromised state. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2019;8(1):21–28. DOI: 10.1093/pids/pix093.
30. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, et al. Risk factors for long COVID in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: A prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2021;59(2):2101341. DOI: 10.1183/13993003.01341-2021.
31. Overview «COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19». Guidance NICE. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188> (last accessed 11.11.2021).
32. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 40 p. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (last accessed 01.06.2020).
33. Poole S, Brendish NJ, Clark TW. SARS-CoV-2 has displaced other seasonal respiratory viruses: Results from a prospective cohort study. *Journal of Infection*. 2020;81(6):966–972. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.11.010.
34. Post-COVID Conditions: Overview for Healthcare Providers. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html> (last accessed 09.07.2021).
35. Scadding GK, Hellings PW, Bachert C, et al. Allergic respiratory disease care in the COVID-19 era: a EUFOREA statement. *World Allergy Organ J*. 2020;13(5):100124. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100124.
36. Shukla Sch. ACE2 expression in allergic airway disease may decrease the risk and severity of COVID-19. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;278(7):2637–2640. DOI: 10.1007/s00405-020-06408-7.
37. Stephenson T, Shafan R, De Stavola B, et al. Long COVID and the mental and physical health of children and young people: national matched cohort study protocol (the CLoCk study). *BMJ Open*. 2021;11(8):e052838. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-052838.
38. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:993–998. DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
39. Thomson H. Children with long COVID. *New Sci*. 2021;249(3323):10–11. DOI: 10.1016/S0262-4079(21)00303-1.
13. Galván CC, Catalá A, Carretero HG, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *BJD*. 2020;183(1):71–77. DOI: 10.1111/bjd.19163.
14. Gay H. Managing Asthma During COVID-19. CDC. 2020. Available from: <https://blogs.cdc.gov/publichealthmatters/2020/04/asthma> (last accessed 14.04.2020).
15. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2128568. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568.
16. Haleemunnissa S, Didel S, Swami MK, et al. Children and COVID19: Understanding impact on the growth trajectory of an evolving generation. *Children and Youth Services Revive*. 2021;120:105754. DOI: 10.1016/j.chilgyouth.2020.105754.
17. He J, Tao H, Yan Y, et al. Molecular Mechanism of Evolution and Human Infection with SARS-CoV-2. *Viruses*. 2020;12(4):428. DOI: 10.3390/v12040428.
18. Krivec U, Kofol SA, Tursic J. COVID-19 lockdown dropped the rate of paediatric asthma admissions. *Arch Dis Child*. 2020;105(8):809–810. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319522.
19. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, et al. Persistent symptoms after COVID-19: qualitative study of 114 “long COVID” patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res*. 2020;20:1144. DOI: 10.1186/s12913-020-06001-y.
20. Lewis D. Long COVID and kids: scientists race to find answers. *Nature*. 2021;595(7868):482–483. DOI: 10.1038/d41586-021-01935-7.
21. Living with Covid-19 Second review. NIHR Evidence. 2021:36. Available from: https://evidence.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2021/03/NIHR_COVID_REPORT_FINAL-150321-1_1_.pdf (last accessed 16.03.2021). DOI: 10.3310/themedreview_45225.
22. Mathew HR, Choi MY, Parkins MD, Fritzier MJ. Systematic review: cystic fibrosis in the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic. *BMC Pulmonary Medicine*. 2021;21(1):173. DOI: 10.1186/s12890-021-01528-0.
23. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, et al. The inhaled steroid ciclesonide blocks SARS-CoV-2 RNA replication by targeting the viral replication-transcription complex in cultured cells. *J Virol*. 2020;95(1):e01648. DOI: 10.1128/JVI.01648-20.
24. Moeller A, Thanikell L, Duijts L, et al. COVID-19 in children with underlying chronic respiratory diseases: survey results from 174 centres. *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00409-2020. DOI: 10.1183/23120541.00409-2020.
25. Molteni E, Sudre CH, Canas LS, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5:708–718. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00198-X.
26. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82(3):378–383. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.
27. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). Information for Pediatric Healthcare Providers. Available from: <https://www.cdc.gov/mis/index.html> (last accessed 25.06.2021).
28. NICE: COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742> (last accessed 01.05.2022).
29. Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, et al. Characteristics and outcomes of coronavirus infection in children: the role of viral factors and an immunocompromised state. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2019;8(1):21–28. DOI: 10.1093/pids/pix093.
30. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, et al. Risk factors for long COVID in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: A prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2021;59(2):2101341. DOI: 10.1183/13993003.01341-2021.
31. Overview «COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19». Guidance NICE. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188> (last accessed 11.11.2021).
32. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 40 p. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (last accessed 01.06.2020).
33. Poole S, Brendish NJ, Clark TW. SARS-CoV-2 has displaced other seasonal respiratory viruses: Results from a prospective cohort study. *Journal of Infection*. 2020;81(6):966–972. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.11.010.
34. Post-COVID Conditions: Overview for Healthcare Providers. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html> (last accessed 09.07.2021).
35. Scadding GK, Hellings PW, Bachert C, et al. Allergic respiratory disease care in the COVID-19 era: a EUFOREA statement. *World Allergy Organ J*. 2020;13(5):100124. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100124.
36. Shukla Sch. ACE2 expression in allergic airway disease may decrease the risk and severity of COVID-19. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;278(7):2637–2640. DOI: 10.1007/s00405-020-06408-7.
37. Stephenson T, Shafan R, De Stavola B, et al. Long COVID and the mental and physical health of children and young people: national matched cohort study protocol (the CLoCk study). *BMJ Open*. 2021;11(8):e052838. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-052838.
38. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:993–998. DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
39. Thomson H. Children with long COVID. *New Sci*. 2021;249(3323):10–11. DOI: 10.1016/S0262-4079(21)00303-1.

40. Venturilli S, Benatti SV, Casati M, et al. Surviving COVID-19 in bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiol Infect.* 2021;149:e32. DOI: 10.1017/S0950268821000145.
41. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10239):1741–1743. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31129-6.
42. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
43. Wang K, Chen W, Zhou YuS, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2020;5:283. DOI: 10.1101/2020.03.14.988345.
44. Xia W, Shao J, Guo Yu, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatric Pulmonology.* 2020;55(5):1169–1174. DOI: 10.1002/ppul.24718.
45. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Pulmonology.* 2021;56(5):837–848. DOI: 10.1002/ppul.25245.
46. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis.* 2021;53(10):737–754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
47. Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child.* 2021;106(5):429–439. DOI: 10.1136/archdischild-2020-320338.
48. Ліра Г. Довгострокові симптоми коронавірусної інфекції COVID-19 EBM Guidelines (Клінічні настанови на засадах доказової медицини). Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/dovgostrokovi-symptomy-koronavirusnoyi-infekciiyi-covid-19.pdf> (дата звернення 12.10.2021).
49. Оперативна інформація про поширення та профілактику COVID-19. Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/news/operativna-informacija-pro-poshirennja-koronavirusnoi-infekcii-2019-cov19> (дата звернення 24.02.2022).
50. Фурман ЕГ, Репецкая МН, Кориюкина ИП. Поражение нижних дыхательных путей и легких при коронавирусной инфекции у детей и взрослых: сходства и отличия (обзор литературы). *Пермский медицинский журнал.* 2020;XXXVII(2):5–14. DOI: 10.17816/pmj3725-14.
40. Venturilli S, Benatti SV, Casati M, et al. Surviving COVID-19 in bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiol Infect.* 2021;149:e32. DOI: 10.1017/S0950268821000145.
41. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10239):1741–1743. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31129-6.
42. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
43. Wang K, Chen W, Zhou YuS, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2020;5:283. DOI: 10.1101/2020.03.14.988345.
44. Xia W, Shao J, Guo Yu, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatric Pulmonology.* 2020;55(5):1169–1174. DOI: 10.1002/ppul.24718.
45. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Pulmonology.* 2021;56(5):837–848. DOI: 10.1002/ppul.25245.
46. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis.* 2021;53(10):737–754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
47. Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child.* 2021;106(5):429–439. DOI: 10.1136/archdischild-2020-320338.
48. Liira H. Dohostrokovi symptomy koronavirusnoi infektsii COVID-19 EBM Guidelines (Klinichni nastanovy na zasadakh dokazovoi medytsyny) (Long-term symptoms of the coronavirus infection COVID-19 EBM Guidelines (Evidence-Based Clinical Guidelines)). Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/dovgostrokovi-symptomy-koronavirusnoyi-infekciiyi-covid-19.pdf> (дата звернення 12.10.2021).
49. Operativna informatsiia pro poshyrennia ta profilaktyku COVID-19 (Operational information on the spread and prevention of COVID-19). Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/news/operativna-informacija-pro-poshirennja-koronavirusnoi-infekcii-2019-cov19> (дата звернення 24.02.2022).
50. Furman EH, Repetskaia MN, Koriukyna YP. Porazhenie nyzhnykh dykhatelnykh putei y lehkykh pry koronavirusnoi ynfektsyy u detei y vzroslykh: skhodstva y otylychiya (obzor lyteratury) (Damage to the lower respiratory tract and lungs during coronavirus infection in children and adults: similarities and differences (literature review)). *Permskiy medyt-synskiy zhurnal.* 2020;XXXVII(2):5–14. DOI: 10.17816/pmj3725-14.

Відомості про авторів

В. О. Стриж,
старший науковий співробітник
відділення дитячої пульмонології та алергології
Державної установи «Національний інститут фізіатрії і пульмонології і
м. Ф. Г. Яновського НАМН України»,
м. Київ, вул. М. Амосова, 10
E-mail: veralekar@gmail.com
ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-8807-1406>

Information about authors

V. O. Stryzh,
State organization "National institute of phthysiology and pulmonology named after
F. G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine", senior researcher officer of
the Department of pediatric pulmonology and allergology, Candidate of Medical Sciences
(Ph.D);
10, street M. Amosova, Kyiv, 03038
E-mail: veralekar@gmail.com

Надійшла до редакції / Received: 29.06.2022 р.
Прийнято до друку / Accepted: 22.07.2022 р