

**О.В. Воробйова<sup>1</sup>, О.О. Мельник<sup>2</sup>**

## **MIS (Кавасакі-подібний мультисистемний запальний синдром) як прояв SARS-CoV-2 у новонароджених від матерів, що перехворіли на COVID-19 під час вагітності: огляд літератури**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 8(136): 106-115. doi 10.15574/SP.2023.136.106

**For citation:** Vorobiova OV, Melnyk OO. (2023). MIS (Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome) as a manifestation of SARS-CoV-2 in newborns: a review of the literature. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(136): 106-115. doi 10.15574/SP.2023.136.106.

Коронавірусна хвороба (COVID-19) стала глобальною проблемою країн усього світу. До інфекції схильні люди усіх вікових груп, новонароджені не є винятком.

**Мета** — проаналізувати та узагальнити інформацію щодо особливостей перебігу, клінічних проявів, формування ускладнень та шляхів подолання коронавірусної інфекції у новонароджених від матерів, що перехворіли на COVID-19 під час вагітності.

Результати клінічних спостережень цієї патології в перинатальному періоді викликають особливий інтерес у лікарів суміжних спеціальностей, бо питання стосується життя матерів та їхніх дітей. Вивчаються зміни в системі «мати–плід–новонароджений» під впливом дії вірусу. SARS-CoV-2 викликає в малюків клінічний синдром, названий мультисистемним запальним синдромом у новонароджених і дітей (MIS-N, MIS-C — Multisystem Inflammatory Syndrome — залежно від віку дитини); виникає після перенесеної гострої інфекції COVID-19, за клінічною картиною дуже схожий на хворобу Кавасакі та проявляється у вигляді поліорганної недостатності в дитини.

Проаналізовано останні дані зарубіжної та вітчизняної літератури, наявні у відкритому доступі наукових джерел, що висвітлюють сучасні погляди на клінічні особливості перебігу COVID-19 у контексті Кавасакі-подібного мультисистемного запального синдрому. Узагальнено питання етіології, патогенезу, особливостей клінічних проявів коронавірусної інфекції в новонароджених, встановлення діагнозу та варіантів менеджменту хвороби в неонатальному періоді.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** новонароджені, COVID-19, коронавірусна хвороба, вірус SARS-CoV-2, Кавасакі-подібний мультисистемний запальний синдром, MIS, клінічний перебіг, ускладнення, система «мати–плід–новонароджений».

### **MIS (Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome) as a manifestation of SARS-CoV-2 in newborns: a review of the literature**

**O.V. Vorobiova<sup>1</sup>, O.O. Melnyk<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup>Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

The coronavirus disease (COVID-19) has become a global problem for countries all over the world. People of all age groups are prone to infection and newborns make no exception.

**Purpose** — to analyze and summarize information on the characteristics of the course, clinical manifestations, complications and ways to overcome coronavirus infection in newborns from mothers who contracted COVID-19 during pregnancy.

The results of clinical observations of this pathology in the perinatal period are of particular interest to doctors of related specialties, because the question simultaneously concerns the life of the mother and her child. The article in particular is an attempt to tackle changes in the «mother–fetus–newborn» system under the influence of the virus. SARS-CoV-2 causes a clinical syndrome in babies, called Multisystem Inflammatory Syndrome in Newborns and Children (MIS-N, MIS-C — Multisystem Inflammatory Syndrome — depending on the age of the child). It occurs after an acute infection with COVID-19, the clinical picture is very similar to Kawasaki disease and manifestations of multiple organs failure in infants. The article analyzes the latest data from foreign and domestic literature of publicly available scientific sources, which present modern views on the clinical features of the course of COVID-19 in the context of Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in newborns, summarizes the issues of etiology, pathogenesis, features of clinical manifestations of coronavirus infection in newborns, as well as diagnosis and disease management options in the neonatal period.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** newborns, COVID-19 (coronavirus disease caused by the virus SARS-CoV-2), Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome, MIS, clinical course, complication, mother-fetus-newborn system.

### **Вступ**

**К**оронавірусна хвороба (COVID-19) у період 2019–2023 рр. стала глобальною проблемою, зокрема, систем охорони здоров'я країн усього світу. За епідеміологічними даними, COVID-19 уражує всі вікові групи населення. Відомо, що захворювання на коронавірусну інфекцію під час вагітності впливає на стан здоров'я жінки та новонаро-

джених. Тому на сьогодні з'являється все більше наукових даних щодо клінічних випадків інфікування SARS-CoV-2 у новонароджених від матерів із перенесеним COVID-19 під час вагітності. Результати клінічних спостережень цієї патології в перинатальному періоді викликають особливий інтерес у лікарів суміжних спеціальностей: неонатологів, педіатрів та акушерів-гінекологів. Вивчення особливостей перебігу COVID-19 у вагітних (залежно від термінів ва-

гітності) та їхніх новонароджених, виявлення закономірностей постнатальної адаптації дитини необхідні для розуміння ризиків становлення фізіологічних процесів після народження та для визначення впливу на стан здоров'я новонароджених від матерів, які перенесли інфікування COVID-19 під час вагітності. Більшість опублікованих наукових досліджень розглядають і порівнюють патологічні клінічні симптоми в дитини на тлі інфікування SARS-CoV-2 з Кавасакі-подібним мультисистемним запальним синдромом.

**Мета** дослідження — проаналізувати та узагальнити інформацію щодо особливостей перебігу, клінічних проявів, формування ускладнень і шляхів подолання коронавірусної інфекції у новонароджених від матерів, що перехворіли на COVID-19 під час вагітності.

Розглянуто та проаналізовано 43 міжнародні статті, які знаходяться у вільному доступі, за період із 2020 по вересень 2023 року. Додатково ретроспективно проаналізовано 40 історій розвитку новонароджених від матерів, які перехворіли на COVID-19 під час вагітності, з акцентом на особливостях перебігу захворювання, результатах клініко-лабораторного та інструментального дослідження жінок залежно від терміну вагітності та їхніх новонароджених.

Коронавірус (SARS-CoV-2, або 2019-nCoV) — це новий вірус, що містить одноланцюгову РНК, пов'язану з нуклеопротеїном усередині капсида, складається з матричного білка та S-протеїну (так званого «шипа-відростка»), за допомогою якого забезпечується з'єднання вірусу та рецептора клітини-мішені. Вірус може передаватися від людини до людини повітряно-крапельним (при кашлі, чханні, розмові), повітряно-пиловим (з пиловими частинками в повітрі), контактно-побутовим (через рукоштовання, предмети побуту) шляхами [33]. Поряд із повітряно-крапельним розглядається фекально-оральний механізм передачі [5,7,40].

Вхідні ворота вірусу SARS-CoV-2 — слизові оболонки дихальних шляхів, альвеоцити I–II порядків та ентероцити тонкого кишечника, де через ACE-2 (Angiotensin Converting Enzyme-2) рецептори вірус потрапляє в кров, уражує більшість внутрішніх органів. Насамперед взаємодія вірусу з ACE-2-рецепторами органа-мішені (на поверхні ендотеліоцитів) активує запальний процес із викидом великої кількості охоронних цитокінів, так звана «цитокінова буря», на тлі якої розвивається синдром поліор-

ганної недостатності із прямим ураженням і порушенням мікроциркуляції в судинах легень, серця, мозку, шлунково-кишкового тракту, нирок. Ураження дихальних шляхів викликає гіпоксемію, що посилює дисбаланс роботи внутрішніх органів [21]. Ступінь тяжкості ураження внутрішніх органів під дією вірусу корелює з віком пацієнта. У дітей, на відміну від дорослих, вірус інколи потрапляє в нижні дихальні шляхи. Це пов'язано з фізіологічними особливостями дитячого віку та обумовлено щільністю рецепторів ACE-2, яка в дітей значно нижча, ніж у дорослих, тож вірусу буквально нема за що зачепитися чіпкими «шипками» [38,41].

Питання можливості вертикальної передачі вірусу від матері до дитини цікавить багатьох спеціалістів; описані поодинокі випадки таких припущень, але безпосередньо інфікування дитини від хворої матері не доведені. Дотепер ведуться міжнародні та вітчизняні клінічні дослідження з цього питання.

Вплив SARS-CoV-2 на ранньому терміні вагітності може включати такі ускладнення: самовільний аборт, викидень, що не відбувся, фетоплацентарну недостатність, що може призводити до кисневого голодування на внутрішньоутробному етапі розвитку плода. Якщо життя жінки під загрозою, то рішення про пролонгацію вагітності приймається консилиумом лікарів, особливо при прогресуючій дихальній недостатності, сильній кровотечі, загибелі плода. Проводяться дослідження на визначення хромосомних аномалій плода.

Вплив COVID-19 у другому триместрі вагітності залежить від тяжкості захворювання та стану організму вагітної. Можливий перебіг інфекції в легкій формі, як застуда, або виникнення ускладнень із боку фето- та матково-плацентарного комплексу (плацентарна недостатність, затримка росту плода, внутрішньоутробна гіпоксія плода, вкорочення шийки матки). На пізніх термінах вагітності можливе підвищення скоротливої активності тіла матки, що сприяє швидкому розкриттю шийки матки і призводить до передчасних пологів. Більшість випадків зараження вірусом серед вагітних перебігають у легкій формі, іноді навіть без клінічної симптоматики, без шкідливої дії на плід. Тяжкі форми частіше реєструються у вагітних віком від 40 років та в групі ризику вагітних за екстрагенітальною патологією [35,43,46].

Відомі клінічні спостереження свідчать, що інфекція COVID-19 у дітей зазвичай перебігає в легкій формі [42]. У деяких випадках клінічні прояви можуть бути відтермінованими: через один або кілька тижнів після періоду маніфестації коронавірусної інфекції, з розвитком запальних змін внутрішніх органів, ураженням шкіри, а також клінічними симптомами, схожими на слизово-шкірний лімфонулярний синдром Кавасакі або мультисистемний запальний синдром [14]. Не становлять винятку щодо формування цих особливостей і немовлята. За даними літератури, у новонароджених під час перебігу COVID-19 і активації вірусної інфекції також розвивається клінічний стан, дуже подібний до хвороби Кавасакі (ХК), відомий як Kawa-COVID-19. Під цим терміном розуміють системне запальне захворювання, пов'язане з доведеною або сильно підозрюваною інфекцією COVID-19 [31].

Отримані результати чисельних міжнародних досліджень випадків SARS-CoV-2 інфекції в дітей, особливостей клінічного перебігу та характеру ураження внутрішніх органів і систем дають змогу сформулювати та описати новий унікальний синдром, який Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) та Королівським коледжем педіатрії та дитячого здоров'я названий мультисистемним запальним синдромом у новонароджених і дітей (MIS-N, MIS-C – Multisystem Inflammatory Syndrome – залежно від віку дитини), який зазвичай виникає за кілька тижнів після перенесеної гострої інфекції COVID-19 [14,31,36].

Мультисистемний запальний синдром у новонароджених (MIS-N) – це постінфекційний імунітопосередкований стан, що спостерігається в новонароджених через трансплацентарну передачу материнських антитіл. Може виникати внаслідок передачі антитіл до SARS-CoV-2 від матері (IgG) або викликатися антитілами, що з'явилися у самого новонародженого після інфікування на даний тип вірусу (свідчать про наявну активну інфекцію (IgM)) [13,36]. Летальність серед новонароджених від MIS-N досягає 1,5–2% [42].

У новонароджених характерні клініко-лабораторні прояви *раннього* MIS-N можуть відзначатися від народження до 3-ї доби життя дитини. *Пізній* MIS-N діагностується з кінця 3-ї доби і до кінця 1-го місяця життя новонародженого [13]. Проявляється клінічними симптомами різного ступеня тяжкості. Для доношених

новонароджених зазвичай характерний легкий перебіг патологічного стану, тоді як у передчасно народжених дітей, за даними літератури, відзначається найтяжчий варіант перебігу – з формуванням серцево-судинної дисфункції [13]. Запальна реакція при MIS-N відрізняється від класичної «цитокінової бурі» при тяжкій гострій формі COVID-19 насамперед тим, що, на відміну від нього, вона значно рідше уражує респіраторний тракт, що характерно для дітей старшого віку і дорослих [11].

Відомо, що немовлята інфікуються COVID-19 так само часто, як і їхні матері, але захворювання переважно перебігає безсимптомно або має легкий характер, можливо, через особливості імунної відповіді дитячого організму. Так, за даними китайських дослідників, до 13% випадків інфікування SARS-CoV-2 новонароджених не супроводжується жодними симптомами. Проте дотепер невідома реальна поширеність безсимптомних форм і тривалість доклінічного періоду в немовлят, адже діти без симптомів не підпадають під рутинне діагностичне тестування захворювання [16].

Найчастіше MIS-N розвивається за 2–6 тижнів після гострої фази COVID-19. Це нове «поствірусне» системне запальне захворювання, імовірно, виникає внаслідок надмірної адаптивної імунної відповіді організму. У зв'язку з цим дослідники закликають до настороженості та пильності клініцистів щодо синдрому викиду цитокінів, асоційованого з COVID-19. Виявлений взаємозв'язок MIS-N з інфекцією COVID-19 дає змогу припускати, що патогенез MIS-N перебігає на кшталт постінфекційної імунної дерегуляції [17,18].

Раннє інфікування (фаза I) у дітей може бути без жодних проявів або з легкими симптомами. Легенева фаза (фаза II) триває легко або взагалі без проявів хвороби, відсутня у багатьох малюків. Існує припущення, що рання фаза запускає активацію макрофагів із подальшою стимуляцією Т-хелперних клітин. Це призводить до активізації медіаторів запалення (фактора некрозу пухлини, інтерлейкінів (IL) – 1, 4, 6, 12, 1-β, 23), що сприяє вивільненню цитокінів, стимуляції макрофагів, нейтрофілів і моноцитів поряд з активацією В-клітин та плазмових клітин із виробленням антитіл, що призводить до гіперімунної відповіді організму (фаза III) [23].

Постковідна дія вірусу може викликати стан, за якого відбуваються неконтрольована

активація і проліферація макрофагів та інших типів клітин, що може призводити до дисфункції різних органів та систем. Генетичні особливості організму-господаря, імовірно, залучені до патофізіології хвороби, що підтверджується надмірною активацією саме вродженого імунітету хворого [2,43].

Після COVID-19 клінічні симптоми в дітей мають спільні риси з ХК, але відрізняються особливостями реагування субпопуляцій Т-клітин, інтерлейкінів та біомаркерів, пов'язаних з ушкодженням судин. У патогенезі MIS значна роль належить саме утворенню аутоантитіл [25].

Імунна система, як і інші системи організму новонародженого, не повністю функціональна та незріла при народженні, що приводить до формування умов і можливостей для негативного впливу патогенів на ще недосконалий організм дитини. Щоб заповнити цей період імунної незрілості та знизити ризик інфікування, мати з грудним молоком передає дитині пасивний захист, переважно у вигляді готових антитіл [12].

За даними літератури, в новонародженій дитині часто функціонально та кількісно недостатньо вродженого імунітету (антиген-презентуючих клітин та фагоцитів) [17]. Саме дефіцит вроджених функцій імунного статусу через внутрішню гіпореактивність клітин у поєднанні з посиленою активацією імуносупресивних і тканинозахисних механізмів робить новонароджених вразливими до інфекцій [25].

Встановлено, що неонатальна імунна система може не виробляти достатньо антитіл до SARS-CoV-2. Проте значна кількість досліджень показують ефективне трансплацентарне перенесення материнських антитіл (IgG) до плода. Вважається, що ці імуноглобуліни захищають дитину від інфекції SARS-CoV-2, але разом із цим внутрішньоутробно переносяться інші запальні цитокіни та може імітуватися процес, за клініко-лабораторними проявами подібний до ХК. Це потенційно призводить до імунної активації з ураженням органів і систем у новонароджених. За даними літератури, саме цей процес відомий як MIS [12]. Кавасакі-подібний синдром у новонароджених може бути вторинним щодо імуноопосередкованих пошкоджень через трансплацентарні антитіла матері або новонародженого, що виробляються під час інфекції SARS-CoV-2 [28].

Наслідки потрапляння коронавірусу підтверджуються наявністю в плазмі крові мате-

ринських IgG і в незначній кількості IgM залежно від того, захворіла дитина після народження або отримала IgG від матері трансплацентарно. У новонароджених, які мали перинатальний SARS-CoV-2, виявляються антитіла та в них може бути пізній прояв патології з клінікою MIS, описаного в літературі в дітей молодшого та старшого віку. Дослідження свідчать про подібний стан у новонароджених із лихоманкою та запаленням внутрішніх органів, зокрема міокардитом, що проявлявся клінічно підвищеними біомаркерами запалення, високими концентраціями тропоніну-I та натрійуретичного пептиду типу ProB (proBNP) [23].

Як вже зазначено, частіше в новонароджених дітей спостерігається легкий перебіг захворювання та кращий прогноз, ніж у дітей старшого віку. Дихальні шляхи є основною мішенню для розвитку тяжкого гострого респіраторного синдрому, викликаного COVID-19, але ця локалізація не характерна для немовлят. Водночас у новонароджених превалюють ураження серцево-судинної системи, що викликає найбільш серйозне та небезпечне для життя немовлят ускладнення інфекції – ураження серця і коронарних судин [26,28].

Ураження респіраторної системи, якщо воно відбулося, проявляється в малюків як гостра респіраторна вірусна інфекція з клінічними симптомами респіраторного дистресу. У тяжких випадках відзначаються ознаки ураження нижніх дихальних шляхів із дихальною недостатністю. Випадки пневмонії після COVID-19 у новонароджених трапляються вкрай рідко. Зазвичай тяжка форма коронавірусної інфекції виникає на тлі вроджених вад розвитку дитини. Ризик формування ускладнень зростає в передчасно народжених дітей з пологовими травмами або з бронхолегеневою дисплазією [20].

Усупереч чисельним даним про переважно легкий перебіг COVID-19 у дітей, вже влітку 2021 року описано результати клінічних спостережень із тяжкими формами захворювання та її наслідків у немовлят. Відзначено, що через деякий час після перенесеної інфекції в новонароджених розвивається тяжке запальне захворювання, що за клінічними проявами схоже на синдром токсичного шоку, а за клінікою подібне до ХК у повній або частковій її формі [26].

Опублікований аналіз випадків відтермінованих симптомів після гострого періоду інфекції COVID-19 становить понад 650 спостережень [24]. Дані охоплюють європейські

країни з високим рівнем інфікування (Англія, Італія, США). Уперше оцінені передумови виникнення, особливості постковідного стану в дітей. Усупереч тяжкості клінічних проявів, смертність у дитячій популяції з доведених джерел не значна — близько 1%. Прогностично несприятливими факторами розвитку тяжкої форми захворювання (що потребує інтенсивної терапії) у переважній більшості публікацій є вік дитини >1 року та наявність феритинемії понад 1400 мкг/л [4,25].

Особливу настороженість несприятливого перебігу MIS-N після перенесення коронавірусної інфекції COVID-19 викликають діти з лихоманкою, системним запаленням, підвищеною втомлюваністю, млявістю та блідістю; зниженням артеріального тиску, гепатомегалією та ознаками ураження шлунково-кишкового тракту у вигляді діареї, кишкової непрохідності. Окрім клінічних симптомів, лабораторно в цих дітей виявлений у сироватці крові підвищений рівень мозкового натрійуретичного пептиду типу ProB (proBNP), високомолекулярного амінокислотного попередника — гормону, що утворюється в міокарді лівого шлуночка серця за підвищеної втрати натрію з сечею. Підтверджена пряма кореляція цих змін зі ступенем серцевої недостатності в організмі хворого чи за надмірної роботи лівого шлуночка серця. Тобто підвищений рівень ProB є маркером дисфункції лівого шлуночка серця [39].

Спостерігається підвищена концентрація D-димера — продукту деградації фібрину. Його рівень підвищується при венозних тромбоемболіях, синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання. У випадку тяжкого перебігу COVID-19 — це показник тромбоутворення. У поєднанні з порушенням згортання крові трапляються гіпоальбумінемія, тромбоцитоз, лімфопенія, підвищений рівень феритину. Виявляються зміни в ниркових і печінкових профілях та значне підвищення маркерів гострого запалення (з нейтрофільним лейкоцитозом, збільшеними показниками С-реактивного білку (CRP), прокальцитоніну, інтерлейкінів) як наслідків розвитку «цитокінової бурі» [27].

Для розуміння відповідності описаних клініко-патологічних змін, виявлених у дітей після перенесеної коронавірусної інфекції, наведено короткий опис ХК.

Хвороба (синдром) Кавасакі (ХК) — це системний васкуліт невідомої етіології з поліклональною активацією В-лімфоцитів та продук-

цією аутоантитіл до цитоплазми нейтрофілів та ендотелію судин із переважним ураженням середніх і дрібних артерій. Уперше описаний в Японії в 1961 р. Є аутоімунним гострим запальним захворюванням, що перебігає з лихоманкою і насамперед уражує дітей молодшого віку — від 1 місяця до 5 років. Захворювання призводить до імунодефіцитного стану та нездатності імунної системи боротися із запальними патогенами. Клінічні симптоми полягають у виникненні гострого фебрильного синдрому, еритемоподібного висипання, ураження слизових оболонок, ін'єкції кон'юнктиви, еритеми горлянки, лімфаденопатії та ураження міокарда. Уражує переважно коронарні артерії, що призводить до їхнього розширення, а в тяжких випадках — із розщеплення зовнішньої та внутрішньої еластичних мембран судин, що призводить до розвитку аневризм. Потовщення інтими судин разом зі звуженням просвіту та порушенням реологічних показників крові призводить до тромбоутворення. І як наслідок — прояви ішемічної кардіоміопатії та інфаркту міокарда в дитини [35].

Кавасакі-подібний синдром у немовлят у більшості випадків є неповним і характеризується довшою тривалістю лихоманки та високою частотою проявів ішемічної хвороби серця, на відміну від класичної форми ХК у дітей старшої вікової групи [16]. Діагностичні критерії неповної ХК: лихоманка довше 5 діб та >38,5°C, навіть після протиінфекційного лікування, гострий початок із набряком кистей і стоп та подальшим лущенням шкіри пальців, наявність багатоформної еритеми. Додаткові ознаки — негнійна гіперемія кон'юнктиви, гіперемія та тріщини слизової оболонки рота. Можлива одностороння шийна негнійна лімфаденопатія [39].

За даними наукових досліджень Великої Британії, ХК може бути ускладненням інфекції SARS-CoV-2, оскільки в більшості хворих виявлені позитивні тести на SARS-CoV-2, що підтверджує причину виникнення синдрому [24]. В еру коронавірусу зростає рівень розвитку Кавасакі-подібного синдрому в 30 разів порівняно з рівнем до епідемії, що так само може бути пов'язано з COVID-19 етіологічно [44].

Питання, чи залишиться синдром у дітей асоційованим лише з інфекцією COVID-19 чи ні, швидше за все, буде в майбутньому вирішено: з'являться нові асоціації цього синдрому з іншими інфекційними (або неінфекційни-

ми) захворюваннями. Але зараз більшість дослідників дотримуються думки, що саме інфекція COVID-19 викликає у своєму відстроченому періоді клінічні прояви Кавасакі-подібного MIS [3].

У деяких наукових дослідженнях наведена гіпотеза, що MIS виникає за наявності генетичної схильності. Цікава особливість полягає в тому, що пацієнти з тяжкими формами, пов'язаними з COVID-19, рідше належать до представників європеїдної раси, ніж очікувана частота представленості європеїдів у загальній популяції. Значна більшість пацієнтів із тяжким перебігом синдрому в популяції США представлена афроамериканцями, вихідцями з Латинської Америки або мають афрокарибське походження (сумарно вони становлять 84% хворих на MIS). Другим подібним фактом, що заслуговує на увагу, є те, що про випадки MIS, пов'язаного з COVID-19, не повідомлялося з Кореї та Японії, хоча за статистикою, у населення цих регіонів найвищий рівень захворюваності і пандемії на COVID-19. Отже, вірогідна генетична схильність до розвитку тяжких форм захворювання. Крім того, повідомляється також про превалювання розвитку синдрому в хлопчиків над дівчатками (до 60–66%) [3,36].

У клінічних проявах спостерігаються ураження двох та більше систем організму різної варіації. У дітей були виявлені прояви ураження респіраторного тракту у вигляді набряку легень із наявністю ателектазів, менінгеальні та інші прояви ураження нервової системи (судоми). З боку серця — серозне запалення міокарда, дисфункція шлуночків серця та утворення коронарних аневризм з проявами шокowego стану. Можуть спостерігатися гостра ниркова недостатність, запалення мезентеріальних лімфовузлів, коліт, ілеїт, асцит, порушення виділення жовчі, зміни на шкірі [14].

За даними Американської академії педіатрії, інші часті симптоми MIS такі:

— тривала лихоманка (3 доби та довше), що свідчить про дисфункцію або запалення органів чи шок;

— Кавасакі-подібні ознаки: кон'юнктивіт, почервоніння очей, почервоніння або набрякання кінцівок, ангіна, висипання на шкірі та ін.;

— лабораторні ознаки синдрому токсичного шоку, так звана «цитокінова буря» / синдром активації макрофагів (з ознаками гіперзапалення та порушенням зсідання крові);

— випадки тахікардії, задишки як проявів застійної серцевої недостатності;

— порушення з боку шлунково-кишкового тракту, гостре пошкодження нирок;

— типові респіраторні симптоми, характерні для хворих дітей старшого віку із COVID-19, можуть бути відсутні.

У лабораторних показниках підвищені рівні маркерів запалення в крові — швидкості осідання еритроцитів, рівнів С-реактивного білка, прокальцитоніну, феритину, лактатдегідрогенази; лімфоцитопенія, тромбоцитопенія, нейтрофілія; підвищений рівень натрійуретичного пептиду В-типу, D-димера, порушення електролітного балансу з гіпонатріємією.

Оцінка госпіталізованих пацієнтів з MIS включає рентгенографію грудної клітки, ехокардіографічне (ЕХО-КГ) дослідження серця і його клапанного апарату, електрокардіографію, розширені лабораторні тести. Для підтвердження COVID-19 проводяться тести полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) на виявлення РНК вірусу (генетичного матеріалу або його активного розмноження) та серологічне дослідження в динаміці. Після перенесеного стану маленські пацієнти проходять обов'язкове динамічне спостереження в кардіолога — за 2–3 тижні після одужання дитини, далі — спостереження лікарем-інфекціоністом/імунологом [44].

Дослідники з Італії (2021) порівняли випадки MIS при COVID-19 у групі зі 150 досліджених дітей та схожого з ним Кавасакі-подібного синдрому. Зазначено, що найбільш важливими відмінностями були старший вік хворих і частіші міокардити. Діти з Кавасакі-подібним синдромом виявилися значно старшими (у середньому 5 років) проти 1-річних, що було характерно для MIS. Тестування на коронавірусну інфекцію (ПЛР-тест, серологічне дослідження або підтверджений контакт із хворим на COVID-19) набагато частіше демонструвало позитивні результати в групі досліджених з MIS. Саме в цій групі (MIS) частіше спостерігалися ознаки ураження шлунково-кишкового тракту, дихальних шляхів, оболонок серця або коронарних судин. У 60,4% загальних уражень серця був виявлений міокардит, у 37,8% — гіпотензія або некардіогенний шок. Також у цій групі дітей був вищим ризик загострень із госпіталізацією до реанімаційного відділення. Відмінними характеристиками MIS були лімфопенія, тромбоцитопенія, підвищені рівні маркерів запалення [8].

Результати іншого дослідження засвідчили, що в клінічній картині дітей з Kawa-COVID-19 майже у всіх діагностувалися лихоманка (99%), тахікардія (97%). Симптоми ураження шлунково-кишкового тракту виявлялися у 80% малюків, висипання у вигляді багатформної еритеми — у 60% випадків, негнійний кон'юнктивіт з ін'єкцією в склери — у 56%, гіперемія слизової оболонки рота — у 27%, у деяких випадках — одностороння шийна негнійна лімфаденопатія [16]. Транзиторна недостатність клапанів серця спостерігалася у 67% пацієнтів. Фракція викиду лівого шлуночка була знижена у 80% хворих, фракція укорочення — у 53%. У 93% дітей виявлялися аномалії коронарних артерій [1]. Патологічні зміни на електрокардіограмі фіксувалися в 60% пацієнтів [2].

Підвищені рівні С-реактивного білка, D-димеру та тропоніну-I були у 100%, 91% та 71% пацієнтів, відповідно. Зсув кислотно-лужного стану з розвитком метаболічного ацидозу, зростання рівня лактату були також характерними для цих хворих. Зміни в коагулограмі — подовження протромбінового часу. Випадки коагулопатії в пацієнтів після COVID-19 пояснювалися надмірним запаленням та ендотеліопатією судин [1].

Якщо брати відсоткове відношення необхідності в медикаментозному лікуванні, то 62% хворих отримували вазопресорну терапію як протишокову з корекцією гіпотонії, 53% хворих, які сонаграфічно мали ознаки міокардиту, отримували симптоматичну терапію, 86% хворих були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії та потребували ретельного спостереження і корекції метаболічних, респіраторних розладів.

Характерні підвищення концентрації маркерів запалення та виникнення «цитокінової бурі» приводили до розвитку гіпотензії та шокowego стану (у 20–100% хворих, за даними різних джерел) унаслідок гострої дисфункції міокарда або реакції системного гіперзапалення та вазодилатації. Розширення коронарних артерій та/або формування аневризми деякі автори описували у 6–24% хворих, а виникнення аритмій — у 17–60% випадків [35].

Тяжкість ураження при MIS поступово посилювалася у напрямку ураження дрібних судин, що раніше давало змогу припустити, що ендотеліт, викликаний COVID-19, являє собою васкуліт дрібних судин, що не торкається основних коронарних артерій. Утворення запальної

нейропатії епікардіальних нервів при COVID-19 передбачає подібний патогенез ураження судин та нервів. В описі, що включає проведення аутопсії з гістологічним дослідженням у дитини, яка померла від MIS на тлі коронавірусної інфекції, зазначено, що до процесу залучені судини не лише дрібного, але й середнього калібру. На думку дослідників, тяжкість перебігу цього синдрому посилюється після залучення до патологічного процесу судин все більшого діаметра [6] та може досягати коронарних судин [24], що призводить до їхнього розширення, а в тяжких випадках — до аневризм коронарних судин, ішемічної кардіоміопатії та інфаркту міокарда.

Особливо несприятливим є те, що ті, хто вижив після Kawa-COVID-19, можуть наражатися на ризик розвитку стійкого залишкового пошкодження міокарда: неповне одужання серцевого м'яза через індуковану вірусом аутоімунну відповідь, рамки хвороби, приймаючи затяжний перебіг [19], та може бути основною причиною набутих захворювань серця в майбутньому [16].

У 58% досліджених виявлені аномальні результати на комп'ютерній томографії та ЕХО-КГ: набряк міокарда зі зниженням функціональних параметрів роботи серця (фракції викиду, серцевого індексу та ударного об'єму крові за одне скорочення) [2].

Магнітно-резонансна томографія серця в дитячого контингенту хворих показує дифузний набряк міокарда без ознак фіброзу або вогнищового некрозу серцевого м'яза. Гострий міокардит виникає менш як за 1 тиждень після появи запальних симптомів (лихоманки або шлунково-кишкових проявів). Ці дані свідчать на користь постінфекційного міокардиту після перенесеного COVID-19 [2].

Функціональні тести профілю печінки та нирок із гіпонатріемією в сироватці крові, а також вимірювання ІІ-6 можуть бути корисними для діагностування MIS-проявів та підтвердження порушення функції внутрішніх органів.

Водночас інфікування COVID-19 у період вагітності може підвищувати ризик розвитку передчасних пологів, що посилює актуальність надання негайної невідкладної допомоги передчасно народженим дітям та їхнім батькам у період пандемії [8].

У дослідженні британських авторів, за даними глобального опитування декіль-

кох тисяч фахівців пологових відділень, дві третини медичних працівників із 62 країн не дозволяли перебувати матерям із підтвердженою або підозрюваною інфекцією COVID-19 з їхніми малюками й забороняли підтримувати контакт «шкіра до шкіри». У кожному четвертому випадку забороняли грудне вигодовування, навіть за відсутності гострої інфекції в породіллі. Це підвищувало ризик смерті новонародженого на відстані від матері, особливо після передчасних пологів.

За оцінками авторів, ризик зараження COVID-19 серед новонароджених може потенційно приводити до підвищення рівня смертності немовлят не від коронавірусу, а від причин, пов'язаних із неналежним доглядом і виходжуванням недоношених дітей та ігноруванням методу «мати-кенгуру». За даними аналізу, ризики для життя новонародженого, особливо недоношеного, значно вищі за невелику ймовірність розвитку тяжкої форми COVID-19 [10].

Результати дослідження, опубліковані в журналі «Lancete Clinical Medicine» (2021), свідчать про крайню важливість тісного контакту між батьками та новонародженими відразу після пологів, особливо якщо малюки народжуються зі знизеними антропометричними показниками (мала маса тіла при народженні) або передчасно [29]. Прогноз здоров'я та життя для цієї групи дітей вкрай небезпечний та має серйозні ризики для зростання та розвитку в майбутньому, навіть за відсутності будь-якої інфекції. Зокрема, ризик інвалідності, затримка розвитку, недосконалість імунної системи та протидії інфекціям, незрілість і ураження нервової системи, зумовлені затримкою розвитку або недоношеністю, ускладнюють зростання малюків і є провідною причиною смертності серед цієї групи новонароджених, особливо в разі відокремлення від матері [30].

За рекомендаціями ВООЗ, у разі підозри або підтвердженої інфекції COVID-19 мати повинна залишатися в одному приміщенні з немовлям відразу після пологів, підтримувати грудне вигодовування та здійснювати контакт із дитиною за методом «шкіра до шкіри» при задовільному стані та наявності смоктального рефлексу, постійно дотримуватися правил профілактики інфекцій, використовуючи маску та інші засоби індивідуального захисту, ретельно миючи руки.

У хворих дітей застосовують терапію, засновану на протизапальній, у тому числі стероїдній терапії. Усім малюкам, у дослідженій когорті із

16 дітей у Франції проводили також інотропну підтримку (адреналін, мілринон, добутамін, норадреналін) [15]. Закордонні лікарі вказують на позитивний ефект лікування від застосування внутрішньовенного імуноглобуліну, аспірину, антагоністів рецепторів IL-1 і IL-6 [9,37].

У лікуванні дітей із Kawa-COVID-19 застосовуються високі дози внутрішньовенного імуноглобуліну. Також він призначається повторним курсом. Більшість дослідників сходяться на думці, що глюкокортикостероїди та внутрішньовенний імуноглобулін є першою лінією терапії MIS, пов'язаної з інфекцією COVID-19 у дітей.

У плані терапії в більшості публікацій повідомляється про призначення стероїдів тільки пацієнтами із тяжкими клінічними проявами захворювання або відсутністю відповіді на первинне внутрішньовенне введення імуноглобуліну, і лише у невеликій кількості досліджень стероїди призначалися усім пацієнтам (14%) [32].

В окремих випадках, при респіраторному дистресі на тлі COVID-19, у терапії використовується антагоніст рецепторів IL-1, який широко застосовується і при ХК, так само у тяжких випадках повідомляється про призначення антагоніста рецепторів IL-6. Навпаки, використання аспірину в лікуванні дітей з MIS на тлі інфекції COVID-19, який широко застосовується у хворих на ХК, у літературних джерелах описують нечасто. Існують дані про швидкий позитивний ефект після його застосування. Це може слугувати основою для подальших досліджень у дитячій популяції [22,34].

## Висновки

У результаті досліджень сформовано певну уяву про клініко-патогенетичні особливості COVID-19 та прояви MIS-N у новонароджених від матерів, що перенесли захворювання протягом вагітності і у дітей більш старших вікових груп. MIS може проявлятися різноманітними клінічними проявами різного ступеня тяжкості та вимагає високу підозрілість після того, якщо всі інші альтернативні діагнози були виключені.

Цей синдром можна розглядати у новонародженого з ураженням двох або більше систем за наявності антитіл до SARS-CoV2 разом із підвищеними маркерами запалення. В окремих статтях наведено власний досвід дослідників, клініцистів щодо терапії та менеджменту дітей із зазначеною патологією.



Необхідний більш ретельний аналіз нових та узагальнення вже існуючих даних для формулювання клінічних рекомендацій у протоколах і настановах з менеджменту коронавірусної інфекції, для поповнення та поліпшення розуміння характеру дії вірусу в системі «матри-плацента-плід», вплив на організм дитини від самого народження та його можливих наслід-

ків у майбутньому. Це підвищить ефективність діагностики та оптимізації патогенетичного лікування малюків. Клінічний досвід показує, що швидке розпізнавання та своєчасне лікування є вирішальними для досягнення добрих результатів.

*Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC et al. (2021). Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*. 143 (1): 78–88. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049836.
2. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F et al. (2020). Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 142: 429–436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
3. Blondiaux E, Pauline P, Redheuil A et al. (2020). Cardiac MRI in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19. *Radiology*. 297; 3: 283–288. doi: 10.1148/radiol.2020202288.
4. Boiko OI. (2015). Kawasaki systemic vasculitis: current state of the problem. *Heart and blood vessels*. 1: 92–98. [Бойко ОІ. (2015). Системний васкуліт Кавасаки: сучасний стан проблеми. *Серце і судини*. 1: 92–98]. ISSN 1727–5717.
5. Brodin P. (2020). Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr*. 109 (6): 1082–1083. doi: 10.1111/apa.15271.
6. Cao Q, Chen Y, Chen C, Chiu C. (2020). SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J. Formos. Med. Assoc.* 119 (3): 670–673. doi: 10.1016/j.jfma.2020.02.009.
7. Carlotti A, Carvalho WB, Johnston CJ et al. (2020). COVID-19 diagnostic and management protocol for pediatric patients. *Clinics*. 75: e1894. doi: 10.6061/clinics/2020/e1894.
8. Cattalini M, Della Paolera S, Zunica F et al. (2021). Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey. *Pediatr Rheumatol*. 19 (1): 29. doi: 10.1186/s12969-021-00511-7.
9. Consiglio CR, Cotugno N, Sardu F et al. (2020). The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 183 (4): 968–981. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.016.
10. Dallan C, Romano F, Siebert J et al. (2020). Septic shock presentation in adolescents with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 4 (7): e21–e23. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30164-4.
11. Dong Y et al. (2020). Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 145 (6): e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
12. Drannyk HM, Prylutskiy OS, Bazhora Yul, Kresiyun VI, Hodziyeva IM, Chopiak VV et al. (2006). Clinical immunology and allergology. Edited by H.M. Drannyk. Kyiv: Health: 888. [Дранник ГМ, Прилуцький ОС, Бажора ЮІ, Кресюн ВІ, Годзієва ІМ, Чоп'як ВВ та ін. (2006). Клінічна імунологія та алергологія. За ред. Г.М. Дранника. Київ: Здоров'я: 888].
13. Dubel R, Ruszel K, Chodun W, Nieradko-Iwanicka B. (2021). PIMS-TS- (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome — Temporally Associated with SARS-CoV-2) — a new challenging medical condition. *Journal of Education, Health and Sport*. 11 (9): 11–16. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.09.001>.
14. Elakabawi K, Lin J, Jiao F et al. (2020). Kawasaki disease: global burden and genetic background. *Cardiol Res*. 11; 1: 9–14. doi: 10.14740/cr993.
15. Elias MD, McCrindle BW, Larios G et al. (2020). Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: A Survey From the International Kawasaki Disease Registry. *CJC Open*. 2 (6): 632–640. doi: 10.1016/j.cjco.2020.09.004.
16. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N. Engl. J. Med*. 383 (4): 334–346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.
17. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J et al. (2020). COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 69 (32): 1074–1080. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2.
18. Grimaud M, Starck J, Levy M et al. (2020). Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 10 (1): 69. doi: 10.1186/s13613-020-00690-8.
19. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R et al. (2020). Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 183 (4): 982–995. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.034.
20. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A et al. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 116 (10): 1666–1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
21. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE-2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 181 (2): 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
22. Kabeerdoss J, Paliana RK, Karkhele R et al. (2021). Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 41 (1): 19–32.
23. Kappanayil M, Balan S, Alawani S et al. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in a neonate, temporally associated with prenatal exposure to SARS-CoV-2: a case report. *Lancet Child Adolesc Health*. 5 (4): 304–308.
24. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr*. 224: 24–29. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.045.
25. Kone-Paut I, Cimaz R, Herberg J et al. (2018). The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: a retrospective cases series. *Autoimmun Rev*. 17 (8): 768–774. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.024.
26. Kumrah R, Vignesh P, Rawat A, Singh S. (2020). Immunogenetics of Kawasaki disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 59 (1): 122–139. doi: 10.1007/s12016-020-08783-9.

27. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M et al. (2020). SARS-CoV-2 Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics*. 146; 2: e20201711. doi: 10.1542/peds.2020-1711.
28. Maly V, Delikatna T, Asoyan I. (2022). Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children and adults. *Infectious Diseases*. 2: 46–57. [Малий ВП, Делікатна ТО, Асоян ІМ. (2022). Подібний до Кавасакі Мультисистемний запальний синдром, пов'язаний з COVID-19 у дітей та дорослих. *Інфекційні хвороби*. 2: 46–57]. doi: 10.11603/1681-2727.2022.2.13189.
29. Minckas N, Medvedev MM, Adejuyigbe EA, Brotherton H. (2021). Preterm care during the COVID-19 pandemic: A comparative risk analysis of neonatal deaths averted by kangaroo mother care versus mortality due to infection. *EClinicalMedicine*. 33 (2): 100733. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100733>.
30. MOZ Ukrainy. (2020). V urazhenomu koronavirusom rehioni kilkist ditey z symptomamy ridkisnogo syndromu zrosla u 30 raziv. [МОЗ України. (2020). В ураженому коронавірусом регіоні кількість дітей з симптомами рідкісного синдрому зросла у 30 разів]. URL: [https://tsn.ua/nauka\\_it/koronavirus-viklikaye-u-ditey-simtomi-ridkisnogo-syndromu-vcheni-znayut-lishe-odin](https://tsn.ua/nauka_it/koronavirus-viklikaye-u-ditey-simtomi-ridkisnogo-syndromu-vcheni-znayut-lishe-odin).
31. Nagelkerke SQ, Tacke CE, Breunis WB et al. (2019). Extensive ethnic variation and linkage disequilibrium at the FCGR2/3 locus: different genetic associations revealed in Kawasaki disease. *Front Immunol*. 10: 185. doi: 10.3389/fimmu.2019.00185.
32. Peng C, Luo Y-J, Xing Q-L et al. (2016). Clinical features of children with incomplete Kawasaki disease. *CJCP*. 18 (11): 1111–1114.
33. Qi S, Qian F, Zhang S, Zhang Z. (2020). Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 526 (1): 135–140. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
34. Rao SPN, Minckas N, Medvedev MM, Gathara D et al. (2020). Small and sick newborn care during the COVID-19 pandemic: global survey and thematic analysis of healthcare providers' voices and experiences. *BMJ Glob Health*. 6 (3): e004347. doi: 10.1136/bmjgh-2020-004347. PMID: 33716220; PMCID: PMC7959239.
35. Rasmussen S, Smulian J, Lednický J et al. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2 (5): 415–426. Epub 2020 Feb 24. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017. PMID: 32105680; PMCID: PMC7093856.
36. Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM, Perez-Reviriego AA. (2020). Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. *World J Clin Cases*. 8 (21): 5250–5283. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5250.
37. Royal College of Pediatrics and Child Health. (2020, May 1). Guidance: Pediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. URL: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
38. Rubattu S, Volpe M. (2019). Natriuretic Peptides in the Cardiovascular System: Multifaceted Roles in Physiology, Pathology and Therapeutics. *Int. J. Mol. Sci*. 20 (16): 3991. <https://doi.org/10.3390/ijms20163991>.
39. Shchendrygina A, Nagel E, Puntmann VO, Valbuena-Lopez S. (2021). COVID-19 myocarditis and prospective heart failure burden. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 19 (1): 5–14. doi: 10.1080/14779072.2021.1844005.
40. Stephenson T, Allin B, Nugawela MD, Rojas N, Dalrymple E et al. (2022). Long-COVID (post-COVID-19 condition) in children: a modified Delphi process. *Arch Dis Child*. 107 (7): 674–680. Epub. 2022, Apr. 1. doi: 10.1136/archdischild-2021-323624.
41. Tagarro A, Epalza C, Santos M et al. (2020). Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*: e201346. doi: 10.1001/jama-pediatrics.2020.1346. Epub ahead of print. Erratum in: *JAMA Pediatr*. 2020 Oct 1; 174 (10): 1009. PMID: 32267485; PMCID: PMC7142799.
42. Volianskyi A. (2021). COVID, long-COVID and post-COVID in pediatric practice. Kyiv: Your health. [Волянський А. (2021). COVID, long-COVID та post-COVID у педіатричній практиці. Київ: Ваше здоров'я]. URL: <https://www.vz.kiev.ua/covid-long-covid-ta-post-covid-u-peduatrychnij-praktyfas/>.
43. Wang X, Zhou Z, Zhang J et al. (2020). A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clinical Infectious Diseases*. 71; 15: 844–846. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa200>.
44. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. (2020, Apr 7). Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA*. 323 (13): 1313–1314. doi: 10.1001/jama.2020.2131. PMID: 32058570; PMCID: PMC7042807.
45. Whittaker E, Bamford A, Kenny J et al. (2020). Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome. Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 324 (3): 259–269. doi: 10.1001/jama.2020.10369.
46. Zhang J, Wang Y, Chen L et al. (2003). Clinical analysis of pregnancy in second and third trimesters complicated severe acute respiratory syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 38: 516–520.

**Відомості про авторів:**

**Воробйова Ольга Володимирівна** — д.мед.н., проф., пров.н.с. відділення неонатології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +38 (044) 483-80-67. <https://orcid.org/0000-0001-5199-0217>.

**Мельник Оксана Олександрівна** — асистент кафедри педіатрії, неонатології та дитячих інфекцій ДНМУ (м. Кропивницький). Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. <https://orcid.org/0000-0003-1384-9102>.

Стаття надійшла до редакції 24.09.2023 р., прийнята до друку 12.12.2023 р.