



КАРАЗІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КЛАСИКА, ЩО ВИПЕРЕДЖАЄ ЧАС

**ТОМ XXXIV**  
**1(58) | 2026**

ISSN 2313-6693 (Print)  
ISSN 2313-2396 (Online)

УДК 61

Унікальний префікс DOI  
видавництва журналу:  
10.26565

Затверджено до друку  
Вченою радою  
Харківського національного  
університету  
імені В.Н. Каразіна Міністерства  
освіти і науки України  
(протокол №4 від 27.02.2026 р.)

Ідентифікатор медіа  
у Реєстрі суб'єктів  
у сфері медіа: R30-04449  
(Рішення № 1538 від 09.05.2024 р.  
Національної ради України  
з питань телебачення  
і радіомовлення.  
Протокол № 15)

Свідоцтво про внесення  
суб'єкта видавничої справи  
до Державного реєстру  
видавців, виготовлювачів  
і розповсюджувачів  
видавничої продукції  
серія ДК № 3367 від 13.01.2009 р.

Адреса редакції:  
майдан Свободи, буд. 4,  
м. Харків, 61022, Україна  
тел./факс: +38 (057) 702-04-55  
e-mail: ukrmesci@gmail.com,  
journal.medicine@karazin.ua

Науково-практичне видання

**ВІСНИК**

**Харківського національного  
університету імені В.Н. Каразіна.  
Серія МЕДИЦИНА**

<https://ukrmesci.com/index.php/visnyk>

**Засновник і видавець** Харківський національний університет  
імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України  
Засновано 1992 року  
Періодичність виходу – 6 разів на рік



**МІНІСТЕРСТВО  
ОСВІТИ І НАУКИ  
УКРАЇНИ**

Входить до Переліку наукових друкованих  
фахових видань України (категорія «А»),  
у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт  
в галузі знань «1 – Охорона здоров'я та соціальне  
забезпечення» (Додаток 7 до наказу від 08.07.2025 № 986)  
за спеціальностями: «12 – Медицина», «16 – Технології медичної  
діагностики та лікування (за спеціалізаціями)»



Робота редакційної колегії орієнтована на норми та принципи  
International Committee of Medical Journal Editors

Контент доступний за ліцензією Creative Commons «Attribution» 4.0

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-01>  
УДК 616.98:575.834COVJ-036.8-053.2-06-074:577.112



## Кореляція між імунною відповіддю та кардіоваскулярними змінами у дітей після SARS-CoV-2: значення IgG, NT-proBNP та D-димеру

Лямцева О.В., <https://orcid.org/0009-0003-5479-5953>, e-mail: [e.lyamtseva96@gmail.com](mailto:e.lyamtseva96@gmail.com)

Недельська С.М., <https://orcid.org/0000-0003-2277-3875>, e-mail: [nedelskayasvetlana@gmail.com](mailto:nedelskayasvetlana@gmail.com)

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет  
Міністерства охорони здоров'я України, Запоріжжя, Україна

## Correlation between immune response and cardiovascular alterations in children after SARS-CoV-2 Infection: the role of IgG, NT-proBNP, and D-Dimer

Liamtseva O.V., <https://orcid.org/0009-0003-5479-5953>, e-mail: [e.lyamtseva96@gmail.com](mailto:e.lyamtseva96@gmail.com)

Nedelska S.M., <https://orcid.org/0000-0003-2277-3875>, e-mail: [nedelskayasvetlana@gmail.com](mailto:nedelskayasvetlana@gmail.com)

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University  
of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, Ukraine

### Ключові слова:

постковідний синдром, мульти-системний запальний синдром (MIS-Co), ендотеліальна дисфункція, коагуляційні порушення, імунозапальний каскад, D-димер, NT-proBNP.

### Для кореспонденції:

Лямцева Олена Валентинівна  
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра факультетської педіатрії, бульв. Марії Приймаченко, буд. 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035;  
e-mail: [e.lyamtseva96@gmail.com](mailto:e.lyamtseva96@gmail.com)

© Лямцева О.В.,  
Недельська С.М., 2026

### РЕЗЮМЕ

**Актуальність.** Постковідний синдром у дітей характеризується мультисистемними порушеннями та може супроводжуватися тривалою ендотеліальною дисфункцією, активацією коагуляційного каскаду й субклінічним кардіальним стресом. NT-proBNP і D-димер розглядаються як чутливі маркери серцево-судинного залучення після SARS-CoV-2, проте їх взаємозв'язок з гуморальною імунною відповіддю у дітей залишається недостатньо вивченим.

**Мета роботи** – оцінити взаємозв'язок між рівнем IgG до SARS-CoV-2 та показниками D-димеру й NT-proBNP як лабораторними маркерами серцево-судинних змін у дітей з постковідним синдромом.

**Матеріали та методи.** Проведено одноцентрове відкрите проспективне когортне дослідження за участю 110 дітей віком 5–12 років: 80 пацієнтів з клінічно верифікованим постковідним синдромом та 30 дітей контрольної групи без анамнезу SARS-CoV-2. Рівні IgG до SARS-CoV-2, NT-proBNP і D-димеру визначали методом імуноферментного аналізу. Статистичний аналіз включав оцінку розподілу даних, міжгрупові порівняння та кореляційний аналіз (SPSS v.26, Statistica v.13).

**Результати.** У дітей із постковідним синдромом виявлено достовірно вищі рівні D-димеру та NT-proBNP порівняно з контрольною групою (медіана  $\approx$  91 проти 1,24 нг/мл та 4,95 проти 0,45 нг/мл відповідно). Встановлено помірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями IgG та D-димеру ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,001$ ), тоді як статистично значущої асоціації між IgG та NT-proBNP не виявлено. Між NT-proBNP та D-димером ідентифіковано дуже сильний позитивний кореляційний зв'язок ( $r = 0,88$ ;  $p < 0,001$ ). Статевих відмінностей за жодним із досліджуваних маркерів не встановлено.

**Висновки.** Поеднане підвищення D-димеру та NT-proBNP і їх сильна взаємозалежність відображають єдиний патофізіологічний каскад ендотеліальної дисфункції та кардіального стресу у дітей з постковідним синдромом, тоді як IgG асоціюється переважно з коагуляційними змінами.

### Для цитування:

Лямцева О.В., Недельська С.М. Кореляція між імунною відповіддю та кардіоваскулярними змінами у дітей після SARS-CoV-2: значення IgG, NT-proBNP та D-димеру. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2026. Т. 34. № 1(58). С. 7-22. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-01>

## Keywords:

post-covid syndrome, multisystem inflammatory syndrome (MIS-Co), endothelial dysfunction, coagulation disorders, immunoinflammatory cascade, D-dimer, NT-proBNP.

## For correspondence:

Liamtseva Olena Valentynivna  
Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Faculty Pediatrics;  
26 Maria Prymachenko blvd., Zaporizhzhia, Ukraine, 69035;  
e-mail: [e.lyamtseva96@gmail.com](mailto:e.lyamtseva96@gmail.com)

© Liamtseva O.V.,  
Nedelska S.M., 2026

## ABSTRACT

**Background.** Post-COVID syndrome in children is characterized by a multisystem course and may be accompanied by persistent cardiovascular involvement. Alterations in markers of endothelial activation, coagulation, and cardiac stress, particularly NT-proBNP and D-dimer, may reflect subclinical cardiovascular damage following SARS-CoV-2 infection. However, the relationship between these markers and humoral immune response in pediatric patients remains insufficiently studied.

**Purpose** – to assess the association between IgG levels to SARS-CoV-2 and D-dimer and NT-proBNP concentrations as laboratory markers of cardiovascular involvement in children with post-COVID syndrome.

**Materials and Methods.** A single-center open prospective cohort study included 110 children aged 5–12 years. The main group consisted of 80 patients with clinically verified post-COVID syndrome, while 30 children without a history of SARS-CoV-2 infection formed the control group. Serum levels of IgG to SARS-CoV-2, NT-proBNP, and D-dimer were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical analysis included intergroup comparisons and correlation analysis (SPSS v.26, Statistica v.13).

**Results.** Children with post-COVID syndrome demonstrated significantly higher levels of D-dimer and NT-proBNP compared with controls (median  $\approx$  91 vs 1.24 ng/mL and 4.95 vs 0.45 ng/mL, respectively). A moderate positive correlation was found between IgG and D-dimer ( $r = 0.55$ ;  $p < 0.001$ ), while no significant association was observed between IgG and NT-proBNP. A very strong positive correlation was identified between NT-proBNP and D-dimer ( $r = 0.88$ ;  $p < 0.001$ ). No sex-related differences were detected for any of the studied markers.

**Conclusions.** The combined elevation of D-dimer and NT-proBNP and their strong association reflect a unified pathophysiological cascade of endothelial dysfunction and subclinical cardiac stress in children with post-COVID syndrome, whereas IgG levels are primarily associated with coagulation abnormalities.

## For citation:

Liamtseva OV, Nedelska SM. Correlation between immune response and cardiovascular alterations in children after SARS-CoV-2 Infection: the role of IgG, NT-proBNP, and D-Dimer. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2026;34(1(58)):7-22. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-01>

## ВСТУП

SARS-CoV-2 інфекція, попри переважно легкий перебіг у дітей, асоціюється з ризиком розвитку тривалих постінфекційних змін, відомих як постковідні [1, 2, 3]. За даними метааналізів та популяційних оглядів, 15–40% дітей після гострої фази інфекції продовжують відчувати симптоми, що зберігаються понад 4–12 тижнів і характеризуються мультисистемністю проявів: астеною, головним болем, тахікардією, зниженням толерантності до фізичного навантаження, розладами сну й когнітивними порушеннями [3, 4, 5]. Частина дітей демонструє прояви, що нагадують поствірусний синдром, тоді як інші мають ознаки кардіальних, судинних або мікроциркуляторних розладів, нехарактерних для класичної реконвалесценції.

Патогенез постковідного синдрому у дітей розглядається як багатофакторний процес, що включає імунну персистенцію, ендотеліальну дисфункцію, порушення мікроциркуляції та тривалу низькорівневу активацію запалення [6, 7, 8, 9]. Імунологічні механізми SARS-CoV-2 спричиняють дисрегуляцію цитокінового профілю, активацію коагуляційних каскадів та зміни у функціонуванні ендотелію, що підтверджено у численних експериментальних і клінічних дослідженнях [10, 13, 14, 15]. Патоморфологічні спостереження вказують на ураження судинного русла, мікротромбози та ендотеліальну дисфункцію навіть при легкому перебігу COVID-19 [15, 16], що може пояснювати тривалу гіперкоагуляцію та зміни судинної реактивності у частини пацієнтів дитячого віку.

## INTRODUCTION

SARS-CoV-2 infection, despite its predominantly mild course in children, is associated with the risk of developing persistent post-infectious changes collectively referred to as post-COVID syndrome [1, 2, 3]. According to meta-analyses and population-based reviews, 15–40% of children continue to experience symptoms beyond 4–12 weeks after the acute phase of infection. These manifestations are characterized by multisystem involvement and include fatigue, headache, tachycardia, reduced exercise tolerance, sleep disturbances, and cognitive impairment [3, 4, 5]. Some children present with features resembling a post-viral syndrome, whereas others exhibit signs of cardiac, vascular, or microcirculatory dysfunction that are not typical of classical convalescence.

The pathogenesis of post-COVID syndrome in children is considered multifactorial, involving immune persistence, endothelial dysfunction, microcirculatory disturbances, and sustained low-grade inflammatory activation [6, 7, 8, 9]. The immunological effects of SARS-CoV-2 contribute to cytokine profile dysregulation, activation of coagulation cascades, and alterations in endothelial function, as demonstrated in numerous experimental and clinical studies [10, 13, 14, 15]. Pathomorphological observations indicate vascular involvement, microthrombosis, and endothelial dysfunction even in cases of mild COVID-19 [15, 16], which may explain the persistence of hypercoagulability and altered vascular reactivity in a subset of pediatric patients.

Судинні та коагуляційні порушення становлять важливу складову постковідного каскаду. Підвищений рівень D-димеру описано як часту ознаку COVID-19 – асоційованої коагулопатії у дітей, а в окремих дослідженнях виявлено його персистенцію протягом кількох місяців після інфекції. Це відповідає концепції SARS-CoV-2 – індукованої ендотеліопатії, яка супроводжується порушенням мікроциркуляції та тривалим фібринолітичним дисбалансом [7, 11, 12, 13].

Окрему увагу привертають серцево-судинні зміни у дітей після SARS-CoV-2. Доведено, що навіть за відсутності маніфестного мультисистемного запального синдрому (МЗС) або multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) можуть реєструватися підвищені рівні NT-proBNP, зміни провідності імпульсів від синусового вузла, зниження показників діастолічної функції або транзиторні порушення систолічної функції міокарда [17, 18, 19, 20, 31]. Підвищення натрійуретичних пептидів у цьому контексті розглядається як маркер субклінічного кардіального стресу, пов'язаного з ендотеліальною дисфункцією, мікротромбозами або запальними змінами в серцевому м'язі [18, 20].

Важливо, що наявні дані, включно з українськими дослідженнями, підтверджують: у дітей з постковідним синдромом лабораторні зміни можуть зберігатися при мінімальних або неспецифічних клінічних скаргах [27, 28, 29]. Це підкреслює необхідність дослідження лабораторних біомаркерів як інструментів раннього виявлення субклінічних порушень.

Попри зростаючу кількість робіт, питання співвідношення між імунною відповіддю, коагуляційними змінами та кардіальними біомаркерами в дітей залишаються недостатньо вивченими. Зокрема, практично відсутні комплексні педіатричні дослідження, які б одночасно оцінювали рівні IgG до SARS-CoV-2, D-димеру та NT-proBNP для визначення їх взаємозв'язку та потенційної патофізіологічної осі «імунна персистенція – ендотеліальна дисфункція – кардіальний стрес».

**Мета роботи** – оцінити взаємозв'язок між рівнем IgG до SARS-CoV-2 та рівнем D-димеру та NT-proBNP як специфічними маркерами ураження серцево-судинної системи у дітей з постковідним синдромом.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно з дизайном, дослідження виконано як одноцентрове проспективне когортне спостереження на базі Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради.

До вибірки увійшло 110 пацієнтів, яких було розподілено на дві групи залежно від рівня IgG до SARS-CoV-2: група 1 – пацієнти з постковідним синдромом; група 2 (контрольна) – 30 пацієнтів, які не мали постковідного синдрому.

Критеріями для включення були: вік від 5 до 12 років; підтверджений синдром після COVID-19 під час госпіталізації до Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради, що виникає між 4 і 12 тижнями після задокументованої інфекції SARS-CoV-2, підтвердженої полімеразною ланцюговою реакцією

Vascular and coagulation abnormalities constitute a key component of the post-COVID cascade. Elevated D-dimer levels have been described as a common feature of COVID-19 – associated coagulopathy in children, and several studies have reported their persistence for months following the acute infection. These findings are consistent with the concept of SARS-CoV-2 – induced endotheliopathy, characterized by microcirculatory impairment and sustained fibrinolytic imbalance [7, 11, 12, 13].

Particular attention has been drawn to cardiovascular alterations in children after SARS-CoV-2 infection. Evidence indicates that even in the absence of clinically manifest multisystem inflammatory syndrome (MIS-C), elevated NT-proBNP levels, abnormalities in sinoatrial impulse conduction, reduced diastolic function parameters, or transient impairment of myocardial systolic function may be detected [17, 18, 19, 20, 31]. In this context, increased natriuretic peptide levels are regarded as markers of subclinical cardiac stress associated with endothelial dysfunction, microthrombosis, or inflammatory changes within the myocardium [18, 20].

Importantly, available evidence, including data from Ukrainian studies, indicates that laboratory abnormalities may persist in children with post-COVID syndrome despite minimal or nonspecific clinical complaints [27, 28, 29]. This underscores the importance of investigating laboratory biomarkers as tools for the early detection of subclinical dysfunction.

Despite the growing body of literature, the relationship between immune response, coagulation abnormalities, and cardiac biomarkers in children remains insufficiently explored. In particular, there is a marked lack of comprehensive pediatric studies that simultaneously assess IgG antibodies to SARS-CoV-2, D-dimer, and NT-proBNP in order to determine their interrelationships and to evaluate the potential pathophysiological axis of «immune persistence – endothelial dysfunction – cardiac stress».

**Objective** – was to assess the relationship between IgG levels to SARS-CoV-2 and the concentrations of D-dimer and NT-proBNP as specific biomarkers of cardiovascular system involvement in children with post-COVID syndrome.

## MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

According to the study design, the investigation was conducted as a single-center prospective cohort study at the Municipal Non-Profit Enterprise «City Children's Hospital No. 5» of the Zaporizhzhia City Council.

A total of 110 patients were included in the study and were divided into two groups based on their IgG levels to SARS-CoV-2: Group 1 consisted of patients with post-COVID syndrome; Group 2 (control group) comprised 30 patients without post-COVID syndrome.

The inclusion criteria were as follows: age between 5 and 12 years; confirmed post-COVID syndrome during hospitalization at the Municipal Non-Profit Enterprise «City Children's Hospital No 5» of the Zaporizhzhia City Council, developing between 4 and 12 weeks after documented SARS-CoV-2 infection confirmed by polymerase chain reaction (PCR) during the acute phase

(ПЛР) у період гострого захворювання на COVID-19 за останні 4–12 тижнів або наявністю антитіл IgG до S-білка SARS-CoV-2 відповідно до стандарту World Health Organization (WHO), а саме результатів кількісного тесту в перерахунку на BAU/мл (Binding Antibody Unit); та надання інформованої згоди на участь у дослідженні. Діти, які увійшли до основної групи, були госпіталізовані з лихоманкою, симптомами інтоксикації та ураженням органів та систем з різним ступенем тяжкості. Перебування дітей було на базі відділення анестезіології, інтенсивної терапії та хронічного діалізу (ВАІТ та ХД), педіатричного відділення № 1 та педіатричного відділення № 2.

До критеріїв виключення належали: вік дитини < 5 або > 12 років; декомпенсовані хронічні захворювання, відмова батьків від участі у дослідженні.

Усім учасникам проводили клінічне опитування, збір анамнезу, вимірювання частоти серцевих скорочень та артеріального тиску, а також реєстрували електрокардіограму для виявлення порушень ритму та провідності. Лабораторні дослідження включали визначення рівнів IgG до S-білка SARS-CoV-2 методом імуноферментного аналізу (BAU/мл), оцінку концентрації D-димеру (нг/мл) (VioVendor. Human D-dimer ELISA, Czech Republic. Elabscience) методом ELISA, а також визначення NT-proBNP (Human NT-proBNP (N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide), ELISA Kit, USA) методом ELISA (нг/мл). Дослідження виконано з використанням апарата повноплашкового імуноферментного аналізатора Sirio-S (Seac, Italy).

Статистичну обробку виконували з використанням SPSS v.26, Statistica v.13 та мовного середовища Python. Нормальність розподілу перевіряли за критерієм Шапіро–Уїлка, при цьому всі основні показники мали ненормальний розподіл, що зумовило застосування непараметричних методів аналізу. Для порівняння груп використовували критерій Манна–Вітні та t-критерій Вельча в разі нерівності дисперсій. Кореляційні зв'язки оцінювали за коефіцієнтом Пірсона або Спірмена, залежно від характеру розподілу; додатково будували лінійну регресію та відповідні графічні візуалізації. Усі результати представлено у вигляді медіан, міжквартильних інтервалів, середніх значень та стандартних відхилень відповідно до вимог статистичного оформлення. Рівень статистичної значущості встановлювали як  $p < 0,05$ . Графічні матеріали (гістограми, box-plot, кореляційні діаграми та теплові карти) створено у Python із використанням бібліотек matplotlib і seaborn.

## РЕЗУЛЬТАТИ

У дослідження було включено 110 дітей віком 5–12 років, з яких 80 пацієнтів становили основну групу з клінічно встановленим постковідним синдромом, а 30 дітей без анамнезу щодо SARS-CoV-2 інфекції на момент дослідження увійшли до контрольної групи. Серед дітей основної групи було 37 хлопчиків (46,3%) та 43 дівчинки (53,7%). Оцінювали три ключові лабораторні маркери постковідного стану: IgG до S-білка SARS-CoV-2, NT-proBNP та D-димер. Для всіх показників як в основній групі, так і в статевих підгрупах основної групи, розподіл значень відрізнявся від

of COVID-19 within the preceding 4–12 weeks, or the presence of IgG antibodies to the SARS-CoV-2 S-protein in accordance with World Health Organization (WHO) standards, specifically quantitative test results expressed in BAU/mL (Binding Antibody Units); and provision of informed consent for participation in the study.

Children included in the main group were hospitalized with fever, symptoms of intoxication, and multisystem involvement of varying severity. Hospitalization occurred in the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Chronic Dialysis, as well as in Pediatric Department No. 1 and Pediatric Department No. 2.

The exclusion criteria were age < 5 or > 12 years; decompensated chronic diseases; and refusal of parental consent for participation in the study.

All participants underwent a clinical interview, medical history assessment, measurement of heart rate and blood pressure, and electrocardiographic recording to detect rhythm and conduction abnormalities.

Laboratory investigations included determination of IgG antibodies to the SARS-CoV-2 S-protein using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), with results expressed in BAU/mL; measurement of D-dimer levels (ng/mL) using ELISA (VioVendor Human D-dimer ELISA, Czech Republic; Elabscience); and assessment of NT-proBNP concentrations (Human NT-proBNP [N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide] ELISA Kit, USA) by ELISA (ng/mL).

All assays were performed using the Sirio-S full-plate immunoassay analyzer (Seac, Italy).

Statistical analysis was performed using SPSS version 26, Statistica version 13, and the Python programming environment. Normality of distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test; as the main variables demonstrated non-normal distributions, nonparametric methods were applied. Group comparisons were conducted using the Mann–Whitney U test and Welch's t-test in cases of unequal variances. Correlation analyses were performed using Pearson's or Spearman's correlation coefficients, depending on data distribution. Linear regression models and corresponding graphical visualizations were additionally constructed. Results are presented as medians with interquartile ranges, as well as means with standard deviations, in accordance with statistical reporting standards. Statistical significance was defined as  $p < 0.05$ . Graphical representations (histograms, box plots, correlation scatter plots, and heatmaps) were generated in Python using the matplotlib and seaborn libraries.

## RESULTS

A total of 110 children aged 5–12 years were included in the study. Of these, 80 patients comprised the main group with clinically established post-COVID syndrome, while 30 children without a history of SARS-CoV-2 infection at the time of assessment were assigned to the control group. Among the children in the main group, there were 37 boys (46.3%) and 43 girls (53.7%). Three key laboratory markers of the post-COVID condition were evaluated: IgG antibodies to the SARS-CoV-2 S-protein, NT-proBNP, and D-dimer. For all parameters, both in the main group and in the sex-based subgroups of the main

нормального ( $p < 0,001$  за тестом Шапіро–Уїлка), тому при порівняннях використовували переважно критерій Манна–Вітні, доповнений t-тестом Вельча.

Клінічна картина постковідного синдрому у дітей 5–12 років, які увійшли до основної групи, мала мультисистемний характер і характеризувалася переважанням астеничних, нейровегетативних та запальних симптомів. Найчастішими скаргами були загальна слабкість, яка відзначалася у 91,3% пацієнтів, та лихоманка – у 96,3% дітей, що свідчить про збереження системної запальної реакції у відновному періоді після SARS-CoV-2-інфекції.

З боку нервової системи у більшості пацієнтів основної групи реєструвалися порушення сну (72,5%) та зниження концентрації уваги (63,8%), а головний біль спостерігався у 57,5% дітей. Ці симптоми нерідко поєднувалися між собою та мали тривалий перебіг, що вказує на залучення центральних регуляторних механізмів. Серед респіраторних проявів у значної частини дітей відзначався кашель у 55,0%, а відчуття утрудненого дихання – у 61,3% пацієнтів. Гастроінтестинальні симптоми були представлені абдомінальним болем (68,8%) та нудотою (46,3%), що підтверджує мультисистемність постковідного синдрому.

У більшості дітей спостерігалось поєднання трьох і більше клінічних симптомів, що формувало полісимптомний перебіг постковідного синдрому. Виявлена клінічна картина створює підґрунтя для інтерпретації виявлених змін лабораторних маркерів та подальшого аналізу їхніх взаємозв'язків з імунними й кардіо-васкулярними показниками.

В основній групі рівні IgG до SARS-CoV-2 характеризувалися значною варіабельністю та відображали перенесену інфекцію й формування гуморальної відповіді. При аналізі за статтю рівні IgG були подібними у хлопчиків і дівчаток. Середнє значення становило 6,95 BAU/мл у хлопчиків і 6,72 BAU/мл у дівчаток, медіани – 8,64 та 8,95 BAU/мл відповідно, міжквартильні діапазони – 5,70–9,27 та 3,14–9,29 BAU/мл. За критерієм Манна–Вітні статистично значущих відмінностей не виявлено ( $p = 0,87$ ); результати t-тесту Вельча були узгодженими ( $p = 0,79$ ), що свідчить про відсутність статевого диморфізму гуморальної відповіді у дітей передпубертатного віку.

У контрольній групі ( $n = 30$ ), що включала дітей без підтвердженої SARS-CoV-2 інфекції, рівень IgG до SARS-CoV-2 залишався низьким та однорідним. Середнє значення становило 0,426 BAU/мл, медіана – 0,394 BAU/мл, діапазон – 0,071–0,854 BAU/мл, що відповідає мінімальним фоновим титрам, характерним для серонегативної популяції. Стандартне відхилення складало 0,227 BAU/мл. За критерієм Шапіро–Уїлка  $p = 0,051$ , що вказує на розподіл, близький до нормального.

Рівень D-димеру у дітей основної групи, які перенесли SARS-CoV-2 та мали клінічні ознаки постковідного синдрому, характеризувався значною міжіндивідуальною варіабельністю. Значення коливалися в межах 1,24–160,0 нг/мл з вираженою правобічною асиметрією розподілу та наявністю поодиноких високих значень понад 100 нг/мл.

Медіана становила близько 91 нг/мл, що свідчить про підвищений рівень D-димеру у значної частини

cohort, the distribution of values deviated from normality ( $p < 0.001$  according to the Shapiro–Wilk test). Accordingly, group comparisons were primarily performed using the Mann–Whitney U test, supplemented by Welch's t-test.

The clinical presentation of post-COVID syndrome in children aged 5–12 years in the main group was multisystemic in nature and characterized predominantly by asthenic, neurovegetative, and inflammatory symptoms. The most common complaints were general weakness, reported in 91.3% of patients, and fever, observed in 96.3% of children, indicating persistence of a systemic inflammatory response during the convalescent period following SARS-CoV-2 infection.

Neurological manifestations were common among patients in the main group. Sleep disturbances were reported in 72.5% of children, impaired concentration in 63.8%, and headache in 57.5%. These symptoms frequently co-occurred and tended to persist over time, suggesting involvement of central regulatory mechanisms.

Respiratory symptoms were also prevalent: cough was observed in 55.0% of children, and shortness of breath in 61.3% of patients. Gastrointestinal manifestations included abdominal pain in 68.8% and nausea in 46.3%, further supporting the multisystem nature of post-COVID syndrome.

In the majority of cases, three or more clinical symptoms were present simultaneously, resulting in a polysymptomatic course of the condition. This clinical profile provides a framework for interpreting the observed laboratory alterations and for further analysis of their associations with immune and cardiovascular parameters.

In the main group, IgG levels to SARS-CoV-2 demonstrated considerable variability, reflecting prior infection and the development of a humoral immune response. Sex-based analysis showed comparable IgG levels in boys and girls. The mean values were 6.95 BAU/mL in boys and 6.72 BAU/mL in girls; the median values were 8.64 and 8.95 BAU/mL, respectively, with interquartile ranges of 5.70–9.27 BAU/mL in boys and 3.14–9.29 BAU/mL in girls. No statistically significant differences were identified using the Mann–Whitney U test ( $p = 0.87$ ), and the results were consistent with Welch's t-test ( $p = 0.79$ ), indicating the absence of sex-related differences in the humoral immune response among prepubertal children.

In the control group ( $n = 30$ ), which included children without confirmed SARS-CoV-2 infection, IgG levels remained low and relatively homogeneous. The mean value was 0.426 BAU/mL, the median was 0.394 BAU/mL, and the range was 0.071–0.854 BAU/mL, corresponding to minimal background titers typical of a seronegative population. The standard deviation was 0.227 BAU/mL. According to the Shapiro–Wilk test ( $p = 0.051$ ), the distribution in the control group was close to normal.

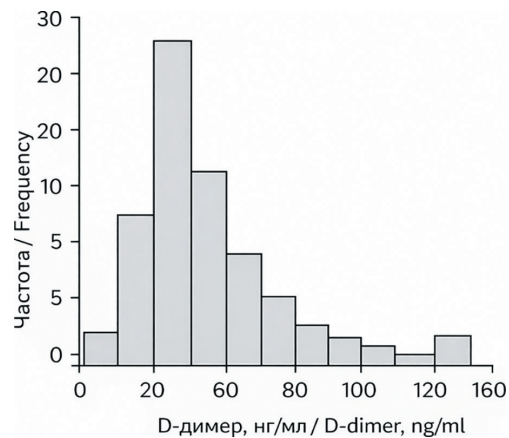
D-dimer levels in children of the main group who had recovered from SARS-CoV-2 infection and presented with clinical manifestations of post-COVID-19 syndrome were characterized by marked interindividual variability. The values ranged from 1.24 to 160.0 ng/mL, with pronounced right-skewness and the presence of isolated elevated measurements exceeding 100 ng/mL.

пацієнтів, водночас у частини дітей реєструвалися низькі значення (1–10 нг/мл), які можуть відображати різний ступінь активації коагуляційного каскаду або гетерогенність постковідного стану.

Гістограма розподілу D-димеру (рис. 1) демонструє асиметричний одновіршинний розподіл з основною концентрацією значень у нижньо-середньому діапазоні та довгим правобічним «хвостом», сформованим поодинокими високими показниками, що відображає гетерогенність коагуляційної відповіді у дітей із постковідним синдромом.

The median D-dimer level was approximately 91 ng/mL, indicating elevated concentrations in a substantial proportion of patients. At the same time, a subset of children demonstrated low values (1–10 ng/mL), which may reflect varying degrees of coagulation cascade activation or heterogeneity of the post-COVID condition.

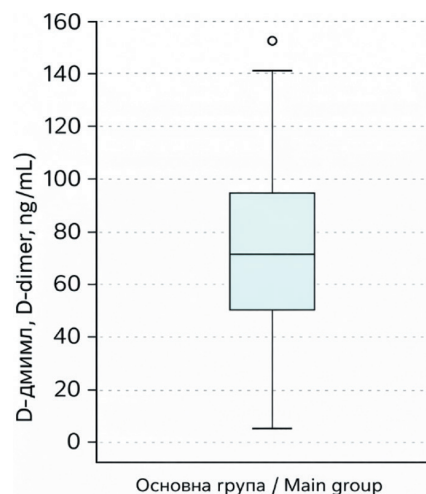
The histogram of D-dimer distribution (Fig. 1) demonstrates an asymmetric unimodal pattern, with the majority of values concentrated in the lower-to-middle range and a long right-sided tail formed by isolated high measurements. This distribution reflects the heterogeneity of the coagulation response in children with post-COVID-19 syndrome.



**Рис. 1.** Гістограма розподілу D-димеру у пацієнтів основної групи  
**Fig. 1.** Histogram of D-dimer distribution of patients in the main group

Box-plot (рис. 2) відображає широкий міжквартильний розмах і наявність декількох високих викидів, включно з максимальним значенням 160,0 нг/мл, що свідчить про суттєву гетерогенність ступеня активації коагуляційної системи у дітей із постковідним синдромом.

The box-plot (Fig. 2) demonstrates a wide interquartile range and the presence of several high outliers, including a maximum value of 160.0 ng/mL, indicating substantial heterogeneity in the degree of coagulation system activation among children with post-COVID-19 syndrome.



**Рис.2.** Box-plot розподілу D-димеру основної групи  
**Fig.2.** Box-plot of the D-dimer distribution of the main group

У контрольній групі середнє значення D-димеру становило 1,99 нг/мл, медіана – 1,24 нг/мл, межі – 1,14–3,76 нг/мл, що відповідає фізіологічному

In the control group, the mean D-dimer level was 1.99 ng/mL, the median was 1.24 ng/mL, and the range was 1.14–3.76 ng/mL, corresponding to the physiological

діапазону для дитячого віку. Стандартне відхилення дорівнювало 0,94 нг/мл. За критерієм Шапіро–Уїлка  $p = 0,0016$ , тому розподіл вважали ненормальним, що було пов'язано з наявністю невеликої групи дітей із дещо підвищеними значеннями. Основна частина показників перебувала в діапазоні 1,1–1,5 нг/мл, що відповідає нормальним або близьким до норми рівням D-димеру, тоді як окрема група значень 2,5–3,8 нг/мл відображала фізіологічні варіації. Також слід зазначити вузький міжквартильний розмах навколо нормальних значень (~1,2–1,5 нг/мл) та кілька вищих значень без явних патологічних викидів.

Порівняння рівнів D-димеру між основною та контрольною групами показало вкрай значущу різницю. За t-критерієм Вельча середній рівень D-димеру в основній групі (приблизно 62,1 нг/мл) був достовірно вищим, ніж у контролі (1,99 нг/мл;  $p = 5,65 \times 10^{-18}$ ). Результати непараметричного тесту Манна–Вітні були узгодженими ( $p = 6,51 \times 10^{-8}$ ), що підтверджує наявність істотної гіперкоагуляційної активності саме у когорті дітей з постковідним синдромом. Box-plot порівняння (рис. 3) демонструє, що в основній групі міжквартильний діапазон D-димеру перебуває приблизно в інтервалі 10–100 нг/мл, тоді як у контрольній – в межах 1,2–2,5 нг/мл, без викидів та з мінімальною варіабельністю. Навіть мінімально підвищені рівні D-димеру в здорових дітей не пере-кривали значення, характерні для постковідного стану.

range for children. The standard deviation was 0.94 ng/mL. According to the Shapiro–Wilk test ( $p = 0.0016$ ), the distribution was non-normal, which was attributable to a small subgroup of children with slightly elevated values. The majority of measurements were concentrated within the 1.1–1.5 ng/mL interval, corresponding to normal or near-normal D-dimer levels, whereas a smaller subset of values (2.5–3.8 ng/mL) reflected physiological variability. A narrow interquartile range around normal values (~1.2–1.5 ng/mL) and the absence of distinct pathological outliers should also be noted.

Comparison of D-dimer levels between the main and control groups demonstrated an extremely significant difference. According to Welch's t-test, the mean D-dimer level in the main group (approximately 62.1 ng/mL) was significantly higher than in the control group (1.99 ng/mL;  $p = 5.65 \times 10^{-18}$ ). The results of the nonparametric Mann–Whitney U test were consistent ( $p = 6.51 \times 10^{-8}$ ), confirming the presence of marked hypercoagulable activity specifically in the cohort of children with post-COVID-19 syndrome. The comparative box-plot (Fig. 3) demonstrates that the interquartile range of D-dimer in the main group was approximately 10–100 ng/mL, whereas in the control group it ranged from 1.2 to 2.5 ng/mL, without outliers and with minimal variability. Even minimally elevated D-dimer levels in healthy children did not overlap with the values characteristic of the post-COVID condition.

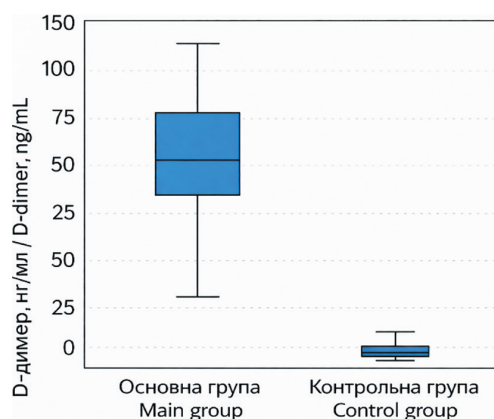


Рис. 3. Box-plot порівняння показників D-димеру основної групи та групи контролю  
Fig. 3. Box-plot comparison of D-dimer indicators of the main group and the control group

Рівні NT-proBNP у пацієнтів основної групи також мали широкий діапазон і відзначалися значною міжіндивідуальною варіабельністю, що відображає різний ступінь серцево-судинної реактивності після перенесеної SARS-CoV-2 інфекції. Після виключення пропусків у аналіз включено 86 дітей віком 5–12 років. Значення NT-proBNP варіювали в межах 0,012–9,18 нг/мл з вираженою правобічною асиметрією розподілу. Більшість дітей мали показники в інтервалі 4,5–5,5 нг/мл, тоді як у невеликої частини (<5%) реєструвалися як дуже низькі значення (<0,1 нг/мл), так і підвищені рівні понад 8 нг/мл. Середнє значення становило 4,12 нг/мл, медіана – 4,95 нг/мл, стандартне відхилення – приблизно 2,12 нг/мл, міжквартильний діапазон – 3,15–5,31 нг/мл.

NT-proBNP levels in patients of the main group also demonstrated a wide range and marked interindividual variability, reflecting differing degrees of cardiovascular reactivity following SARS-CoV-2 infection. After exclusion of missing values, 86 children aged 5–12 years were included in the analysis. NT-proBNP concentrations ranged from 0.012 to 9.18 ng/mL, with pronounced right-skewness of the distribution. The majority of children had values within the 4.5–5.5 ng/mL interval, whereas a small proportion (<5%) exhibited either very low levels (<0.1 ng/mL) or elevated concentrations exceeding 8 ng/mL. The mean NT-proBNP level was 4.12 ng/mL, the median was 4.95 ng/mL, the standard deviation was approximately 2.12 ng/mL, and the interquartile range was 3.15–5.31 ng/mL.

Гістограма розподілу NT-proBNP (рис. 4) показує чітко виражену основну популяцію значень у межах 4–6 нг/мл із «хвостом», що тягнеться до вищих концентрацій, та окремими високими значеннями до 9,18 нг/мл. Вох- plot (рис. 5) демонструє широкий міжквартильний розмах (приблизно 0,5–5,3 нг/мл), верхній вус до 9,18 нг/мл та поодинокі викиди, які можуть мати клінічне значення як потенційні маркери більш вираженого міокардіального стресу. Підвищені рівні NT-proBNP у частини дітей можуть свідчити про субклінічне навантаження на міокард, що підтверджується сучасними даними щодо кардіоваскулярних наслідків COVID-19 та мультисистемного запального синдрому у дітей.

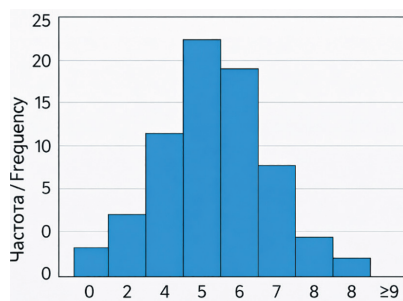


Рис. 4. Гістограма розподілу NT-proBNP  
Fig. 4. Distribution histogram NT-proBNP

У контрольній групі рівень NT-proBNP був низьким та відносно однорідним. Медіанне значення становило 0,45 нг/мл, діапазон – 0,09–0,81 нг/мл, стандартне відхилення – 0,28 нг/мл, що відображає щільний кластер фізіологічних значень без істотних відхилень. Тест Шапіро–Уїлка виявив статистично значущу ненормальність розподілу ( $p = 0,015$ ), однак ці відхилення зумовлені кількома більш високими значеннями (0,7–0,8 нг/мл) і не мають клінічної значущості. У цілому профіль NT-proBNP у контрольній групі відповідав типовим низьким фізіологічним рівням і мінімальній варіабельності.

Для оцінки взаємозв'язку між гуморальною імунною відповіддю та станом коагуляційної системи в основній групі проведено кореляційний аналіз між концентрацією IgG до SARS-CoV-2 та рівнем D-димеру. Після вилучення контрольних значень до аналізу включено 78 пацієнтів. Встановлено статистично значущий прямий кореляційний зв'язок між рівнями IgG та D-димеру ( $r = 0,55$ ;  $p = 7,3 \times 10^{-7}$ ). Отриманий коефіцієнт свідчить про помірну позитивну кореляцію, що відображено на розсіювальній діаграмі з лінійною регресійною моделлю (рис. 6): із зростанням титру IgG спостерігалася пропорційне підвищення рівня D-димеру.

Такий тип взаємозв'язку може вказувати на поєднання персистуючої активації гуморальної імунної відповіді з тривалою субклінічною активністю коагуляційного каскаду у частини дітей із постковідним синдромом.

Для оцінки потенційного зв'язку між маркерами кардіального стресу та інтенсивністю гуморальної відповіді проведено кореляційний аналіз між рівнями NT-proBNP та IgG до SARS-CoV-2 у дітей основної групи. Після виключення контрольних пропусків до аналізу увійшли 84 пацієнти. Статистично значущого кореляційного зв'язку не виявлено ( $r = 0$ ;  $p > 0,05$ ), результати без

The histogram of NT-proBNP distribution (Fig. 4) demonstrates a clearly defined main cluster of values within 4–6 ng/mL, with a right-sided tail extending toward higher concentrations and isolated elevated values up to 9.18 ng/mL. The box-plot (Fig. 5) shows a wide interquartile range (approximately 0.5–5.3 ng/mL), an upper whisker reaching 9.18 ng/mL, and several outliers that may have clinical relevance as potential markers of more pronounced myocardial stress. Elevated NT-proBNP levels in a subset of children may indicate subclinical myocardial strain, consistent with contemporary evidence regarding cardiovascular sequelae of COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in pediatric populations.

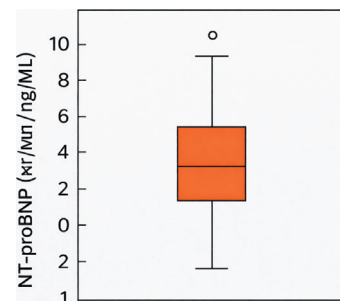


Рис. 5. Вох-plot NT-proBNP  
Fig. 5. Box-plot NT-proBNP

In the control group, NT-proBNP levels were low and relatively homogeneous. The median value was 0.45 ng/mL, with a range of 0.09–0.81 ng/mL and a standard deviation of 0.28 ng/mL, reflecting a compact cluster of physiological values without significant deviations. The Shapiro–Wilk test demonstrated statistically significant non-normality of the distribution ( $p = 0.015$ ); however, this deviation was attributable to several relatively higher values (0.7–0.8 ng/mL) and had no clinical relevance. Overall, the NT-proBNP profile in the control group corresponded to typical low physiological levels with minimal variability.

To assess the relationship between humoral immune response and the state of the coagulation system in the main group, a correlation analysis was performed between IgG concentrations to SARS-CoV-2 and D-dimer levels. After exclusion of control values, 78 patients were included in the analysis. A statistically significant direct correlation was identified between IgG and D-dimer levels ( $r = 0.55$ ;  $p = 7.3 \times 10^{-7}$ ). This coefficient indicates a moderate positive correlation, as illustrated in the scatter plot with linear regression model (Fig. 6): increasing IgG titers were associated with a proportional rise in D-dimer levels.

This type of association may indicate the coexistence of persistent humoral immune activation and prolonged subclinical activation of the coagulation cascade in a subset of children with post-COVID-19 syndrome.

To evaluate a potential relationship between markers of cardiac stress and the intensity of the humoral response, a correlation analysis was performed between NT-proBNP and IgG levels to SARS-CoV-2 in children of the main group. After exclusion of missing control values, 84 patients were included in the analysis. No statistically significant correlation was identified ( $r = 0$ ;  $p > 0.05$ ), and

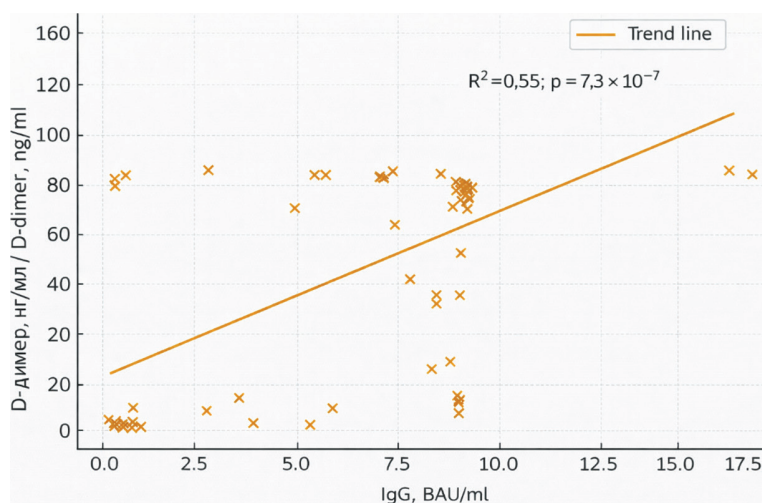


Рис. 6. Розсіювальна діаграма D-димеру з лінійною регресійною моделлю пацієнтів основної групи  
Fig. 6. D-dimer scattering diagram with linear regression model of core group patients

тенденції до зростання або зниження NT-proBNP при зміні титру IgG. Це свідчить, що ступінь гуморальної відповіді у дітей із постковідним синдромом не пов'язаний із вираженістю маркерів міокардіального стресу, а NT-proBNP, ймовірно, відображає інші ланки постковідної патології.

Значно інший характер мав взаємозв'язок між NT-proBNP та D-димером. Для його оцінки проведено кореляційний аналіз між концентраціями NT-proBNP та рівнем D-димеру в дітей основної групи, які перенесли SARS-CoV-2 інфекцію та мали клінічні прояви постковідного синдрому. До розрахунку включено 66 пацієнтів після виключення пропусків та некоректних значень. Встановлено виражений позитивний лінійний кореляційний зв'язок високої сили між NT-proBNP та D-димером:  $r = 0,88$ ;  $p = 3,29 \times 10^{-22}$ . Це свідчить, що зростання NT-proBNP супроводжується відповідним підвищенням D-димеру. Розсіювальний графік з лінією регресії (рис. 7) демонструє чіткий висхідний тренд: більшість спостережень групуються вздовж прямої регресії, причому діапазон NT-proBNP 3–6 нг/мл переважно відповідає рівням D-димеру 80–110 нг/мл, а низькі значення NT-proBNP (0,01–0,2 нг/мл) асоціюються з мінімальними рівнями D-димеру (1–5 нг/мл). Отримані дані свідчать про тісний зв'язок між маркером субклінічного стресу міокарда та показником активації коагуляції та ендотеліального ушкодження.

Для комплексної характеристики взаємозв'язків між досліджуваними маркерами в основній групі побудовано кореляційну матрицю, що включала рівні IgG до SARS-CoV-2, NT-proBNP та D-димеру. Вибірковим методом при визначенні показників до аналізу було включено 62 пацієнти. Коефіцієнти кореляції Пірсона становили: для пари IgG–NT-proBNP  $r = 0,47$ , для IgG–D-димер  $r = 0,58$ , для NT-proBNP–D-димер  $r = 0,88$ . Теплова карта (рис. 8) демонструє домінуючий кореляційний кластер NT-proBNP, D-димеру та помірні позитивні зв'язки IgG з обома показниками, формуючи єдину патофізіологічну вісь «імунне навантаження – ендотеліальна реактивність – кардіальний стрес».

Статевий аналіз NT-proBNP в основній групі не виявив суттєвих відмінностей між хлопчиками

no trend toward increasing or decreasing NT-proBNP levels with changes in IgG titers was observed. These findings suggest that the magnitude of the humoral immune response in children with post-COVID-19 syndrome is not directly associated with the degree of myocardial stress, and that NT-proBNP likely reflects other components of post-COVID pathophysiology.

In contrast, the relationship between NT-proBNP and D-dimer demonstrated a markedly different pattern. A correlation analysis between NT-proBNP concentrations and D-dimer levels was conducted in children of the main group who had recovered from SARS-CoV-2 infection and exhibited clinical manifestations of post-COVID-19 syndrome. After exclusion of missing and invalid values, 66 patients were included in the analysis. A strong positive linear correlation of high magnitude was identified between NT-proBNP and D-dimer ( $r = 0.88$ ;  $p = 3.29 \times 10^{-22}$ ), indicating that increases in NT-proBNP were accompanied by proportional elevations in D-dimer levels. The scatter plot with regression line (Fig. 7) demonstrates a clear upward trend, with most observations clustered along the regression line. NT-proBNP values within the range of 3–6 ng/mL predominantly corresponded to D-dimer levels of 80–110 ng/mL, whereas low NT-proBNP concentrations (0.01–0.2 ng/mL) were associated with minimal D-dimer levels (1–5 ng/mL). These findings indicate a close relationship between a marker of subclinical myocardial stress and a marker of coagulation activation and endothelial injury.

For a comprehensive characterization of the relationships among the studied biomarkers in the main group, a correlation matrix was constructed including IgG to SARS-CoV-2, NT-proBNP, and D-dimer levels. Using a case-wise inclusion approach, 62 patients were included in the analysis. Pearson correlation coefficients were as follows: for the IgG–NT-proBNP pair,  $r = 0.47$ ; for IgG–D-dimer,  $r = 0.58$ ; and for NT-proBNP–D-dimer,  $r = 0.88$ .

The heatmap (Fig. 8) demonstrates a dominant correlation cluster between NT-proBNP and D-dimer, along with moderate positive associations between IgG and both markers, forming a unified pathophysiological

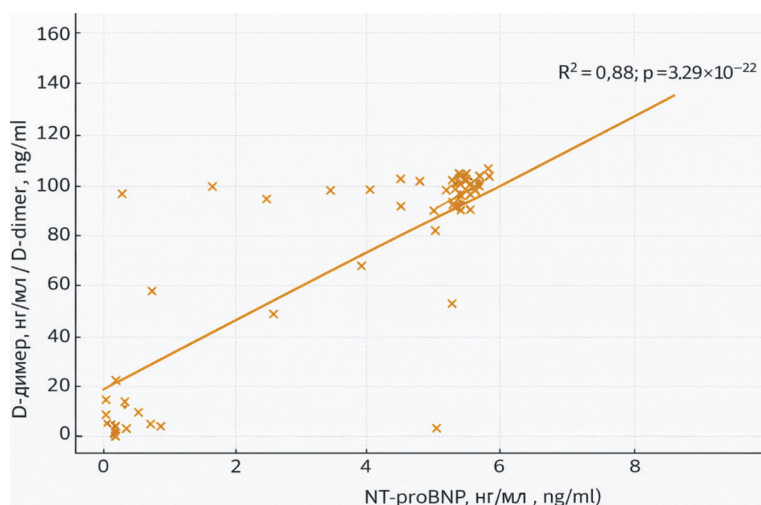


Рис. 7. Розсіювальна діаграма NT-проBNP з лінійною регресійною моделлю (пацієнтів основної групи)  
Fig. 7. NT-proBNP scattering diagram with linear regression model (major group patients)

та дівчатками. Середнє значення становило 3,74 нг/мл у хлопчиків ( $n = 32$ ) та 3,11 нг/мл у дівчаток ( $n = 42$ ), медіани – 5,04 та 4,19 нг/мл, міжквартильні діапазони – 1,96–5,31 та 0,27–5,22 нг/мл відповідно. Різниця не досягла статистичної значущості ( $p = 0,26$  за Манна–Вітні;  $p = 0,26$  за t-тестом Вельча), що підтверджує відсутність статевих диморфізмів маркерів серцевого стресу у дітей передпубертатного віку.

Рівні D-димеру в обох статевих підгрупах також мали значну міжіндивідуальну варіабельність із поодинокими високими значеннями понад 100 нг/мл. У хлопчиків ( $n = 36$ ) середній рівень D-димеру становив 62,70 нг/мл, у дівчаток ( $n = 36$ ) – 61,47 нг/мл; медіани – 87,51 та 91,87 нг/мл, IQR – 15,01– 97,82 та 7,82–97,82 нг/мл відповідно. Порівняльний аналіз не виявив достовірних гендерних відмінностей ( $p = 0,84$  за Манна–Вітні;  $p = 0,91$  за t-тестом Вельча). Узагальнюючи, аналіз статевих відмінностей показав відсутність гендерного диморфізму у рівнях IgG, NT-проBNP та D-димеру в дітей віком 5–12 років із постковідним синдромом, що узгоджується з фізіологічними особливостями передпубертатного періоду, коли статеві гормони ще не чинять суттєвого впливу на імунні, кардіальні чи коагуляційні механізми регуляції.

У контрольній групі дітей, які не мали клінічних проявів постковідного синдрому та лабораторних ознак системного запалення, проведено кореляційний аналіз між рівнями IgG до SARS-CoV-2, D-димеру та NT-проBNP. Було встановлено, що усі коефіцієнти кореляції Пірсона перебували в діапазоні від 0,02 до 0,08, що свідчить про практично повну відсутність лінійних взаємозв'язків між досліджуваними маркерами. Переважна більшість дітей контрольної групи мала низькі значення NT-проBNP (0,09–0,81 нг/мл) і D-димеру (1,14–3,76 нг/мл), характерні для фізіологічного стану без активації коагуляційного каскаду або ознак міокардіального стресу. Рівні IgG також перебували в межах низькопозитивного або граничного діапазону (0,07–0,85 ВАУ/мл), що відображає відсутність активної постінфекційної імунної відповіді, що характерне для пацієнтів, які не мали постковідного

axis described as «immune burden – endothelial reactivity – cardiac stress».

Sex-based analysis of NT-proBNP levels in the main group did not reveal significant differences between boys and girls. The mean value was 3.74 ng/mL in boys ( $n = 32$ ) and 3.11 ng/mL in girls ( $n = 42$ ); the median values were 5.04 and 4.19 ng/mL, respectively, with interquartile ranges of 1.96–5.31 ng/mL in boys and 0.27–5.22 ng/mL in girls. The difference did not reach statistical significance ( $p = 0.26$  by the Mann–Whitney U test;  $p = 0.26$  by Welch's t-test), confirming the absence of sex-related differences in cardiac stress markers among prepubertal children.

D-dimer levels in both sex subgroups also demonstrated marked interindividual variability, with isolated high values exceeding 100 ng/mL. In boys ( $n = 36$ ), the mean D-dimer level was 62.70 ng/mL, whereas in girls ( $n = 36$ ) it was 61.47 ng/mL; the median values were 87.51 and 91.87 ng/mL, respectively, with interquartile ranges of 15.01–97.82 ng/mL in boys and 7.82–97.82 ng/mL in girls. Comparative analysis did not reveal statistically significant sex-related differences ( $p = 0.84$  by the Mann–Whitney U test;  $p = 0.91$  by Welch's t-test).

Overall, the analysis of sex-based differences demonstrated the absence of gender dimorphism in IgG, NT-proBNP, and D-dimer levels among children aged 5–12 years with post-COVID-19 syndrome. These findings are consistent with the physiological characteristics of the prepubertal period, during which sex hormones do not yet exert a substantial influence on immune, cardiac, or coagulation regulatory mechanisms.

In the control group of children without clinical manifestations of post-COVID-19 syndrome or laboratory signs of systemic inflammation, correlation analysis was performed between IgG to SARS-CoV-2, D-dimer, and NT-proBNP levels. All Pearson correlation coefficients ranged from 0.02 to 0.08, indicating an almost complete absence of linear relationships among the studied biomarkers. The vast majority of children in the control group had low NT-proBNP values (0.09–0.81 ng/mL) and D-dimer levels (1.14–3.76 ng/mL), consistent with a physiological state without activation of the coagulation

синдрому. З огляду на обмежену варіабельність показників і наявність пропусків у частині даних, ці результати слід розглядати як описову характеристику фізіологічного стану контрольної вибірки, що підтверджує стабільний гемостаз, інтактність ендотелію та відсутність лабораторних ознак кардіального навантаження у здорових дітей.

cascade or evidence of myocardial stress. IgG levels were also within the low-positive or borderline range (0.07–0.85 BAU/mL), reflecting the absence of an active post-infectious immune response, as expected in children without post-COVID-19 syndrome.

Given the limited variability of the parameters and the presence of missing values in a subset of cases, these findings should be interpreted as a descriptive characterization of the physiological status of the control sample, confirming stable hemostasis, intact endothelial function, and the absence of laboratory indicators of cardiac burden in healthy children.

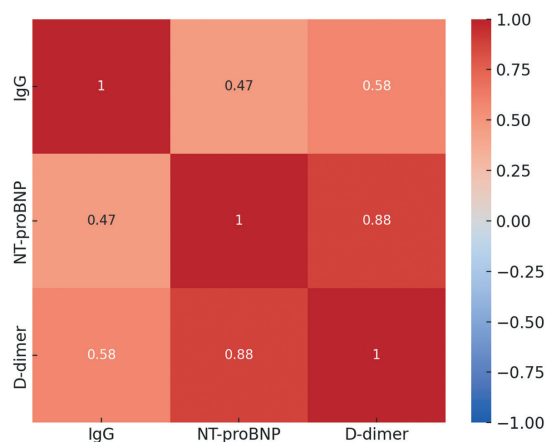


Рис. 8. Кореляційна матриця між IgG, NT-proBNP та D-димером пацієнтів основної групи  
Fig. 8. Correlation matrix between IgG, NT-proBNP and D-dimer of core group patients

## ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведеного нами дослідження демонструють наявність суттєвих змін коагуляційних та кардіальних біомаркерів у дітей із постковідним синдромом, що узгоджується з сучасними уявленнями про характер і патогенез постковідного синдрому у педіатричній популяції. У нашій когорті відзначено значне підвищення рівнів D-димеру та NT-proBNP, разом із наявністю помірної кореляції між титрами IgG до SARS-CoV-2 та показниками коагуляційної активності, а також дуже тісного зв'язку між NT-proBNP та D-димером. Отримані дані підкреслюють взаємопов'язаність гуморальної відповіді, ендотеліальної дисфункції та кардіального навантаження, які формують характерний біологічний профіль постковідного стану в дітей.

За даними численних оглядів, Long COVID у дітей реалізується переважно через мультисистемні порушення, що включають астенію, головний біль, зниження толерантності до навантаження, когнітивні труднощі, кардіальні та мікроциркуляторні зміни [1, 2, 3, 4, 5]. Наші результати узгоджуються з цими висновками, демонструючи лабораторні маркери, характерні для постінфекційного ендотеліального та кардіального дисбалансу. Зокрема, систематичні огляди Radtke et al. та Lopez-Leon et al. показали, що 15–40% дітей мають тривалі симптоми після SARS-CoV-2, навіть після легких форм інфекції, що вказує на ураження, яке не завжди корелює з тяжкістю гострої фази [2, 4]. Наші дані щодо підвищеного NT-proBNP та D-димеру

## DISCUSSION

The results of our study demonstrate significant alterations in coagulation and cardiac biomarkers in children with post-COVID-19 syndrome, consistent with current concepts regarding the nature and pathogenesis of this condition in the pediatric population. In our cohort, markedly elevated levels of D-dimer and NT-proBNP were observed, along with a moderate correlation between IgG titers to SARS-CoV-2 and markers of coagulation activity, as well as a very strong association between NT-proBNP and D-dimer.

These findings underscore the interrelationship between humoral immune response, endothelial dysfunction, and cardiac burden, which together constitute a characteristic biological profile of the post-COVID state in children.

According to numerous reviews, Long COVID in children is predominantly characterized by multisystem disturbances, including asthenia, headache, reduced exercise tolerance, cognitive impairment, and cardiac and microcirculatory alterations [1, 2, 3, 4, 5]. Our findings are consistent with these observations, demonstrating laboratory markers indicative of post-infectious endothelial and cardiac imbalance. In particular, systematic reviews by Radtke et al. and Lopez-Leon et al. reported that 15–40% of children experience persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection, even after mild disease, suggesting that long-term sequelae do not necessarily correlate with the severity of the acute phase [2, 4]. Our data showing elevated NT-proBNP and D-dimer levels

в окремої частини дітей підтверджують наявність субклінічних змін навіть за відсутності клінічної маніфестації MIS-C або гострих кардіальних ускладнень.

Підвищені рівні D-димеру у дітей основної групи (медіана = 91 нг/мл) суттєво відрізнялися від контрольної популяції (медіана 1,24 нг/мл). Це узгоджується з даними великих мультицентрових робіт, які продемонстрували, що SARS-CoV-2 асоціюється з ендотеліальною активацією, підвищенням маркерів тромбоемболії та формуванням мікросудинних порушень у дітей [18, 19, 29].

Згідно з Kaushik S. et al., COVID-19-асоційована коагулопатія у дітей, хоча і менш тяжка, ніж у дорослих, все ж супроводжується значним підвищенням D-димеру й порушенням мікроциркуляції [18]. Наші результати підтверджують ці висновки: у значної частини дітей D-димер був у діапазоні 80–110 нг/мл, а в окремих випадках перевищував 100–160 нг/мл. Це свідчить про тривале збереження активації фібринолізу, що може бути наслідком низькорівневого запалення й ендотеліальної дисфункції, описаної у патоморфологічних дослідженнях [20, 21].

Помірна позитивна кореляція між титром IgG та D-димером ( $r = 0,55$ ) підтверджує взаємозв'язок між імунною персистенцією та коагуляційними зрушеннями. Такий зв'язок описано і в дорослих когортах PASC, де наявність високих титрів антитіл асоціюється з маркерами ендотеліальної активації [15, 25]. Ймовірно, імунна персистенція може бути одним із ключових механізмів тривалих коагуляційних змін у дітей.

Одночасно з цим, NT-proBNP є визнаним маркером механічного та метаболічного навантаження на міокард. У нашій когорті його значення мали широкий розкид (0,012–9,18 нг/мл), причому у значної частини дітей рівні перевищували фізіологічний діапазон контрольної групи. Подібні тенденції описані в роботах Patel et al. та Kaushik et al., які вказують, що навіть за відсутності явного міокардиту, діти після COVID-19 можуть мати підвищені рівні NT-proBNP [17, 18].

Особливо важливо, що низка українських досліджень також повідомляє про кардіальні зміни у дітей з постковідним синдромом, включно із порушеннями провідності та підвищеними біомаркерами стресу міокарда [27, 28, 26, 31]. Вони узгоджуються з нашими результатами та підкреслюють актуальність національних даних.

## ВИСНОВКИ

У дітей із постковідним синдромом встановлено достовірне підвищення рівнів D-димеру та NT-proBNP порівняно з контрольною групою, що свідчить про наявність лабораторних ознак коагуляційної активації та кардіального навантаження після перенесеної SARS-CoV-2 інфекції.

Розподіл рівнів D-димеру та NT-proBNP у пацієнтів основної групи характеризувався значною міжіндивідуальною варіабельністю та асиметрією, з наявністю підвищених значень у значної частини дітей, тоді як у контрольній групі ці показники залишалися низькими та однорідними.

in a subset of children support the presence of subclinical alterations, even in the absence of clinically manifest MIS-C or acute cardiac complications.

Elevated D-dimer levels in the main group (median = 91 ng/mL) differed substantially from those in the control population (median = 1.24 ng/mL). These findings are consistent with large multicenter studies demonstrating that SARS-CoV-2 infection is associated with endothelial activation, increased markers of thrombogenesis, and the development of microvascular disturbances in children [18, 19, 29].

According to Kaushik S. et al., COVID-19-associated coagulopathy in children, although generally less severe than in adults, is nevertheless accompanied by a significant increase in D-dimer levels and microcirculatory disturbances [18]. Our findings corroborate these observations: in a substantial proportion of children, D-dimer levels were within the 80–110 ng/mL range, and in some cases exceeded 100–160 ng/mL. This indicates persistent activation of fibrinolysis, which may result from low-grade inflammation and endothelial dysfunction described in pathomorphological studies [20, 21].

The moderate positive correlation between IgG titers and D-dimer levels ( $r = 0.55$ ) further supports the relationship between immune persistence and coagulation abnormalities. A similar association has been reported in adult PASC cohorts, where high antibody titers correlate with markers of endothelial activation [15, 25]. These findings suggest that immune persistence may represent one of the key mechanisms underlying prolonged coagulation disturbances in children.

At the same time, NT-proBNP is a well-recognized marker of mechanical and metabolic myocardial stress. In our cohort, its values demonstrated a wide range (0.012–9.18 ng/mL), and in a substantial proportion of children, concentrations exceeded the physiological range observed in the control group. Similar trends have been reported by Patel et al. and Kaushik et al., who noted that even in the absence of overt myocarditis, children following COVID-19 may exhibit elevated NT-proBNP levels [17, 18].

Importantly, several Ukrainian studies have also reported cardiac alterations in children with post-COVID-19 syndrome, including conduction abnormalities and elevated biomarkers of myocardial stress [27, 28, 26, 31]. These findings are consistent with our results and underscore the relevance and clinical significance of national data in this field.

## CONCLUSIONS

Children with post-COVID-19 syndrome demonstrated significantly elevated levels of D-dimer and NT-proBNP compared with the control group, indicating the presence of laboratory signs of coagulation activation and cardiac stress following SARS-CoV-2 infection.

The distribution of D-dimer and NT-proBNP levels in patients of the main group was characterized by marked interindividual variability and skewness, with elevated values observed in a substantial proportion of children, whereas in the control group these parameters remained low and relatively homogeneous.

Виявлено статистично значущий позитивний кореляційний зв'язок між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та D-димеру, що вказує на асоціацію між гуморальною імунною відповіддю та показниками коагуляційної активності. Кореляційного зв'язку між IgG та NT-proBNP не встановлено.

Між рівнями NT-proBNP та D-димеру зафіксовано дуже тісний позитивний кореляційний зв'язок, що підкреслює взаємозв'язок між показниками кардіального навантаження та коагуляційної активації у дітей із постковідним синдромом.

Гендерних відмінностей у рівнях IgG, D-димеру та NT-proBNP у дітей віком 5–12 років не виявлено.

Отримані результати підтверджують доцільність використання NT-proBNP та D-димеру як лабораторних маркерів для моніторингу стану дітей із постковідним синдромом.

A statistically significant positive correlation was identified between IgG levels to SARS-CoV-2 and D-dimer, indicating an association between humoral immune response and coagulation activity. No significant correlation was found between IgG and NT-proBNP levels.

A very strong positive correlation was identified between NT-proBNP and D-dimer levels, highlighting the close relationship between markers of cardiac stress and coagulation activation in children with post-COVID-19 syndrome.

No sex-related differences were detected in IgG, D-dimer, or NT-proBNP levels among children aged 5–12 years.

The obtained results support the clinical utility of NT-proBNP and D-dimer as laboratory biomarkers for monitoring the condition of children with post-COVID-19 syndrome.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*. 2020. Vol. 109, № 6. P. 1088–1095. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
- Radtke T., Ulyte A., Puhon M.A., Kriemler S. Long-term symptoms after SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. *JAMA*. 2021. Vol. 326, №9. P. 869–871. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11880>
- Behnood S.A., Shafran R., Bennett S.D., Zhang A.X.D., O'Mahoney L.L., Stephenson T.J., et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection among children and young people: a meta-analysis. *Journal of Infection*. 2022. Vol. 84, № 2. P. 158–170. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.11.011>
- Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Ayuzo Del Valle N.C., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A., et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12, № 1. P. 9950. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13495-5>
- Zimmermann P., Pittet L.F., Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021. Vol. 40, № 12. P. e482–e487. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003328>
- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021. Vol. 27, № 4. P. 601–615. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Sokolowska M., Lukasik Z.M., Agache I., Akdis C.A., Akdis D., Akdis M., et al. Immunology of COVID-19: EAAI research summary. *Allergy*. 2020. Vol. 75, № 10. P. 2445–2474. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14462>
- Crook H., Raza S., Nowell J., Young M., Edison P. Long COVID – mechanisms, risk factors and management. *BMJ*. 2021. Vol. 374. P. n1648. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>
- Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: pathophysiology, risk factors and treatments. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2021. Vol. 53, № 1. P. 1–17. DOI: <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
- Лядов Д.А. Вплив патологічних факторів на структуру і функцію мембран еритроцитів: від молекулярного рівня до клінічних наслідків. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33, № 3(54). С. 438–468. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-11>
- Zabeida A., Winikoff R., Pelland-Marcotte M.-C., Charlebois J., Sabapathy C. COVID-19-associated coagulopathy in children: multicenter cohort. *Blood Advances*. 2023. Vol. 7, № 12. P. 2829–2841. DOI: <https://doi.org/10.1002/abc.30079>
- Boyarchuk O., Perestiuk V., Kosovska T., Volianska L. Coagulation profile in hospitalized children with COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. P. 1363410. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1363410>
- Sinha P., Matthay M.A., Calfee C.S. Is a cytokine storm relevant to COVID-19? *JAMA Internal Medicine*. 2020. Vol. 180, № 9. P. 1152–1154. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3313>
- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with ARDS. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8, № 4. P. 420–422. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., Xu H., Xiao S.Y. Pulmonary pathology of early-phase COVID-19 pneumonia. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020. Vol. 15, № 5. P. 700–704. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>

#### REFERENCES

- Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*. 2020;109(6):1088–95. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
- Radtke T., Ulyte A., Puhon MA, Kriemler S. Long-term symptoms after SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. *JAMA*. 2021;326(9):869–71. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11880>
- Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, Zhang AXD, O'Mahoney LL, Stephenson TJ, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection among children and young people: a meta-analysis. *Journal of Infection*. 2022;84(2):158–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.11.011>
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2022;12(1):9950. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13495-5>
- Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021;40(12):e482–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003328>
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021;27(4):601–15. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Sokolowska M, Lukasik ZM, Agache I, Akdis CA, Akdis D, Akdis M, et al. Immunology of COVID-19: EAAI research summary. *Allergy*. 2020;75(10):2445–74. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14462>
- Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long COVID – mechanisms, risk factors and management. *BMJ*. 2021;374:n1648. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>
- Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: pathophysiology, risk factors and treatments. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2021;53(1):1–17. DOI: <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
- Lyadov D. The influence of pathological factors on the structure and function of erythrocyte membranes: from the molecular level to clinical consequences. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;3(54):438–68. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-11>
- Zabeida A, Winikoff R, Pelland-Marcotte MC, Charlebois J, Sabapathy C. COVID-19-associated coagulopathy in children: multicenter cohort. *Blood Advances*. 2023;7(12):2829–41. DOI: <https://doi.org/10.1002/abc.30079>
- Boyarchuk O, Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L. Coagulation profile in hospitalized children with COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1363410. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1363410>
- Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a cytokine storm relevant to COVID-19? *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(9):1152–4. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3313>
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with ARDS. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4):420–2. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early-phase COVID-19 pneumonia. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020;15(5):700–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>

16. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021. Vol. 594, № 7862. P. 259–264. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553>
17. Patel T, Kelleman M, West Z, Peter A, Dove M, Butto A, et al. Comparison of MIS-C-related, classic viral and vaccine-related myocarditis in children. *Circulation*. 2022. Vol. 11, № 9. P. 1–10. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024393>
18. Kaushik S, Aydin S.I., Derespina K.R., Bansal P.B., Kowalsky S., Trachtman R., et al. MIS-C associated with SARS-CoV-2 infection: a multi-institutional study. *The Journal of Pediatrics*. 2020. Vol. 224. P. 24–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.045>
19. Sirico D., Basso A., Sabatino J., Reffo E., Cavaliere A., Biffanti R., et al. Evolution of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging abnormalities during follow-up in patients with multisystem inflammatory syndrome in children. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2022. Vol. 23, № 8. P. 1066–1074. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac096>
20. Buonsenso D., Munblit D., De Rose C., Sinatti D., Ricchiuto A., Carfi A., et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatrica*. 2021. Vol. 110, № 7. P. 2208–2211. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.15870>
21. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system. *JAMA Cardiology*. 2020. Vol. 5, № 7. P. 831–840. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
22. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder. *The Lancet Psychiatry*. 2021. Vol. 8, № 2. P. 130–140. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4)
23. Matta J., Wiernik E., Robineau O., Carrat F., Touvier M., Severi G., et al. Association of self-reported COVID-19 infection and SARS-CoV-2 serology test results with persistent physical symptoms among French adults during the COVID-19 pandemic. *JAMA Internal Medicine*. 2022. Vol. 182, № 1. P. 19–25. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6454>
24. Nehme M., Braillard O., Alcoba G., Aebischer Perone S., Courvoisier D., Chappuis F., et al. COVID-19 symptoms: longitudinal evolution and persistence in outpatient settings. *Annals of Internal Medicine*. 2021. Vol. 174, № 5. P. 723–725. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-5926>
25. Jimeno-Almazán A., Pallarés J.G., Buendía-Romero Á., Martínez-Cava A., Franco-López F., Sánchez-Alcaraz Martínez B.J., et al. Post-COVID-19 syndrome and the potential benefits of exercise. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. Vol. 18, № 10. P. 5329. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18105329>
26. Greenhalgh T., Knight M., A’Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020. Vol. 370. P. m3026. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
27. Усачова О.В. Педіатричний мультисистемний запальний синдром, асоційований із COVID-2019 – новий виклик сучасності: історичні аспекти, підходи до діагностики та лікування. *Інфекційні хвороби*. 2023. Т. 4. С. 4–9. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.4.13696>
28. Мішчук В., Литвин Г., Приймачова В., Іванюшко О., Стасів М., Кузьмін Ю. Постковідні серцево-судинні ускладнення у дітей: опис клінічних випадків. *Здоров’я дитини*. 2024. Т. 19, № 6. С. 375–381. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.6.2024.1742>
29. Петрица Н.А., Лук’яненко Н.С., Кеч Н.Р. Особливості клінічних проявів постковідного синдрому в дітей. *Сучасна педіатрія*. Україна. 2024. Т. 3, №139. С. 48–55. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2024.139.48>
30. Дмитришин О., Марушко Ю. Пост-COVID-19 та інші зміни стану здоров’я дітей і підлітків, асоційовані з перенесеним COVID-19. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2023. Т. 4, №142. С. 112–120. DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.112-120](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.112-120)
31. Чиж М.О., Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Ляшок А.Л., Матвеєнко М.С., Канищева О.В., та ін. Багаторівневі детермінанти ішемічного ушкодження серця: клітинні стресові відповіді, порушення мітохондріальної функції та ендотеліальна дисфункція. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т.33№5.С.896–917. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-56-15>
16. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259–64. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553>
17. Patel T, Kelleman M, West Z, Peter A, Dove M, Butto A, et al. Comparison of MIS-C-related, classic viral and vaccine-related myocarditis in children. *Circulation*. 2022;11(9):1–10. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024393>
18. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. MIS-C associated with SARS-CoV-2 infection: a multi-institutional study. *The Journal of Pediatrics*. 2020;224:24–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.045>
19. Sirico D, Basso A, Sabatino J, Reffo E, Cavaliere A, Biffanti R, et al. Evolution of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging abnormalities during follow-up in patients with multisystem inflammatory syndrome in children. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2022;23(8):1066–74. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac096>
20. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatrica*. 2021;110(7):2208–11. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.15870>
21. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):831–40. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
22. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder. *The Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):130–40. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4)
23. Matta J, Wiernik E, Robineau O, Carrat F, Touvier M, Severi G, et al. Association of self-reported COVID-19 infection and SARS-CoV-2 serology test results with persistent physical symptoms among French adults during the COVID-19 pandemic. *JAMA Internal Medicine*. 2022;182(1):19–25. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6454>
24. Nehme M, Braillard O, Alcoba G, Aebischer Perone S, Courvoisier D, Chappuis F, et al. COVID-19 symptoms: longitudinal evolution and persistence in outpatient settings. *Annals of Internal Medicine*. 2021;174(5):723–5. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-5926>
25. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, et al. Post-COVID-19 syndrome and the potential benefits of exercise. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(10):5329. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18105329>
26. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
27. Usachova OV. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-2019 is a new modern challenge: historical aspects, approaches to diagnosis and treatment. *Infectious diseases*. 2023;4:4–9. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.4.13696>
28. Mishchuk VR, Lytvyn HO, Pryimakova VO, Ivanyushko OV, Stasiv MV, Kuzminov YuB. Post-covid cardiovascular complications in children: description of clinical cases. *Child’s Health*. 2024;19(6):375–81. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.6.2024.1742>
29. Petritsa NA, Lukyanenko NS, Kech NR. Peculiarities of clinical manifestations of post-covid syndrome in children. *Modern pediatrics. Ukraine*. 2024;3(139):48–55. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2024.139.48>
30. Dmytryshyn O, Marushko Y. Post-COVID-19 and other changes in the health status of children and adolescents associated with COVID-19. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2023;4(142):112–20. (In Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.112-120](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.112-120)
31. Chizh MO, Gladkikh FV, Lyadova TI, Lyashok AL, Matveenko MS, Kanishcheva OV, et al. Multilevel determinants of ischemic heart injury: cellular stress responses, mitochondrial function impairment and endothelial dysfunction. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;5(56):896–917. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-56-15>

### Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що представлено дослідження має обмеження, зумовлені його дизайном і виконанням. Одноцентровий характер установи – Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради, не дає підстав для причинних висновків і зберігає ризик селекційного зміщення та залишкової змішувальної дії, попри використання багатфакторних моделей, підбору

### Limitations of the study

The authors acknowledge that the present study has several limitations related to its design and implementation. The single-center setting at the Municipal Non-Commercial Enterprise «City Children’s Hospital No 5» of the Zaporizhzhia City Council precludes causal inference and entails an inherent risk of selection bias and residual confounding, despite the use of multivariable models, propensity score adjustment, and other approaches

за схильністю та інших підходів до контролю змішувальних чинників. Розмір і склад вибірки 80 дітей основної групи та 30 дітей групи контролю репрезентативних за статтю та віком, згідно з критеріями включення та виключення до дослідження, обмежують точність оцінок і переносимість результатів з огляду на особливості маршрутизації пацієнтів і практик надання допомоги в Україні. Узагальнюваність висновків обмежена контекстом; підтвердження потребує проспективних мультицентрових досліджень, з детальним вивченням вищезазначених маркерів у пацієнтів дитячого віку, з зовнішньою валідацією та дотриманням Належної клінічної практики (*Good Clinical Practice* – GCP).

### Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення особливостей перебігу постковідного синдрому у дітей з детальним визначенням маркерів, які можуть бути одними з основним критерієм оцінки перебігу, та подальших наслідків коронавірусної інфекції, викликані SARS-CoV-2. Визначення таких маркерів, як D-димер та NT-proBNP, може вкластися в побудований алгоритм діагностики можливих порушень у дітей після перенесеної інфекції. Вивчення особливостей перебігу постковідного синдрому та зіставлення отриманих результатів при визначенні маркерів порушення системи коагуляції та роботи кардіоміоцитів є одними з причин подальшої корекції менеджменту пацієнтів дитячого віку.

### Конфлікт інтересів

Автори подали до редакції заповнену Єдину форму розкриття конфлікту інтересів Міжнародного комітету редакторів медичних журналів «ICMJE» (*International Committee of Medical Journal Editors*). Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

### Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що дослідження проводилось з використанням даних первинної медичної документації та включало клінічні спостереження за пацієнтами, які увійшли до дослідження. Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Інформована згода на участь у дослідженні була отримана від батьків учасників або їх офіційних опікунів після надання їм зрозумілої, повної та доступної інформації про мету, дизайн і методологію дослідження, його потенційні ризики, очікувані переваги та можливі альтернативи. Усі батьки або офіційні опікуни підтвердили добровільну участь шляхом підписання документа про інформовану згоду. Дослідження схвалене Комісією з питань етики та біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України (витяг з протоколу № 3 від 22 вересня 2025 р.).

### Використання штучного інтелекту

Автори рукопису свідомо та відкрито засвідчують використання інструментів генеративного штучного інтелекту

aimed at controlling potential confounders. The sample size and composition – 80 children in the main group and 30 in the control group, comparable by age and sex according to predefined inclusion and exclusion criteria—may limit the precision of effect estimates and the generalizability of the findings. This is particularly relevant given the specific patterns of patient referral and healthcare delivery practices in Ukraine. Accordingly, the external validity of the conclusions remains context dependent. Confirmation of these findings requires prospective, multicenter studies with comprehensive assessment of the biomarkers in pediatric populations, incorporation of external validation cohorts, and strict adherence to Good Clinical Practice (GCP) standards.

### Prospects for further research

Further investigation of the clinical course of post-COVID syndrome in children with detailed characterization of laboratory markers that may serve as key criteria for assessing disease trajectory and long-term outcomes of SARS-CoV-2 infection is warranted. Identification and validation of biomarkers such as D-dimer and NT-proBNP may contribute to the development of diagnostic algorithms aimed at detecting potential cardiovascular and coagulation disturbances in pediatric patients following COVID-19. Comprehensive evaluation of the dynamics of these markers, together with analysis of coagulation system abnormalities and cardiomyocyte functional impairment, may provide a rationale for optimization and individualized adjustment of management strategies in children with post-COVID syndrome.

### Conflict of interest

Authors have submitted to the Editorial Office a completed ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest. The authors of the manuscript hereby declare that they have no actual or potential conflicts of interest related to the results of this study with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, or other organizations whose products, services, or financial support could be associated with the subject matter of the submitted materials or that sponsored the conducted research.

### Ethics statement

The authors of the manuscript confirm that the study was conducted using data from primary medical records and included clinical observations of patients enrolled in the research. The study was carried out in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association for medical research involving human subjects, Directive 86/609/EEC of the European Community concerning participation in biomedical research, and Order No. 690 of the Ministry of Health of Ukraine dated September 23, 2009. Informed consent for participation in the study was obtained from the parents or legal guardians of all participants after they had been provided with clear, comprehensive, and accessible information regarding the purpose, design, and methodology of the study, its potential risks, expected benefits, and possible alternatives. All parents or legal guardians confirmed voluntary participation by signing a written informed consent form. The study was approved by the Ethics and Bioethics Committee of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine (extract from Protocol No. 3, dated September 22, 2025).

### Use of Generative Artificial Intelligence

The authors of the manuscript explicitly and transparently acknowledge the use of generative artificial intelligence tools

у процесі підготовки цього рукопису. Відповідно до Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (*Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy*, 2025 р.), за повного людського нагляду було делеговано завдання з вичитання, редагування, та перекладу. Для цього використовувався ChatGPT-5.2 (OpenAI, версія від грудня 2025 р.). Усі результати, отримані за допомогою цього інструменту, були ретельно перевірені, відредаговані та затверджені авторами, які несуть повну відповідальність за зміст і висновки публікації. Інструменти генеративного штучного інтелекту не зазначаються як автори та не несуть відповідальності за кінцеві результати. Ця декларація не поширюється на використання базових інструментів перевірки граматики, орфографії чи оформлення посилань.

### Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у роботі використано результати власних клінічних досліджень, що були систематизовані та проаналізовані авторами. Первинні дані включають узагальнені показники пацієнтів, лабораторні результати, протоколи та отримані кількісні характеристики. Всі матеріали збережені в архіві дослідницької групи та можуть бути надані за обґрунтованим запитом до автора-кореспондента, з урахуванням вимог конфіденційності та етичних норм.

### Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Оптимізація диференційної діагностики та лікування алергічних та інших захворювань у дітей різного віку», номер державної реєстрації 0118U004254, термін виконання: 2019–2023 рр., керівник – завідувачка кафедри факультетської педіатрії, доктор медичних наук, професор С.М. Недельська.

### ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

**Недельська Світлана Миколаївна** – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України; бульв. Марії Примаченко, буд. 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035;  
e-mail: [nedelskayasvetlana@gmail.com](mailto:nedelskayasvetlana@gmail.com)  
моб.: +38 (067) 788-21-84

**Внесок автора:** концепція та дизайн дослідження формулювання мети роботи, аналіз отриманих даних, остаточне затвердження статті.

**Лямцева Олена Валентинівна** – асистент кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України; бульв. Марії Примаченко, буд. 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035;

e-mail: [e.lyamtseva96@gmail.com](mailto:e.lyamtseva96@gmail.com)  
моб.: +38 (099) 246-58-64

**Внесок автора:** підбір літературних джерел за темою роботи, збір даних, участь у проведенні досліджень, написання тексту статті, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, редагування статті, формулювання висновків.

in the preparation of this manuscript. In accordance with the Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025), and under full human oversight, tasks related to proofreading, editing, and translation were delegated. ChatGPT-5.2 (OpenAI, December 2025 version) was used for this purpose. All outputs generated with the assistance of this tool were carefully reviewed, edited, and approved by the authors, who assume full responsibility for the content and conclusions of the publication. Generative AI tools are not listed as authors and bear no responsibility for the results. This declaration does not apply to the use of basic tools for grammar checking, spelling correction, or reference formatting.

### Data availability statement

The authors of the manuscript affirm that the study is based on the results of their own clinical research, which were systematically collected and analyzed by the authors. The primary data include aggregated patient indicators, laboratory results, clinical protocols, and derived quantitative parameters. All materials are securely stored in the research group archive and may be made available upon reasonable request to the corresponding author, in accordance with confidentiality requirements and ethical standards.

### Funding information

The article is a fragment of the planned research work of the Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine «Optimization of differential diagnosis and treatment of allergic and other diseases in children of various ages», state registration number 0118U004254, deadline: 2019–2023, head – Head of the Department of Faculty Pediatrics, Doctor of Medical Sciences, Professor S.M. Nedelska.

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Nedelska Svitlana Mykolayivna** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine; 26 Marii Prymachenko Blvd., Zaporizhzhia, Ukraine, 69035;  
e-mail: [nedelskayasvetlana@gmail.com](mailto:nedelskayasvetlana@gmail.com)  
tel.: +38 (067) 788-21-84

**Author's contribution:** the concept and design of the research, the formulation of the purpose of the work, the analysis of the obtained data, the final approval of the article.

**Liamtseva Olena Valentynivna** – Assistant Professor of the Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 26 Marii Prymachenko Blvd., Zaporizhzhia, Ukraine, 69035;

e-mail: [e.lyamtseva96@gmail.com](mailto:e.lyamtseva96@gmail.com)  
tel.: +38 (099) 246-58-64

**Author's contribution:** selection of literary sources on the topic of the work, data collection, participation in research, writing the text of the article, analysis of the obtained data and their statistical processing, editing of the article, formulation of conclusions.

Рукопис надійшов  
*Manuscript was received*  
09.09.2025

Отримано після рецензування  
*Received after review*  
20.11.2025

Прийнято до друку  
*Accepted for printing*  
18.02.2026

Опубліковано  
*Published*  
27.02.2026