

УДК 616.98.578.834.1-0.6:626.146.4-00,5.6-053.2

**О.Р. Боярчук<sup>1</sup>, С.О. Никитюк<sup>1</sup>, З.Я. Борис<sup>2</sup>, С.С. Левенець<sup>1</sup>, О.Р. Шило<sup>2</sup>**

## Клінічний випадок тромбозу вен печінки в дитини з COVID-19

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

<sup>2</sup>КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 3(123): 94-99. doi 10.15574/SP.2022.123.94

**For citation:** Boyarchuk OR, Nykytyuk SO, Borys ZYa, Levenets SS, Shylo OR. (2022). Hepatic vein thrombosis in a child with COVID-19: clinical case Modern Pediatrics. Ukraine. 3(123): 94-99. doi 10.15574/SP.2022.123.94.

Схильність до венозної тромбоемболії характерна для SARS-CoV-2-інфекції, оскільки саме тромбозапалення є однією з провідних ланок патогенезу COVID-19 та причиною життєзагрозливих станів та смерті.

Наведено **клінічний випадок** тромбозу вен печінки в дівчинки віком 1 рік 9 місяців із COVID-19, який відповідав критеріям MIS-C. Дівчинку госпіталізовано до лікарні в першу добу хвороби зі скаргами на повторне блювання, підвищення температури тіла до 38,5–39°C, виражену слабкість, відмову від їжі та пиття, незначне покашлювання. Тяжкість зумовлена гіпертермічним та інтоксикаційним синдромами. Відмічено прояви гострого фарингіту. У перші доби виявлено лейкоцитоз із нейтрофільозом, помірну лімфопенію, підвищений рівень С-реактивного протеїну, гіпоальбумінемію, прискорення швидкості осідання еритроцитів. На момент госпіталізації встановлено, що швидкий антигенний тест та полімеразна ланцюгова реакція на SARS-CoV-2 негативні. За даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини виявлено мікротромбоз вен печінки із запальними змінами судин, незначну кількість вільної рідини в ділянці органів малого таза. За даними ехокардіографії встановлено наявність рідини в порожнині перикарда. Рівень D-димера був підвищеним до 943 нг/мл. У подальшому COVID-19 підтверджено серологічним методом.

**Висновки.** Отже, тромбози вен внутрішніх органів, незважаючи на їх рідкість у дитячому віці, можуть зустрічатися при COVID-19 і MIS-C та вказують на тромбозапалення, що потребує настороженості щодо можливого їх розвитку й проведення правильного діагностичного алгоритму. Визначення рівня D-димера та планове ультразвукове дослідження органів черевної порожнини дає змогу своєчасно діагностувати тромботичні події в судинах внутрішніх органів у пацієнтів із COVID-19 та проводити адекватне лікування. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** COVID-19, тромбоз вен печінки, тромбозапалення, мультисистемний запальний синдром (MIS-C).

### Hepatic vein thrombosis in a child with COVID-19: clinical case

**O.R. Boyarchuk<sup>1</sup>, S.O. Nykytyuk<sup>1</sup>, Z.Ya. Borys<sup>2</sup>, S.S. Levenets<sup>1</sup>, O.R. Shylo<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>Ternopil Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine

Predisposition to venous thromboembolism is characteristic of SARS-CoV-2 infection, as thromboinflammation is one of the leading parts in the pathogenesis of COVID-19 and the cause of life-threatening conditions and death.

We presented a **clinical case** of hepatic vein thrombosis in a 1-year-9-month-old girl with COVID-19 who met the MIS-C criteria. The girl was admitted to the hospital on the first day of the disease with complaints of repeated vomiting, fever up to 38.5–39°C, severe weakness, refusal to eat and drink, a slight cough. The severity of the patient's condition was due to fever and intoxication syndrome. There were manifestations of acute pharyngitis. In the first days we observed leukocytosis with neutrophilia, moderate lymphopenia, elevated levels of C-reactive protein, hypoalbuminemia, accelerated ESR. On admission a rapid antigen test and PCR for SARS-CoV-2 were negative. Abdominal ultrasound revealed microthrombosis of the hepatic veins with inflammatory changes in the vessels, a small amount of free fluid in the abdominal cavity. Echocardiography detected the presence of fluid in the pericardial cavity. The level of D-dimer was increased to 943 ng/ml. Subsequently, COVID-19 was confirmed by serological testing.

**Conclusions.** Thus, thrombosis of the veins of the internal organs, despite their rarity in childhood, can occur in COVID-19 and MIS-C and indicate thromboinflammation, which requires caution about their possible development and the correct diagnostic algorithm. Determination of the level of D-dimer and Doppler ultrasound examination of the abdominal cavity allows the diagnosis of thrombotic events in splanchnic organs in patients with COVID-19 and provide adequate treatment.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Key words:** COVID-19, hepatic vein thrombosis, thromboinflammation, multisystem inflammatory syndrome (MIS-C).

### Вступ

Пандемія, викликана новим тяжким гострим респіраторним синдромом, асоційованим із коронавірусом 2 (SARS-CoV-2), уразила все населення світу, у тому числі дітей різного віку [1,2,9]. Перші повідомлення про COVID-19 у дітей вказували

на переважно легкий перебіг, за винятком мультисистемного запального синдрому (MIS-C), асоційованого з SARS-CoV-2, який може мати тяжкий, життєзагрозливий перебіг і синдром гіперзапалення [1,14,16]. Проте подальші дослідження показали, що COVID-19 і в дітей може мати тяжкий перебіг і довготривалі наслідки [1,5,7]. Більше того, SARS-CoV-2-інфек-

ція уражує не тільки легені, але й інші органи і системи організму, що зумовлює тяжкість стану пацієнтів та може загрожувати життю [10,15]. Ураження різних органів і систем при COVID-19 може спостерігатися і в пацієнтів, які не відповідають критеріям MIS-C.

Однією з особливостей SARS-CoV-2-інфекції є схильність до венозної тромбоемболії, оскільки саме тромбозапалення є однією з провідних ланок патогенезу COVID-19 та причиною життєзагрозливих станів і смерті [15]. Під тромбозапаленням розуміють низку тромботичних і запальних реакцій, викликаних гуморальною ланкою вродженої імунної системи (системи комплементу, коагуляційної та фібринолітичної систем), які в подальшому призводять до активації ендотеліальних клітин, лейкоцитів і тромбоцитів [6].

Про високу частоту тромбозів вен у дорослих пацієнтів, госпіталізованих із приводу COVID-19, повідомляли ще на початку пандемії [15]. Є низка публікацій, які стосуються тромбозів після вакцинації від COVID-19 [11,12]. Проте лише поодинокі дослідження інформують про тромбози в дитячого населення, переважно в госпіталізованих дітей та підлітків із COVID-19 або MIS-C [18,20]. Повідомлення про тромбози в дітей з COVID-19 або MIS-C стосуються переважно венозного тромбозу церебрального синуса, тромбоемболії легеневої артерії, тромбів верхньої порожнистої вени, тромбозу клубової вени, тромбозу стегнової вени [4,20].

Нижче наведено клінічний випадок тромбозу вен печінки в дівчинки віком 1 рік 9 місяців із COVID-19, який відповідав критеріям MIS-C.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

### Клінічний випадок

Дівчинка, віком 1 рік 9 місяців, госпіталізована до приймального відділення обласної дитячої лікарні пізно увечері зі скаргами на повторне блювання, підвищення температури тіла до 38,5–39°C, виражену слабкість, відмову від їжі та пиття, незначне покашлювання.

Відомо, що дитина захворіла гостро в добу госпіталізації вранці. Дитина народилася від першої вагітності, перших пологів, із масою тіла при народженні — 2860 г. Затримка моторного розвитку: дитина почала сидіти в рік,

на час огляду самостійно не ходила; затримка психомовленнєвого розвитку. Генетичний анамнез — без особливостей. Контакт з хворими на COVID-19 мама не відмічала.

Загальний стан дівчинки — середньої тяжкості, за рахунок інтоксикаційного та гіпертермічного синдромів. Блідість шкірних покривів, гіперемія слизової зіву. Язик обкладений білим нальотом. Дихання через ніс вільне. Частота дихання — 28 за хвилину. Аускультативно над легенями — жорстке дихання. Сатурація кисню — 98–99%. Частота серцевих скорочень — 130 ударів за хвилину. Аускультативно — тахікардія, тони звучні, ніжний систолічний шум на верхівці серця. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка на 1 см виступала з-під краю правої реберної дуги, м'яка, еластична. Селезінка не пальпувалася. Випорожнення були двічі за останню добу, з домішками слизу.

У загальному аналізі крові на момент госпіталізації визначено лейкоцитоз із нейтрофіліозом (табл. 1). Рівень С-реактивного протеїну (СРП) — 44,2 мг/л (референтне значення — <5 мг/л). У біохімічному аналізі крові встановлено гіпоальбумінемію (34,28 г/л). У коагулограмі на другу добу госпіталізації значущих змін не виявлено (табл. 2).

Швидкий антигенний тест і полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на SARS-CoV-2 на наступну добу госпіталізації — негативні.

Під час ультразвукового дослідження органів черевної порожнини від 16.03.2021 (2-га доба госпіталізації) виявлено збільшення печінки (права доля — 82 мм), підвищення її ехогенності, неоднорідну строкату структуру; дрібні гіперехогенні вклучення з хаотичним рівноспрямованим рухом у просвіті вен печінки, щільні стінки судин печінки; розміри та ехогенність селезінки — у нормі; незначна кількість вільної рідини в ділянці органів малого таза.

За результатами ехокардіографії відмічено наявність рідини в порожнині перикарда на всьому протязі до 3 мм. Скоротливість міокарда та фракція викиду — добрі. Для виключення міокардиту визначено рівень креатинфосфокінази та лактатдегідрогенази, відхилень не відмічено. На рентгенограмі органів грудної клітки патологічних змін не виявлено.

Клінічна симптоматика, зокрема, виражений гіпертермічний та інтоксикаційний синдроми, диспепсичний синдром, лейкоцитоз із нейтрофіліозом, зсувом лейкоцитарної формули вліво, прискорення швидкості осідання

Таблиця 1

Показники загального аналізу крові

Дата	Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	Hb, г/л	Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	ШОЕ, мм/год	Лейкоцити, %						
						паличко- ядерні	сегменто- ядерні	нейтрофіли, 10 <sup>9</sup> /л	лімфоцити	лімфоцити, 10 <sup>9</sup> /л	моноцити	еозинофіли
14.03.2021	4,22	135	22,5	-	3	6	76	18,45	15	3,38	2	1
16.03.2021	4,34	124	13,2	180	18	13	69	9,24	13	1,71	4	1
17.03.2021	3,85	118	15,65	164	23	26	53	12,36	16	2,50	5	0
22.03.2021	4,46	121	5,23	194	15	3	36	2,04	49	2,56	11	1
29.03.2021	4,60	129	6,87	298	10	1	21	1,51	64	4,39	11	3

Таблиця 2

Показники коагулограми

Дата	АЧТЧ	Фібриноген	Протром- біновий час	МНВ	Протромбін	D-димер
Референтні значення	24-36 с	2,0–4,0 г/л	9–16 с	0,85–1,23	60–130%	<250 нг/мл
16.03.21	24,5	3,50	10,7	0,97	122,3	
17.03.21	26,1	<b>5,88</b>	14,5	<b>1,23</b>	120,9	<b>943</b>
25.03.21	25,8	3,30	9,4	<b>0,85</b>	<b>152,1</b>	<b>465</b>
29.03.21	22,7	3,30	9,1	<b>0,83</b>	<b>160,6</b>	<b>350</b>
31.03.21	25,4	3,80	11,8	0,95	109,8	121

еритроцитів (ШОЕ), підвищений рівень СРП, мікротромбоз вен печінки, наявність рідини в перикарді та органах малого таза, свідчила про ймовірність гострої респіраторної хвороби COVID-19. Проте тести на SARS-CoV-2-інфекцію в перші доби хвороби були негативними, а також батьки заперечували контакти дитини з хворими на COVID-19.

Помірно виражений диспепсичний синдром, виражені запальні зміни в аналізах крові не виключали гострої кишкової інфекції. За результатами посіву калу виявлено кишкову паличку 10<sup>6</sup> КУО/мл та гриби роду *Candida* 10<sup>3</sup> КУО/мл. У копрограмі – поодинокі лейкоцити і еритроцити в полі зору, невелика кількість грибів.

Проведено диференційну діагностику з гематологічними захворюваннями, що перебігають із тромбозами. Призначено обстеження для виключення тромбофілії (вовчаковий антикоагулянт, кардіоліпін, β2-глікопротеїд I, гомоцистеїн), отримані результати – у межах норми.

Повторні серологічні тести з визначенням рівнів IgM та IgG до SARS-CoV-2 у мами і дитини були негативними. Проте на 4-ту добу госпіталізації в батька відмічено ознаки респіраторної інфекції та підтверджено SARS-CoV-2 методом ПЛР.

Дитині призначено антибактеріальну терапію цефотаксимом, амікацином, протигрибкову терапію, антикоагулянтну терапію гепарином із розрахунку 100 мг/кг/добу за 4 введення та дезінтоксикаційну терапію.

У результаті проведеного лікування стан дівчинки поліпшувався поступово. Дитина стала активнішою, проте спостерігалися підвищення температури тіла до фебрильних цифр протягом 8 днів госпіталізації. На 4-ту добу захворювання СРП зріс до 92,3 мг/мл, на 10-ту добу від початку хвороби і лікування він знизився до 8,23 мг/мл і лише на момент виписки дитини (на 16-ту добу) нормалізувався (1,8 мг/мл). Динаміку показників загального аналізу крові наведено в таблиці 1.

Враховуючи виявлений тромбоз вен печінки, проведено повторну коагулограму з визначенням рівня D-димера (табл. 2) і виявлено значне його підвищення майже у 4 рази порівняно з нормою та зростання рівня фібриногену.

У подальшому на тлі антикоагулянтної терапії гепарином рівень D-димера поступово знижувався. На 4-ту добу госпіталізації при повторному ультразвуковому дослідженні печінки не виявлено явищ тромбозу, однак відмічено ущільнення стінок печінкових судин. Вільної рідини в ділянці органів малого таза не було.

Таблиця 3

Визначення випадків MIS-C [8]

Критерії	RCPCH	CDC	ВООЗ
Вік	Усі діти (вік не визначений)	<21 років	0–19 років
Гарячка	Постійна гарячка (>38,5°C)	Температура >38,0°C протягом >24 год або суб'єктивна лихоманка >24 год	Гарячка ≥3 діб
Клінічні симптоми	Обидва з такого: 1) <b>одно- або поліорганна дисфункція</b> ; і 2) <b>додаткові ознаки</b>	Обидва з такого: 1) <b>тяжке захворювання (госпіталізація)</b> ; і 2) <b>&gt;2 органів і систем залучені</b>	Щонайменше 2 з такого: 1) висип, кон'юнктивіт, <b>запалення</b> шкіри і <b>слизових</b> ; 2) гіпотензія або шок; 3) залучення серця; 4) коагулопатія; 5) гострі гастроінтестинальні симптоми
Запалення	Усі 3 з такого: 1) <b>нейтрофілія</b> ; та 2) <b>підвищений СРП</b> ; та 3) <b>лімфопенія</b>	Лабораторне підтвердження запалення, включаючи, але не обмежуючись, 1 або більше з такого: 1. ↑СРП; 2. ↑ШОЕ; 3. ↑фібриноген; 4. ↑прокальцитонін; 5. ↑D-димер; 6. ↑феритин; 7. ↑ЛДГ; 8. ↑IL-6; 9. <b>нейтрофілія</b> ; 10. <b>лімфопенія</b> ; 11. <b>гіпоальбумінемія</b>	Підвищені маркери запалення, включаючи будь-який з наступних: 1. ↑ШОЕ; 2. ↑СРП; 3. ↑прокальцитонін
Зв'язок з SARS-CoV-2	Позитивний або <b>негативний за ПЛР</b>	Поточні або попередні дані про таке: 1) позитивний за ПЛР; 2) <b>позитивний за серологією</b> ; 3) позитивний за тестом на антиген; або 4) контакт із COVID-19 протягом попередніх 4 тижнів	Такі докази COVID-19: 1) позитивний за ПЛР; 2) позитивний за тестом на антиген; 3) <b>позитивний за серологією</b> ; або 4) імовірний контакт із COVID-19
Виключення	Інші інфекції	Немає альтернативного діагнозу	Відсутня очевидна мікробна причина

Примітки: ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я; CDC — Центр контролю та профілактики захворювань; RCPCH — Королівський коледж педіатрії та здоров'я дітей.

Для лабораторних параметрів ↑ вказує на підвищені рівні.

СРП — С-реактивний протеїн; ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів; ЛДГ — лактатдегідрогеназа; IL-6 — інтерлейкін-6; ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція; COVID-19 — коронавірусна хвороба 2019.

На 15-ту добу встановлено повну нормалізацію ехогенної картини структури печінки та печінкових вен.

На ехокардіографії через 2 тижні виявлено незначну кількість рідини в перикарді (2,2 мм на всьому протязі). Змін із боку коронарних артерій, скоротливої функції міокарда не відмічено.

На 16-й добу госпіталізації дитині проведено повторні серологічні тести для визначення антитіл до SARS-CoV-2. Виявлено підвищення антитіл IgM+IgA до 29,12 при нормі менше 6, тоді як рівень антитіл IgG до SARS-CoV-2 був у межах норми (4,33).

Спостереження за дитиною протягом року не виявило подальших наслідків COVID-19 на здоров'я дитини. На цей час дівчинка ходить, вимовляє слова. У лютому 2022 року повторно перенесла COVID-19 легкого перебігу.

## Обговорення

Пандемія COVID-19 поставила багато викликів перед медичною спільнотою, низка з яких залишиться і в найближчому майбутньому. Аналіз клінічних випадків допомагає визначити проблеми, планувати майбутні дослідження, що може змінити розуміння наслідків хвороби.

Зазвичай розвиток і прогресування COVID-19 пов'язують із пневмонією, тому першочергові обстеження і стандарти лікування стосуються саме її [1]. Однак це твердження є дискусійним, оскільки пневмонія при COVID-19 вторинна і розвивається значно пізніше і не у всіх випадках, особливо в дітей. З точки зору патофізіології, відправною точкою, з якої починається каскад патологічних механізмів при COVID-19, є ураження клітин крові та запалення стінок кровоносних судин,

що призводить до розвитку мікротромбоваскуліту (тромбозапалення) [4,15]. В основі мікросудинного ураження та мікроциркуляторного тромбозу лежить ендотеліальна дисфункція внаслідок прямої вірусної дії, що призводить до розвитку системних проявів інфекції та поліорганної недостатності [15].

Отже, COVID-19 викликає порушення кровотоку в мікросудинному руслі та розвиток тромбозу не тільки в легенях, але й у всьому організмі. Незважаючи на те, що тромбози в дітей з COVID-19 зустрічаються значно рідше, ніж у дорослих, ігнорування пошкодження ендотелію судин під час лікування пацієнтів із COVID-19 може призвести до подальшого прогресування захворювання та ускладнень [20]. Тому в лікуванні хворих на COVID-19 дуже важливо дотримуватися певних заходів щодо запобігання розвитку тромбоемболічних ускладнень, зокрема, визначення та оцінювання лабораторних показників, використання шкал для оцінювання венозного тромбоемболічного ризику ускладнень [15,17].

Особливість наведеного вище клінічного випадку полягає в розвитку мікротромбозу вен печінки на тлі захворювання COVID-19 у дитини з ураженням верхніх дихальних шляхів. Планове ультразвукове дослідження органів черевної порожнини дало змогу вчасно діагностувати тромбоз і призначити оптимальну тромболітичну терапію.

Педіатри мають бути насторожені щодо можливого розвитку тромбоемболічних проявів і підвищувати рівень знань щодо правильного діагностичного алгоритму в таких випадках.

Інша особливість наведеного випадку — це пізні підтвердження SARS-CoV-2 при вірогідних клінічних і лабораторних ознаках цієї інфекції. Окрім того, як показано в таблиці 3 (наявні в пацієнтки ознаки виділені напівжирним шрифтом), наведений випадок має всі ознаки MIS-C, незалежно від застосованих критеріїв для його діагностики — Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [19], Центру з контролю та профілактики захворювань (CDC) [3], чи Королівського коледжу педіатрії та здоров'я дітей (RCPCH) [13]. Хоча MIS-C частіше виникає через 4–6 тижнів після перенесеної коронавірусної хвороби, в окремих випадках може виникати швидше і перебігати з позитивною ПЛР або підвищеним рівнем IgM до SARS-CoV-2 [9,14,16]. Щодо критерію вилучення, зокрема наявності іншої інфекції, у тому числі

бактеріальної, у дівчинки виключили кишкову інфекцію, оскільки в дебюті спостерігали блювання, наявність слизу в випорожненнях. Проте дані копрограми та посіви калу не були переконливими щодо бактеріальної природи гастроентериту, тоді як гастроінтестинальні симптоми є характерними як для неускладненого перебігу COVID-19, так і для MIS-C [7,9,10,16].

За даними досліджень, найвищий ризик тромбозу в дітей та підлітків відмічається при MIS-C [18]. Серед пацієнтів із MIS-C тромбози спостерігались у 9 (6,5%) із 138 хворих проти 2,1% у пацієнтів із COVID-19 та 0,7% при безсимптомному SARS-CoV-2 [18]. У пацієнтів із COVID-19 або MIS-C більшість тромбозів (89%) виникала у віці від 12 років, серед яких також переважали пацієнти з MIS-C. Автори зазначають, що 71% тромботичних ускладнень, яких не було на момент госпіталізації, виникли, незважаючи на тромбопрофілактику. Вік від 12 років та MIS-C були серед факторів ризику виникнення тромботичних подій у дітей і підлітків із COVID-19 [18]. Окрім того, тромбози підвищували ризик смертності [21]. Так, у пацієнтів із COVID-19 або MIS-C госпітальна смертність становила 2,3%, а в пацієнтів із тромботичними ускладненнями — 28%, що вказує на необхідність розроблення стратегій тромбопрофілактики як у дітей, так і в дорослих [18,21].

Ще однією особливістю описаного клінічного випадку є локалізація тромбозу, зокрема, тромбоз вен печінки. За літературними даними, найпоширенішим місцем тромбозу є легені (21%) [20]. Нами не знайдено літературних джерел, які б описували випадки тромбозу печінкових вен при COVID-19 у дітей, більше того, тромбоз портальної вени або вен печінки при COVID-19 зустрічається рідко і в дорослих. Ризик ішемічного інсульту при інфекції SARS-CoV-2 (0,82%) і тромбозу глибоких вен при MIS-C (4,3%) є нижчим у дітей, ніж у дорослих [20]. Серед лабораторних методів порушення процесів коагуляції найчастіше використовується рівень D-димера, а препаратом, який застосовується найчастіше, є гепарин (42%) [20]. Наведений клінічний випадок також показує високу чутливість D-димера та ефективність гепарину.

### Висновки

Тромбози вен внутрішніх органів, незважаючи на їх рідкість у дитячому віці, можуть зустрічатися при COVID-19 і MIS-C та вказують на

тромбоzapалення, що потребує настороженості щодо можливого їх розвитку та проведення правильного діагностичного алгоритму. Визначення рівня D-димера та планове ультразвукове дослідження органів черевної порожнини да-

ють змогу своєчасно діагностувати тромботичні події в судинах внутрішніх органів у пацієнтів із COVID-19 та проводити адекватне лікування.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Ashkenazi—Hoffnung L, Shmueli E, Ehrlich S et al. (2021, Dec). Long COVID in Children: Observations From a Designated Pediatric Clinic. *Pediatr Infect Dis J.* 40 (12): e509–e511. doi: 10.1097/INF.0000000000003285.
2. Boyarchuk O, Predyk L, Yuryk I. (2021). COVID-19 in patients with juvenile idiopathic arthritis: frequency and severity. *Reumatologia.* 59 (3): 197–199. doi: 10.5114/reum.2021.107590.
3. CDC. (2020). Emergency preparedness and response: health alert network. Centers for Disease Control and Prevention. URL: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
4. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M et al. (2020). SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol.* 183: 729–737. doi: 10.1111/bjd.19327.
5. Domínguez—Rodríguez S, Villaverde S, Sanz—Santaefemia FJ et al. (2021). A Bayesian Model to Predict COVID-19 Severity in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 40 (8): e287–e293. doi: 10.1097/INF.0000000000003204.
6. Ekdahl KN, Teramura Y, Asif S et al. (2015). Thromboinflammation in Therapeutic Medicine. *Adv Exp Med Biol.* 865: 3–17.
7. Giacomet V, Barcellini L, Stracuzzi M et al. (2020). Gastrointestinal Symptoms in Severe COVID-19 Children. *Pediatr Infect Dis J.* 39 (10): e317–e320. doi: 10.1097/INF.00000000000028430.
8. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG et al. (2021). American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 73 (4): e13–e29. doi: 10.1002/art.41616.
9. Hoang A, Chorath K, Moreira A et al. (2020). COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review. *Clinical Medicine.* 24: 100433.
10. Kanmaniraja D, Kurian J, Holder J et al. (2021). Review of COVID-19, part 1: Abdominal manifestations in adults and multisystem inflammatory syndrome in children. *Clin Imaging.* 80: 88–110. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.06.025.
11. Lai CC, Ko WC, Chen CJ et al. (2021). COVID-19 vaccines and thrombosis with thrombocytopenia syndrome. *Expert Rev Vaccines.* 20 (8): 1027–1035. doi: 10.1080/14760584.2021.
12. Perry RJ, Tamborska A, Singh B et al. (2021). Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. *Lancet.* 398 (10306): 1147–1156. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01608-1.
13. Royal College of Paediatrics and Child Health. (2020). Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims>.
14. Sancho—Shimizu V, Brodin P, Cobat A et al. (2021). SARS-CoV-2-related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *J Exp Med.* 218 (6): e20210446. doi: 10.1084/jem.20210446.
15. Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. (2020). Venous Thromboembolism in COVID-19. *Thromb Haemost.* 120 (12): 1642–1653. doi: 10.1055/s-0040-1718532.
16. Toptan T, Ciesek S, Hoehl S. (2021). Pediatrics and COVID-19. *Adv Exp Med Biol.* 1318: 197–208. doi: 10.1007/978-3-030-63761-3\_12.
17. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 395 (10234): 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
18. Whitworth H, Sartain SE, Kumar R et al. (2021). Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood.* 138 (2): 190–198. doi: 10.1182/blood.2020010218.
19. World Health Organization. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
20. Zaffanello M, Piacentini G, Nosetti L, Ganzarolli S, Franchini M. (2021). Thrombotic risk in children with COVID-19 infection: A systematic review of the literature. *Thromb Res.* 205: 92–98. doi: 10.1016/j.thromres.2021.07.011.
21. Zhang L, Feng X, Zhang D et al. (2020). Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation.* 42 (2): 114–128. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702.

## Відомості про авторів:

**Боярчук Оксана Романівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1; тел. +380 352 524492. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.

**Никитюк Світлана Олексіївна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0003-3146-9664>.

**Борис Зоряна Ярославівна** — лікар педіатричного боксованого відділення КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР.

Адреса: м. Тернопіль, вул. Сахарова, 2.

**Левенець Софія Сергіївна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0001-5678-0008>.

**Шило Оксана Романівна** — зав. відділення функціональної діагностики КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР.

Адреса: м. Тернопіль, вул. Сахарова, 2.

Стаття надійшла до редакції 08.01.2022 р., прийнята до друку 19.04.2022 р.