

УДК 616.9:616-07+616-02-009

**І.Ю. Серякова<sup>1</sup>, С.О. Крамарьов<sup>1</sup>, В.В. Євтушенко<sup>1</sup>,  
Н.С. Кириця<sup>1</sup>, В.О. Шадрін<sup>1</sup>, О.О. Воронов<sup>1</sup>, І.В. Шпак<sup>1</sup>,  
Л.О. Палатна<sup>1</sup>, Л.Р. Куракова<sup>2</sup>, А.М. Цимбаленко<sup>2</sup>**

## **Ураження серцево-судинної системи у дітей з COVID-19**

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 5(133): 6-16. doi 10.15574/SP.2023.133.6

**For citation:** Seriakova Iu, Kramarov SO, Yevtushenko VV, Kyrytsia NS, Shadrin VO, Voronov OO et al. (2023). Cardiovascular system damage in children with COVID-19. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 6-16. doi 10.15574/SP.2023.133.6.

**Мета** — оцінити діагностичне та прогностичне значення маркера Е-селектину щодо ураження серцево-судинної системи в дітей з COVID-19.

**Матеріали та методи.** Проведено когортне, обсерваційне, ретроспективне дослідження із залученням 88 пацієнтів віком від 1 місяця до 18 років із лабораторно підтвердженим COVID-19 за допомогою метода полімеразно-ланцюгової реакції. Дітей госпіталізовано до КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня». Обстежувану когорту поділено на дві групи за перебігом захворювання: основна, до якої увійшли 42 пацієнти з ускладненим перебігом COVID-19; контрольна — 46 пацієнтів із неускладненим перебігом захворювання. Враховано дані інструментального дослідження електрокардіографії (ЕКГ), скарги пацієнтів та клінічні симптоми. Під час комплексного обстеження хворих протягом першої доби перебування в стаціонарі зібрано сироватку крові пацієнтів для її подальшого дослідження на рівень Е-селектину методом імуноферментного аналізу. Використано статистичні, аналітичні методи та метод емпіричного дослідження. Для розрахунку отриманих результатів застосовано статистичну програму «Statistical software EZR v. 1.54».

**Результати.** У пацієнтів контрольної групи Е-селектин спостерігався на рівні  $12,02 \pm 1,7$  нг/мл, тоді як у дітей основної групи показник був вищим —  $15,04 \pm 1,9$  нг/мл ( $p=0,034$ ). За оцінкою прогностичного значення виявлено, що зростання рівня Е-селектину вище 10 нг/мл асоціювалося з достовірним зростанням ризику появи клінічних симптомів ураження серцево-судинної системи в дітей з COVID-19 ( $p<0,05$ ). Також відмічено тенденцію до зростання маркера Е-селектину за наявних об'єктивних змін на ЕКГ.

**Висновки.** Виявлено діагностичне та прогностичне значення маркера Е-селектину в дітей з COVID-19 щодо проявів ураження серцево-судинної системи. Зростання рівня Е-селектину вище 10 нг/мл асоціюється з достовірним зростанням ризику появи клінічних симптомів ураження серцево-судинної системи ( $p<0,05$ ) та об'єктивних змін при інструментальному обстеженні ( $p<0,1$ ).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. Письмова згода пацієнтів не передбачалася, оскільки дослідження носить ретроспективний характер і використовує дані рутинної медичної документації.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** COVID-19, серцево-судинна система, Е-селектин, діти, маркер, ускладнення.

### **Cardiovascular system damage in children with COVID-19**

**I.Yu. Seriakova<sup>1</sup>, S.O. Kramarov<sup>1</sup>, V.V. Yevtushenko<sup>1</sup>, N.S. Kyrytsia<sup>1</sup>, V.O. Shadrin<sup>1</sup>,  
O.O. Voronov<sup>1</sup>, I.V. Shpak<sup>1</sup>, L.O. Palatna<sup>1</sup>, L.R. Kurakova<sup>2</sup>, A.M. Tsybalenko<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kyiv City Children's Clinical Infectious Diseases Hospital, Ukraine

**Purpose** — to assess the diagnostic and prognostic value of the E-selectin marker in relation to manifestations of damage to the cardiovascular system in children with COVID-19.

**Materials and methods.** We conducted a cohort, observational, retrospective study involving 88 patients aged 1 month to 18 years with laboratory-confirmed COVID-19 by polymerase chain reaction. The children were hospitalized in Kyiv City Children's Clinical Infectious Disease Hospital. We divided the examined cohort into two groups according to the course of the disease — the main group, which included 42 patients with a complicated course of COVID-19, and the control group — 46 patients with an uncomplicated course of the disease. In the study, we took into account the data of ECG, patient complaints and clinical symptoms. During the comprehensive examination of the patients on the first day of their stay in the hospital, the blood serum of the patients was collected for the purpose of its further examination for the level of E-selectin by enzyme immunoassay. Statistical, analytical methods and the method of empirical research were used in the research. To calculate the obtained results, we used the statistical program «Statistical software EZR v. 1.54».

**Results.** In patients of the control group, E-selectin was observed at the level of  $12.02 \pm 1.7$  ng/ml, while in the children of the main one, the indicator was higher, it was  $15.04 \pm 1.9$  ng/ml ( $p=0.034$ ). According to the assessment of the prognostic value, we found that an increase in the level of E-selectin above 10 ng/ml is associated with a significant increase in the risk of the appearance of clinical symptoms of the cardiovascular system in children with COVID-19 ( $p<0.05$ ). We also noted a tendency for the marker to grow with objective changes on the ECG.

**Conclusions.** We discovered the diagnostic and prognostic value of the E-selectin marker in children with COVID-19 regarding the manifestations of damage to the cardiovascular system in children with COVID-19. An increase in the level of E-selectin above 10 ng/ml

is associated with a significant increase in the risk of the appearance of clinical symptoms of damage to the cardiovascular system ( $p < 0.05$ ) and objective changes during instrumental examination ( $p < 0.1$ ).

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. Written consent from patients was not required, as the study is retrospective and uses data from routine medical records.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** COVID-19, cardiovascular system, E-selectin, children, marker, complications.

## Вступ

У сучасну історію 2020 рік увійшов як початок однієї з найтяжчих пандемій за всю історію людства — коронавірусної інфекції (COVID-19). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, станом на травень 2023 року у всьому світі зареєстровано понад 776 млн лабораторно підтверджених випадків захворювання та понад 6,9 млн летальних випадків, в Україні — понад 5,5 млн та 112 тис. летальних, відповідно [28]. Початок пандемії виявився небезпечним із точки зору високої частоти захворюваності та смертності дорослого населення та людей літнього віку, проте з часом виявилось, що це захворювання не просто вражає і дітей, але й приводить до тяжкого перебігу у вигляді гострого респіраторного дистрес-синдрому та синдрому системного запалення з летальним наслідком [13].

COVID-19 характеризується широким спектром ураження різних органів і систем. За даними літературних джерел, у 7,2% госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 виявляються симптоми уражень серця, серед яких 23% припадає на серцеву недостатність, у 20% спостерігається ушкодження міокарда, кардіоміопатії, кардіогенний шок, у 17–44% — аритмії [9].

В основі ураження міокарда внаслідок COVID-19 лежить реплікація та поширення SARS-CoV-2 всередину кардіоміоцитів, унаслідок чого відбувається гіперцитокінемія та системна запальна відповідь. Запалення міокарда призводить до зниження скорочувальної сили серця, підвищення тиску наповнення та гострої серцевої недостатності [30].

Серцева недостатність є основною причиною смерті пацієнтів із COVID-19, що виникає внаслідок прямої дії вірусу, запального ураження та прогресуючих атеротромботичних змін. Пряма дія SARS-CoV-2 полягає у взаємодії вірусу з тканиною міокарда через зв'язування вірусного глікопротеїну Spike 1 після його активації трансмембранною протеазою серину 2, яка, своєю чергою, експресується хазяїном до

рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2). АПФ-2 експресуються в перицитах, що веде до пошкодження тканин і зниження регуляції цих рецепторів [8].

Численні літературні джерела описують виникнення протромботичних ускладнень унаслідок перенесеного COVID-19, пояснюючи це мікрovasкулітом через вірусне ураження, зниженням рецептора АПФ-2 та гіпоксичними процесами, а також через необхідність механічної вентиляції легень або тривалої соціальної ізоляції. За даними В. Bikdeli та співавт. (2020), у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 значно підвищується ризик артеріального тромбозу, венозної тромбоемболії і тромбоемболії легеневої артерії [2].

Виникнення аритмій при COVID-19, за опублікованими даними, пояснюється вірусним міокардитом, викликаним SARS-CoV-2. Запальний процес у міокарді з тяжким некрозом може спричинити розвиток точок повторного входу в електричному ланцюзі, що впливатиме на виникнення шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків [6].

У патогенезі ураження серцево-судинної системи при COVID-19 можуть бути задіяні такі механізми: пряме ушкодження клітин вірусом SARS-CoV-2; дихальна недостатність і гіпоксія; АПФ-2-опосередкований вплив; системне запалення («цитокіновий шторм») та коагулопатії. Зокрема, такі прояви інфекції, як лихоманка, гіпоксія, збільшення активності симпатoadреналової системи, тахікардія, зумовлюють порушення енергетичного обміну, виснаження енергетичних резервів міокарда з подальшим розвитком стрес-індукованої кардіоміопатії [25].

Важливим моментом, що об'єднує всі вищенаведені фактори, є ураження ендотелію судин унаслідок запальної реакції організму через залучення SARS-CoV-2. Ендотеліт є ключовим пусковим механізмом мікросудинної дисфункції, що полягає у звуженні простору судин, розвитку набряку тканини і тромбозу судин. У дослідженні Z. Varga та співавт. (2020) показано наявність SARS-CoV-2 в ендотеліаль-

них клітинах різних органів, що вказує на тісний взаємозв'язок між ендотелієм, АПФ-2 і COVID-19 [23]. Спорідненість SARS-CoV-2 і АПФ-2-рецептора спричиняють порушення функції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Ця система відповідає за баланс електролітів і рідини, артеріальний тиск і проникність судин. Усе це пояснює низку ускладнень, які виникають при COVID-19. АПФ-2 бере участь у зворотній регуляції РААС, протидіючи АПФ. Надлишок продукції АПФ-залежного ангіотензину II призводить до надмірної судинозвужувальної дії, а також посилення прозапального та прооксидативного впливу на судинну систему пацієнта та діє на ендотелій [4]. Змінені функції АПФ та АПФ-2 призводять до активації тромбоцитів. АПФ розщеплює брадикінін до вазоактивного брадикініну та дез-Arg9-брадикініну, які надалі розщеплюються під дією АПФ-2. У разі блокування АПФ-2 накопичується дез-Arg9-брадикінін, під дією якого активуються як нейтрофіли, так і тромбоцити. Активовані тромбоцити прикріплюються до ендотеліальної стінки значно швидше. Відзначено, що в пацієнтів із COVID-19 відмічається підвищена міцність згустків, що відіграє важливу роль у розвитку та тяжкості тромбозу [1].

Одним із найбільш масових досліджень, що стосувалося COVID-19 та виникнення серцево-судинної патології, була проспективна когортна робота Європейського товариства кардіологів за участю 160 000 осіб. Вчені порівняли частоту серцево-судинних захворювань і смерті серед осіб інфікованих SARS-CoV-2 та неінфікованих. Середній вік пацієнтів становив 66 років. За результатами роботи, COVID-19 асоціювався із вищим ризиком серцево-судинних захворювань і смерті. Ризик летального наслідку в пацієнтів із COVID-19 упродовж перших 3 тижнів після інфікування у 81 раз вищий, ніж у неінфікованих осіб. Також ризик смерті та наявності серцево-судинних ускладнень залишається вищим у 5 разів упродовж наступних 18 місяців [7].

Щодо частоти залучення серцево-судинної системи при COVID-19 у дітей дані досить обмежені. На відміну від дорослих, COVID-19 у педіатричних пацієнтів у 94,1% перебігає безсимптомно або в легкій неускладненій формі [5]. Серед ускладнених випадків із боку серцево-судинної системи в літературі описані поодинокі випадки та невеликі серії досліджень, де повідомляють про міокардит, кардіогенний

шок, перикардит, аритмії в дітей, а також гіпертрофічну кардіоміопатію [16,18].

Серед найтяжчих станів, що описані в дітей при COVID-19, є мультисистемний запальний синдром (MIS-C). Цей стан є відносно рідкісним ускладненням, зустрічається у <1% дітей із підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 [21]. За даними Центрів контролю та профілактики захворювань (CDC), станом на початок травня 2023 року в США зареєстровано 9472 підтверджені випадки MIS-C у дітей, з яких 79 випадків летальних. Середній вік пацієнтів з MIS-C становив 9 років [3].

Зазвичай тривалість між гострою інфекцією та появою симптомів MIS-C становить від двох до шести тижнів. У клінічній картині виділяють стійку лихоманку (100%), розлади шлунково-кишкового тракту, зокрема: біль у животі, блювання, діарею (60–100%), висип (45–76%), кон'юнктивіт (30–81%), ураження слизової оболонки (гіперемійовані, набряклі губи, «полунічний» язик) (27–76%), нейрокогнітивні симптоми (головний біль, млявість, сплутаність свідомості) (29–58%), респіраторні симптоми (21–65%), біль у горлі (10–16%), міалгію (8–17%), набряки рук/ніг (8–17%) та лімфаденопатію (6–16%) [21].

У половини дітей з MIS-C спостерігається ураження міокарда, що включає зниження функції лівого шлуночка (визначається як фракція викиду <55%) у 28–55% пацієнтів, розширення коронарної артерії або аневризми у 12–21% дітей, міокардит у 17–18% та перикардальний випіт у 23% випадків. Менш поширеними є аритмії, блокада серця та електрокардіографічні (ЕКГ) зміни, такі як подовження інтервалу QT або зміни сегмента ST. У гострій фазі виявляються підвищені показники С-реактивного білка (СРБ), Д-димеру, феритину і фібриногену [27,29].

Усіма відомими діагностичними маркерами для виявлення ураження серцево-судинної системи внаслідок SARS-CoV-2 є біомаркери ураження міокарда — серцевого тропоніну, натрійуретичного пептиду про-В-типу та креатинфосфокінази-МВ фракції, а також маркер ураження ендотелію — Е-селектин [15,23].

Е-селектин є представником сімейства білків міжклітинної адгезії. Це — глікопротеїн клітинної мембрани, який забезпечує адгезивний зв'язок між ендотелієм і клітинами крові. Клітинна адгезія є надзвичайно важливою, оскільки відіграє ключову роль в імунних, за-

пальних, інфекційних і метастатичних процесах [20]. Він синтезується на плазматичній мембрані ендотеліальних клітин через 4–6 годин після впливу фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , інтерферону  $\gamma$  та інтерлейкіну-1. Е-селектин бере участь в ініціації адгезії активованих лейкоцитів до ендотеліоцитів у зоні запалення [11]. Основне біологічне значення Е-селектину полягає в адгезії попередників ендотеліальних клітин, що сприяє формуванню капілярів, а також залученні лейкоцитів у вогнищі запалення та здійсненні повільного ролінгу нейтрофілів по верхній активованих ендотеліальних клітин [22].

Е-селектин є широковідомим маркером ендотеліальної дисфункції. Протягом пандемії COVID-19 розглядається вченими як потенційний маркер тяжкості захворювання та судинних розладів. У публікації А. Oliva та співавт. (2021) описали одноцентрове дослідження 100 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, у яких визначали рівень Е-селектину. Рівень цього маркера  $>33$  нг/мл,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <200$  і  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 200\text{--}300$  були суттєво пов'язані з підвищеним ризиком госпіталізації до відділення інтенсивної терапії. Значення Е-селектину значно корелювало з кількістю нейтрофілів ( $R=0,32$ ,  $p=0,001$ ) і кількістю днів від появи симптомів до госпіталізації ( $R=0,28$ ,  $p=0,004$ ). Це стало підставою для пропозиції авторів вважати Е-селектин предиктором тяжкості COVID-19 і прогностичним маркером для госпіталізації пацієнтів із COVID-19 до відділення інтенсивної терапії [15].

В іншому ретроспективному дослідженні із залученням 103 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, які увійшли до основної групи, і 50 здорових осіб контрольної групи досліджували рівень sP-селектину, sE-селектину та sL-селектину за допомогою методики ELISA. Пацієнти основної групи були поділені на дві групи – з тромбозом і без. Вищі рівні досліджуваних типів селектину були виявлені в пацієнтів з COVID-19 порівняно з контрольною групою ( $5,86\pm 1,72$  нг/мл проти  $2,51\pm 0,81$  нг/мл;  $50\pm 8,57$  нг/мл проти  $23,96\pm 6,31$  нг/мл і  $4,66\pm 0,83$  нг/мл проти  $2,95\pm 0,66$  нг/мл для sP-селектину, sE-селектину та sL-селектину, відповідно). Також у пацієнтів з тромбозом був виявлений значно вищий рівень маркерів порівняно з пацієнтами, у яких не розвинувся тромбоз. Вчені виявили кореляцію селектинів із поточними лабораторними біомаркерами тяжкості захворювання. При sP-селектині

$\geq 3,2$  нг/мл, sE-селектині  $\geq 32,5$  нг/мл і sL-селектині  $\geq 3,6$  нг/мл тромбоз можна було передбачити з 97,1%, 97,6% і 96,5% чутливістю. Е-селектин показав кращу клінічну ефективність як біомаркер судинного запалення та виникнення тромбозу порівняно з іншими видами селектинів. Автори дійшли висновку, що дослідження рівня розчинних селектинів у пацієнтів із COVID-19 може допомогти передбачити розвиток тромбозу і є потенційно корисним для ідентифікації пацієнтів, які потребують профілактичних антикоагулянтів [26].

Якщо визначення Д-димеру та протромбінового індексу (ПТИ) є поширеними в діагностичному алгоритмі COVID-19 і свідчать про залучення ендотелію до патологічного процесу судинної ланки в патогенезі COVID-19, то застосування Е-селектину в діагностиці та прогнозуванні тяжкості COVID-19 у дітей є недостатньо дослідженим напрямом. У даному дослідженні вирішено вивчити рівень Е-селектину в дітей з COVID-19 та дослідити можливість кореляції з проявами ураження серцево-судинної системи.

**Мета** дослідження – оцінити діагностичне та прогностичне значення маркера Е-селектину щодо ураження серцево-судинної системи в дітей з COVID-19.

### Матеріали та методи дослідження

*Дизайн дослідження* – когортне, обсерваційне, ретроспективне, моноцентрове дослідження.

Усього за період 2020–2022 рр. ретроспективно досліджено 945 випадків лабораторно підтвердженого COVID-19 за допомогою методу полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) у дітей віком від 1 місяця до 18 років, які проходили стаціонарне лікування в КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня» (КНП «КМДКІЛ»), Україна.

Серед них, для проведення когортного, обсерваційного, ретроспективного дослідження, у 88 пацієнтів у комплексі рутинних загальноклінічних обстежень визначено рівень Е-селектину. Завіковими групами поділено дітей на 4 основні категорії: від народження до 12 місяців, від 1 до 6 років, від 6 до 10 років та від 10 до 18 років. Також обстежувану когорту поділено на дві групи за перебігом захворювання: основна, до якої увійшли 42 пацієнти з ускладненим перебігом COVID-19; контрольна – 46 пацієнтів з неускладненим перебігом захворювання. У роботі враховано дані

Таблиця 1

Віково-статеві характеристики груп дослідження, абс. (%)

Критерій	Контрольна група (n=46)	Основна група (n=42)	P
<i>Вік</i>			
Від 0 до 12 місяців	23 (50)	7 (16,7)	p<0,001
Від 1 до 6 років	16 (34,8)	13 (30,9)	p=0,7
Від 6 до 10 років	3 (6,5)	6 (14,3)	p=0,23
Від 10 до 18 років	4 (8,7)	16 (38,1)	p=0,002
<i>Стать</i>			
Хлопчики	25 (54,3)	22 (52,4)	p=0,8
Дівчатка	21 (45,7)	20 (47,6)	p=0,8

інструментального дослідження ЕКГ, скарги пацієнтів та клінічні симптоми.

Під час комплексного обстеження хворих протягом 1 доби перебування в стаціонарі зібрано сироватку крові пацієнтів для її подальшого дослідження на рівень E-селектину методом імуноферментного аналізу (ІФА). Застосовано набір «Human E-selectin, SELE, BT-Lab Kit» із робочим діапазоном вимірювань 0,1–40 нг/мл і чутливістю 0,055 нг/мл.

*Критерії залучення до дослідження:* діти віком до 18 років, що проходили стаціонарне лікування та мали лабораторно підтверджений COVID-19. *До дослідження не залучено* пацієнтів віком від 18 років, які мали іншу інфекційну патологію, не підтверджений або спростований діагноз COVID-19, вроджені або супутні ураження з боку серцево-судинної системи.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Дослідження схвалено Локальним етичним комітетом КНП «КМДКІЛ». Письмова згода пацієнтів не передбачалася, оскільки дослідження носить ретроспективний характер і використовує дані рутинної медичної документації.

Використано статистичні, аналітичні методи та метод емпіричного дослідження. Для проведення статистичної обробки персональні дані пацієнтів не застосовано. Для розрахунку отриманих результатів використано статистичну програму «Statistical software EZR v. 1.54». Визначено медіану (M) і стандартне відхилення (SD). Достовірність різниці між непараметричними показниками визначено за допомогою критерію Хі-квадрат. Достовірною прийнято різницю при значенні похибки  $p < 0,05$ . Також проведено інтервальну оцінку розподілу, застосовано W-критерій Вілкоксона та визначено прогностичне значення маркера, розрахувавши відношення шансів.

## Результати дослідження та їх обговорення

У таблиці 1 наведено віково-статеві показники груп дослідження. За результатами дослідження, не спостерігалось суттєвої різниці за гендерною характеристикою між пацієнтами груп ускладненого та неускладненого перебігу ( $p = 0,8$ ).

За віковою структурою (табл. 1) у контрольній групі переважали пацієнти віком до 12 місяців – 23 (50%),  $p < 0,001$ . В основній когорті пацієнтів з ускладненим перебігом превалювали діти віком від 10 до 18 років – 16 (38,1%) випадків. Вікова група від 6 до 10 років була найменш чисельною – 3 (6,5%) пацієнти в контрольній групі та 6 (14,3%) дітей в основній. Під час порівняння контрольної та основної груп найбільш значущим виявився вік дітей від народження до 12 місяців (50% в основній проти 17,7% у контрольній групах),  $p < 0,001$ , та підлітки (8,7% в основній групі проти 38,1% в контрольній),  $p = 0,002$ . Усі діти були виписані із поліпшенням стану, летальних випадків серед груп дослідження не було.

Для діагностування серцево-судинних уражень у 571 (60,4%) випадку серед усіх 945 пацієнтів із COVID-19 проведено ЕКГ. Детальну структуру знахідок наведено на рисунку 1.

Серед 571 випадку проведеної ЕКГ зміни відмічалися у 402 (70,5%) пацієнтів,  $p < 0,001$ . Найчисленнішою знахідкою була неповна блокада правої ніжки пучка Гіса – у 142 (24,9%) дітей. Наступною за популярністю була синусова тахікардія – у 134 (23,5%) пацієнтів. Також у хворих фіксувалася синусова аритмія в 65 (11,4%) випадках та брадикардія у 28 (4,9%) випадках. У 23 (4%) дітей спостерігалось підвищення біопотенціалів правого шлуночка і у 10 (1,8%) – вільна рідина в порожнині перикарда.

Серед досліджуваної когорти, у якої визначали рівень E-селектину, ЕКГ проведено

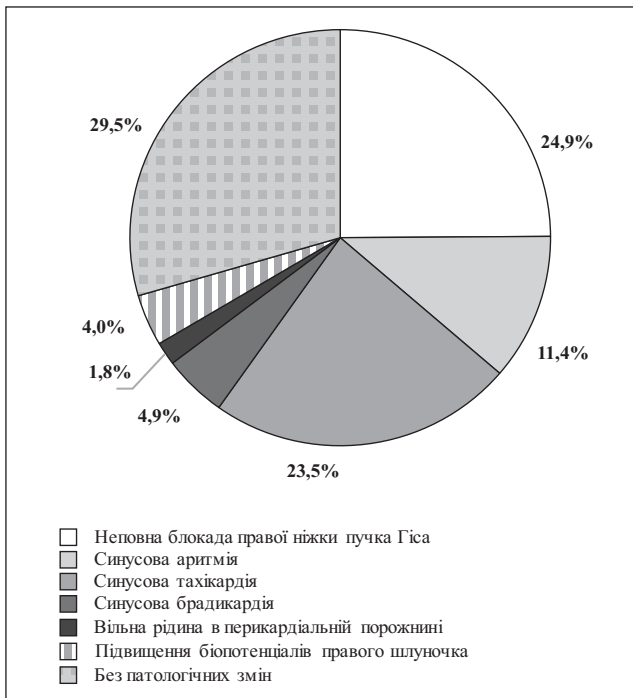


Рис. 1. Результати ЕКГ у дітей з COVID-19

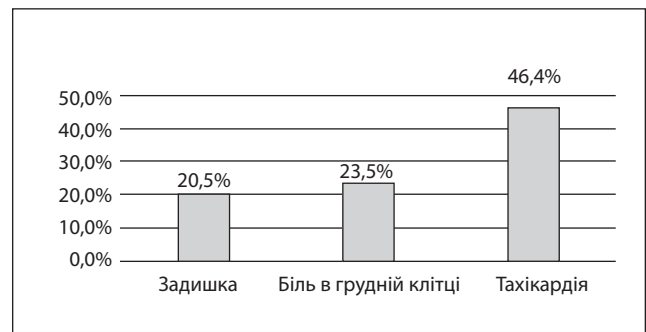


Рис. 2. Симптоми ураження серцево-судинної системи в дітей з COVID-19

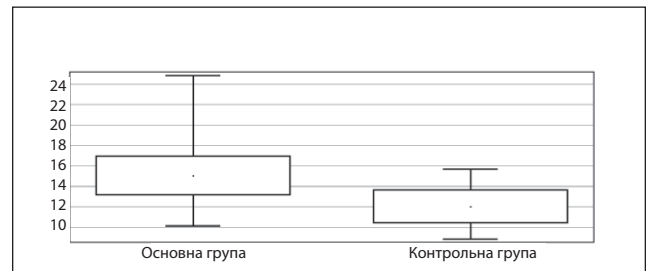


Рис. 3. Інтервальна оцінка середнього значення рівня Е-селектину в сироватці крові дітей з COVID-19 (вказані медіана, стандартне відхилення, 95% ДІ)

в 53 (60,2%) із 88 випадків. У структурі виявлених змін переважали синусова тахікардія (у 18 (33,9%) пацієнтів) та неповна блокада правої ніжки пучка Гіса (у 13 (24,5%) дітей). Найменш чисельними виявилися брадикардія та аритмія (по 2 (по 3,8%) випадки, відповідно) та підвищення біопотенціалів правого шлуночка (в 1 (1,9%) дитини). Вікова норма без патологічних змін фіксувалася в 17 (32%) пацієнтів.

Симптоми з боку серцево-судинної системи спостерігались у 28 (31,8%) випадках ( $p < 0,001$ ) серед 88 пацієнтів із досліджуваної когорти. Їїню структуру наведено на рисунку 2.

Серед симптомів ураження серцево-судинної системи в дітей з COVID-19 переважала тахікардія (у 13 (46,4%) пацієнтів). Наступним за чисельністю був біль у грудній клітці (у 8 (28,6%) дітей). Задихка турбувала 7 (25%) пацієнтів,  $p < 0,001$ .

Для виконання статистичного розрахунку з метою порівняння основної та контрольної груп проаналізовано інтервальну оцінку Е-селектину в пацієнтів із COVID-19 обох груп. Результати наведено в таблиці 2.

Робочий діапазон вимірювань для Е-селектину становить 0,1–40 нг/мл, проте виробни-

ки цього набору наголошують, що всі значення є індивідуальними та мають оцінюватися в комплексі з результатами інших лабораторних та інструментальних показників.

За даними розрахунків, у пацієнтів контрольної групи Е-селектин спостерігався на рівні  $12,02 \pm 1,7$  нг/мл, тоді як у дітей основної групи показник був вищим –  $15,04 \pm 1,9$  нг/мл. Ці дані також наведено на рисунку 4. Порівняння центральних тенденцій для двох незалежних вибірок за W-критерієм Вілкоксона, центральні тенденції відрізняються на рівні значущості  $p = 0,034$ .

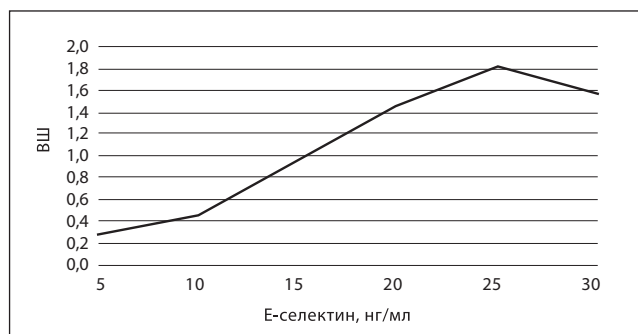
Відповідно до проведеної інтервальної оцінки рівня біомаркера, у пацієнтів основної групи спостерігалися вищі показники Е-селектину порівняно з пацієнтами групи контролю,  $p = 0,034$  (рис. 3). Отримані результати показали, що в пацієнтів з ускладненим перебігом COVID-19 спостерігався достовірно вищий рівень Е-селектину порівняно з дітьми, у яких був перебіг хвороби без ускладнень.

Серед дітей досліджуваної когорти рівень маркера Е-селектин варіював від 0,61 нг/мл до 33,3 нг/мл. Проте навіть у пацієнтів із підвищеним рівнем досліджуваного маркера

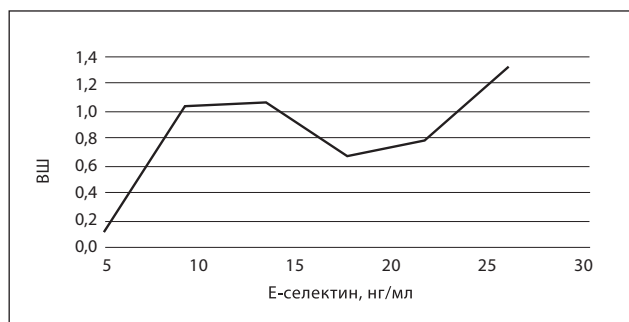
Інтервальна оцінка маркера Е-селектину в пацієнтів із COVID-19

Таблиця 2

Показник	Група	Me±SD	Мінімум	Максимум	Лівий (95% ДІ)	Правий (95% ДІ)
Е-селектин	контрольна	12,02±1,7	0,61	31,3	8,9	15,7
	основна	15,04±1,9	4,7	33,3	10,2	24,8



**Рис. 4.** Прогностичне значення Е-селектину щодо розвитку симптомів ураження серцево-судинної системи при COVID-19 у дітей



**Рис. 5.** Прогностичне значення Е-селектину щодо розвитку змін на ЕКГ у дітей з COVID-19

клінічні симптоми ураження серцево-судинної системи спостерігались не в кожному випадку. Ми припустили існування залежності між рівнем Е-селектину та ризиком появи клінічних симптомів із боку серцево-судинної системи. Для перевірки цієї гіпотези визначили відношення шансів (ВШ) для діапазонів значень Е-селектину, крокуючи інтервалами по 5 нг/мл. Результати наведено на рисунку 4.

За наведеними на рисунку 4 даними, значення показника Е-селектину вище 10 нг/мл має пряму залежність зі значенням ВШ. Це дає підстави вважати, що зростання рівня маркера асоціюється з підвищенням ризику появи клінічних симптомів ураження серцево-судинної системи ( $p < 0,05$ ).

Враховуючи отримані результати ЕКГ у дітей, вирішено перевірити наявність зв'язку між змінами на кардіограмі та рівнем Е-селектину в сироватці пацієнтів. Для перевірки цієї гіпотези також визначено ВШ для діапазонів значень Е-селектину, крокуючи інтервалами по 5 нг/мл. Результати наведено на рисунку 5.

У результаті розрахунку ВШ прогностичного значення Е-селектину щодо розвитку змін при інструментальному дослідженні на ЕКГ (рис. 5) виявлено тенденцію до підвищення ризику розвитку патологічних змін на кардіограмі в дітей при значенні показника Е-селектину вище 10 нг/мл ( $p < 0,1$ ). Незначне зниження ВШ на рівні Е-селектину 20–25 нг/мл пов'язано з недостатнім розміром досліджуваної вибірки пацієнтів. Незважаючи на це, пряма тенденція візуалізується, але проведення подальшого аналізу зі збільшенням кількості пацієнтів поліпшить даний статистичний результат.

Далі наведено клінічний випадок ураження серця в дитини з COVID-19, який спостерігався в період спалаху пандемії.

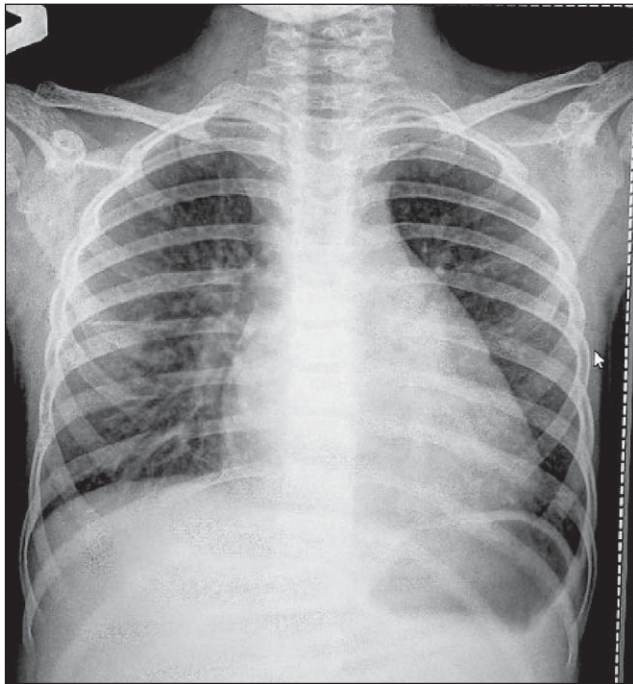
### Клінічний випадок

Дитина, віком 6 років, госпіталізована до КНП «КМДКІЛ» зі скаргами на лихоманку до  $39,3^{\circ}\text{C}$ , збільшення лімфатичних вузлів, висип, біль при ходьбі у правій нозі, нездужання, зниження апетиту.

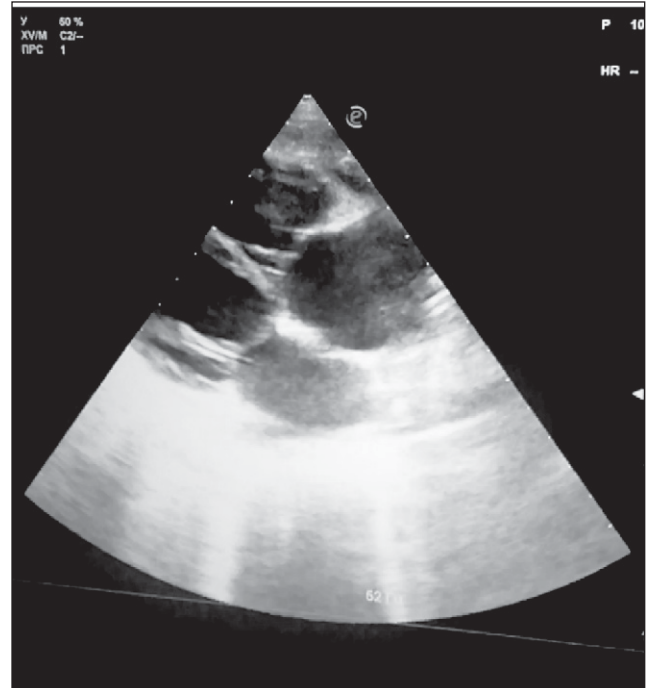
З анамнезу захворювання відомо, що дитина захворіла за дві доби до госпіталізації, коли почав турбувати біль у шиї та мати помітила збільшений лімфовузол зліва. Сімейний лікар встановив гостру респіраторну вірусну інфекцію. Наступного дня з'явився висип на стопах і долонях, підвищилася температура до фебрильних цифр, почав турбувати біль у правому гомілковостопному суглобі при ходьбі, викликано бригаду екстреної медичної допомоги, дитину доставлено у стаціонар. Анамнез життя не обтяжений.

На момент госпіталізації встановлено діагноз «Ентеровірусна інфекція із синдромом екзантеми (B08.4), шийний лімфаденіт (L04.0), міозит (M79.1)».

Стан пацієнта на момент госпіталізації (3-тя доба хвороби) — середнього ступеня тяжкості. Шкіра та слизові бліді, на долонях і стопах — плямистий висип, на лівій стопі — 2 елементи висипу вузликового характеру, слизова оболонка ротогорла яскраво гіперемійована, на твердому піднебінні — енантема (везикули). Язик сухий, обкладений білим нальотом. Шийні лімфовузли збільшені зліва  $2,5 \times 3,0$  см — щільно-еластичні, нерухомі, болючі при пальпації, спаяні між собою. Носове дихання не утруднене, виділення з носових ходів відсутні. Аускультативно дихання жорстке. Тони серця звучні, ритмічні. Живіт м'який, безболісний. Печінка біля реберного краю, селезінка не пальпуються. Фізіологічні відправлення — у нормі. Неврологічний статус — без особливостей. Суглоби



**Рис. 6.** Рентгенографія органів черевної порожнини пацієнта на 7-му добу хвороби



**Рис. 7.** Гострий дифузний міокардит зі зниженою систолічною функцією обох шлуночків

при огляді звичайні, набряку не відмічається, але при ходьбі дитина скаржиться та біль у правому гомілковостопному суглобі.

У стаціонарі дитину обстежено згідно з чинними клінічними настановами та протоколами. Серед результатів проведених обстежень у загальному аналізі крові виявлено підвищення рівня лейкоцитів ( $WBC = 12,1 \times 10^9/\text{л}$ ) і зсув лейкоцитарної формули ліворуч (паличкоядерні – 24%, сегментоядерні – 59%); рівень Е-селектину становив 31,3 нг/мл; СРБ – >6 мг/л.

Результати аналізу сечі, біохімічного аналізу крові (печінкові, ниркові проби, протеїнограма, коагулограма, електроліти, прокальцитонін, глюкоза крові) – у межах норми. Експрес-тест (на момент госпіталізації) – антитіл до SARS-CoV-2 не виявлено. ПЛР назофарингеального мазка на COVID-19 (на момент госпіталізації) – РНК SARS-CoV-2 не виявлено. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини виявлено Ехо-ознаки збільшення печінки на 3 см. При УЗД шиї виявлено ознаки двобічного лімфаденіту.

На 7-му добу хвороби проведено рентгенографію органів черевної порожнини. У результаті в середній частці правої легені (проекція S5) виявлено ділянку ущільнення по типу консолідації. В інших відділах легень – без грубих вогнищево-інфільтративних змін. Легеневий малюнок виражено посилений за рахунок інтер-

стиційних змін. Правий купол діафрагми дещо сплюснений. Тінь серця розширена (рис. 6).

Протягом наступних діб (4–6-та доба хвороби) стан пацієнтки залишався середньотяжким. Дівчинка продовжувала фебрильно лихоманити, зберігався інтоксикаційний синдром, висип збільшився, на підшвах та долонях – суцільна еритема, плямиста з геморагічним компонентом на ліктях, плечах, шиї та животі, у загальному аналізі крові наростав лейкоцитоз.

З 7-ї доби хвороби стан погіршився за рахунок вираженого інтоксикаційного синдрому, синдрому екзантеми, дихальної недостатності, шийного лімфаденіту. У зв'язку з цим дитину переведено до відділення реанімації та інтенсивної терапії.

На 8-му добу захворювання загальний стан дитини був украй тяжкий, обумовлений серцевою недостатністю та інтоксикаційним синдромом на тлі основного захворювання. Рівень свідомості за шкалою Глазго (ШКГ) – 14 балів (E4V4M6) – помірне оглушення. Дитина млява. Положення в ліжку вимушене, напівсидяче. Скарги на біль у правому підребер'ї. Температура тіла – 37,5°C. Шкіра бліда, тепла на дотик, на шкірі стоп та долонях – суцільна еритема, поліморфна з геморагічним компонентом на ліктях, плечах, шиї та животі. Язик помірно вологий, обкладений білим нальотом. Слизова оболонка ротоглотки дещо гіперемійова-



на, залишки афт на піднебінні і слизовій щік. Мікроциркуляція не порушена. Дихання самостійне, з участю допоміжної мускулатури в акті дихання,  $SpO_2$  при диханні атмосферним повітрям — 90–92%, частота дихання — 44–56/хв, при потоку  $O_2$  4л/хв,  $SpO_2$  — 98%, частота дихання — 45–55/хв. Аускультативно дихання жорстке, ослаблене в нижніх відділах справа, хрипи не вислуховуються. Тони серця дещо приглушені, ритмічні. Системна гемодинаміка стабільна. Частота серцевих скорочень — 120/хв, артеріальний тиск — 85/46 мм рт. ст.

За даними ехокардіографії в пацієнтки (рис. 7): гострий дифузний міокардит зі зниженою систолічною функцією обох шлуночків (фракція викиду — 35%). Двосторонній плеврит. Коронарні артерії на момент огляду — без особливостей. Скоротливість правого шлуночка помірно знижена. У перикарді — мінімальна кількість рідини.

На 9-ту добу хвороби методом ІФА виявлено позитивні IgM та IgG до SARS-CoV-2, у динаміці — наростання титру антитіл до SARS-CoV-2.

Враховуючи скарги, анамнез хвороби, дані огляду, клінічну картину міокардиту, полісерозиту, вираженого інтоксикаційного синдрому, наростання лейкоцитозу, дані лабораторних (позитивні IgM, IgG до SARS-CoV-2) та інструментальних досліджень, встановлено діагноз «Мультисистемний запальний синдром пов'язаний з COVID-19. Гострий дифузний міокардит зі зменшеною систолічною функцією обох шлуночків (фракція викиду — 35%). Позагоспітальна правобічна пневмонія, двосторонній плеврит, дихальна недостатність I ст. Ентеровірусна інфекція із синдромом екзантеми. Шийний лімфаденіт. Анемія I ст.».

Пацієнтці призначено таке лікування: антибіотикотерапію - цефтріаксон (5 діб), меропенем (5 діб), ванкоміцин (5 діб); імуноглобулін людський для внутрішньосудинного введення однократно (1 г/кг); глюкокортикостероїди — метилпреднізолон (27 діб); антикоагулянтну терапію — еноксапарин (3 доби); ціль-орієнтовну інфузійну терапію; симптоматичну та ситуаційну терапію.

На тлі проведеного лікування стан пацієнта поліпшився, дитину виписано зі стаціонару на 29-ту добу хвороби для подальшого долікування та спостереження кардіолога за місцем проживання.

**Обговорення.** Роботу присвячено дослідженню рівня E-селектину та пошуку діагностичного й прогностичного значення маркера щодо ураження серцево-судинної системи у дітей з COVID-19.

Застосування біомаркерів при COVID-19 у дітей є малодослідженим напрямом, враховуючи відсутність специфічних методів, які могли б визначити ймовірну небезпеку щодо певних органів і систем та завчасно спрогнозувати ризик ураження.

Одними з потенційно корисних маркерів є селектини. За багато років їхнє значення задокументовано в діагностиці серцево-судинних патологій, зокрема при тромбозі, атеросклерозі, ішемічних ушкодженнях та інших судинних дисфункціях [12,17]. E-селектин посідає особливе місце в патогенетичній ланці розвитку серцево-судинних хвороб. Зважаючи на це, нами вирішено дослідити його значущість у розвитку серцево-судинної дисфункції при COVID-19. Припущено, що зростання маркера E-селектину асоціюватиметься з вищою частотою серцево-судинних проявів COVID-19.

Дані щодо доцільності застосування E-селектину при COVID-19 у літературі на цей час доволі обмежені. У когортному дослідженні D.M. Smadja та співавторів (2020) підтвердили залучення ендотеліальної дисфункції в патогенезі COVID-19. Вони обстежили 40 пацієнтів із COVID-19, які проходили стаціонарне лікування. Половина пацієнтів були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії, у них частіше спостерігали лімфопенію, зниження  $SpO_2$  і підвищення рівня D-димеру, СРБ і креатиніну. Рівень розчинного E-селектину в цих пацієнтів був значно підвищений ( $p=0,009$ ) [19]. Ці результати корелюють із нашою роботою. У наведеному нами клінічному випадку дитини з тяжкою формою COVID-19, що супроводжувалася мультисистемним запальним синдромом і міокардитом, також спостерігався підвищений рівень E-селектину, СРБ та зниження  $SpO_2$ . Оскільки розвиток цієї патології асоційований із синдромом активації макрофагів, коагулопатією та судинною дисфункцією, визначення E-селектину має важливе діагностичне значення в оцінці ендотеліального ураження.

В іншому обсерваційному дослідженні автори дослідили маркери пошкодження ендотелію в тяжкохворих із COVID-19 для визначення зв'язку ендотеліопатії зі смертністю пацієнтів. До дослідження залучили 38 важкохворих

пацієнтів із COVID-19, 10 з яких померли у відділенні інтенсивної терапії. Вчені вивчили ендотеліальні біомаркери, що включали розчинний E-селектин, P-селектин, ангіопоетин 1 і 2 (Ang-1 і Ang-2 відповідно), розчинну молекулу міжклітинної адгезії 1 (sICAM-1), фактор росту ендотелію судин, розчинного ендотеліального судинного ендотелію (VE)-кадгерину та фактор фон Віллебранда. Рівні E-селектину, P-селектину, Ang-2 і sICAM-1 були значно підвищені в пацієнтів, захворювання у яких завершилося летально, порівняно з тими, хто одужав, а також були пов'язані з вищою ймовірністю смертності за аналізом Каплана-Мейєра. Прогностичні значення E-селектину, Ang-2 і sICAM-1 за даними ROC-кривих були більшими за 0,85. Тому автори припустили, що підвищення рівня цих маркерів у пацієнтів із COVID-19 може бути предиктором смертності [24]. У нашій роботі були відсутні критичні пацієнти, хоча рівень E-селектину був вищий у групі хворих із тяжкою формою COVID-19 порівняно з пацієнтами з неускладненим перебігом ( $15,04 \pm 1,9$  нг/мл проти  $12,02 \pm 1,7$  нг/мл,  $p=0,034$ ).

У своїй роботі ми оцінили прогностичне значення E-селектину щодо розвитку симптомів ураження серцево-судинної системи при COVID-19 у дітей та змін при інструментальному дослідженні, зокрема на ЕКГ. Аналогічні роботи в літературі відсутні. Проте дещо схоже дослідження щодо кореляції маркера з результатами інструментальних досліджень опубліковано A.L.M. Eikendal та співавт. (2018), вчені оцінили наявність зв'язку E та P-селектину зі змінами артеріальної стінки на магнітно-резонансній томографії у випадковій вибірці молодих осіб для прогнозування ймовірності серцево-судинних патологій у майбутньому. У результаті перехресного когортного дослідження рівні циркулюючого P-селектину та E-селектину були позитивно пов'язані з товщиною стінки аорти та швидкістю пульсової хвилі

в судинах, що підтверджує роль молекул адгезії ендотеліальних клітин у розвитку серцево-судинних уражень [6].

Отже, нашу роботу слід інтерпретувати з урахуванням певних обмежень. Це – ретроспективне дослідження, виконане на базі одного центру. Розмір вибірки недостатньо великий для більш точної інтерпретації ВШ прогностичного значення E-селектину щодо розвитку змін при ЕКГ, хоча виявлено тенденцію до підвищення ризику розвитку патологічних змін при значенні E-селектину вище 10 нг/мл ( $p<0,1$ ). Ще одним фактором є дослідження маркера лише на початку госпіталізації, а не під час усього перебігу захворювання, що не дає змоги оцінити його рівень у динаміці. Окрім вищезгаданих обмежень, дуже мало даних про зв'язок між E-селектином і COVID-19, а також відсутні дослідження, які вивчають зв'язок між маркером та симптомами хвороби і проявами ураження серцево-судинної системи в дітей.

Таким чином, цим дослідженням прагнули поліпшити розуміння патогенетичних аспектів COVID-19 та запропонувати можливий клінічний маркер, що допоможе передбачити виникнення уражень серцево-судинної системи в дітей з COVID-19.

## Висновки

За результатами наведеної роботи виявлено діагностичне та прогностичне значення маркера E-селектину в дітей з COVID-19 щодо проявів ураження серцево-судинної системи в дітей з COVID-19. Зростання рівня E-селектину вище 10 нг/мл асоціюється з достовірним підвищенням ризику появи клінічних симптомів ураження серцево-судинної системи ( $p<0,05$ ) та об'єктивних змін при ЕКГ ( $p<0,1$ ).

**Фінансування.** Роботу проведено за рахунок ресурсів авторів проекту.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. (2020). Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. Clin. Rheumatol. 39: 2529–2543. doi: 10.1007/s10067-020-05275-1.
2. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E et al. (2020). COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. J Am Coll Cardiol. 75: 2950–2973.
3. Centers for Disease Control and Prevention. (2023). Health Department–Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States. URL: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>.
4. Colantuoni A, Martini R, Caprari P et al. (2020). COVID-19 Sepsis and Microcirculation Dysfunction. Frontiers in Physiology. 11: 747. doi: 10.3389/fphys.2020.00747.
5. Dong Y, Mo X, Hu Y et al. (2020). Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. Pediatrics. URL: <https://www.accesso-covid.com/blog-posts-english/epidemiological-characteristics-of-2143-pediatric-patients-with-2019-coronavirus-disease-in-china>.
6. Eikendal ALM, Bots ML, Gohar A et al. (2018). Circulating levels of P-selectin and E-selectin relate to cardiovascular magnetic resonance-derived aortic characteristics in young adults from the general population, a cross-sectional study.

- J Cardiovasc Magn Reson. 20: 54. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0473-8>.
7. Eric Yuk Fai Wan et al. (2023). Association of COVID-19 with short- and long-term risk of cardiovascular disease and mortality: a prospective cohort in UK Biobank, Cardiovascular Research. 195; 8: 1718–1727. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac195>.
  8. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. (2020). Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 5: 1–8. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
  9. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K et al. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med. 26: 1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
  10. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Sawatis K, 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.
  11. Huang RB, Eniola-Adefeso O. (2012). Shear stress modulation of IL-1 $\beta$ -induced E-selectin expression in human endothelial cells. PLoS One. 7 (2): e31874. doi: 10.1371/journal.pone.0031874.
  12. Khodabandehlou K, Masehi-Lano J, Poon C, Wang J, Chung EJ. (2017). Targeting cell adhesion molecules with nanoparticles using in vivo and flow-based in vitro models of atherosclerosis. Exp Biol Med (Maywood). 242 (8): 799–812. doi: 10.1177/1535370217693116.
  13. Khodak LA, Ohiyenko VI, Bilokonova LA, Deyneka NH. (2020). Osoblyvosti novoyi koronavirusnoyi infektsiyi COVID-19 u ditey. Infektsiyi khvoroby. 4 (102): 41–47. [Ходак ЛА, Огієнко ВІ, Білоконова ЛА, Дейнека НГ. (2020). Особливості нової коронавірусної інфекції COVID-19 у дітей. Інфекційні хвороби. 4 (102): 41–47]. doi: 10.11603/1681-2727.2020.4.11895.
  14. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, Patton KK, Gluckman TJ et al. (2020). Guidance for cardiac electrophysiology during the coronavirus (COVID-19) pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Heart Rhythm. S1547–5271: 30289–30297.
  15. Oliva A, Rando E, Al Ismail D, De Angelis M, Cancelli F et al. (2021). Role of Serum E-Selectin as a Biomarker of Infection Severity in Coronavirus Disease 2019. J Clin Med. 10 (17): 4018. doi: 10.3390/jcm10174018.
  16. 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: 5250–5283. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5250.
  17. Schutzman LM, Rigor RR, Khosravi N, Galante JM, Brown IE. (2019). P-selectin is critical for de novo pulmonary arterial thrombosis following blunt thoracic trauma. J Trauma Acute Care Surg. 86 (4): 583–591. doi: 10.1097/TA.0000000000002166.
  18. Simpson M, Collins C, Nash DB, Panesar LE, Oster ME. (2020). Coronavirus disease 2019 infection in children with pre-existing heart disease. J Pediatr. 227: 302–307.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.07.069.
  19. Smadja DM, Guerin CL, Chocron R, Yatim N, Boussier J et al. (2020). Angiotensin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. Angiogenesis. 23 (4): 611–620. doi: 10.1007/s10456-020-09730-0.
  20. Smith CW. (2008). Adhesion molecules and receptors. J Allergy Clin Immunol. 121 (2): S375–S379; quiz S414. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.030.
  21. Son MB, Friedman K, Fulton DR, Kaplan SL, Sundel R et al. (2023). COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. UptoDate. URL: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis#disclaimerContent>.
  22. Sundd P, Pospieszalska MK, Cheung LS, Konstantopoulos K, Ley K. (2011). Biomechanics of leukocyte rolling. Biorheology. 48 (1): 1–35. doi: 10.3233/BIR-2011-0579.
  23. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet. 395 (10234): 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
  24. Vassiliou AG, Keskinidou C, Jahaj E, Gallos P, Dimopoulou I et al. (2021). 23 ICU Admission Levels of Endothelial Biomarkers as Predictors of Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients. Cells. 10 (1): 186. doi: 10.3390/cells10010186.
  25. Voronkov LH, Ryabenko DV. (2021). Urazhennya sertsya, pov'yazani z COVID-19: diahnozyka ta likuvannya. Zdorov'ya Ukrainy XXI storichchya. 7 (500): 13–14. [Воронков ЛГ, Рябенко ДВ. (2021). Ураження серця, пов'язані з COVID-19: діагностика та лікування. Здоров'я України XXI сторіччя. 7 (500): 13–14].
  26. Watany MM, Abdou S, Elkolaly R et al. (2022). Evaluation of admission levels of P, E and L selectins as predictors for thrombosis in hospitalized COVID-19 patients. Clin Exp Med. 22: 567–575. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00787-9>.
  27. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafouru M, Jones CE et al. (2020). PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. JAMA. 324: 259–269. doi: 10.1001/jama.2020.10369.
  28. World Health Organization. (2023). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int/>.
  29. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. (2021). COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Pulmonol. 56: 837–848. doi: 10.1002/ppul.25245.
  30. Ye Q, Wang B, Mao J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. J Infect. 80: 607–613.

#### Відомості про авторів:

- Серякова Ірина Юрївна** — асистент каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-74-62. 0000-0002-2793-6584.
- Крамарьов Сергій Олександрович** — д.мед.н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-74-62. 0000-0003-2919-6644.
- Євтушенко Віталій Вячеславович** — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-74-62. 0000-0002-6610-8394.
- Криція Наталія Сергіївна** — к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-74-62. 0009-0006-5079-0292.
- Шадрін Валерій Олегович** — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-74-62. 0009-0001-1228-9484.
- Воронов Олександр Олександрович** — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-74-62. 0009-0003-3637-9956.
- Шпак Ірина Володимирівна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-74-62. 0009-0006-9375-1234.
- Палатна Людмила Олександрівна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-74-62. 0009-0000-7118-508X.
- Курова Людмила Романівна** — лікар КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня». Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-00-87.
- Цимбаленко Анна Миколаївна** — лікар КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня». Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-00-87.

Стаття надійшла до редакції 15.06.2023 р., прийнята до друку 10.09.2023 р.