

І.М. Матвієнко, Т.Б. Ігнатова

Тривалі наслідки після перенесеної коронавірусної хвороби: огляд сучасних джерел

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 118-122; doi 10.15574/PP.2023.93.118

For citation: Matviyenko IM, Ignatova TB. (2023). Long-term consequences of the coronavirus infection: review of scientific sources. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 118-122. doi 10.15574/PP.2023.93.118.

Дані щодо захворювання COVID-19, наведені у відкритих літературних джерелах, свідчать про довготривалі наслідки після перенесеної інфекції, особливо в когортах пацієнтів із хронічною патологією.

Мета — вивчити стан ендотеліальної функції у пацієнтів після перенесеного COVID-19 на підставі аналізу даних світових досліджень. Все більше опублікованих даних свідчать, що довготривалі наслідки спостерігаються і в когортах дітей. Так, за результатами дослідження CLoCk, 52,2% дітей, інфікованих SARS-CoV-2, повідомили про один або кілька симптомів через 4 тижні після захворювання, а 37,7% — про щонайменше один симптом через 12 тижнів або і пізніше. При цьому найчастіше через 3 місяці після інфікування коронавірусом серед дітей відмічали втому та головний біль. У дітей старшого віку (12–17 років) виявляли такі симптоми, як «туманність» мозку (11,3% — когнітивна дисфункція, проблеми з пам'яттю та з концентрацією уваги) та поганий настрій (15,6%). За офіційними даними Управління національної статистики Великої Британії, 9,8% дітей віком 2–11 років і 13,0% віком 12–16 років мали щонайменше 1 симптом, який тривав протягом 5 тижнів після перенесеного COVID-19.

Висновки. Результати сучасних досліджень свідчать про розвиток ендотеліальної дисфункції, яка виникає внаслідок прямої коронавірусної інвазії та лежить в основі мікросудинного ураження і мікроциркуляторного тромбозу, що призводить до розвитку системних проявів і віддалених наслідків незалежно від віку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, розлади ендотеліальної функції, ускладнення, коронавірусна хвороба, COVID-19, SARS-CoV-2.

Long-term consequences of the coronavirus infection: review of scientific sources

I.M. Matviyenko, T.B. Ignatova

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

Data on the disease of COVID-19, given in the open literature sources, shows the presence of long-term consequences after this infection, especially in cohorts of patients with chronic pathology. More and more published data indicates that long-term clinical symptoms are also observed in cohorts of children.

Purpose — to study the disorders of endothelial function in patients after COVID-19 based on the analysis of data from current clinical studies. Thus, according to the results of the CLoCk study, it was found that among children infected with SARS-CoV-2, 52.2% reported about one or more symptoms after 4 weeks, and 37.7% observed at least one symptom for 12 weeks or longer. At the same time, fatigue and headache were most common symptoms among children after three months after coronavirus infection. Older children (12–17 years old) showed such symptoms as «brain fog» (11.3% — cognitive dysfunction, problems with memory and concentration) and bad mood (15.6%). Official data from the UK Office for National Statistics show that 9.8% of children aged 2–11 and 13.0% aged 12–16 had at least 1 symptom that lasted for 5 weeks after COVID-19.

Conclusions. The results of current clinical trials show endothelial dysfunction as the consequences of infection, which arises as a result of direct coronavirus invasion, and could be the basis of microvascular damage and microcirculatory thrombosis, which leads to the development of systemic manifestations and long term consequences, regardless of age.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: endothelial dysfunction, disorders of endothelial function, complication, coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2.

Вступ

За 2019–2022 рр. людство спіткало спалах коронавірусної хвороби (COVID-19), яка швидко переросла в пандемію світового масштабу та протягом минулих 2 років поспіль утримувала увагу лікарів і соціуму. За цей період вже накопичилося чимало наукових і клінічних даних, які пояснюють природу зумовленого коронавірусом SARS-CoV-2 гострого респіраторного дистрес-синдрому та його ускладнень, але ще багато питань щодо особливостей перебігу та наслідків цієї хвороби залишаються однією з досить серйозних проблем не тільки для медичних працівників, але й для людства загалом. Медики достатньо швидко підібрали

«ключ» для профілактики та лікування цієї інфекції, про що свідчить відміна тотальних ізоляційних заходів і зменшення частоти випадків, які потребують лікування в умовах стаціонару. Але ми стикнулися з такою проблемою, як наявність віддалених наслідків COVID-19. Наразі доведено, що пошкодження ендотелію є одним із ключових синдромів при COVID-19, а надалі — пусковим механізмом постковідного синдрому. На сьогодні наявні докази прямого інфікування вірусом SARS-CoV-2 ендотеліальних клітин і спричиненого цим дифузного запалення ендотелію. Пряме ураження ендотеліоцитів вірусом або опосередковане пошкодження ендотеліоцитів імунними клітинами, цитокіна-

ми та вільними радикалами може призвести до вираженої дисфункції ендотелію, що має в якості наслідків порушення мікроциркуляції, вазоконстрикцію з подальшим розвитком ішемії органів, запалення та набряку тканин, прокоагуляцію. Це також пояснює системні порушення мікроциркуляторної функції в різних судинних руслах та їхні клінічні наслідки в пацієнтів із COVID-19 [12,37].

За результатами аналізу даних, наведених у відкритих літературних джерелах, пандемія SARS-CoV-2 призвела до певних негативних змін у доступності та наданні медичної допомоги на первинному та вторинному рівнях, а також спричинила додаткові проблеми не тільки у вразливій популяції пацієнтів із хронічною патологією, але також у когорті пацієнтів без хронічної патології. Усе більше опублікованих даних свідчать, що такі процеси спостерігаються і в когортах дітей [12,37].

Відомі ланки патогенезу, зокрема системне гіперзапалення, пов'язане з вродженим імунітетом (запускається за рахунок зв'язування спайкового білка SARS-CoV-2 (S1) з ангіотензинперетворювальний фермент(АПФ)-2-клітинами), нейросудинною ендотеліальною дисфункцією, ушкодженням гематоенцефалічного бар'єра й активацією вродженого імунітету центральною нервовою системою, потенційно спричиняють розвиток подальших ускладнень, пов'язаних із впливом SARS-CoV-2 на організм людини. Подальше ушкодження ендотелію периферичних судин через прямий ушкоджувальний вплив вірусної інфекції на ендотелій зумовлює ендотеліт і пригнічення ендотеліального АПФ-2 [12,37].

Завершення гострої фази COVID-19 не означає повного одужання: коронавірус здатен уражати багато типів клітин організму людини, що надалі визначає вид і тяжкість постковідних ускладнень. Велике значення в патогенезі цих змін має фонове системне запалення як наслідок цитокінового шторму й оксидативного стресу, що спостерігаються під час гострої фази хвороби [16,20,23]. Дослідження, проведені в когортах дорослих пацієнтів, свідчать, що після перенесеної COVID-19 у пацієнтів унаслідок ураження ендотелію судин на 25% підвищується ризик тромбоемболії; виявляється вазоконстрикція [16,20]; унаслідок ураження міокарда в постковідний період спостерігаються аритмії; на 22% зростає ризик інфарктів, а також спостерігаються порушення перфузії й ішеміч-

ні зміни в міокарді [22,44]. Достатня кількість авторів вказують на особливості перебігу постковідного синдрому саме в контексті розвитку дисфункції ендотелію як одного з прогностичних маркерів розвитку патології серцево-судинної системи [2,28].

За даними дослідників, у 1,8% дітей із позитивним тестом на SARS-CoV-2 спостерігалися клінічні симптоми через 56 діб після маніфестації [32]. За офіційними даними Управління національної статистики Великої Британії, 9,8% дітей віком 2–11 років і 13,0% віком 12–16 років мали щонайменше 1 симптом, який тривав протягом 5 тижнів після перенесеного COVID-19 [9]. Відповідно до цього звіту, за тривалий COVID-19 вважалися симптоми, які зберігалися понад 4 тижні після першої підозри на інфекцію COVID-19 та які не пояснювалися іншими причинами: найпоширенішими симптомами виявилися слабкість/втома (46,3%), задишка (менше 20,4%) і значне зниження щоденної працездатності (9,4%).

За результатами іншого дослідження CLoCk (Children and Young People in the Long Covid in Kids), проведеного в Англії, відмічався вищий рівень поширеності тривалих симптомів COVID-19 [42]: серед інфікованих SARS-CoV-2 було 52,2% дітей, що повідомляли про один або кілька симптомів через 4 тижні після захворювання, а 37,7% спостерігали щонайменше один симптом через 12 тижнів або довше. При цьому найчастіше через 3 місяці після інфікування коронавірусом серед дітей із підтвердженою методом полімеразної ланцюгової реакції інфекцією SARS-CoV-2, порівняно з випадками негативного контролю, зустрічалася втома та головний біль. У дітей старшого віку (12–17 років) виявлялися такі симптоми, як «туманність» мозку (11,3% – когнітивна дисфункція, проблеми з пам'яттю та з концентрацією уваги) та поганий настрій (15,6%) [6,42].

Ще одне дослідження щодо аналізу стану здоров'я та якості життя 44000 дітей Данії віком 0–14 років, у яких був позитивний тест на SARS-CoV-2, виявило в них вищий рівень поширеності тривалих симптомів порівняно з контрольною групою, що не залежало від віку та статі [3]; додатково до тривалих симптомів у дітей відмічалася порушення толерантності до фізичного навантаження після перенесеного захворювання. Слід зазначити, що в цьому дослідженні під тривалим COVID-19 розуміли термін, визначений Всесвітньою організа-

цією охорони здоров'я як наявність симптомів, що тривають щонайменше 2 місяці. Автори дослідження довели, що тривалий COVID-19 не тільки існує, але й зустрічається серед дітей молодшого віку. Саме на підставі цих даних науковці рекомендували визнати не тільки наявність тривалого COVID-19 у дітей, але й необхідність їхнього обстеження та лікування в багатопрофільних клініках.

Достатня кількість літературних джерел [13,17,25,34,38] вказує, що після перенесеної інфекції SARS-CoV-2 можуть виникати ураження серцево-судинної системи, що проявляються на електрокардіограмі певними порушеннями: різними видами аритмій (найчастіше тахіаритмії); порушенням провідності; низьким вольтажем і змінами сегмента ST; ознаками панкардиту, перикардиту, а також інфаркту. Одним зі значущих факторів розвитку уражень серцево-судинної системи є порушення функції гемостазу внаслідок дії коронавірусу. Доведено, що значним внеском у тромбогенез при COVID-19 є ендотеліальна дисфункція внаслідок ендотелітиту, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та активація тромбоцитів [1].

На підставі аналізу численних описів аутопсій і біопсій показано, що ендотелій у хворих на COVID-19 унаслідок інвазії віріонів втрачає шар глікокаліксу, що поряд з активацією ангіотензинових рецепторів пригнічує тканинну активацію плазміногена, сприяє агрегації тромбоцитів, масивному вивільненню фактора Віллебранда та ініціації коагуляційного каскаду [36,43,45]. Каскадна активація коагуляції призводить до розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [30]. Водночас зруйновані ендотеліальні клітини викидають інтерлейкін-6, який знову посилює імунну відповідь навіть до розгортання симптомокомплексу цитокінового шторму [31].

Порушення коагуляції у хворих на COVID-19 призводять до гіперв'язкості крові [45], яка не тільки спричиняє нову хвилю тромбоутворення, але й викликає вторинне пошкодження ендотелію [31]. Визначальним фактором в'язкості крові є вміст фібриногену, високі рівні якого притаманні хворим на COVID-19 [4,18,39], а зростання співвідношення фібриногену до альбуміну постає провісником прогресування захворювання [4], а зростання в'язкості крові супроводжується порушенням ламінарного по-

току крові та розвитком артеріальних і венозних оклюзій [1]. Паралельно з цими процесами відбувається активація тромбоцитів через ангіотензин-II-рецептори, дегрануляція яких спричиняє зростання агрегації тромбоцитів до ендотелію. Активація Mas-рецепторів тромбоцитів при COVID-19 призводить до звільнення оксиду азоту та зростання розщеплення брадикініну [14], а активація комплементу при COVID-19 є невід'ємною частиною посилення тромбоутворення на різних його етапах [26,40].

Крім того, запальні цитокіни (фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6) індукують синтез протеїнів гострої фази печінкою, включаючи фібриноген, тим самим посилюючи гіперкоагуляцію при COVID-19 [11], а інтерлейкін-17 призводить не тільки до мікроциркуляторних порушень, але й до посилення жорсткості крупних судин [29]. Активовані прозапальними цитокінами та хемокінами нейтрофіли і моноцити, які прилипають до ендотеліальних клітин, вивільняють вільні радикали, які ще більше ушкоджують ендотелій [8]. Проадгезивні та протромботичні ефекти стимулюють подальшу адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, що викликає мікротромбоз судин, закупорку капілярів і подальше порушення капілярного кровотоку. Цьому сприяє зниження антикоагуляційного потенціалу антитромбіну III і антигена спайкового протеїну S, спостережене у хворих на COVID-19 [35].

У зв'язку з виявленням значущої ролі в патології COVID-19 цитокінових порушень, здатних викликати ендотеліальну дисфункцію, припущено, що всі ендотеліальні біомаркери можуть бути корисними у стратифікації ризику серцево-судинних уражень у пацієнтів із COVID-19 [15], особливо враховуючи те, що на сьогодні вже існує достатня кількість ідентифікованих предикторів захворювань серцево-судинної системи [5]. До них належать як інструментальні дослідження функціонального стану крупних і дрібних судин, так і біохімічні маркери крові, що визначають ендотеліальну функцію (такі як окислені ліпопротеїди низької щільності, рівень кріоглобулінів, антифосфоліпідних антитіл, а також оксиду азоту). Найпоширенішим предиктором вважається рівень оксиду азоту: у разі значного зниження активності ендогенної синтетази оксиду азоту при COVID-19 виявляється достовірне зменшення захисного ефекту проти уражен-

ня внутрішніх органів, тоді як гіперактивація її ізоферменту призводить до зростання перекисного окислення ліпідів та апоптозу клітин [24]. А от під час інструментальної оцінки (ультразвукового дослідження – УЗД) ендотеліальної функції крупних судин найінформативнішою є оклюзійна проба, сенс якої полягає в провокації постоклюзійної гіперемії та пов'язаних із нею реакцій судин. З використанням УЗД кількісна оцінка реактивної гіперемії з використанням вимірювання постоклюзійного приросту діаметра крупної артерії (плечової або стегнової) уперше проведена в 1992 р. [41]. Основним параметром оклюзійної проби є потік-опосередкована дилатація (FMD): відсоткове збільшення діаметра артерії, опосередкованого потоком. Постоклюзійні реакції макро- і мікросудин обумовлені різними механізмами регуляції, але, на відміну від мікроциркуляторних порушень, вимірювання потокозалежної вазодилатації більшою мірою відображає продукцію оксиду азоту. В умовах порушень функції ендотелію рівень останнього знижується, що призводить до недостатнього розширення судин у процесі проведення оклюзійної проби. Тому FMD плечової артерії протягом реактивної гіперемії є актуальним маркером функції ендотелію та спроможний відображати стан функціональності крупних судин.

Під впливом різних ушкоджувальних факторів здатність ендотеліальних клітин продукувати судинорозширювальні фактори, зокрема оксид азоту, зменшується, а утворення судинорозширювальних речовин зберігається або, навпаки, зростає; активується система цитокінів, порушуються антитромботичні властивості стінки судини. Ендотеліальна дисфункція, яка виникає внаслідок прямої коронавірусної інвазії, лежить в основі мікросудинного ураження та мікроциркуляторного тромбозу, що призводить до розвитку системних проявів інфекції та віддалених наслідків у пацієнтів із COVID-19 незалежно від віку [7,10,33].

Доведеність наявності тривалих симптомів після перенесеного COVID-19 у дітей, а також судинних і коагуляційних порушень, що спостерігаються в дорослих пацієнтів із COVID-19, викликають занепокоєння у зв'язку з підвищеним ризиком більш раннього розвитку віддалених серцево-судинних порушень у реконвалесцентів, що спрямовує думку науковців на доцільність проведення певних досліджень у дітей з метою виявлення і систематизації предикторів розвитку таких уражень та їхньої профілактики.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. (2020, Jul 11). Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clinical Rheumatology*. 39: 2529–2543.
- Alharthy A, Faqih F, Memish ZA, Karakitsos D. (2020). Fragile Endothelium and Brain Dysregulated Neurochemical Activity in COVID-19. *ACS Chemical Neuroscience*. 11 (15): 2159–2162. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00437.
- Berg SK, Palm P, Nygaard U et al. (2022). Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0–14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health*. 6 (4): 240–248. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00004-9.
- Bi X, Su Z, Yan H et al. (2020). Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial fibrinogen to albumin ratio and platelet count. *Platelets*. 31; 5: 1–6. doi: 10.1080/09537104.2020.1760230.
- Bonetti PO, Pumper GM et al. (2004). Noninvasive Identification of Patients With Early Coronary Atherosclerosis by Assessment of Digital Reactive Hyperemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 44: 11.
- Bradley VC, Kuriwaki S, Isakov M et al. (2020). Unrepresentative big surveys significantly overestimate US vaccine uptake. *Nature*. 600: 695–700. doi: 10.1038/s41586-021-04198-4.
- CDC. (2021). Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). Information for Pediatric Healthcare Providers. (last accessed 25.06.2021). URL: <https://www.cdc.gov/mis/index.html>.
- Colantuoni A, Martini R, Caprari P et al. (2020). COVID-19 Sepsis and Microcirculation Dysfunction. *Front. Physiol*. 11: 747. doi: 10.3389/fphys.2020.00747.
- Data and analysis from Census 2021. (2021). COVID-19 Schools Infection Survey, England: Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in school pupils and staff: July 2021. *Statistical bulletin*. URL: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/covid19schoolsinfectedsurveyenglandprevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectioninschoolpupilsandstaff/july2021> (last accessed 28.09.2021).
- Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK et al. (2020). Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 4 (9): 669–677. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7.
- De Andrade SA, de Souza DA, Torres AL et al. (2022). Pathophysiology of COVID-19: Critical Role of Hemostasis. *Front. Cell. Infect. Microbiol., Sec. Clinical Microbiology*. 12: 896972. doi: 10.3389/fcimb.2022.896972.
- Del Turco S, Vianello A, Ragusa R et al. (2020). COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? *Thromb. Res*. 196: 143–151. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.039.
- Endemann DH, Schiffrin EL. (2004). Endothelial dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology*. 15 (8): 1983–1992. doi: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.
- Fraga-Silva RA, Pinheiro SVB, Gonçalves ACC et al. (2008). The antithrombotic effect of angiotensin-(1–7) involves mas-mediated NO release from platelets. *Mol Med*. 14: 28–35. doi: 10.2119/2007-00073.

15. Gao Y-P, Zhou W, Huang P-N et al. (2022). Persistent Endothelial Dysfunction in Coronavirus Disease-2019 Survivors Late After Recovery. *Front. Med.* 9: 809033. doi: 10.3389/fmed.2022.809033.
16. Gewaltig MT, Kojda G. (2002). Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovasc Res.* 55 (2): 250–260. doi: 10.1016/S0008-6363(02)00327-9.
17. Gustafson D, Raju S, Wu R et al. (2020). Overcoming barriers: The endothelium as a linchpin of coronavirus disease 2019 pathogenesis? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 40 (8): 1818–1829. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314558.
18. Han H, Yang L, Liu R et al. (2020). Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 58: 1116–1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
19. Horodkova YuV, Kurochkin Mlu, Davydova AH, Podlianova Ol. (2022). Klinichni proiavy urazhennia sertsevo-sudynnoi systemy u ditei yak naslidok perenesenoї koronavirusnoi khvoroby (COVID-19) (klinichniy vupadok). *Zaporizkyi medychnyi zhurnal.* 3 (132): 375–380. [Городкова ЮВ, Курочкин МЮ, Давидова АГ, Подліанова ОІ. (2022). Клінічні прояви ураження серцево-судинної системи у дітей як наслідок перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) (клінічний випадок). *Запорізький медичний журнал.* 3 (132): 375–380].
20. Jung F, Krüger–Genge A, Franke RP et al. (2020). COVID-19 and the endothelium. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 75 (1): 7–11. doi: 10.3233/CH-209007.
21. Kholboiev SB, Yusupov ShA, Yuldashova NE. (2021). Rezultaty sposterezhennia za osobamy, yaki perenesly COVID-19, na pervynni lantsi okhorony zdorov'ia. *Infektsiini khvoroby.* 1 (103): 18–22. [Холбоев СБ, Юсупов ША, Юлдашова НЕ. (2021). Результати спостереження за особами, які перенесли COVID-19, на первинній ланці охорони здоров'я. *Інфекційні хвороби.* 1 (103): 18–22].
22. Kovalenko SV. (2020). Dosvid zastosuvannia metodiv syndromno-patohenetichnoi terapii pry pnevmonii, sprychynenii COVID-19, v umovakh pulmonolohichnoho viddilennia. *Medychna hazeta «Zdorov'ia Ukrainy 21 storichchia».* 13–14: 481–482. [Коваленко СВ. (2020). Досвід застосування методів синдромно-патогенетичної терапії при пневмонії, спричиненій COVID-19, в умовах пульмонологічного відділення. *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя».* 13–14: 481–482].
23. Koyama Y. (2013). Endothelin systems in the brain: Involvement in pathophysiological responses of damaged nerve tissues. *Biomolecular Concepts.* 4 (4): 335–347. doi: 10.1515/bmc-2013-0004.
24. Lapi D, Stormaiuolo M, Sabatino L et al. (2020). The pomace extract taurisolo protects rat brain from ischemia-reperfusion injury. *Front. Cell. Neurosci.* 14: 3. doi: 10.3389/fncel.2020.00003.
25. Lytvyn HO, Stasiv MV. (2022). Pandemiia COVID-19 tryvalistiu u dva roky: problemni pytannia pediatrii ta shliakhy yikh vyrishennia. *Infektsiini khvoroby.* 108: 58–72. [Літвін ГО, Стасів МВ. (2022). Пандемія COVID-19 тривалістю у два роки: проблемні питання педіатрії та шляхи їх вирішення. *Інфекційні хвороби.* 108: 58–72].
26. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter–Stoltzfus A, Laurence J. (2020). Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.* 220: 1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
27. Maier CL, Truong AD, Auld SC et al. (2020). COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet.* 395 (10239): 1758–1759. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31209-5.
28. Marchetti M. (2020). COVID-19-driven endothelial damage: complement, HIF-1, and ABL2 are potential pathways of damage and targets for cure. *Ann. Hematol.* 99: 1701–1707. doi: 10.1007/s00277-020-04138-8.
29. Marder W, Khalatbari S, Myles JD et al. (2011, Sep). Interleukin 17 as a novel predictor of vascular function in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 70 (9): 1550–1555. doi: 10.1136/ard.2010.148031.
30. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K et al. (2020). Immunomechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 2: e437–e445. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
31. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. (2020). The role of cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev.* 19 (6): 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
32. Molteni E, Sudre CH, Canas LS et al. (2021). Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health.* 5: 708–718. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00198-X.
33. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P et al. (2021). Risk factors for long COVID in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: A prospective cohort study. *Eur Respir J.* 59 (2): 2101341. doi: 10.1183/13993003.01341-2021.
34. Page AV, Liles WC. (2013). Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases. *Virulence.* 4 (6): 507–516. doi: 10.4161/viru.24530.
35. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P et al. (2020). Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *JTH.* 18 (7): 1738–1742. doi: 10.1111/jth.14850.
36. Pober JS, Sessa WC. (2007). Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol.* 7: 803–815. doi: 10.1038/nri2171.
37. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. (2020). The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Critical Care.* 24 (353): 1–8. doi: 10.1186/s13054-020-03062-7.
38. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J et al. (2013). The vascular endothelium and human diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 9 (10): 1057–1069. doi: 10.7150/ijbs.7502.
39. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U et al. (2020). The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 18 (7): 1747–1751. doi: 10.1111/jth.14854.
40. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M et al. (2020). Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 20:343–344. doi: 10.1038/s41577-020-0320-7.
41. Sagaydachniy AA. (2018, Sep). Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 3: 5–22. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22.
42. Stephenson T, Shafran R, De Stavola B et al. (2021). Long COVID and the mental and physical health of children and young people: national matched cohort study protocol (the CLoCK study). *BMJ Open.* 11 (8): e052838. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052838.
43. Urano T, Suzuki Y. (2012). Accelerated fibrinolysis and its propagation on vascular endothelial cells by secreted and retained tPA. *J Biomed Biotechnol.* 208108. doi: 10.1155/2012/208108.
44. Varga Z, Flammer A, Steiger P et al. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* 395 (2): 1417–1418.
45. Wright FL, Vogler TO, Moore EE et al. (2020). Fibrinolysis shutdown correlates to thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *J Am Coll Surg.* doi: 10.1016/j.jamcollsurg.

Відомості про авторів:

Матвієнко Ірина Миколаївна — к.мед.н., ст.н.с. відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів

ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-0031-9957>.

Ігнатова Тетяна Борисівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів

ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-1052-0275>.

Стаття надійшла до редакції 09.01.2023 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.