

Пост-COVID-синдром у дітей: чи є зміна вмісту лімфоцитів фактором ризику його виникнення?

О. Л. Личковська ^{1,A-F}, Д. І. Квіт ^{2,A,F}, І. Ю. Кулачківська ^{1,B-F}, О. М. Садова ^{1,B-E},
Л. Я. Живко ^{1,B-D}, М. І. Дац-Опока ^{1,B-D}, Н. С. Косминіна ^{1,B-D}

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна, ²Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «Охматдит», Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – пошук факторів ризику формування пост-COVID-синдрому в дітей на основі аналізу динаміки рівня лейкоцитів, відносного й абсолютного вмісту лімфоцитів у крові.

Матеріали та методи. Здійснили ретроспективний аналіз історій хвороб дітей віком 10–17 років, які госпіталізовані під час другої хвилі пандемії (січень – липень 2021 року) в КНП Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «Охматдит» із діагнозом COVID-19 середнього ступеня тяжкості. Обрали 46 випадків: 26 дітей (група пост-COVID(-)), які не мали жодних симптомів після COVID-19, і 20 пацієнтів (група пост-COVID(+)), які мали різні скарги, що порушували звичне життя, з боку різних органів і систем.

Результати. Всі опитані діти з групи пост-COVID(+) скаржилися на втому, майже третина дітей (30 %) – на головний біль, якого не було до захворювання, кожна четверта дитина (25 %) мала проблеми з концентрацією уваги, кожна п'ята (20 %) – періодично відчувала невмотивовану тривогу. Проаналізували динаміку загальної кількості лейкоцитів, абсолютного та відносного вмісту лімфоцитів при контролі через тиждень ± 2 дні. Встановили, що в групі дітей пост-COVID(-) не виявлено вірогідні зміни названих показників, а в групі пост-COVID(+) при незначному лейкоцитозі (підвищення від $3,9 \times 10^9/\text{л}$ до $4,05 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,13$) визначили достовірне зниження рівня лімфоцитів – і відносного (з 27 % до 16 %, $p = 0,002$), й абсолютного (з $1,51 \times 10^9/\text{л}$ до $0,51 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,001$).

Висновки. Пацієнти з лімфопенією чи гіперлімфоцитозом, що зберігалися протягом 7 ± 2 днів у гострому періоді COVID-19, належать до групи ризику щодо тривалого персистування симптоматики, зокрема вираженої тривалої астенії. Тенденцію до нормалізації кількості лімфоцитів можна вважати протекторним фактором щодо формування пост-COVID-синдрому, а негативна динаміка чи її відсутність – фактор ризику тривалого персистування симптомів.

Ключові слова:

COVID-19, постковідний синдром, діти, лімфоцити, адаптаційні реакції.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 6(135). С. 695-700

*E-mail: kulachkovska.ir@gmail.com

Post-COVID syndrome in children: whether a change in lymphocyte count is a risk factor for its development?

O. L. Lychkovska, D. I. Kvit, I. Yu. Kulachkovska, O. M. Sadova, L. Ya. Zhyvko, M. I. Dats-Opoka, N. S. Kosmylina

The aim of the study: to find risk factors for post-COVID syndrome formation based on the analysis of the dynamic leukocyte count, the relative and absolute blood lymphocyte contents.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of children, aged 10–17 years, who were hospitalized during the second wave of the pandemic (January – July 2021) to the CNE "Lviv Regional Children's Clinical Hospital "Oxmatdyt" with a diagnosis of moderate COVID-19. A total of 46 children were selected, among them 26 children (post-COVID(-) group), who had no symptoms after COVID-19 and 20 children (post-COVID(+)) group) who described various complaints related to disfunction of different organ systems, which affected a normal child's life.

Results. All children from the post-COVID(+) group complained of fatigue, about a third of children – headache (30 %), which were not observed before the disease, quarter of children (25 %) had problems with concentrating, one fifth (20 %) – periodically felt unmotivated anxiety. Analysis of the leukocytosis dynamics, absolute and relative lymphocytosis in the control after one week ± 2 days revealed no significant changes in these indicators in the post-COVID(-) group of children. While in the post-COVID(+) group, a slight increase in leukocytosis (from $3.9 \times 10^9/\text{L}$ to $4.05 \times 10^9/\text{L}$, $P = 0.13$) was accompanied by a significant decrease in the number of lymphocytes, both relative (from 27 % to 16 %, $P = 0.002$) and absolute (from $1.51 \times 10^9/\text{L}$ to $0.51 \times 10^9/\text{L}$, $P = 0.001$).

Conclusions. Patients with persistent lymphopenia or hyperlymphocytosis (one week ± 2 days) during acute period of COVID-19 represent a "vulnerable cohort" concerning long-term persistence of symptoms, including severe asthenia. The tendency towards normalization of lymphocyte number can be considered as a protective factor for the formation of post-COVID syndrome, while the negative dynamics or its absence – as a risk factor for prolonged persistence of symptoms.

Key words:

COVID-19, Post-Acute COVID-19 syndrome, children, lymphocytes, adaptive reactions.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (6), 695-700

Пандемію COVID-19 визнано найбільшою кризою людства з часів Другої світової війни. Вже понад століття жодне інфекційне захворювання не мало такого руйнівного впливу на людське життя. Зареєстровано понад пів мільярда хворих та більше ніж 6 мільйонів смертей, спричинених COVID-19 інфекцією.

Під час першої та другої хвиль пандемії діти хворіли рідко [1,2], здебільшого мали легкий чи навіть безсимптомний перебіг інфекції. Причинами легшого перебігу COVID-19 у дітей вважають незрілість імунної системи, меншу кількість ACE2-рецепторів, нижчий рівень активації Т-клітин порівняно з дорослими [5]. Дослідження

останніх місяців доводять, що зараження дітей коронавірусом відбувається так само легко, як і дорослих, однак дитячий організм має більші шанси елімінації збудника на рівні слизової оболонки дихальних шляхів завдяки секреторному імуноглобуліну А (IgA). Cervia C. et al. [6] виявили в дітей із легким перебігом COVID-19 нейтралізуючі антитіла класу IgA на слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів. Крім цього, у дітей і підлітків спостерігають підвищену активність бронхоасоційованої лімфоїдної тканини, що активується при інфекції [6], а в дорослих таке явище не виявили [7]. Втім, у дітей також визначали випадки тяжкого ураження легень, позалегенових проявів, мультисистемного запального синдрому [3,4].

У дітей, як і в дорослих, симптоматика може тривало персистувати після гострого періоду COVID-19. За даними фахової літератури, постковідний синдром виникав у 10–35 % хворих, які не потребували госпіталізації [8,9], а серед госпіталізованих пацієнтів та осіб із тяжкими фоновими захворюваннями тривалу персистенцію симптомів спостерігали у 80 % випадків [10,11]. Чітких даних щодо дітей немає, частоту пост-COVID-синдрому оцінюють у межах від 3–5 % до понад 50 % [12,13]. Таку різницю можна пояснити відмінностями методик під час оцінювання зв'язку симптомів саме з перенесеною інфекцією або наслідками суворих карантинних заходів, преморбідним психоемоційним станом тощо [14].

Суперечливими є також дані щодо прогностичних критеріїв тривалого персистування симптомів після COVID-19. У дорослих індикатором тяжкого перебігу COVID-19 вважають лімфопенію <20 %, зниження частки лімфоцитів менше ніж 5 % спричиняло критичний стан, часто з летальним завершенням хвороби [15]. Лімфопенія під час гострого періоду в дорослих також має прогностичний потенціал щодо персистенції симптомів у постінфекційному періоді [18]. У дослідженні L. Liang et al. [16] доведено, що ступінь лімфопенії має щільний кореляційний зв'язок із виникненням впродовж 3 місяців після COVID-19 таких симптомів, як порушення серцевого ритму та стискаючі болі в грудній клітці. У дітей не визначили чітку залежність тяжкості та частоти постковідних проявів залежно від перебігу власне інфекції, однак встановлено їхній зв'язок із несприятливим преморбідним фоном [17].

Мета роботи

Пошук факторів ризику формування пост-COVID-синдрому в дітей на основі аналізу динаміки рівня лейкоцитів, відносного й абсолютного вмісту лімфоцитів у крові.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз історій хвороб дітей віком 10–17 років, госпіталізованих під час другої хвилі пандемії (січень – липень 2021 року) в КНП Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «Охматдит» (ЛОДКЛ «Охматдит») із діагнозом COVID-19 середнього ступеня тяжкості. Діагноз встановили на підставі даних епідеміологічного анамнезу, типової клініки та позитивного ПЛР-тесту. Лабораторні дослідження здійснили в лабораторії ЛОДКЛ «Охматдит» під час перебування

дитини в стаціонарі. Загальний аналіз крові виконали на гематологічному аналізаторі H18 LIGHT за допомогою реактивів фірми SFRI (Франція). Біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки та нирок, не аналізували, оскільки відхилень не виявили.

Оцінювали рівень лейкоцитів, абсолютний і відносний вміст лімфоцитів під час надходження та на час виписки зі стаціонара (через 7 ± 2 дні). Динаміку відсоткового вмісту лімфоцитів у периферичній крові визначали також із позицій теорії стресу та неспецифічних адаптаційних реакцій [25,26]. При реакції тренування/активації (тривоги, за Н. Selye) рівень лімфоцитів сягає верхньої межі норми або перевищує її (до 48 %); реакція гіперактивації (опору, за Н. Selye) характеризується гіперлімфоцитозом ≥ 49 %; реакція стресу (виснаження, за Н. Selye) виявляється як лімфопенія (<18 %).

Обрали 46 дітей, батьки яких погодилися на опитування, що стосувалося скарг, пов'язаних зі станом здоров'я, навчанням, щоденною активністю дитини через 4 тижні після гострого періоду COVID-19. Супутня патологія, діагностована до перенесеної COVID-19 інфекції, – критерій виключення з дослідження. Опитування здійснили без застосування формалізованих анкет чи опитувальників, оскільки перелік імовірних симптомів перед дослідженням не відомий. Основні запитання стосувалися соматичних скарг, проявів астеничного синдрому, психоемоційних і поведінкових змін.

Пацієнтів поділили на 2 групи: 26 дітей (група пост-COVID(-)), які не мали жодних симптомів після COVID-19, та 20 осіб (група пост-COVID(+)), котрі мали різні скарги, що порушували звичне життя, з боку різних органів і систем.

Статистичні обрахунки здійснили, застосувавши програмне забезпечення RStudio v. 1.1.442 і R Commander v.2.4-4. Для перевірки нормальності розподілу використали критерій Шапіро–Вілка. Оскільки визначили, що розподіл даних відрізнявся від нормального, кількісні дані наведено як Me (25 %; 75 %), тобто медіана, 25 і 75 перцентилі. Для виявлення достовірності різниці між двома групами (пост-COVID(-) та пост-COVID (+)) використали U-критерій Манна–Вітні. Для перевірки значущості різниці між пов'язаними групами (наприклад, до та після лікування) застосували W-критерій Вілкоксона. Різницю між групами категорійних (номінальних) показників визначили за допомогою таблиці частот, оцінили наявність вірогідності за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Якщо очікуване значення в одній із комірок таблиці частот становило менше ніж 5, використали точний критерій Фішера. Різницю вибірок вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

3-поміж обстежених 25 (54,3 %) хлопців і 21 (45,7 %) дівчина, середній вік дітей становив $12,6 \pm 2,6$ року. Тривалість перебування у стаціонарі – $6,4 \pm 1,4$ дня. Серед клінічних проявів гострого періоду за частотою домінували гарячка понад 38°C , кашель, катаральні явища, часто з втратою нюху та смаку (табл. 1). У понад половини дітей визначили слабкість (63,0 %) та головний біль (52,2 %). Пневмонію діагностували в третини (34,8 %) пацієнтів, лише в 11,0 % випадків вона

супроводжувалася ознаками дихальної недостатності. Рідше діти скаржилися на болі в суглобах і м'язах (23,9 %), гастроінтестинальні розлади зареєстрували в 17,4 % випадків.

У результаті аналізу частоти названих клінічних симптомів у дітей, які після COVID-19 не мали ознак перенесеної хвороби, та в дітей із пост-COVID-синдромом не визначили вірогідну різницю за жодною з цих характеристик.

Після гострого періоду COVID-19 симптоматичними залишалися 20 (43,5 %) дітей із 46. Але цей показник не можна вважати частотою пост-COVID-19-синдрому в дітей, які перенесли середньотяжку форму коронавірусної хвороби, адже згоду на опитування давали не всі сім'ї, дослідження охопило пацієнтів тільки однієї вікової групи (препубертат – пубертат). На опитування погоджувалися частіше родини, де діти залишалися симптоматичними, оскільки батькам потрібна була консультація щодо необхідності обстеження, лікування та реабілітації дитини.

Серед симптомів, що зберігалися в дітей після COVID-19, домінувала слабкість (табл. 1) – на неї скаржилися всі опитані діти з групи пост-COVID(+). Найчастіші скарги астеничного спектра – втома, швидке відчуття виснаження після будь-яких навантажень, неувважність, нестійкі увага та настрої, знижена толерантність до гучних звуків, різких запахів. Майже третина дітей повідомили про головний біль, якого не було до захворювання, кожна четверта дитина мала проблеми з концентрацією уваги, кожна п'ята періодично відчувала невмотивовану тривогу. Рідше реєстрували порушення сну, сонливість удень, болі в животі.

Лабораторні показники одержали під час ретроспективного вивчення історій хвороб. Усім пацієнтам виконали загальний аналіз крові під час надходження та перед виписуванням (через 7 ± 2 дні) та визначили рівень С-реактивного білка; інші параклінічні обстеження призначали залежно від потреби. Проаналізували рівень лейкоцитів (L), відсотковий та абсолютний вміст лімфоцитів (Ly %, Ly abs).

У дітей з обох груп під час надходження виявили тенденцію до лейкопенії, нижчого рівня відсоткового й абсолютного вмісту лімфоцитів, однак групи вірогідно не відрізнялися за жодним із показників (табл. 2).

Зазначимо, що відсотковий вміст лімфоцитів коливався в межах 3–70 %. Під час надходження в стаціонар в обстежених виявляли і лімфопенію (19,2 % дітей із пост-COVID(-) групи та 25,0 % осіб із пост-COVID(+) групи), і лімфоцитоз (38,5 % і 30,0 % відповідно за групами). Достовірну різницю за частотою лімфопенії та лімфоцитозу у групах не виявили.

Разом із тим, відрізнялася динаміка рівня лейкоцитів, абсолютного та відносного вмісту лімфоцитів під час контролю через тиждень ± 2 дні, здебільшого на час виписування зі стаціонара (табл. 2). Так, у групі дітей, які залишалися безсимптомними після COVID-19, не встановили вірогідні зміни за жодним із названих показників. У групі пост-COVID(+) при незначному посиленні лейкоцитозу, що сягнув нижньої межі норми, спостерігали достовірне зниження кількості лімфоцитів (і відносного, й абсолютного).

Отже, групи дітей відрізнялися за динамікою рівня лімфоцитів впродовж першого тижня захворювання:

Таблиця 1. Клінічна картина пост-COVID-19 періоду в дітей (n = 20)

Симптоми	Абсолютна кількість	%
Астенічний синдром	20	100,0
Головний біль	6	30,0
Складності з концентрацією уваги	5	25,0
Тривожність	4	20,0
Сонливість удень	3	15,0
Порушення сну	2	10,0
Болі в животі	2	10,0

Таблиця 2. Порівняння рівня лейкоцитів і лімфоцитів у динаміці в групах дітей пост-COVID(-) і пост-COVID(+)

Показник, одиниці вимірювання	Під час надходження	Через 7 ± 2 дні	p ₂
Пост-COVID(-), n = 26			
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	4,89 (4,30; 6,08)	5,57 (4,92; 5,88)	0,15
Лімфоцити, %	38,00 (22,00; 52,00)	36,00 (33,00; 40,00)	0,37
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,84 (1,27; 2,73)	1,94 (1,62; 2,10)	0,47
Пост-COVID(+), n = 20			
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	3,90 (3,00; 5,53), p ₁ = 0,05	4,05 (3,20; 4,25)	0,13
Лімфоцити, %	27,00 (14,00; 58,00), p ₁ = 0,16	16,00 (7,00; 33,00)	0,002*
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,51 (0,62; 1,98), p ₁ = 0,06	0,51 (0,30; 1,60)	0,001*

p₁: вірогідність різниці між групами на час надходження; p₂: достовірність відмінностей у динаміці.

Таблиця 3. Порівняння частоти адаптаційних реакцій у пацієнтів обох груп на початку захворювання та в динаміці, n (%)

Реакція	Пост-COVID(-), n = 26	Пост-COVID(+), n = 20	p загальне	p попарне
Під час надходження				
Реакція активації	14 (53,85)	7 (35,00)	>0,05	0,20
Реакція гіперактивації	8 (30,77)	6 (30,00)		0,96
Стрес	4 (15,38)	7 (35,00)		0,12
Через 7 днів				
Реакція активації	26 (100,00)	4 (20,00)	<0,05	<0,001
Реакція гіперактивації	0 (0,00)	4 (20,00)		0,02
Стрес	0 (0,00)	12 (60,00)		<0,001

тенденція до нормалізації кількості лімфоцитів – протекторний фактор щодо формування пост-COVID-синдрому, а негативна динаміка чи її відсутність – фактор ризику тривалого персистування симптомів.

Проаналізували динаміку відсоткового вмісту лімфоцитів у крові з позицій теорії стресу та неспецифічних адаптаційних реакцій [26,27] (табл. 3).

Серед обстежених на початку захворювання оптимальну реакцію активації виявили в 21 дитини (45,7 %), реакції надмірної активації та стресу – в 25 (54,3 %) випадках. За частотою відповідних реакцій не виявили вірогідну різницю між групами порівняння (табл. 3). У процесі лікування в усіх пост-COVID-негативних дітей реакції адаптації нормалізувалися, а в дітей із пост-COVID-синдромом домінували реакції переактивації та стресу з високим ступенем достовірності.

Обговорення

Дослідження, що здійснили, підтвердило: найчастішою скаргою після коронавірусної хвороби в дітей є постійне відчуття втоми, незалежно від навантажень [22]. Відомо, що патогенез постковідного синдрому багатобактер-

ний, але провідну роль відіграє тривала чи неадекватна запальна реакція [1]. Запалення, асоційоване з COVID-19, може призвести до ГАМК-ергічних порушень (гамма-аміномасляна кислота), що, можливо, є основою постійного відчуття рухової та когнітивної втоми. Дійсно, експериментальні моделі на тваринах показали, що активація синтезу IL-6 на фоні гіперзапальної реакції може зменшити щільність рецепторів ГАМК [16,23,24].

Повідомляли про прогностичний потенціал абсолютної та відносної лімфопенії щодо тяжкого перебігу COVID-19, можливого летального наслідку, а також щодо формування пост-COVID-синдрому в дорослих [15,19]. Імовірні механізми виникнення лімфопенії під час COVID-19 у дорослих – безпосередній вплив вірусу на лімфоцити (через рецептор ACE2), тимус і селезінку, посилений апоптоз лімфоцитів, спричинений підвищенням рівня прозапальних цитокинів (TNF- α , IL-6), пригнічення проліферації лімфоцитів через лактацидемію, пов'язану з гіпоксією. За даними L. Tan et al. [15], вміст лімфоцитів менше ніж 5 % у дорослих асоціюється з дуже тяжким перебігом COVID-19 і високою імовірністю летального завершення хвороби. У дітей дані менш однозначні, оскільки під час гострого періоду коронавірусної хвороби часто виявляють і лімфопенію, і лімфоцитоз [20,21]. Серед обстежених нами дітей у трьох осіб рівень лімфоцитів під час надходження становив $\leq 3\%$, але стан усіх хворих відповідав критеріям середньої важкості, а пост-COVID-синдром сформувався лише в одного пацієнта. Отже, за нашими даними, лейкопенію, відносно чи абсолютну лімфопенію в дебюті захворювання у дітей не можна вважати надійним предиктором тяжкого перебігу COVID-19 і виникнення пост-COVID-синдрому.

Динаміка рівня лейкоцитів, абсолютного та відносного вмісту лімфоцитів впродовж 7 \pm 2 дні після початку захворювання відрізнялася в дітей із пост-COVID-синдромом і безсимптомних пацієнтів (табл. 2, 3). Проаналізувавши динаміку цих змін із позиції теорії стресу та неспецифічних адаптаційних реакцій, виявили: у групі пост-COVID-негативних дітей реакції адаптації нормалізувалися, а в пацієнтів із пост-COVID-синдромом спостерігали негативну динаміку, тобто домінували реакції гіперактивації та стресу. Реакція тренування/активації (тривоги, за Н. Selye) відповідає оптимальному рівню захисної відповіді. Реакція гіперактивації (опору, за Н. Selye) характеризується гіперлімфоцитозом і надмірною реакцією організму на подразник. Переактивція адаптаційних систем організму спричиняє їх виснаження, що відповідає реакції стресу (виснаження, за Н. Selye) та проявляється лімфопенією.

Отже, оцінювання адаптаційних реакцій за аналізом лейкограми можна використовувати в клінічній практиці як інтегральний, достатньо інформативний і доступний прогностичний критерій щодо формування пост-COVID-синдрому в дітей. Імовірно, неадекватна реактивність – один із чинників реалізації надмірної запальної відповіді та глибшої альтерації тканин, що лежить в основі тривалого персистування симптомів, а оптимальна реактивність має протективну дію.

Чи є проблемою пост-COVID у дітей? Ми не знаємо, оскільки пандемія COVID-19 – унікальна геосоціальна проблема, і не відомо, якою буде динаміка постковідної симптоматики. Не можемо бути впевненими, чи виявля-

на нами симптоматика справді пов'язана з COVID-19. За даними J. Matta et al. [27], у дорослих такі симптоми частіше пов'язані з переконанням, що вони мають бути, а не з реальним ураженням органів і систем, тобто мають, імовірно, психосоматичну природу. З іншого боку, астеничний синдром, який домінував за частотою та впливом на якість життя обстежених дітей, є низькоспецифічним, може бути першим проявом серйозного соматичного чи психічного захворювання, що проявиться через місяці або навіть роки специфічними симптомами. Тому діти, госпіталізовані в гострому періоді COVID-19, потребують ретельного обстеження.

Для цього деякі медичні центри у США створили багатопрофільні відділення для реалізації мультидисциплінарного підходу до оцінювання тяжкості постковідних симптомів, їхнього впливу на якість життя дитини з метою планування подальшого обстеження, лікування та реабілітації (C. S. Mott Children's Hospital at the University of Michigan in Ann Arbor, University Hospitals Rainbow Babies and Children's Hospital in Cleveland тощо). Таким шляхом іде клініка ЛОДКЛ «Охматдит» (директор – Д. І. Квіт), на базі якої виконано це дослідження. З травня 2022 року тут функціонує «Клініка захворювань дітей старшого віку та лікування постковідних станів». У відділенні передбачено співпрацю педіатра, вузьких спеціалістів (кардіолога, гастроентеролога, нефролога, невролога), психологів і реабілітологів. Результатом перебування дитини в цьому відділенні мають бути чіткі рекомендації для сімейного лікаря щодо ведення пацієнта надалі.

Висновки

1. Лейкопенію, відносно чи абсолютну лімфопенію, що виникає в дебюті COVID-19 у дітей, не можна вважати надійним предиктором тяжкого перебігу захворювання та формування пост-COVID-синдрому.
2. Пацієнти з лімфопенією чи гіперлімфоцитозом, що зберігалися протягом 7 \pm 2 дні в гострому періоді COVID-19, належать до групи ризику щодо тривалого персистування симптоматики. Тенденцію до нормалізації кількості лімфоцитів можна вважати протекторним фактором щодо формування пост-COVID-синдрому, а негативна динаміка чи її відсутність – фактор ризику тривалого персистування симптомів.
3. Оцінювання адаптаційних реакцій за аналізом лейкограми можна використовувати в клінічній практиці як інтегральний, достатньо інформативний і доступний прогностичний критерій щодо формування пост-COVID-синдрому в дітей.

Перспективи подальших досліджень полягають у пошуку методів реабілітації здоров'я та адаптації до звичного життя дітей із постковідними симптомами, що передбачає застосування мультидисциплінарного підходу, залучення фахівців різних педіатричних спеціальностей, а також психологів і реабілітологів. Кінцевим результатом цих досліджень стане розроблення практичних рекомендацій для сімейних лікарів щодо моніторингу таких пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflict of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 13.06.2022

Після доопрацювання / Revised: 13.09.2022

Прийнято до друку / Accepted: 23.09.2022

Відомості про авторів:

Личковська О. Л., д-р мед. наук, професор,
зав. каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики,
Львівський національний медичний університет імені Данила
Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8789-6310](https://orcid.org/0000-0001-8789-6310)

Квіт Д. І., директор КНП Львівської обласної ради «Львівська
обласна дитяча клінічна лікарня «Охматдит», заслужений лікар
України.

ORCID ID: [0000-0001-8104-2736](https://orcid.org/0000-0001-8104-2736)

Кулачковська І. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики
педіатрії та медичної генетики, Львівський національний
медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6740-4347](https://orcid.org/0000-0002-6740-4347)

Садова О. М., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики
педіатрії та медичної генетики, Львівський національний
медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6077-1144](https://orcid.org/0000-0002-6077-1144)

Живко Л. Я., асистент каф. пропедевтики педіатрії та медичної
генетики, Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0620-9433](https://orcid.org/0000-0002-0620-9433)

Дац-Опока М. І., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики
педіатрії та медичної генетики, Львівський національний
медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2797-2462](https://orcid.org/0000-0002-2797-2462)

Косминіна Н. С., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики
педіатрії та медичної генетики, Львівський національний
медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0422-7002](https://orcid.org/0000-0003-0422-7002)**Information about authors:**

Lychkovska O. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of
the Department of Propaedeutic Pediatrics and Medical Genetics,
Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Kvit D. I., MD, Director of the Communal Non-commercial
Establishment of the Lviv Regional Council "Lviv Regional
Children's Clinical Hospital "Oxmatdyt", Ukraine.

Kulachkovska I. Yu., MD, PhD, Associate Professor of
the Department of Propaedeutic Pediatrics and Medical Genetics,
Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Sadova O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department
of Propaedeutic Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halatsky
Lviv National Medical University, Ukraine.

Zhyvko L. Ya., MD, Assistant of the Department of Propaedeutic
Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halatsky Lviv National
Medical University, Ukraine.

Dats-Opoka M. I., MD, PhD, Associate Professor of
the Department of Propaedeutic Pediatrics and Medical Genetics,
Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Kosmyrina N. S., MD, PhD, Assistant of the Department of
Propaedeutic Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halatsky
Lviv National Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Coronavirus Disease-19 Among Children Outside Wuhan, China / C. Chen et al. *SSRN Electronic Journal*. 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3546071>
- [2] Children and Adolescents With SARS-CoV-2 Infection: Epidemiology, Clinical Course and Viral Loads / H. C. Maltezu et al. *The Pediatric infectious disease journal*, 2020. Vol. 39, Iss. 12. P. e388-e392. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002899>
- [3] Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W. Guan et al. *New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382, Iss. 18. P. 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
- [4] Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations / P. A. Pousa, T. Mendonça, E. A. Oliveira, A. C. Simões-E-Silva. *Jornal de pediatria*. 2021. Vol. 97, Iss. 2. P. 116-139. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.08.007>
- [5] Immune response in children with COVID-19 is characterized by lower levels of T-cell activation than infected adults / D. Moratto et al. *European journal of immunology*. 2020. Vol. 50, Iss. 9. P. 1412-1414. <https://doi.org/10.1002/eji.2020048724>
- [6] Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19 / C. Cervia et al. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2021. Vol. 147, Iss. 2. P. 545-557.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.040>
- [7] Tschernig T., Pabst R. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) is not present in the normal adult lung but in different diseases. *Pathobiology*. 2000. Vol. 68, Iss. 1. P. 1-8. <https://doi.org/10.1159/000028109>
- [8] Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers / S. Havervall et al. *JAMA*. 2021. Vol. 325, Iss. 19. P. 2015-2016. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5612>
- [9] Management of post-acute COVID-19 in primary care / T. Greenhalgh et al. *BMJ*. Vol. 370. m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
- [10] Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset / C. Carvalho-Schneider et al. *Clinical microbiology and infection*. 2021. Vol. 27, Iss. 2. P. 258-263. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>
- [11] Becker R. C. COVID-19 and its sequelae: a platform for optimal patient care, discovery and training. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2021. Vol. 51, Iss. 3. P. 587-594. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02375-w>
- [12] Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2 / E. Molteni et al. *The Lancet. Child & adolescent health*. 2021. Vol. 5, Iss. 10. P. 708-718. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00198-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00198-X)
- [13] Preliminary evidence on long COVID in children / D. Buonsenso et al. *Acta paediatrica*. 2021. Vol. 110, Iss. 7. P. 2208-2211. <https://doi.org/10.1111/apa.15870>
- [14] Zimmermann P., Pittet L. F., Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents?. *The Pediatric infectious disease journal*. 2021. Vol. 40, Iss. 12. P. e482-e487. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003328>
- [15] Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study / L. Tan et al. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020. Vol. 5, Iss. 1. P. 33. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>
- [16] Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge / L. Liang et al. *Journal of Korean medical science*. 2020. Vol. 35, Iss. 47. P. e418. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e418>
- [17] Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? / C. Brackel et al. *Pediatric pulmonology*. 2021. Vol. 56, Iss. 8. P. 2495-2502. <https://doi.org/10.1002/ppul.25521>
- [18] Yong S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious diseases*. 2021. Vol. 53, Iss. 10. P. 737-754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
- [19] Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19 / S. Jimeno et al. *European journal of clinical investigation*. 2021. Vol. 51, Iss. 1. P. e13404. <https://doi.org/10.1111/eci.13404>
- [20] Clinical characteristics of acute respiratory syndrome with SARS-CoV-2 infection in children in South China / G. Zheng et al. *Pediatric Pulmonology*. 2020. Vol. 55, Iss. 9. P. 2419-2426. <https://doi.org/10.1002/ppul.24921>
- [21] Koumpis, E., Tsaouri, S., Siomou, E., & Makis, A. (). Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children / C. Kosmeri et al. *Pediatric blood & cancer*. 2020. Vol. 67, Iss. 12. P. e28745. <https://doi.org/10.1002/pbc.28745>
- [22] Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. K. Panda et al. *Journal of tropical pediatrics*. 2021. Vol. 67, Iss. 3. P. fmaa070. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa070>
- [23] Maltezu H. C., Pavli A., Tsakris, A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines*. 2021. Vol. 9, Iss. 5. P. 497. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050497>
- [24] The stress-induced cytokine interleukin-6 decreases the inhibition/excitation ratio in the rat temporal cortex via trans-signaling / F. Garcia-Oscos et al. *Biological psychiatry*. 2012. Vol. 71, Iss. 7. P. 574-582. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.11.018>
- [25] Selye H. Induction of topical resistance to acute tissue injury; an experimental study with the granuloma pouch technique. *The Surgical clinics of North America*. 1953. P. 1417-1446. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(16\)34043-9](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)34043-9)
- [26] Гаркави Л. Х. Адапционная «реакция активации» и ее роль в механизме противоопухолевого влияния раздражений гипоталамуса: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Донецк, 1969. 32 с.
- [27] Association of Self-reported COVID-19 Infection and SARS-CoV-2 Serology Test Results With Persistent Physical Symptoms Among French Adults During the COVID-19 Pandemic / J. Matta et al. *JAMA internal medicine*. 2022. Vol. 182, Iss. 1. P. 19-25. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6454>

References

- [1] Chen, C., Cao, M., Peng, L., Guo, X., Yang, F., Wu, W., Chen, L., Yang, Y., Liu, Y., & Wang, F. (2020). Coronavirus Disease-19 Among Children Outside Wuhan, China. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3546071>
- [2] Maltezou, H. C., Magazioti, I., Dedoukou, X., Eleftheriou, E., Raftopoulos, V., Michos, A., Lourida, A., Panopoulou, M., Stamoulis, K., Papaevangelou, V., Petinaki, E., Mentis, A., Papa, A., Tsakris, A., Roilides, E., Syrogiannopoulos, G. A., Tsolia, M., & for Greek Study Group on SARS-CoV-2 Infections in Children (2020). Children and Adolescents With SARS-CoV-2 Infection: Epidemiology, Clinical Course and Viral Loads. *The Pediatric infectious disease journal*, 39(12), e388-e392. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002899>
- [3] Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., Li, S., & Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
- [4] Pousa, P. A., Mendonça, T., Oliveira, E. A., & Simões-E-Silva, A. C. (2021). Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations. *Jornal de pediatria*, 97(2), 116-139. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.08.007>
- [5] Moratto, D., Giacomelli, M., Chiarini, M., Savarè, L., Sacconi, B., Motta, M., Timpano, S., Poli, P., Paghera, S., Imberti, L., Cannizzo, S., Quiros-Roldan, E., Marchetti, G., & Badolato, R. (2020). Immune response in children with COVID-19 is characterized by lower levels of T-cell activation than infected adults. *European journal of immunology*, 50(9), 1412-1414. <https://doi.org/10.1002/eji.202048724>
- [6] Cervia, C., Nilsson, J., Zurbuchen, Y., Valaperti, A., Schreiner, J., Wolfensberger, A., Raeber, M. E., Adamo, S., Weigang, S., Emmenegger, M., Hasler, S., Bosshard, P. P., De Cecco, E., Bächli, E., Rudiger, A., Stüssi-Helbling, M., Huber, L. C., Zinkernagel, A. S., Schaefer, D. J., Aguzzi, A., ... Boyman, O. (2021). Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 147(2), 545-557.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.040>
- [7] Tschernig, T., & Pabst, R. (2000). Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) is not present in the normal adult lung but in different diseases. *Pathobiology*, 68(1), 1-8. <https://doi.org/10.1159/000028109>
- [8] Havervall, S., Rosell, A., Phillipson, M., Mangsbo, S. M., Nilsson, P., Hober, S., & Thålin, C. (2021). Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers. *JAMA*, 325(19), 2015-2016. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5612>
- [9] Greenhalgh, T., Knight, M., A'Court, C., Buxton, M., & Husain, L. (2020). Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*, 370, m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
- [10] Carvalho-Schneider, C., Laurent, E., Lemaignan, A., Beauflis, E., Bourbao-Tournois, C., Laribi, S., Flament, T., Ferreira-Maldent, N., Bruyère, F., Stefic, K., Gaudy-Graffin, C., Grammatico-Guillon, L., & Bernard, L. (2021). Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clinical microbiology and infection*, 27(2), 258-263. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>
- [11] Becker R. C. (2021). COVID-19 and its sequelae: a platform for optimal patient care, discovery and training. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 51(3), 587-594. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02375-w>
- [12] Molteni, E., Sudre, C. H., Canas, L. S., Bhopal, S. S., Hughes, R. C., Antonelli, M., Murray, B., Kläser, K., Kerfoot, E., Chen, L., Deng, J., Hu, C., Selvachandran, S., Read, K., Capdevila Pujol, J., Hammers, A., Spector, T. D., Ourselin, S., Steves, C. J., Modat, M., ... Duncan, E. L. (2021). Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *The Lancet. Child & adolescent health*, 5(10), 708-718. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00198-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00198-X)
- [13] Buonsenso, D., Munblit, D., De Rose, C., Sinatti, D., Ricchiuto, A., Carfi, A., & Valentini, P. (2021). Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta paediatrica*, 110(7), 2208-2211. <https://doi.org/10.1111/apa.15870>
- [14] Zimmermann, P., Pittet, L. F., & Curtis, N. (2021). How Common is Long COVID in Children and Adolescents?. *The Pediatric infectious disease journal*, 40(12), e482-e487. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003328>
- [15] Tan, L., Wang, Q., Zhang, D., Ding, J., Huang, Q., Tang, Y. Q., Wang, Q., & Miao, H. (2020). Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 33. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>
- [16] Liang, L., Yang, B., Jiang, N., Fu, W., He, X., Zhou, Y., Ma, W. L., & Wang, X. (2020). Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *Journal of Korean medical science*, 35(47), e418. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e418>
- [17] Brackel, C., Lap, C. R., Buddingh, E. P., van Houten, M. A., van der Sande, L., Langereis, E. J., Bannier, M., Pijnenburg, M., Hashimoto, S., & Terheggen-Lagro, S. (2021). Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon?. *Pediatric pulmonology*, 56(8), 2495-2502. <https://doi.org/10.1002/ppul.25521>
- [18] Yong S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious diseases*, 53(10), 737-754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
- [19] Jimeno, S., Ventura, P. S., Castellano, J. M., Garcia-Adasme, S. I., Miranda, M., Touza, P., Lllana, I., & López-Escobar, A. (2021). Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *European journal of clinical investigation*, 51(1), e13404. <https://doi.org/10.1111/ceji.13404>
- [20] Zheng, G., Wang, B., Zhang, H., Xie, C., Zhang, Y., Wen, Z., Guo Q., Zhu H., Ye G., Liang J., Meng Q., Xie J., Jiang S., Liu G., Gao W., Wang Y., & Guo, Y. (2020). Clinical characteristics of acute respiratory syndrome with SARS-CoV-2 infection in children in South China. *Pediatric Pulmonology*, 55(9), 2419-2426. <https://doi.org/10.1002/ppul.24921>
- [21] Kosmeri, C., Koumpis, E., Tsabouri, S., Siomou, E., & Makis, A. (2020). Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatric blood & cancer*, 67(12), e28745. <https://doi.org/10.1002/pbc.28745>
- [22] Panda, P. K., Sharawat, I. K., Panda, P., Natarajan, V., Bhakat, R., & Dawman, L. (2021). Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of tropical pediatrics*, 67(3), fmaa070. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa070>
- [23] Maltezou, H. C., Pavli, A., & Tsakris, A. (2021). Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines*, 9(5), 497. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050497>
- [24] Garcia-Oscos, F., Salgado, H., Hall, S., Thomas, F., Farmer, G. E., Bermeo, J., Galindo, L. C., Ramirez, R. D., D'Mello, S., Rose-John, S., & Alzori, M. (2012). The stress-induced cytokine interleukin-6 decreases the inhibition/excitation ratio in the rat temporal cortex via trans-signaling. *Biological psychiatry*, 71(7), 574-582. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.11.018>
- [25] Selye, H. (1953). Induction of topical resistance to acute tissue injury; an experimental study with the granuloma pouch technique. *The Surgical clinics of North America*, 1417-1446. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(16\)34043-9](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)34043-9)
- [26] Garkavi, L. Kh. (1969). *Adaptatsionnaya "reaktsiya aktivatsii" i ee rol v mekhanizme protivopukhlevogo vliyaniya razdrzhenii gipotalamusa* [Adaptive "activation reaction" and its role in the mechanism of antitumor effect of stimulation of the hypothalamus (Doctoral dissertation)]. Donetsk. [in Russian].
- [27] Matta, J., Wiernik, E., Robineau, O., Carrat, F., Touvier, M., Severi, G., de Lamballerie, X., Blanché, H., Deleuze, J. F., Gouraud, C., Hoertel, N., Ranque, B., Goldberg, M., Zins, M., Lemogne, C., & Santé, Pratiques, Relations et Inégalités Sociales en Population Générale Pendant la Crise COVID-19—Sérologie (SAPRIS-SERO) Study Group (2022). Association of Self-reported COVID-19 Infection and SARS-CoV-2 Serology Test Results With Persistent Physical Symptoms Among French Adults During the COVID-19 Pandemic. *JAMA internal medicine*, 182(1), 19-25. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6454>