

На правах рукописи

ЯШКИНА ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОСТКОВИДНЫХ
НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ
КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ SARS-CoV-2**

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Борисова Ольга Вячеславовна

Официальные оппоненты:

Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, ЗДН РФ, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства, президент.

Балыкова Лариса Александровна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», проректор по инновационной деятельности в сфере биотехнологии и медицины, профессор кафедры педиатрии.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск.

Защита диссертации состоится 26 июня 2024 года в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.08 при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса д.165 Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, д. 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» апреля 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Хивинцева Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*) из-за быстрого и глобального распространения инфекции, вызываемой новым коронавирусом [Chen C., 2022; Pierce J.D., 2022; R.K., 2021]. Глобальный эпидемиологический процесс повлиял и на детское население: дети составляют около 7,6% от всех зарегистрированных случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией (КВИ) [Buonsenso D., 2022; Frolli A., 2021]. У детей болезнь чаще протекает в легкой форме, тяжелое течение отмечается в среднем в 1% случаев инфекции, осложненные формы болезни развиваются, как правило, у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [Waghmare A., 2023; Singh B., 2021; Gupta A., 2020].

SARS-CoV-2 – это респираторный коронавирус, вызывающий COVID-19, при котором чаще всего поражается ткань легких; однако нередко происходит повреждение множества других клеток и органов, что приводит к мультисистемным поражениям в организме [Nikolopoulou G.B., 2022; Kumar S., 2021; Froelich J., 2021; Lopez-Leon S., 2021]. Несмотря на то, что в большинстве случаев COVID-19 у детей, подростков и молодых взрослых протекает в легкой форме, клиницисты должны учитывать возможные грозные мультисистемные осложнения данной инфекции [Лобзин Ю.В., 2021; Намазова-Баранова Л.С., 2020].

В октябре 2020 г. Национальный институт здоровья Великобритании (NICE) предложил классификацию, включающую острую КВИ с жалобами и симптомами, длящимися до 4 недель от начала болезни; продолжающийся симптоматический ковид (симптомы сохраняются от 4 до 12 недель от начала манифестации) и постковидный синдром [Guidance, NICE, 2020]. Ряд исследователей разделяют понятия долгий ковид (Long-COVID) и постковидный синдром (post-COVID-19) [Sudre C.H., 2021; Sykes D.L., 2021; Dicipinigitis P.V., 2020; Del Rio C., 2020].

Постковидный синдром (ПКС) – это стойкие симптомы, возникающие через 12 недель от начала заболевания у лиц с подтвержденной или вероятной инфекцией SARS-CoV-2 в прошлом и сохраняющиеся в течение как минимум 2 месяцев, которые не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [Захарова И.Н., с соавт., 2022; Балыкова Л.А., с соавт., 2022; Иванова О.Н., 2021; Кос Н.С., 2022; Munblit D., 2022; Say D., 2021].

По инициативе российских ученых в МКБ 10 появился отдельный код для постковидного синдрома – состояние после COVID-19. Несмотря на то, что ПКС недавно получил самостоятельную диагностическую рубрику под

названием «post-COVID-19 condition» (шифр U 09.9), единого подхода к четкому определению ПКС в мире до сих пор не выработано.

Несмотря на актуальность проблемы COVID-19, мало что известно о распространенности постковидных нарушений (ПКН) и связанных с ними факторах риска, особенно у детей и подростков. Актуально прогнозирование затяжного течения заболевания на ранних стадиях заболевания. Поэтому планируемые цель и задачи диссертационного исследования чрезвычайно актуальны, проводятся своевременно, а возможности их научной и практической реализации представляют несомненный интерес.

Степень разработанности темы исследования

Необходимо дальнейшее совершенствование подходов к прогнозированию развития и профилактике ПКН у детей.

Исследователями всего мира отмечено, что ПКН в состоянии здоровья нередко возникают после относительно легкого острого заболевания, в том числе у детей [Захарова И.Н., 2022; Теммоева Л.А., 2022; Лобзин Ю.В., 2020; Munblit D., 2022]. Вирус SARS CoV-2 обладает полисистемным поражением, помимо поражения дыхательной системы, вызывает сосудистые, кожные проявления, токсическое воздействие на печень и почки, подавление иммунитета и угнетение кроветворения [Карпович Г.С., 2022; Cañas C.A., 2022]. По мере накопления клинического опыта, появляется все больше данных о том, что новая КВИ обладает большей нейротропностью, чем другие вирусные респираторные заболевания, и значительно чаще поражает центральную нервную систему [Балыкова Л.А., 2022; Kumar S, 2021; Toscano G., 2020].

В настоящее время имеется ограниченное количество литературы о потенциальных патофизиологических механизмах постковидных нарушений.

Интенсивный воспалительный каскад у пациентов сопровождается повышением плазменных и альвеолярных уровней ряда провоспалительных цитокинов, интерлейкина-1 β (IL-1 β) и фактора некроза опухоли альфа (TNF α), которые секретируются активированными макрофагами в ранней воспалительной фазе, и стимулируют высвобождение других провоспалительных хемокинов, включая моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), воспалительный белок макрофагов 1-альфа, интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8) [Ashkenazi-Hoffnung L., 2021; Su S., 2020; Jones S.A., 2018; Мурзабаева Р.Т., 2022]. Изучению роли провоспалительных цитокинов в возникновении системных воспалительных реакций у детей посвящено много исследований зарубежных и отечественных авторов, однако не так много публикаций, касающихся их влияния на продолжительность коронавирусной инфекции и течение постковидного периода.

С учетом вышеизложенного, мы и предприняли настоящее исследование.

Цель исследования

Прогнозирование развития постковидных нарушений у детей при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, путем оценки анамнестических, клинико-лабораторных и иммунологических параметров.

Задачи исследования

1. На основе ретро- и проспективного анализа изучить эпидемиологические данные, эволюцию клинических проявлений на всех этапах развития новой коронавирусной инфекции у детей в 2020-2022 гг.
2. Провести мониторинг клинических и лабораторно-диагностических данных у пациентов с COVID-19 при различных вариантах течения заболевания в амбулаторном и стационарном звене.
3. Выявить особенности развития постковидных нарушений у детей, перенесших инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2.
4. Дать оценку основным параметрам воспаления, в том числе некоторым цитокинам (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) у пациентов, находящихся на стационарном лечении, выявить их роль в формировании постковидных нарушений.
5. Установить неблагоприятные прогностические факторы риска формирования нарушений у детей, перенесших коронавирусную инфекцию на амбулаторном и стационарном этапах, на основе изучения анамнестических, клинико-лабораторных и иммунологических критериев (множественный регрессионный анализ).

Научная новизна исследования

Впервые проведена региональная оценка факторов риска развития постковидных нарушений и особенностей их течения при новой коронавирусной инфекции у детей. Определены группы высокого риска по развитию нарушений после перенесенной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

На основе комплексной оценки изучены особенности развития новой коронавирусной инфекции, показана эволюция в клинической картине болезни, выявлены постковидные нарушения после перенесенного заболевания.

Дана оценка параметров воспаления, цитокинового спектра (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) и их взаимосвязи с развитием постковидных нарушений у детей, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении.

Впервые предложена программа оценки риска формирования постковидных нарушений у детей, перенесших тяжелую форму инфекции SARS-CoV-2 (свидетельство о государственной регистрации программы для

ЭВМ №2024618190 от 09.04.2024 г. «Программа для оценки риска формирования постковидных нарушений у детей, перенесших COVID-19»).

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучение анамнеза, клинических проявлений, лабораторных и иммунологических показателей на их основе позволяет определить факторы, которые могут влиять на развитие постковидных нарушений у детей. Это поможет выделить группы детей с повышенным риском развития данных нарушений и предоставить им персонализированный подход к лечению. Обнаруженные факторы риска будут способствовать ранней диагностике и лечению осложнений основного заболевания у пациентов.

Программа для оценки риска формирования постковидных нарушений может быть использована педиатрами первичного звена здравоохранения, врачами-инфекционистами при наблюдении детей, перенесших COVID-19.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины. В исследовании применены комплексные анамнестические, клинико-лабораторные и иммунологические методы, адекватные методики статистического анализа.

Автором проведен ретроспективный и проспективный анализ случаев новой КВИ на протяжении 2020-2022 гг. На амбулаторном этапе изучены 163 пациента, перенесшие новую коронавирусную инфекцию легкой и среднетяжелой степени, а также данные 85 детей с острыми респираторными вирусными инфекциями нековидной этиологии легкой и среднетяжелой степени. На стационарном этапе обследованы 90 детей с COVID-19 тяжелого течения и 40 детей с тяжелым течением ОРВИ нековидной этиологии. Пациенты были изучены в динамике через 3 мес. после перенесенного заболевания; проведено анкетирование пациентов и/или их родителей.

Диссертационное исследование основано на изучении и обобщении существующих научных данных по ведению пациентов с КВИ и ее осложнениями с использованием современных методов обследования. Исходя из поставленной цели и задач, автором разработан план выполнения каждого этапа исследования, дана подробная характеристика больных, использованы эффективные современные методы исследования.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26, версия (USA), StatTech v. 2.8.8. (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Основные положения, выносимые на защиту

1. У детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, постковидные нарушения отмечены в 38,0% при легком и среднетяжелом течении болезни и 42,2% при тяжелой форме, при этом не выявлена зависимость от степени тяжести течения заболевания ($p < 0,05$). Значимо преобладали неврологические проявления (87,1%), в том числе постковидная астения (1/2 пациентов), головные боли (1/4 детей) и нарушения сна. Реже отмечены поражения других органов и систем: ЖКТ (21,0%), дыхательной (16,1%) и сердечно-сосудистой системы (9,4%).
2. IL-8 достоверно связан с длительностью болезни ($p < 0,001$). Значения данного цитокина значимо повышены в остром и постковидном периоде и его можно считать маркером длительного повреждения тканей. Между основными клиническими проявлениями постковидных нарушений и уровнем IL-8 имеет место тесная связь ($p < 0,05$). Повышение данного показателя является одним из факторов риска формирования постковидных нарушений у детей, перенесших тяжелую форму COVID-19 (IL-8 > 12 пг/мл (ОШ 5,3; ДИ 1,80 –14,96)).

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность научных положений и выводов основана на достаточном количестве обследованных пациентов, использовании современных и адекватных методов исследования, корректной статистической обработкой полученных данных в соответствии с критериями доказательной медицины.

Апробация результатов исследования

Основные положения научного исследования обсуждены на Всероссийской конференции с международным участием «Аспирантские чтения: молодые ученые - медицине» (г. Самара, 2021, 2022, 2023; в 2021 г. получен диплом за лучший доклад на секции «Педиатрия»); на XII, XII и XVI Всероссийских ежегодных Конгрессах «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (г. Санкт-Петербург, 2021, 2022, 2023); XXI Ежегодном конгрессе детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (г. Москва, 2022); в научно-практической конференции с международным участием «Ивановские чтения. Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей и взрослых. Вакцинопрофилактика» (г. Саратов 2022, получен диплом II степени в конкурсе молодых ученых); в научно-практической конференции «Многогранная инфектология» (г. Самара, 2023).

Основные положения диссертации обсуждены на межкафедральном заседании кафедр детских инфекций, инфекционных болезней с

эпидемиологией, госпитальной педиатрии, факультетской педиатрии, педиатрии ИПО, детских болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 20 декабря 2023 г.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования используются в лечебной работе ГБУЗ СО детского поликлинического отделения №1 Самарской поликлиники №10. Теоретические положения, сформулированные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедре детских инфекций ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Диссертационное исследование выполнено на кафедре детских инфекций ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Автор непосредственно проводила анализ современных литературных данных; ретроспективное изучение амбулаторных карт пациентов, анкетирование; проспективное обследование детей с новой КВИ (163 пациента на амбулаторном этапе и 90 – на стационарном). Автором проведен мониторинг анамнестических, клинических, лабораторных и иммунологических данных; ранжированы факторы риска формирования постковидных осложнений; предложена программа для оценки риска постковидных нарушений (получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024618190 «Программа для оценки риска формирования постковидных нарушений у детей, перенесших COVID-19»).

Полученные результаты обследования подробно проанализированы и обработаны современными статистическими методами. Сформулированы обоснованные выводы, предложены практические рекомендации.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной темой «Эволюция этиопатогенеза и клинических проявлений соматических и инфекционных заболеваний в детском возрасте» (регистрационный номер 121051700036-4).

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.22. – Инфекционные болезни (медицинские науки), п.2 (Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения

заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов); п.7 (Диспансерное динамическое наблюдение и экспертная оценка состояния здоровья после перенесенного острого инфекционного или на фоне хронического инфекционного заболевания).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 6 публикаций в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, в том числе 4 статьи в международной базе цитирования Scopus.

Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024618190 от 09.04.2024 г. «Программа для оценки риска формирования постковидных нарушений у детей, перенесших COVID-19».

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике больных и методам исследования, 3 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицей, 22 рисунками. Библиографический указатель содержит 209 источников, из них 48 отечественных и 161 зарубежный.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования.

Диссертационная работа выполнена на базе следующих медицинских учреждений: ГБУЗ СО «Волжская ЦРБ» (главный врач д.м.н. Д.Н. Лисица, с 2021 г. - С.Н. Братко), ГБУЗ СО «СГП №10 Советского района» (главный врач – С.В. Усенко) и ГБУЗ СОДИБ (главный врач – к.м.н., доцент С.М. Китайчик) в течение 2020 – 2022 гг.

На первом этапе (ретроспективный) были изучены отчеты врачей-эпидемиологов о зарегистрированных случаях новой КВИ у детей за период с 2020 по 2022 гг. (зафиксировано 1620 пациента, из них 993 ребенка наблюдались с легкой степенью тяжести КВИ (61,3%), 627 – со среднетяжелой формой инфекции (38,7%). Мы изучили также амбулаторные карты детей с ОРВИ нековидной этиологии (n = 550).

Дизайн исследования представлен на рис. 1.



Рис. 1. Дизайн исследования

На втором (проспективном этапе) для выявления провоцирующих факторов развития неблагоприятных исходов перенесенной КВИ легкого и среднетяжелого течения проведено обследование и анкетирование 163 детей, перенесших КВИ и 85 пациентов в ОРВИ нековидной этиологии, проходивших лечение на амбулаторном этапе с 2021 по 2022 год (2 года). Возраст пациентов был от рождения и до 18 лет. Для изучения тяжелого

течения КВИ проведено обследование 90 детей с новой КВИ и 40 пациентов с ОРВИ нековидной этиологии в условиях стационара.

Основную группу (I группа) составили дети с диагнозом новая КВИ с последующим формированием постковидных нарушений (n=100): I А – легкая форма (n=27), I Б – среднетяжелая форма (n=35), I В – тяжелая (n=38).

В группу сравнения 1 (II группа) вошли дети с диагнозом новая КВИ без постковидных нарушений (n=153): II А – легкая форма (n=53), II Б – среднетяжелая форма (n=48), II В – тяжелая форма (n=52).

В группу сравнения 2 (III группа) были включены пациенты с диагнозом ОРВИ нековидной этиологии (n=125): III А – легкая форма (n=43), III Б – среднетяжелая форма (n=42), III В – тяжелая форма (n=40).

Легкие и среднетяжелые формы изучены на амбулаторном этапе, тяжелые – на стационарном.

Всем пациентам было проведено анкетирование через 3 месяца после начала заболевания, часть детей обследованы повторно через 3 месяца.

Критерии включения больных в клиническое исследование (проспективный этап).

Для I группы наблюдения (основной):

- Информированное согласие родителей на участие в исследовании.
- Наличие клинически и лабораторно подтвержденной новой КВИ (положительный результат ПЦР). Критерии степени тяжести КВИ выделяли согласно временным методическим рекомендациям (2020-2022).
- Формирование ПКН после перенесенного заболевания длительного течения в сроки от начала заболевания до 12 и более недель у детей с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, с симптомами, сохраняющимися в течение как минимум 2 месяца, которые не могут быть объяснены альтернативным диагнозом.

– На амбулаторном этапе (легкое и среднетяжелое течение заболевания) в исследование включены дети, которые относились к 1 и 2 группам здоровья (приказ Министерства здравоохранения РФ №514 н от 10.08.2017 г.).

II группа (сравнения 1) соответствовала следующим критериям:

- Информированное согласие родителей на участие в исследовании.
- Наличие клинически и лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекции (положительный результат ПЦР).
- Отсутствие формирования постковидных нарушений.
- На амбулаторном этапе в исследование включены дети, которые относились к 1 и 2 группам здоровья.

III группа (сравнения 2) соответствовала следующим критериям:

- Информированное согласие родителей на участие в исследовании.

– Отсутствие клинически и лабораторно доказанной новой коронавирусной инфекции (отрицательный результат ПЦР).

– На амбулаторном этапе в исследование включены дети, которые относились к 1 и 2 группам здоровья.

Критерием исключения из исследования для всех групп, кроме III были пациенты с сомнительным результатом ПЦР исследования на определение РНК COVID-19; для всех групп пациентов – отказ родителей ребенка от проведения научного исследования.

Методы исследования. Обследование и лечение детей проведено по стандартам, утвержденным МЗ РФ: «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»; Клинические рекомендации «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)».

Проведен комплекс общеклинических (гематологический анализатор «Mindray BC-5300», MINDRAY) и биохимических исследований сыворотки крови (автоматический биохимический анализатор «Rx Imola», RANDOX): исследование общего белка, альбумина и фракций глобулинов сыворотки крови, СРБ, мочевины и креатинина, электролитов – калия, натрия, кальция, магния, фосфора, и др.

Инструментальные методы включали пульсоксиметрию (пульсоксиметр MD 300C2; MD 300C5 – для детей 3-10 лет; MD 300M – для новорожденных и детей раннего возраста); рентгенографию органов грудной клетки (аппарат GE Proteus XR/a), либо компьютерную томографию (аппарат GE Optima CT 540) для подтверждения диагноза «Пневмония».

По показаниям для оценки состояния сердечно-сосудистой системы использовали ЭКГ, ЭхоКГ.

Специальные методы. Концентрации TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 в сыворотке крови были определены иммуноферментным методом, основанном на трехстадийном «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно-и поликлональных антител. Исследование выполнено на иммунологическом анализаторе «Multiskan FC» (Thermo Fisher, США).

Анкетирование пациентов и/или родителей для выявления возможного возникновения постковидных нарушений было проведено анкетирование пациентов (и/или их законных представителей) в сроки от 12 недель и более после перенесенного заболевания.

Статистическая обработка материалов исследования проведена с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных

таблицах Microsoft Office Excel. Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26 версия (USA). Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах исследования применялся критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни. Сравнение трех групп по количественному показателю выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Статистически значимым различием между оцениваемыми группами считалось при $p < 0,05$. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

С помощью метода множественной регрессии разработаны прогностические многомерные модели. Информативность предложенных методов оценивали тремя критериями – чувствительностью (S_c), специфичностью (S_p) и диагностической точностью (A_c).

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Коронавирусная инфекция в амбулаторных условиях.

Мы изучили статистические данные в Самарском регионе по КВИ за 2021-2022 гг. За 2021 г. среди всего населения выявлено 233 982 случая COVID-19, в том числе 21 517 – у детей (9,19%). В 2022 г. общее количество случаев составило 348 897 среди всего населения, 49 890 – у детей (14,3%).



Рис. 2. Возрастное распределение детей с COVID-19 в 2021 и 2022 гг.

С начала 2020 г. в клинике КВИ преобладали поражения верхних дыхательных путей (ВДП): ринофарингит (54%) и трахеит (19%), сопровождающийся сухим, болезненным непродуктивным кашлем; отмечали умеренную интоксикацию и лихорадку. Поражения нижних дыхательных путей (НДП) в первой половине 2020 г. фиксировали редко.

Начиная с 2021 г., клиническая картина заболевания изменилась. У пациентов чаще наблюдалась выраженная интоксикация и лихорадка $>38,5^{\circ}\text{C}$, резкое ухудшение самочувствия, а также поражение НДП (28%).

С 2022 г. у большинства пациентов отмечалось легкое течение заболевания, основными клиническими симптомами были кашель (23%) и повышение температуры (26%), которое носило чаще субфебрильный и кратковременный характер.

38,0% детей, пролеченных амбулаторно, имели ПКН (при легком течении COVID-19 – 33,8%, при среднетяжелом – 42,2% ($p<0,05$)).

Основные проявления постковидных нарушений у амбулаторных пациентов представлены на рис. 3.

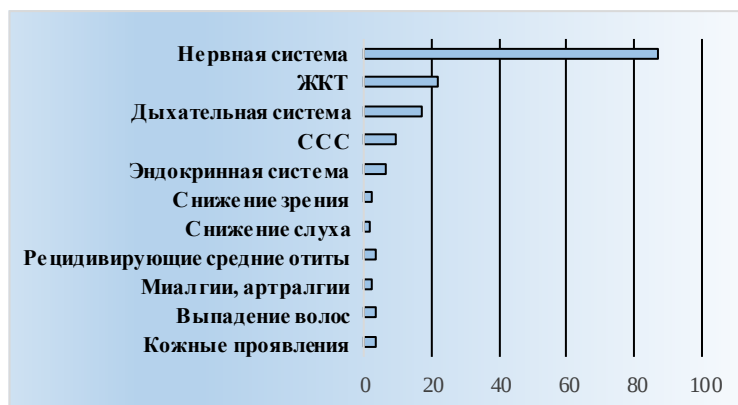


Рис. 3 Основные проявления ПКН у детей, в %.

Чаще были отмечены разнообразные проявления со стороны нервной системы. Астения была изучена с использованием шкалы оценки усталости FAS, выявили повышенную как физическую, так и интеллектуальную клинически значимую утомляемость более чем у половины детей с постковидными нарушениями (51,6%). 1/4 пациентов с ПКН предъявляли жалобы на умеренные головные боли, которые появлялись или усиливались при возникновении физической и умственной нагрузки (25,8%). Когнитивная дисфункция, «мозговой туман» (общий термин, обозначающий «нечеткость мышления», невнимательность, трудности с концентрацией внимания или памятью) выявлена у 12,9% ($\chi^2=0,002$). Чаще определяли расстройства одного когнитивного аспекта: снижение концентрации внимания и нарушение памяти, трудности в усвоении новой информации, невнимательность, забывчивость, синдром дефицита внимания с

гиперактивностью, проблемы с успеваемостью. ПКН нередко сопровождались изменением сна – в 11,3%.

Постинфекционные нарушения в группе детей, перенесших ОРВИ нековидной этиологии определены у 9,4% детей ($p<0,05$). При этом значимых изменений в состоянии здоровья мы не выявили. В виду малого числа пациентов мы не выделили их в отдельную группу.

Коронавирусная инфекция в условиях стационара.

В основу данного анализа положено наблюдение за 90 пациентами в возрасте от рождения до 18 лет с коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения в условиях стационара: I В группа – дети, перенесшие КВИ с формированием постковидных нарушений ($n=38$); II В группа – пациенты без ПКН после перенесенной инфекции COVID-19 ($n=52$).

А также за 40 детьми, перенесшими ОРВИ нековидной этиологии III В группа ($n=40$), также проходившим лечение в условиях стационара.

Основной жалобой у всех пациентов с КВИ был кашель, чаще сухой, непродуктивный; аускультативная картина в легких включала сухие или влажные хрипы, ослабление дыхания. Одышка достоверно чаще была отмечена в I В и II В группах наблюдаемых ($p=0,02$). При тяжелом течении КВИ чаще отмечено двустороннее поражение легких, которое было подтверждено данными КТ (типичное вирусное интерстициальное поражение легочной ткани).

Продолжительность госпитализации при в I В группе в среднем составила 10,5 (7,0; 14,5) дней.

У детей с тяжелым течением КВИ выявили значимое повышение показателей системного воспаления.

СРБ, белок, вырабатываемый печенью, является одним из самых чувствительных маркеров, отражающих системное воспаление. СРБ был значимо повышен у пациентов с КВИ в 9 раз – средние значения 44,7 (26,3; 67,4) мг/дл в I В группе; 48,2 (25,6; 74,4) мг/дл во II В группе ($p<0,001$).

При проведении корреляционного анализа выявлена тесная связь СРБ с длительностью пребывания пациента в стационаре ($r=0,63$, $p<0,05$).

ЛДГ является важным маркером тканевой деструкции. Уровень ЛДГ был значимо повышен у детей I В группы 821,5 (562,4; 1120,7) ЕД/л и пациентов II В группы 564,4 (325,6; 982,0), $p<0,001$. Определена связь умеренной тесноты между уровнями СРБ и ЛДГ в сыворотке крови при тяжелом течении заболевания ($r=0,53$, $p<0,05$).

Одним из проявлений COVID-19 является гиперкоагуляция, вызванная повреждением эндотелия на фоне системного воспаления, что приводит к микро- и макрососудистым тромбозам. D-димер является важным прогностическим фактором тяжелого заболевания и его последствий, его

уровень был значимо повышен у пациентов с тяжелым течением COVID-19 – в 3,4 раза ($p=0,04$).

Основные лабораторные проявления КВИ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Лабораторные особенности COVID-19 у детей

Лабораторные данные	Группы обследованных детей			Значе- ния Н, р
	Основная группа I В (n=38)	Группа сравнения 1 II В (n=52)	Группа сравнения 2 III В (n=40)	
Общеклинические данные				
Нв, г/л	116,5 (102,5; 124,0)	118,5 (105,0; 128,0)	119,0 (114,0; 128,5)	2,6 0,15
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,5 (5,6; 8,4)	6,8 (6,2; 9,3)	10,5 (6,8; 16,5)	3,9 0,07
Лимфоциты, %	24,0 (16,5; 38,0)	33,0 (26,0; 44,5)	40,0 (32,5; 54,0)	5,5 0,04*
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	204 (180,5; 246,0)	200 (177,5; 268,0)	220,5 (215,5; 276,0)	1,8 0,10
СОЭ, мм/ч	17,5 (11,5; 23,5)	17,0 (6,0; 24,0)	8,5 (7,5; 15,0)	6,2 0,03*
Биохимические данные				
СРБ, мг/л	44,7 (26,3; 67,4)	48,2 (25,6; 74,4)	4,5 (1,1; 6,0)	36,7 <0,001*
ЛДГ, ЕД/л	821,5 (562,4; 1120,7)	564,4 (325,6; 982,0)	224,3 (112,4; 284,5)	11,2 0,00*
АСТ, ЕД/л	67,1 (26,5; 79,1)	74,5 (35,5; 93,2)	35,4 (18,5; 52,2)	5,7 0,04*
Ферритин, нг/мл	224,3 (178,5; 322,2)	222,5 (154,3; 298,6)	45,0 (24,5; 95,5)	35,5 <0,001*
Гемастазиологические данные				
D-димер, нг/мл	814,4 (624,3; 1222,4)	755,5 (485,1; 1023,2)	185,4 (132,3; 244,5)	22,4 <0,001*
Фибриноген, г/л	4,7 (3,5; 5,3)	4,7 (3,3; 5,2)	3,5 (2,1; 4,0)	3,8 0,07
ANOVA Kruskal-Wallis, df 2, * достоверность при p<0,05				

SARS-CoV-2 обладает способностью активировать провоспалительные цитокины в организме.

Мы изучили уровни IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α у пациентов 3 исследуемых групп (таблица 2).

Таблица 2

**Сравнительная характеристика уровня цитокинов
при COVID-19 и ОРВИ тяжелого течения у детей**

Показатель	Группы обследованных детей			Значения Н, р
	Основная группа I В (n=38)	Группа сравнения 1 II В (n=52)	Группа сравнения 2 III В (n=40)	
IL-1 β , пг/мл	0,00 (0,00; 0,60)	0,00 (0,00; 0,14)	0,00 (0,00; 0,05)	1,83 0,18
IL-6, пг/мл	18,60 (12,80; 44,50)	11,40 (5,80; 20,40)	7,50 (2,30; 10,70)	7,15 0,03*
IL-8, пг/мл	14,00 (10,5; 38,0)	10,40 (8,0; 34,5)	6,20 (32,5; 54,0)	5,85 0,04*
TNF- α , пг/мл	10,20 (3,50; 14,20)	10,00 (2,80; 14,20)	2,50 (0,80; 5,50)	3,81 0,07
ANOVA Kruskal-Wallis, df 2, * достоверность при $p < 0,05$				

Инфекционный агент SARS-CoV-2 у детей индуцирует повышенные уровни цитокинов IL-6, IL-8 и незначительное повышение TNF- α .

Уровень IL-6 у детей I В группы был повышен в 1,9 раз ($p=0,03$). При этом он имел умеренной тесноты связь с тяжестью дыхательной недостаточности у пациентов (отрицательная корреляция с SpO₂ ($r = -0,475$, $p=0,001$)), а также другими показателями тяжести: D-димером ($r = 0,405$, $p=0,040$) и уровнем СРБ ($r = 0,388$, $p=0,052$). Согласно нашим данным, пациенты с повышенным уровнем IL-6 чаще проходили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии.

IL-8 был умеренно повышен (от 2,6 пг/мл до 90,7 пг/мл) у детей с КВИ. Уровни IL-8 имели связь с длительностью заболевания ($r = 0,557$, $p=0,040$) и числом лимфоцитов ($r = -0,431$, $p=0,032$).

Уровень IL-6 коррелирует со степенью тяжести заболевания, риском необходимости искусственной вентиляции легких и может служить прогностическим маркером исхода болезни.

IL-8 достоверно связан с длительностью болезни. Предполагаем, что значения данного интерлейкина будет повышаться в постковидном периоде (в связи с тем, что он является маркером длительного повреждения тканей).

Постковидные нарушения после тяжелого течения КВИ определены в 42,2% случаях. У 7,8% были выявлены хронические заболевания, дебютировавшие в сроки до 3 мес. после перенесенной КВИ.

У детей с проявлениями ПКТН через 3 мес. определены умеренно повышенные уровни IL-6 (10,30 пг/мл, $p < 0,05$) и IL-8 (12,5 пг/мл, $p < 0,05$).

Таким образом, мы подтвердили свою гипотезу о том, что IL-8 является маркером длительного повреждения тканей и связан с длительным течением COVID-19. Повышение уровня данного интерлейкина происходит не только в период острой инфекции, но также является одним из наиболее важных факторов, способствующих развитию постковидных нарушений (рис. 4).

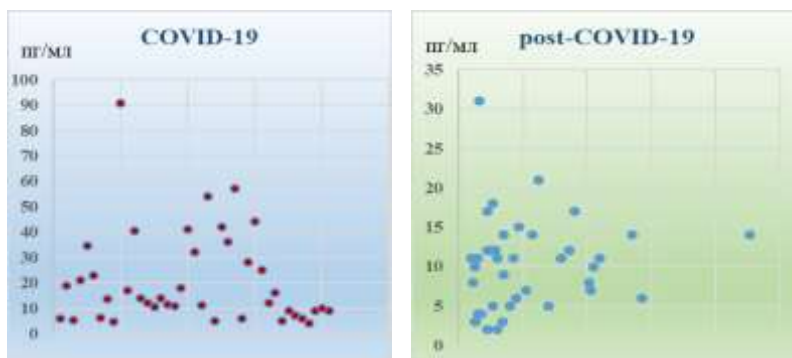


Рис. 4. Сравнение уровней IL-8 у пациентов с COVID-19 и через 3 мес. после перенесенного заболевания ($p < 0,05$)

Прогнозирование формирования последствий COVID-19 у детей с легким и среднетяжелым течением заболевания.

Согласно полученным нами данным, 38,0% детей, пролеченных амбулаторно, имели ПКТ: при легком течении COVID-19 – 33,8%, при среднетяжелом – 42,2% ($p < 0,05$). Данное состояние затрагивало все возрастные группы пациентов и включало широкую вариабельность клинических симптомов (неврологические, эндокринологические проблемы, патология со стороны ЖКТ, системы гемостаза и др.).

Для изучения потенциальных прогностических факторов формирования постковидных нарушений у детей, перенесших КВИ на амбулаторном этапе, были выполнены множественные одномерные и многомерные логистические регрессии.

Используя модель многофакторной регрессии, определили, что с сохранением симптомов через 3 мес. от начала заболевания были связаны следующие переменные: возраст ≥ 7 (ОШ 3,04; ДИ 2,18 – 5,24); уровень лимфоцитов (ОШ 0,36; ДИ 0,28 – 0,57); СРБ (ОШ 0,52; ДИ 0,17 – 1,22) и ПТИ (ОШ 5,22; ДИ 1,84 – 9,35).

Мы определили группы риска формирования ПКТ у детей (таблица 3).

Таблица 3

Группы риска формирования постковидных нарушений у пациентов, перенесших легкое и среднетяжелое течение заболевания

Высокий риск	Низкий риск
Возраст 7 лет и старше	Возраст младше 7 лет
Уровень лимфоцитов $< 1,8 \times 10^9/\text{л}$ в остром периоде COVID-19	Уровень лимфоцитов $> 1,8 \times 10^9/\text{л}$ в остром периоде COVID-19
Уровень СРБ $> 15,0$ мг/л в остром периоде COVID-19	Уровень СРБ $< 15,0$ мг/л в остром периоде COVID-19
ПТИ $< 78\%$ в остром периоде	ПТИ $> 78\%$ в остром периоде

Каждый показатель высокого риска оценивается в 1 балл, при наличии у пациента ≥ 3 баллов – отмечается высокий риск формирования ПКН.

Чувствительность (S_e) = $A / A+C \times 100\% = 85,9\%$.

Специфичность (S_p) = $D / B+D \times 100\% = 92,9\%$.

Диагностическая точность метода (A_c) = $A+D / A+B+C+D \times 100\% = 90,2\%$.

Таким образом, предлагаемый метод имеет высокую чувствительность, специфичность и диагностическую точность. Метод можно использовать у детей, перенесших КВИ легкого и среднетяжелого течения в амбулаторных условиях для прогнозирования формирования ПКН в будущем.

Прогнозирование формирования последствий COVID-19 у детей с тяжелой формой болезни.

Используя модель многофакторной регрессии, определили, что с сохранением симптомов через 3 мес. от начала заболевания были связаны следующие переменные: возраст старше 7 лет (ОШ 1,24; ДИ 1,16 – 1,28); сопутствующие отягощающие заболевания (ОШ 1,45; ДИ 0,87 – 2,43); из лабораторных данных: ЛДГ (ОШ 0,53; ДИ 0,22 – 1,18); D-димер (ОШ 0,35; ДИ 0,26 – 0,54) и IL-8 (ОШ 5,3; ДИ 1,80 – 14,96). Таким образом мы определили группы риска формирования ПКН у детей с тяжелым течением КВИ (таблица 4).

Таблица 4

Группы риска формирования постковидных нарушений

Высокий риск	Низкий риск
Возраст старше 7 лет	Возраст младше 7 лет
Наличие сопутствующих отягощающих заболеваний	Отсутствие сопутствующих отягощающих заболеваний
Уровень ЛДГ > 820 ЕД/л в остром периоде COVID-19	Уровень ЛДГ < 820 ЕД/л в остром периоде COVID-19
Уровень D-димера > 800 нг/мл в остром периоде	Уровень D-димера < 800 нг/мл в остром периоде
Уровень IL-8 > 12 пг/мл	Уровень IL-8 < 12 пг/мл

Каждый показатель высокого риска оценивается в 1 балл, при наличии у пациента ≥ 3 баллов – отмечается высокий риск формирования ПКН.

Чувствительность (S_c) = 82,9%.

Специфичность (S_p) = 91,8%.

Диагностическая точность метода (A_c) = 87,8%.

Метод можно использовать у детей, перенесших КВИ тяжелого течения для прогнозирования формирования постковидных нарушений в будущем.

В настоящее время нет четкого термина для ПКН, в МКБ 10 существует рубрика U 09.9 – Состояние после COVID-19 неуточненное. Постковидные нарушения – это мультисистемное состояние, включающее постковидную астению, воздействие на органы и системы, сосудистые нарушения, изменения свертывающей системы крови.

В нашем исследовании мы оценивали ПКН у детей через 3 мес. после перенесенного заболевания и определили широкую распространенность этого состояния, длительное сохранение как минимум одного симптома. Мы не выявили статистически значимой достоверности частоты ПКН в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19 ($p > 0,05$), однако при легком течении последствия отмечены в 33,8% случаев (чаще проявлялись одним симптомом), при среднетяжелом и тяжелом течении – в 42,2% (чаще в виде двух и более симптомов).

Каждый второй ребенок с постковидными проявлениями через 3 мес. после COVID-19 все еще страдал от этого состояния через 6 месяцев. Хотя состояние большинства детей со временем улучшается, это может иметь серьезные последствия для образования, социальной деятельности и психологического благополучия пострадавших. Ключевое негативное воздействие ПКН, как и других поствирусных синдромов хронической усталости заключается в том, что эти состояния негативно влияют на посещение школы, занятия спортом и другую социальную деятельность в повседневной жизни ребенка.

ВЫВОДЫ

1. Среди заболевших новой коронавирусной инфекцией в Самарском регионе в 2020-2022 гг. дети составили 12,3%; половых различий в структуре заболеваемости не выявлено; наибольшее число пациентов – больные старше 7 лет (55%); отмечен рост уровня заболеваемости среди детского населения в 2,3 раза в 2022 г. по сравнению с предыдущим годом. Определена эволюция ведущих синдромов: преобладание ринофарингита (54%) и трахеита (19%) в 2020 г.; преимущественное заболевание нижних

- дыхательных путей (бронхиты, пневмонии – 28%) в 2021 г.; разнообразная симптоматика, в том числе поражение ЖКТ в 2022 г.
2. Коронавирусная инфекция легкого и среднетяжелого течения протекала с лихорадкой – 81,4% и кашлем – 66,7%, клиникой ринофарингита – 39,6%. Из лабораторных особенностей заболевания проявлялось нормоцитозом, склонностью к лимфопении, повышением СРБ >10 мг/л и снижением ПТИ <78% при среднетяжелом течении. При тяжелой форме чаще отмечено двустороннее поражение легких, кашель – 92,7%; выраженная одышка – 62,4%; снижение SpO₂ в среднем до 88,5%. Лабораторная характеристика тяжелой формы определялась выраженной лимфопенией – 18,4%; повышением показателей системного воспаления (СРБ в 9 раз, ЛДГ – в 3,3 раза); маркеров гиперкоагуляции (D-димер в 3,4 раза).
 3. При оценке состояния пациента через 3 мес. после перенесенной острой коронавирусной инфекции постковидные нарушения имели 38,0% детей, пролеченных амбулаторно и 42,2% пациентов, госпитализированных с тяжелым течением заболевания ($p<0,05$). Амбулаторно чаще определены изменения со стороны нервной системы (87,1%): постковидная астения (51,6%) и нарушения сна (11,3%); реже – патология ЖКТ (21,0%), дыхательной (16,1%) и сердечно-сосудистой системы (9,4%). При тяжелом протекании COVID-19 большинство детей (89,5%) имели жалобы неврологического характера, каждый третий ребенок – патологию со стороны ЖКТ.
 4. У пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции в остром периоде отмечено повышение уровня IL-6 в 1,9 раз ($p=0,03$), IL-8 – в 1,4 раза ($p=0,04$). Через 3 мес. после перенесенного заболевания сохранялись умеренно повышенные уровни IL-6 и IL-8, $p<0,05$ у детей с проявлениями постковидных нарушений, определена тесная связь между основными клиническими проявлениями и уровнями данных интерлейкинов. IL-8 у пациентов с COVID-19 является важным биомаркером для прогнозирования формирования постковидных нарушений.
 5. Факторами риска формирования постковидных нарушений у детей, перенесших COVID-19 в амбулаторных условиях, являются: возраст ≥ 7 лет (ОШ 3,04; ДИ 2,18 – 5,24); уровень лимфоцитов $<1,8 \times 10^9/\text{л}$ в остром периоде (ОШ 0,36; ДИ 0,28 – 0,57); уровень СРБ > 15,0 мг/л (ОШ 0,52; ДИ 0,17 – 1,22) и ПТИ < 78% (ОШ 5,22; ДИ 1,84 – 9,35); диагностическая точность метода $A_c=90,2\%$. При тяжелом течении COVID-19 в условиях стационара: возраст ≥ 7 лет (ОШ 1,24; ДИ 1,16 – 1,28); наличие сопутствующихотягощающих заболеваний (ОШ 1,45; ДИ 0,87 – 2,43); ЛДГ > 820 ЕД/л в остром периоде (ОШ 0,53; ДИ 0,22 – 1,18); D-димер >

800 нг/мл (ОШ 0,35; ДИ 0,26 –0,54) и IL-8 > 12 пг/мл (ОШ 5,3; ДИ 1,80 – 14,96); диагностическая точность метода $A_c=87,8\%$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наблюдение ребенка с новой коронавирусной инфекцией должно быть начато врачом-педиатром и инфекционистом сразу после перенесенного заболевания и продолжаться не менее 3 мес., независимо от тяжести течения острого периода.
2. В амбулаторной практике пациентам, перенесшим коронавирусную инфекцию, должен быть определен риск формирования постковидных нарушений.
3. Пациентам с осложненной формой COVID-19 следует прогнозировать риск формирования постковидных нарушений с использованием программы для ЭВМ «Программа для оценки риска формирования постковидных нарушений у детей, перенесших COVID-19».
4. Учитывая мультисистемность поражений при коронавирусной инфекции, ребенок должен быть осмотрен узкими специалистами (по показаниям).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Многие вопросы актуальной проблемы ПКН у взрослых и педиатрических пациентов в настоящее время являются нерешенными.

Актуальна проблема изучения иммунопатологических и аутоиммунных заболеваний, возникающих в постковидный период. Учитывая нейротропное воздействие вируса и широкий спектр неврологических осложнений у пациентов, перенесших COVID-19, необходимо выявление психоневрологических нарушений (депрессий, тревожных состояний), а также изучение качества жизни по профилям физического, школьного, психологического и социального функционирования. Особый интерес представляет исследование цитокинового профиля в постковидный период и поиск новых маркеров для диагностики постковидного синдрома.

Важно изучение состояния пациентов, перенесших COVID-19 на протяжении длительного времени, с комплексной оценкой состояния здоровья через 1-2 года после острой стадии болезни.

СПИСОК ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Яшкина О.Н. Особенности клинических проявлений COVID-19 у детей Самарского региона / О.В. Борисова, Н.М. Бочкарева, С.М. Китайчик, Н.П. Кабанова, О.Н. Яшкина, С.И. Турко // **Педиатрия. Consilium Medicum**. – 2021. – №1. – С. 29-33.
2. Яшкина О.Н. Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в период 2020-2021 гг., проходивших лечение на амбулаторном этапе /

- Борисова О.В., Бочкарева Н.М. Яшкина О.Н. // Журнал инфектологии. – 2021. – Т.13, №4. – С.109.
3. Яшкина О.Н. Применение растительного препарата в терапии острых тонзиллофарингитов у детей / Борисова О.В., Бочкарева Н.М., Полежаева Н.С., Франк А.А., Яшкина О.Н. // **Медицинский совет**. –2021. – №17. – С. 128-135.
 4. Яшкина О.Н. Особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей Самарской области в период 2020-2021 гг. / О.В. Борисова, Н.М. Бочкарева, Н.П. Кабанова, Н.С. Полежаева, С.М. Китайчик, О.Н. Яшкина, Н.Г. Царева, С.А. Колесников // В сб.: Актуальные вопросы педиатрии: 100-летие педиатрическому образованию в Самарской области. Самара. – 2021. – С.40-43.
 5. Яшкина О.Н. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей в амбулаторных условиях / О.Н. Яшкина // В кн.: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов II Межвузовской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию фармацевтического образования СамГМУ. Самара. – 2021. – С.210-215.
 6. Яшкина О.Н. Особенности течения периода реконвалесценции COVID-19 инфекции у детей в амбулаторной практике / Н.М. Бочкарева, О.В. Борисова, Н.С. Полежаева, О.Н. Яшкина, Н.Г. Царева // Журнал инфектологии. 2021. – Том 13, № 4. – С.33-34.
 7. Яшкина О.Н. Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в период 2020-2021 гг., проходивших лечение на амбулаторном этапе / О.Н. Яшкина // В сб.: «Аспирантские чтения – 2021: молодые ученые – медицине». Сборник материалов. Самара, 2021. – С.205-207.
 8. Яшкина О.Н. Корреляции уровней интерлейкиной с тяжестью состояния коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 / О.Н. Яшкина, Н.Г. Царева, Д.М. Гадельшина // «Аспирантские чтения – 2022: молодые ученые – медицине Технологическое предпринимательство как будущее медицины». Сборник материалов всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Самара, 2022. – С.222-225.
 9. Яшкина О.Н. Пандемия COVID-19 и поражение почек у детей: обзор литературы и собственные региональные наблюдения / О.В. Борисова, Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, Н.М. Бочкарева, В.Н. Баринов, О.Н. Яшкина, С.А. Колесников, С.Н. Решетова // **Медицинский Совет**. – 2022. – №1. – С. 134-141.
 10. Яшкина О.Н. Корреляции уровня интерлейкинов с тяжестью течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 / Н.М. Бочкарева, О.В. Борисова, Л.В. Лимарева, О.Н. Яшкина, Н.Г. Царева, Д.М. Гадельшина // Журнал инфектологии. – 2022. - Том 14, № 4. – С.94.
 11. Яшкина О.Н. Особенности периода ранней реконвалесценции у детей, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 / О.Н. Яшкина, Н.Г. Царева, О.В. Борисова // Журнал инфектологии. – 2023. - Том 15, № 4. – С.115-116.
 12. Яшкина О.Н. Корреляции уровней интерлейкинов с тяжестью течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 / О.В. Борисова, О.Н. Яшкина, Н.Г. Царева // **Детские инфекции**. 2023. – Том. 22, №1. – С.11-13.

13. Яшкина О.Н. Длительные проявления COVID-19 у детей: обзор литературных данных и собственные клинические наблюдения / Д.М. Гадельшина, О.Н. Яшкина, О.В. Борисова // **Практическая медицина**. – 2024. – Т.22, №1. – С. 18-24.
14. Яшкина О.Н. Антибиотикотерапия при инфекции ЛОР-органов у детей в амбулаторных условиях / О.В. Борисова Н.М. Бочкарева, Н.С. Полежаева, О.Н. Яшкина, Н.Г. Царева, Д.М. Гадельшина // **Медицинский совет**. – 2024. - №18 (1). – С.46-52.

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА И ПАТЕНТЫ

Яшкина О.Н. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024618190 от 09.04.2024 г. «Программа для оценки риска формирования постковидных нарушений у детей, перенесших COVID-19».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСТ	– аспаратаминотрансфераза
ВДП	– верхние дыхательные пути
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
КВИ	– коронавирусная инфекция
КТ	– компьютерная томография
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
МВС	– мультисистемный воспалительный синдром
НДП	– нижние дыхательные пути
ОДН	– острая дыхательная недостаточность
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ПКС	– постковидный синдром
ПТИ	– протромбиновый индекс
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
СРБ	– С-реактивный белок
ЦНС	– центральная нервная система
IL-1 β	– интерлейкин 1 β
IL-6	– интерлейкин 6
IL-8	– интерлейкин 8
SpO ₂	– сатурация кислорода
TNF- α	– фактор некроза опухолей α