



Клінічні варіанти перебігу коронавірусної хвороби у дітей (огляд літератури)

For citation: *Child`s Health*. 2023;18(7):530-535 doi: 10.22141/2224-0551.18.7.2023.1646

Резюме. Проблема коронавірусної інфекції вимагає подальшого вивчення й узагальнення, оскільки патогенетичні механізми не до кінця з'ясовані, а клінічні дані неоднорідні. Тому є потреба накопичувати відомості про особливості розвитку коронавірусної хвороби в пацієнтів різних вікових груп і ділитися ними задля збагачення клінічного досвіду. Результати лікування й діагностики були використані для висновку щодо клінічних проявів у педіатричних ковід-пацієнтів. Дані були отримані за допомогою баз даних PubMed/MEDLINE і Google Scholar. Як правило, важливими компонентами патогенезу коронавірусної хвороби є тропність вірусу до клітини-хазяїна, цитокіновий шторм, ендотеліальна дисфункція, гемодинамічна нестабільність і дегідратація. Ці патогенні шляхи призводять до поліорганного ураження, тому клінічні ознаки коронавірусної інфекції можуть бути різними. Це залежить від системи, яка страждає від коронавірусу. Проте дитяча ковід-інфекція може мати легкий розвиток з респіраторними ознаками, а може бути мультисистемним запальним синдромом. З іншого боку, існують типові лабораторні ознаки коронавірусної хвороби, які включають значне підвищення маркерів запалення й коагуляції, таких як С-реактивний білок, прокальцитонін, фібриноген і D-димер відповідно. Крім того, коронавірус витіснив інші очікувані етіологічні фактори деяких гострих інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів і спричинив гострий стенозуючий ларингіт, бронхіоліт або пневмонію. Цікаво, що коронавірус може бути причиною хвороби Кавасакі, тому лікарі повинні звертати увагу на всі клінічні й лабораторні ознаки в дітей, щоб прийняти чітке рішення щодо діагностики й лікування. Переваги цього дослідження полягають у наданні педіатричних особливостей ковіду. Сучасні знання дозволять вчасно підібрати необхідне діагностичне дослідження. Лікарі загальної практики зможуть направити пацієнтів на госпіталізацію до появи ускладнень.

Ключові слова: коронавірусна хвороба; діти; результати лікування і діагностики; огляд

Вступ

Захворювання дитячого віку залишаються актуальними питаннями сучасної медицини, оскільки здоров'я та система медичного супроводу дітей є значущими критеріями оцінки соціально-економічного розвитку суспільства та, власне, якості життя маленьких пацієнтів. Особливістю дитячого віку є складне поєднання і взаємний вплив динамічних процесів росту і розвитку внутрішніх органів, систем, становлення нейрогуморальної регуляції та взаємодія із зовнішнім світом антигенів, тригерних факторів. Безперечно, важливу роль відіграють фактори спадковості, перебігу

внутрішньоутробного розвитку й дітонародження, резерви адаптації до позаутробного існування і, звичайно, потужний інфекційний чинник. У структурі дитячої захворюваності традиційно спостерігається патологія перинатального періоду і хвороби дихальної системи, проте етіологічними факторами таких розладів часто виступають інфекційні чинники, що віддзеркалюється на особливостях поширення, маніфестації, клінічного поліморфізму і перебігу дитячих захворювань. Однією з ілюстрацій такого стану речей є досвід боротьби із пандемією коронавірусної хвороби, що спіткала світ останніми роками.

© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Лисунець Оксана Василівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: olysunets@gmail.com; tel.: +38 (063) 47 54 674

For correspondence: Oksana Lysunets, MD, Associate Professor, department of propedeutics of pediatric diseases with patient care, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: olysunets@gmail.com, tel.: +38 (063) 475 46 74

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

Мета роботи: аналіз та узагальнення сучасних літературних даних щодо етіології, патогенезу та клінічної маніфестації коронавірусної хвороби в дитячій популяції з метою удосконалення алгоритмів диференціально-діагностичного пошуку.

Збудник — коронавірус — не є надто невідомим і новим, він був ідентифікований ще у 60-х роках минулого століття в пацієнтів із симптомами застуди, що стало стартом для класифікації родини Coronaviridae з подальшою верифікацією роду Orthocoronavirinae і видів alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus, deltacoronavirus. Як природне середовище циркуляції цього збудника були визначені звірі та птахи, іноді він спричиняв серйозні економічні збитки через втрату поголів'я домашніх тварин. Проте коронавірусу вдалося перетнути звичні межі, трансформуючись до Human coronaviruses (HCoVs), і розпочати історію масштабного впливу на людську популяцію [1]. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), Middle-East Respiratory Syndrome (MERS), Coronavirus-2019 (COVID-19), третина від усіх неуточнених застуд, іноді з ускладненнями у вигляді пневмонії, бронхіоліту з тяжкою дихальною недостатністю — ось неповний відомий на сьогодні перелік нозологічних патернів, спровокованих HCoVs [2].

Власне, перші згадки про тяжкий перебіг атипової пневмонії в пацієнтів із КНР, датовані 2002–2003 роками, зрештою були визнані Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) як SARS у березні 2003 р. Двадцять дев'ять країн регіону (В'єтнам, Тайвань, Сінгапур) були охоплені спалахами захворювання, навіть фіксувалися випадки в Канаді. ВООЗ оголосила про стихання епідемії SARS вже у липні 2003 р. Проте через 10 років на теренах Саудівської Аравії світ отримав черговий виклик, спровокований коронавірусною інфекцією, — MERS. Понад півтори тисячі випадків, серед яких 36 % мали летальний наслідок, у 27 різних країнах Близькосхідного регіону, і не лише його, було зафіксовано станом на квітень 2016 р. Нарешті, у грудні 2019 року світ дізнався про betacoronavirus (2019-nCoV), який був верифікований як SARS-CoV-2 у лютому 2020 року із шляхом передачі інфекції від людини до людини [3]. Уже 11 березня 2020 р. ВООЗ оголосила про пандемію, спричинену коронавірусом [4]. Остання стала серйозною кризою для всіх галузей без винятку, що посилювалася природною властивістю РНК-вмісного коронавірусу до мутацій. Стали відомі широкому загалу хвороботворні штами Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Delta (B.1.617.2), уперше описані у Великій Британії, Південній Африці, Індії в грудні 2020 р., а також Gamma (P.1) і Omicron (B.1.1.529) — січень і листопад 2021 р. відповідно в Бразилії та Південній Африці [5]. Як основна патогенетична ланка розвитку захворювання розглядається взаємодія між поверхневим S-білком коронавірусу та ангіотензинперетворюючим ферментом 2 (АТФ2), розташованим на мембранах клітин пацієнта [4]. Оскільки поширеність останнього ферменту є мультиорганною: слизова оболонка респіраторного тракту, ендотелій судин, нейрони й гліальні клітини,

внутрішні органи, швидко наростаюча епітеліальна й ендотеліальна дисфункція спричиняє розвиток системної запальної відповіді з великою кількістю прозапальних цитокінів, що сприяє біологічній активації та міграції нейтрофілів до вогнища запалення. Таким чином патогенетично реалізуються механізми сепсису й поліорганної недостатності, які обумовлюють клінічну картину коронавірусної інфекції [5, 8, 9].

Звичайно, більш вразливим контингентом щодо коронавірусної інфекції виявилось старше покоління, проте й діти грудного віку майже у 12 % (86) випадків хворіють на коронавірусну інфекцію, причому тяжкий перебіг фіксується майже в чверті таких випадків (21) [6]. Описаний лише один випадок підтвердженої лабораторно SARS-CoV-2 інфекції в немовляти, народженого пацієнткою з коронавірусною інфекцією. Троє немовлят, народжених також інфікованими пацієнтками, не мали ні лабораторних, ні клінічних ознак захворювання. Слід зазначити, що всі обмежувальні заходи щодо запобігання респіраторному шляху передачі інфекції були застосовані. Разом з тим при порівнянні випадків дітонародження матерями із SARS і SARS-CoV-2 простежується тенденція до тяжчих ускладнень власне вагітності, включно з перериванням, віддалених наслідків і материнської летальності на тлі SARS [7]. Отже, існує можливість вертикальної передачі інфекції від матері до плода в третьому триместрі вагітності [8], тому є потреба в проведенні вдумливого диференціально-діагностичного пошуку за наявності симптомів респіраторного ураження в немовлят.

Загалом повідомлення про коронавірусну інфекцію в дітей, оприлюднені китайськими вченими, описують дві ключові позиції для верифікації SARS-CoV-2: контакт з хворою дорослою людиною та перебування на ендемічній території поширення патогену. Клінічна ж картина асоціюється з лихоманкою у 80 % випадків (37,7–39,2 °C), кашлем (40 %), болем у горлі (30 %), утрудненим носовим диханням і нежитем (20 %) [6, 10, 18]. Лабораторні дослідження демонструють ріст маркерів активності запального процесу — С-реактивний білок і прокальцитонін на тлі вікової норми ферментів цитолізу (аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), креатинфосфокіназа (КФК)) і негативних результатів вірусологічного дослідження вірусів грипу А і В [10]. Разом з тим коронавірусна інфекція може асоціюватися з гастроінтестинальними розладами, наростаючою дихальною недостатністю, шоком і нирковою недостатністю, коагулопатією [18].

Проте клініка несправжнього крупу (інспіраторна задишка, «гавкаючий» кашель, осиплість голосу) може маніфестувати в дітей за умови інфікування штамом Omicron. Він зміг витіснити з етіологічної структури несправжнього крупу такі збудники, як: аденовірус (AdV), вірус грипу А і В (IFV), А/В, вірус парагрипу (PIV) 1/2/3/4, людський риновірус (HRV), людський бокавірус (HBoV), коронавірус штаму (CoV) 229E/NL63/OC43, ентеровірус (HEV), метапневмовірус (MPV), респіраторно-синцитіальний вірус (RSV), а

ідентифікація Omicron SARS-CoV-2 сягає понад 90 %. Клініка бронхіоліту й кон'юнктивіту була описана в дитини другого півріччя життя також з верифікованим штамом Omicron [11].

Отже, коронавірусна інфекція в дітей може маніфестувати клінікою гострого респіраторного захворювання з катаральними проявами і гіпертермією, несправжнім крупом, бронхіолітом, кон'юнктивітом або мати безсимптомний перебіг і середньої тяжкості респіраторні прояви порівняно з дорослими або ж, виходячи із патогенетичних ланок захворювання, проявлятися multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C).

Власне MIS-C — симптомокомплекс, який зазвичай асоціювався із хворобою Кавасакі чи системним васкулітом, токсичним шоком чи міокардитом, цитокіновий шторм став ознакою тяжкої коронавірусної інфекції в дітей, проте зі сприятливими наслідками [12]. Клінічними патернами MIS-C, афільованого з коронавірусною інфекцією, були гастроінтестинальні симптоми, переважно з абдомінальним болем, блюванням, діареєю, гіпертермією, кардіоваскулярні — тахікардія, гіпотензія, колапс, міокардит, зниження фракції викиду лівого шлуночка, і респіраторні — симптоми захворювання верхніх дихальних шляхів, задишка, інфільтративні зміни в легенях. Також діагностувалися наслідки тромботичних ускладнень, такі як інфаркт селезінки й крововилив у головний мозок. Лабораторно визначалися маркери запальної реакції: С-реактивний білок, феритин, інтерлейкін-6, лейкоцитоз, лімфоцитопенія, водночас тромбоцити були у межах вікової норми, а маркери коагуляції (D-димер і фібриноген), тропоніни й мозковий натрійуретичний нейропептид були значно підвищеними [13–15].

Загалом перше повідомлення про MIS-C, датоване квітнем 2020 року, оприлюднене британськими фахівцями, а згодом схожі відомості надійшли із США, Франції [16, 17]. Спільною характеристикою виявився термін маніфестації власне MIS-C, а це від 2-го до 5-го тижня перебігу коронавірусної інфекції, більше того, близько трьох чвертей випадків відзначалися серопозитивним тестом на антибіла до SARS-CoV-2 [16]. Характерними ознаками були постійна лихоманка, системне гіперзапалення, шлунково-кишкові симптоми (біль у животі, блювання, діарея), зміни шкіри і слизових (висипання, кон'юнктивіт), головний біль або серцева дисфункція. Оскільки в багатьох дітей COVID-19 перебігає безсимптомно або з легкими симптомами, розвиток MIS-C може видатися раптовим і несподіваним [16, 18].

Згадуючи власне хворобу Кавасакі, слід зазначити, що однотайності щодо етіології захворювання і віку пацієнтів немає, проте відслідковується тенденція до маніфестації такого захворювання в ранньому й переддошкільному віці, а саме: 50 % випадків діагностується у віці до 2 років та 80 % — у віці молодше за 5 років, з прикметною зимово-весняною сезонністю і верифікацією вірусного респіраторного збудника в межах від 9 до 42 %. Так, було виявлено в понад чверті випадків риновірус і/або ентеровірус (28 %), парагрип — у 8,7 %,

респіраторно-синцитіальний вірус, вірус грипу, аденовірус і людський коронавірус (штами 229E, HKU1, NL63, OC43) — у менше ніж 5 % випадків [19].

Водночас цікавими є дані з іранської провінції Фарсі восени 2020 року, де були задокументовані симптоми затяжної коронавірусної інфекції (long COVID) у дітей і підлітків, які щонайменше за 3 місяці після завершення стаціонарного лікування скаржилися на втому — 12 (21 %), задишку — 7 (12 %), непереносимість фізичних навантажень — 7 (12 %), слабкість — 6 (10 %) і тяжкість при ходьбі — 5 (9 %) осіб. Отже, ще одним клінічним варіантом коронавірусної інфекції може бути затяжний перебіг захворювання із симптомами з боку кістково-м'язового апарату [20].

Враховуючи поширеність та етіологічне різноманіття уражень кістково-м'язового апарату в дітей, скарги на кульгавість, обмеження рухів у кінцівках, болочність при фізичному навантаженні в кульшових, колінних, зап'ястних суглобах і невиражений субфебрилітет є актуальними й важливими для диференціально-діагностичного пошуку. Такі скарги можуть виникати спонтанно, на перший погляд, проте при детальному вивченні анамнезу хвороби зазвичай виявляються дані про перенесене інфекційне захворювання впродовж 2–3 тижнів до маніфестації ураження кісткової системи, що свідчить на користь розвитку реактивного артрити. При додатковому ультразвуковому обстеженні суглобів виявляється внутрішньосуглобовий випіт [21–23].

У цілому суглобовий синдром у дітей потребує виключення системних захворювань сполучної тканини і реактивного артрити щонайменше. Слід зазначити, що коронавірусна інфекція здатна активувати цитокіни, які є таргетними у схемах лікування ревматоїдного артрити. Оскільки коронавірус ще не вважається тригером ревматоїдного артрити, ця подібність привела до підозри, що COVID-19 може бути фактором ризику щодо маніфестації ревматоїдного артрити [24].

Реактивний артрит (РА) — це асептичний запальний артрит, пов'язаний з інфекційними захворюваннями й афільований із загальною клінічною картиною перебігу хвороби. Клініко-лабораторний поліморфізм інфекцій ускладнює діагностику й виявлення реактивного артрити, що неминуче може привести до хронічних деструктивних захворювань суглобів [25].

Аналізуючи клінічні випадки коронавірусної хвороби в дітей, дійшли висновку, що ураження нервової системи є не частим, а неврологічна симптоматика не має специфічних проявів, разом з тим існує вірогідність розвитку летального кінця, особливо за умови раннього віку дитини й коморбідного стану (гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, нейродегенеративні захворювання) або MIS-C. Специфічна неврологічна симптоматика (на кшталт аносмії, міалгії, летаргії, судом) є рідкістю, проте головний біль є звичайною загальною скаргою маленьких пацієнтів з коронавірусною хворобою. Щодо даних нейровізуалізації, то діагностувалося зниження щільності мозолистого тіла й базальних гангліїв майже в третині випадків, дифузна втрата сірої речовини — у чверті й дифуз-

не витончення перивентрикулярної білої речовини внаслідок нейродегенеративного захворювання — у 12,5 % [26].

Автори одного дослідження порівняли особливості маніфестації неврологічної симптоматики в дітей із COVID-19 (95 осіб) і MIS-C (27 осіб). Порушення свідомості діагностувалось у 67,4 і 70 % пацієнтів відповідно, головний біль — у 18,9 % і судоми — у 16,8 % осіб з COVID-19. Також у цій групі у трьох пацієнтів був діагностований артеріальний ішемічний інсульт і в одного пацієнта діагностовано синдром Гієна — Барре (СГБ). У групі пацієнтів з MIS-C приблизно 20 % мали зміни поведінки та ще 20 % — відхилення настрою. Загалом неврологічні симптоми та ознаки були дуже неоднорідними, а порушення свідомості залишалося найчастішим проявом у пацієнтів обох груп. Автори наголошують на важливості врахування психіатричних симптомів у дітей з COVID-19 і/або MIS-C і ускладнень, таких як ішемічний інсульт і СГБ [27].

Особливе місце в клінічній маніфестації коронавірусної хвороби посідає ниркова симптоматика, що зумовлено патогенетичними особливостями розвитку власне інфекційного захворювання та морфологією нефрона і чашково-мискового апарату нирки. Оскільки експресія білка ACE2 досить висока в клітинах ниркових каналців (подоцитах і клітинах проксимальних прямих каналців), це потенційні цільові клітини для коронавірусу [28]. Така особливість є дрібницею в патогенезі ковідного ураження нирок, що може приводити до летальних наслідків. Загалом поширеність ниркових проявів коронавірусної інфекції в дітей становить 13,9 % [29]. Власне в дорослих частота таких подій більша (від 5,1 до 29 %), оскільки існує супутня артеріальна гіпертензія, цукровий діабет чи хронічні хвороби нирок [30]. Проте й у дітей дані про ураження нирок коронавірусною інфекцією різняться — від 3 із 238 (1,2 %) за умови виражених гастроінтестинальних проявів, що спричиняють тяжкий ступінь зневоднення, до 50 % випадків у дітей з тяжким перебігом коронавірусної інфекції з дихальною недостатністю і навіть MIS-C [28]. Важливими ланками патогенезу ураження нирок, окрім вірусної тропності, є ендотеліальна дисфункція, стан гемодинаміки й активність запального процесу.

Виходячи з патогенетичних ланок ураження нирок при коронавірусній хворобі, можемо очікувати на появу сечового синдрому в пацієнтів за рахунок пошкодження каналців і порушення клубочкової фільтрації, а також зміни в результатах ниркових проб. Так, у пацієнтів фіксувалася протеїнурія — 27 % випадків, що мала тенденцію до легкого ступеня, а також виявляли підвищений рівень азоту сечовини й креатиніну в сироватці крові — у 19 %. Додаткові візуалізуючі методи дослідження вказували на запалення паренхіми нирок [31].

Водночас потрібно розуміти, що клінічна маніфестація коронавірусної хвороби є залежною від супутньої патології, отже, перебіг хвороби в цілому важко точно передбачити. У 44 % дітей поруч з коронавірусною інфекцією виявлялося супутнє захворювання:

легеневе (16 %), шлунково-кишкове (11 %), неврологічне (11 %), а астма, цукровий діабет та ожиріння є предикторами тяжкого перебігу коронавірусної хвороби [32].

Прояви коронавірусної інфекції з боку шлунково-кишкового тракту не зовсім патогномонічні, часто їх можуть розцінювати як інтоксикаційний синдром, що може призвести до помилки в диференціальному пошуку й затримки у виборі стратегії лікування. Проте ендоскопічні методи дослідження виявляють лімфоцитарну інфільтрацію слизової стравоходу і лімфоцитарно-плазматичну — у шлунку, дванадцятипалій кишці [33].

Отже, коронавірусна хвороба в дитячій популяції характеризується поліморфною клінічною картиною, зумовленою етіологічними особливостями вірусу й патогенетичними механізмами розвитку.

Безпосередній вплив на маніфестацію захворювання мають особливості активації імунної відповіді в періоді новонародженості й грудному віці, а також експресія рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту 2 на клітинах цільових органів (респіраторний і шлунково-кишковий тракт), що має тенденцію до зростання під впливом лікування гіпертонічної хвороби інгібіторами АПФ і блокаторами АПФ у дорослих, для порівняння [34].

Разом з тим менші показники дитячої летальності, спричиненої коронавірусною хворобою, не мають знижувати клінічну настороженість, особливо лікарів первинного контакту — сімейних лікарів і загальної практики. Під особливим спостереженням повинні перебувати діти з обтяженим перинатальним анамнезом, недоношені, діти з коморбідною патологією.

Перспективи подальших досліджень полягають:

1) у вивченні й узагальненні клінічних даних коронавірусної хвороби в дітей для адаптації диференціально-діагностичного пошуку патогномонічних клінічних маркерів тяжкого перебігу й ускладнень у ковід-пацієнтів;

2) накопиченні та аналізі даних катамnestичного спостереження за дітьми з коронавірусною хворобою.

References

1. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens*. 2020 Mar 4;9(3):186. doi:10.3390/pathogens9030186.
2. Lim YX, Ng YL, Tam JP, Liu DX. Human coronaviruses: a review of virus-host interactions. *Diseases*. 2016 Jul 25;4(3):26. doi:10.3390/diseases4030026.
3. Elkhatib WF, Abdelkareem SS, Khalaf WS, et al. Narrative review on century of respiratory pandemics from Spanish flu to COVID-19 and impact of nanotechnology on COVID-19 diagnosis and immune system boosting. *Virol J*. 2022 Oct 24;19(1):167. doi:10.1186/s12985-022-01902-2.
4. Abaturov AE, Agafonova EA, Krivusha EL, Nikulina AA. Pathogenesis of COVID-19. *Zdorov'e rebenka*. 2020;15(2):133-144. doi:10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598. (in Ukrainian).

5. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2023 Jan.*
6. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020 Jun;145(6):e20200702. doi:10.1542/peds.2020-0702.
7. Chan JF, To KK, Yuen KY. A Case Series of Children With Coronavirus Disease 2019: What Have We Learned? *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 12;71(6):1552-1553. doi:10.1093/cid/ciaa469.
8. Mehta OP, Bhandari P, Raut A, Kacimi SEO, Huy NT. Coronavirus disease (COVID-19): comprehensive review of clinical presentation. *Front Public Health.* 2021 Jan 15;8:582932. doi:10.3389/fpubh.2020.582932.
9. Siddique R, Khan S, Shabana, et al. Neurological complications of COVID-19 in children and the associated immunological responses. *J King Saud Univ Sci.* 2022 Apr;34(3):101884. doi:10.1016/j.jksus.2022.101884.
10. Jiehao C, Jin X, Daojiong L, et al. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features. *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 12;71(6):1547-1551. doi:10.1093/cid/ciaa198.
11. Lee JK, Song SH, Ahn B, Yun KW, Choi EH. Etiology and Epidemiology of Croup before and throughout the COVID-19 Pandemic, 2018-2022, South Korea. *Children (Basel).* 2022 Oct 9;9(10):1542. doi:10.3390/children9101542.
12. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol.* 2021 Dec;17(12):731-748. doi:10.1038/s41584-021-00709-9.
13. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021 Jul;180(7):2019-2034. doi:10.1007/s00431-021-03993-5.
14. Patel JM. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022 May;22(5):53-60. doi:10.1007/s11882-022-01031-4.
15. Pierce CA, Herold KC, Herold BC, et al. COVID-19 and children. *Science.* 2022 Sep 9;377(6611):1144-1149. doi:10.1126/science.ade1675.
16. Kim MM, Murthy S, Goldman RD. Post-COVID-19 multi-system inflammatory syndrome in children. *Can Fam Physician.* 2021 Aug;67(8):594-596. doi:10.46747/cfp.6708594.
17. Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance (RCPCH). Guidance - Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
18. Gupta M, Gupta N, Esang M. Long COVID in children and adolescents. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2022 Apr 26;24(2):21r03218. doi:10.4088/PCC.21r03218.
19. Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr.* 2020 Jun;10(6):537-540. doi:10.1542/hpeds.2020-0123.
20. Asadi-Pooya AA, Nemati H, Shahisavandi M, et al. Long COVID in children and adolescents. *World J Pediatr.* 2021 Oct;17(5):495-499. doi:10.1007/s12519-021-00457-6.
21. Sinaei R, Pezeshki S, Parvaresh S, et al. Post SARS-CoV-2 infection reactive arthritis: a brief report of two pediatric cases. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021 Jun 12;19(1):89. doi:10.1186/s12969-021-00555-9.
22. Gasparotto M, Framba V, Piovella C, Doria A, Iaccarino L. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. *Clin Rheumatol.* 2021 Aug;40(8):3357-3362. doi:10.1007/s10067-020-05550-1.
23. Jali I. Reactive Arthritis After COVID-19 Infection. *Cureus.* 2020 Nov 28;12(11):e11761. doi:10.7759/cureus.11761.
24. Baimukhamedov C, Barskova T, Matucci-Cerinic M. Arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol.* 2021 May;3(5):e324-e325. doi:10.1016/S2665-9913(21)00067-9.
25. Tugelbayeva A, Ivanova R, Goremykina M, Rymbayeva T, Toktabayeva B. Reactive arthritis in children (review). *Georgian Med News.* 2021 Feb;(311):130-135.
26. Hegazi MA, Saeedi FA, Atwah AF, et al. Neurological Manifestations in Pediatric COVID-19 Patients Hospitalized at King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia: A Retrospective Study. *Children (Basel).* 2022 Nov 30;9(12):1870. doi:10.3390/children9121870.
27. Abbati G, Attaianesi F, Rosati A, Indolfi G, Trapani S. Neurological Involvement in Children with COVID-19 and MIS-C: A Retrospective Study Conducted for More than Two Years in a Pediatric Hospital. *Children (Basel).* 2022 Nov 24;9(12):1809. doi:10.3390/children9121809.
28. Mittal A, Nadig P, Singh K. Renal manifestations of COVID 19 in children. *J Family Med Prim Care.* 2022 Jun;11(6):2302-2310. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_1777_21.
29. Pousa PA, Mendonca TSC, Oliveira EA, Simões-Silva AC. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations. *J Pediatr (Rio J).* 2021 Mar-Apr;97(2):116-139. doi:10.1016/j.jped.2020.08.007.
30. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 May;97(5):829-838. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005.
31. Han X, Ye Q. Kidney involvement in COVID-19 and its treatments. *J Med Virol.* 2021 Mar;93(3):1387-1395. doi:10.1002/jmv.26653.
32. Kalyanaraman M, Anderson MR. COVID-19 in children. *Pediatr Clin North Am.* 2022 Jun;69(3):547-571. doi:10.1016/j.pcl.2022.01.013.
33. Pegoraro F, Trapani S, Indolfi G. Gastrointestinal, hepatic and pancreatic manifestations of COVID-19 in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022 Apr;46(4):101818. doi:10.1016/j.clinre.2021.101818.
34. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr.* 2020 Jun;109(6):1082-1083. doi:10.1111/apa.15271.

Отримано/Received 10.08.2023

Рецензовано/Revised 21.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 01.10.2023

Information about authors

Bulat L.V., MD, PhD, professor of the Department of Propedeutics of Pediatric Diseases with Patient Care, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7663-3598>

Lysunets O.V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Pediatric Diseases with Patient Care, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9225-9893>

Didyk N.V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of Medical Faculty № 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4296-4591>

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

L.M. Bulat, O.V. Lysunets, N.V. Didyk
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Clinical variants of the coronavirus disease in children (review of literature)

Abstract. The problem of coronavirus disease (COVID) requires further study and generalization because the pathogenetic mechanisms are not fully elucidated, and the clinical data are varied. Therefore, it is necessary to accumulate data about the features of coronavirus disease in patients of different age groups in order to enrich the clinical experience. The treatment and diagnosis outcomes were used to make a conclusion about clinical manifestation in pediatric COVID patients. The data were extracted using PubMed/MEDLINE and Google Scholar databases. Generally, important components of coronavirus disease pathogenesis are viral tropism for cell host, cytokine storm, endothelial dysfunction, hemodynamic instability, and dehydration. These pathogenic ways lead to multiorgan injury, so clinical signs of coronavirus infection might be different. It depends on a system that suffers from coronavirus. However, pediatric COVID infection can be mild with respiratory signs, or it can be a multisystem inflammatory syn-

drome. On the other hand, there are typically laboratory features of coronavirus disease, including a significant rise in inflammatory and coagulation markers such as C-reactive protein, procalcitonin, fibrinogen and D-dimer. Moreover, coronavirus has displaced other expected etiological factors of some acute upper and lower respiratory tract infections and caused acute stenosis laryngitis, bronchiolitis, or pneumonia. Interestingly, coronavirus might be a cause of Kawasaki disease, therefore, physicians should pay attention to all clinical and laboratory signs in children in order to make a clear decision about diagnosis and treatment. The benefits of this study consist in presentation of pediatric COVID features. Modern knowledge will allow to choose necessary diagnostic test in time. General practitioners will be able to refer the patients to hospital before complication arise.

Keywords: coronavirus disease; children; treatment and diagnosis outcomes; review