

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
О.В. Борисова

Самара – 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
----------------	---

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ПОСЛЕДСТВИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ....	15
1.1. Коронавирусная инфекция – новая угроза XXI века. Эпидемиология заболевания у детей в мире, РФ и Самарской области	15
1.2 Патогенетические основы особенности течения коронавирусной инфекции у детей.....	19
1.3 Основные осложнения коронавирусной инфекции детей.....	23
1.3.1 Понятие постковидного синдрома у детей	23
1.3.2 Поражение нервной системы при постковидном синдроме.....	25
1.3.3. Поражение других органов и систем при новой коронавирусной инфекции и постковидном синдроме.....	28
1.4 Цитокиновый профиль при коронавирусной инфекции	33
1.5 Ближайшие и отдаленные последствия COVID-19 у детей.....	36

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Дизайн исследования.....	40
2.2 Общая характеристика детей обследуемых групп	45
2.3 Методы исследования	48

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ГЛАВА 3. КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ЧАСТОТА ФОРМИРОВАНИЯ ПОСТКОВИДНЫХ НАРУШЕНИЙ	55
3.1 Эпидемиология и эволюция клинических проявлений COVID-19 у детей в 2020-2022 гг. (ретроспективный анализ)	55
3.2 Клинико-эпидемиологическая характеристика ОРВИ нековидной этиологии в 2020-2022 гг. (ретроспективный анализ).....	61
3.3 Формирование постковидных нарушений у детей (проспективный анализ).....	63
3.3.1 Преморбидный фон пациентов, перенесших COVID-19.....	63
3.3.2 Основные проявления постковидных нарушений у детей.....	65
3.3.3 Особенности течения постковидного периода в зависимости от возраста.....	70
3.3.4 Особенности восстановительного периода у детей с ОВРИ нековидной этиологии (катамнестическое наблюдение)	72
 ГЛАВА 4. КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА. ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ЧАСТОТА ФОРМИРОВАНИЯ ПОСТКОВИДНЫХ НАРУШЕНИЙ. ИЗМЕНЕНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВОГО СПЕКТРА.....	 75
4.1. Особенности клинико-лабораторных проявлений коронавирусной инфекции у детей, находящихся на стационарном лечении.....	75
4.2 Изменение спектра основных интерлейкинов при коронавирусной инфекции тяжелого течения.....	86
4.3 Постковидные нарушения у пациентов с тяжелым течением заболевания	88

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ПОСТКОВИДНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19	93
5.1 Прогнозирование формирования последствий COVID-19 у детей с легким и среднетяжелым течением заболевания.....	93
5.2 Прогнозирование формирования последствий COVID-19 у детей с тяжелой формой болезни.....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	111
ВЫВОДЫ	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	123
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*) из-за быстрого и глобального распространения инфекции, вызываемой новым коронавирусом [74; 111; 126; 169]. Во всем мире это заболевание затронуло более 700 миллионов человек (на текущую дату, октябрь 2023 г.), зарегистрировано 6,9 миллионов смертей [205]. Глобальный эпидемиологический процесс повлиял и на детское население: дети составляют около 7,6% от всех зарегистрированных случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией [77; 192]. У детей болезнь чаще протекает в легкой форме, тяжелое течение отмечается в среднем в 1% случаев инфекции COVID-19, осложненные формы болезни развиваются, как правило, у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [104; 188; 199].

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 [107; 129; 148; 157]. Эти долгосрочные симптомы возникают у пациентов с легкой и тяжелой формой COVID-19 [54; 107; 169; 173].

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 [17; 34].

В октябре 2020 г. Национальный институт здоровья Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) предложил классификацию, включающую острую коронавирусную инфекцию 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 [87]. Ряд исследователей разделяют

понятия долгий ковид (Long-COVID) и постковидный синдром (post-COVID-19) [62; 96; 99; 168].

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 [10; 37; 38; 135; 166; 167].

По инициативе российских ученых в международной классификации болезней 10 пересмотра появился отдельный код для постковидного синдрома – состояние после COVID-19. Несмотря на то что ПКС недавно получил самостоятельную диагностическую рубрику в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) под названием «post-COVID-19 condition» (шифр U09.9), единого подхода к четкому определению ПКС в мире до сих пор не выработано (МКБ-10).

Несмотря на актуальность проблемы COVID-19, достижения современной инфектологии, мало что известно о распространенности постковидных нарушений и связанных с ними факторах риска, особенно у детей и подростков. А также 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 постковидных нарушений у детей.

Исследователями всего мира отмечено, что постковидные нарушения в состоянии здоровья нередко возникают после относительно легкого острого заболевания, в том числе у детей [20; 37; 39; 167]. 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 [12; 15; 27; 68]. По мере накопления клинического опыта, появляется все больше данных о том, что новая коронавирусная инфекция обладает большей нейротропностью, чем другие вирусные респираторные заболевания, и значительно чаще поражает центральную нервную систему [24; 115; 129].

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- 1β (IL- 1β) 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) [13; 93; 124; 125; 138]. 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 коронавирусной инфекции 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 коронавирусной инфекцией (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 исследования с проблемным планом кафедры детских инфекций

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

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 журналах, включенных 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, списка литературы и списка сокращений. Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицей, 22 рисунками. Библиографический указатель содержит 209 источников, из них 48 отечественных и 161 зарубежный.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ПОСЛЕДСТВИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ

1.1 Коронавирусная инфекция – новая угроза XXI века.

Эпидемиология заболевания у детей в мире, РФ и Самарской области

31 декабря 2019 г. Китай объявил о начале исследований вспышки вирусной пневмонии в Ухане, которая была идентифицирована как новая разновидность коронавируса [50].

11 февраля 2020 г. ВОЗ назвала заболевание аббревиатурой COVID-19 (от англ. COronaVIrus Disease 2019). 11 марта 2020 г. из-за быстрого и глобального распространения инфекции, вызываемой новым коронавирусом, ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 (Coronavirus disease 2019) [205].

В Российской Федерации на октябрь 2023 г. зарегистрировано более 23 миллионов случаев заболевания, более 11.000 летальных исходов, летальность составила – 4,7% [88].

Коронавирусная инфекция COVID-19 – острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом коронавируса – возбудителем тяжелого острого респираторного синдрома типа 2 (SARS-CoV-2) с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи, особой тропностью к легочной ткани [37]. Инфекция может протекать как в форме бессимптомного вирусоносительства и острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме заболевания, характеризующейся интоксикацией, воспалением верхних и нижних дыхательных путей, вплоть до пневмонии, влекущей развитие респираторного дистресс-синдрома и дыхательной недостаточности, вторичных бактериальных осложнений, сепсиса, и риском смертельного исхода [43; 142; 183].

В начале пандемии было выявлено, что COVID-19 поражает преимущественно взрослое население, в то время как дети болеют крайне редко [66; 71; 137].

По мере накопления фактических данных об этой инфекции было установлено, что заражению SARS-CoV-2 подвержены дети всех возрастов, включая новорожденных и младенцев, но болезнь у них развивается гораздо реже, чем у взрослых [11; 85; 134; 191].

Во всем мире зарегистрировано более 700 миллионов случаев заболевания (данные Университета Джонса Хопкинса на октябрь 2023 г.) и 6,9 миллионов смертей [205]. Всего в мире зарегистрировано более 511 миллионов случаев заболевания (данные Университета Джонса Хопкинса на 28.04.2022 г.) и более 6 млн. летальных исходов.

Согласно данным Американской Академии педиатрии всего зарегистрировано 12 937 304 случая заболевания коронавирусной инфекцией детей в США что составляет 19,0% от общего числа заболевших (данные на апрель 2022 г. [73]. Зарегистрированные случаи COVID-19 среди детей резко возросли в 2022 году во время зимнего всплеска варианта Omicron, достигнув пика в 1 150 000 случаев, зарегистрированных за одну неделю [73].

Пандемия COVID-19 привела к самой масштабной приостановке работы систем образования в истории, затронув почти 1,6 миллиарда учащихся более чем в 190 странах мира [73].

Существуют особенности течения COVID-19 в зависимости от страны и региона. Например, в Китае в начале пандемии у детей с COVID-19 регистрировали более частые поражения ВДП по типу риносинусита, чем у взрослых. В США – чаще отмечали поражение ЖКТ среди детского населения, чем у больных более старшего возраста [161].

На основании анализа данных по течению COVID-19 у детей в Российской Федерации наиболее частыми симптомами являлись кашель, ринофарингит, реже – лихорадка [4].

Горелов А.В., 2020, изучили течение новой коронавирусной инфекции у детей в России за первые 6 месяцев 2020 г. [7]. За этот период всего было зарегистрировано 47 712 случаев заболевания.

Авторы подробно изучили случаи заболевания у 12 236 детей. COVID-19 в РФ подвержены дети всех возрастов, болезнь в 49,9% (9520) случаев протекала легко, в 17,6% (3384) – в среднетяжелой форме, а тяжелые формы регистрировались крайне редко – 0,2% (45) всех заболевших. В целом тяжесть болезни значимо не отличалась по выделенным возрастным группам [7].

В течение 2020 года стало известно, что наиболее распространенными начальными симптомами у пациентов с инфекцией, вызванной SARSCov-2, являются лихорадка, кашель, одышка, вслед за которыми могут развиваться пневмония и слабость [11; 22; 30; 80; 174].

Вирус SARS-COV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-вирус с положительной цепью. Структурные белки семейства коронавирусов были описаны как шиповидный белок (S), мембранный белок (M), оболочка (E) и нуклеокапсид (N) [130].

Вирусная РНК покрыта двухслойным липидом, увенчанным двумя шиповидными белками (S-белком). Вирусный белок S1 связывается с рецепторами белка ACE₂ клеток-хозяев человека, а затем сливает клетки-хозяева с белком S2. Слияние с мембраной клетки-хозяина завершается липидными слоями, и, следовательно, вирусная РНК высвобождается в цитоплазму клетки-хозяина [117; 189]. Белок N отвечает за вирусный патогенез, репликацию и упаковку РНК. Антитела к белку N были обнаружены среди пациентов, инфицированных COVID-19 [130].

Основной путь передачи SARS-COV-2 – прямой контакт от хозяина к хозяину. Воздушная передача мелких вирусных частиц при контакте от человека к человеку на расстояние 2 м может объяснить быстрое и массовое распространение SARS-CoV-2. Также была описана передача вирусных

частиц воздушно-капельным путем и газовым облаком, выделяемым при чихании и кашле, которые могут перемещаться на расстояние до 6–8 м [60].

В Российской Федерации с 02.03.2020 по 01.10.2023 зарегистрировано 23.045833 случая заболевания (данные Роспотребнадзора РФ).

В Самарском регионе за 2021 г. зарегистрировано 233 982 случая коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе 21517 – у детей (9,19%). В 2022 г. общее количество случаев составило 348 897 среди населения Самарского региона, 49890 – у детей (14,3%) (данные Роспотребнадзора по Самарской области). Был изучен эпидемический анамнез детей с подтвержденной инфекцией COVID-19 по Самаре и Самарской области. В большинстве случаев это были пациенты из семейных или иных очагов коронавирусной инфекции (72,6%); дети, контактировавшие с заболевшими с высокой температурой или респираторными симптомами людьми из очагов инфекции (19,2%); в меньшем проценте наблюдений - дети, путешествующие или проживающие в очаге коронавирусной инфекции в течение 14 дней, предшествующих началу болезни (9,2%). Новорожденных от инфицированных COVID-19 матерей не было. Преобладали дети трех возрастных групп: 3-7 лет, 7-14 и старше 14 лет. [28].

Полученные данные согласуются с данными, полученными другими исследователями [16; 26; 53].

В России с начала пандемии новой коронавирусной инфекцией переболели около 560 тысяч детей в возрасте моложе 18 лет (данные Министерства здравоохранения РФ на май 2021 г.). Примерно 400 российских детей с начала пандемии умерли от коронавируса, это 0,005% случаев (данные НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи).

Большинство детей не имели сопутствующих заболеваний (75,7%). У 23,4% пациентов самыми распространенными сопутствующими патологиями были бронхиальная астма; иммуносупрессия (в том числе на фоне ВИЧ-инфекции); заболевания сердца и легких; врожденные пороки развития легких, сердца и сосудов; сахарный диабет [23; 43; 149; 122].

1.2 Патогенетические основы особенности течения коронавирусной инфекции у детей

COVID-19 проникает в клетки человека благодаря своей исключительной специфичности к рецептору ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2, ACE₂). Рецептор ACE₂ экспрессируется в тканях человека, особенно в альвеолярных клетках легких, энтероцитах тонкой кишки и эндотелии сосудов [199]. Обнаружено, что шиповые белки SARS-CoV-2 воздействуют на несколько рецепторов ACE₂, расположенных в различных органах, включая иммунную систему и дыхательные пути, что может привести к иммуносупрессии и острый респираторный дистресс-синдром соответственно [104]. Осложнения COVID-19 чаще всего связаны с чрезмерным иммунологическим ответом на вирусную инфекцию в тканях или защитных мембранах пораженных органов. Наиболее серьезные повреждения, по-видимому, являются следствием значительного рекрутирования моноцитов и макрофагов в пораженные ткани и их бесконтрольной активации [110]. Наиболее серьезные повреждения, по-видимому, являются следствием значительного рекрутирования моноцитов и макрофагов в пораженные ткани и их бесконтрольной активации [12].

Коронавирусная инфекция у детей протекает в более легких формах по сравнению со взрослыми [131]. Многочисленные исследования подтверждают, что SARS-CoV-2 связывается с ACE₂, у детей количество легочных рецепторов значимо меньше по сравнению со взрослыми [87; 108].

Считается, что более легкому течению COVID-19 у детей могут способствовать: наличие вирус-вирусного взаимодействия и конкуренции вирусов, присутствующих одновременно на слизистой оболочке респираторного тракта у детей, особенно раннего возраста; особенности строения и количества у них рецепторов ACE₂; различия в экспрессии рецептора ACE₂, который экспрессируется в дыхательных путях, легких и кишечнике; меньшее количество посещений общественных мест и, как

следствие, контактов с людьми и/или респираторными патогенами [56; 105; 198]. Еще одним немаловажным фактором, способствующим более легкому течению COVID-19 у детей, является более низкая распространенность преморбидного фона (сахарного диабета, хронических обструктивных заболеваний легких, ишемической болезни сердца, болезни почек и т.д. [207].

Ряд исследователей отмечают, что даже у тех детей, у которых COVID-19 носил внешне субклинический характер, при детальном изучении обнаруживают в 5% случаев явления диспноэ и гипоксемии, что может в итоге привести к развитию респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности почти у каждого 100-го ребенка [91; 103].

Также отмечается, что новорожденные дети и пациенты первого года жизни наиболее подвержены инфекции, поскольку их дыхательная система и другие функции организма находятся в стадии интенсивного развития, а еще недостаточно сформированная собственная иммунная система не может дать адекватный ответ на новый вирусный агент. Дети дошкольного возраста значительно чаще формируют тяжелые проявления COVID-19 в сравнении со школьниками и подростками [102; 208].

Установлено, что ACE₂ и TMPRSS2 экспрессируются не только в легких, но и в эпителии тонкой кишки, особенно проксимальных и дистальных энтероцитах [98; 109; 145]; а также в верхних отделах пищевода, печени и толстой кишке [86; 184].

Поскольку проникновение SARS-CoV-2 в организм человека происходит благодаря вовлечению ACE₂, то механизм, лежащий в основе развития диареи, может включать повреждение слизистой оболочки кишечника и стимулирование выработки провоспалительных цитокинов после того, как клетки в легких инфицируются SARS-CoV-2 и эффекторные CD4-лимфоциты достигают тонкой кишки через ось «кишечник–легкие», вызывая там гиперимунный ответ [194].

Китайскими учеными доказано, что РНК вируса SARS-CoV-2 в кале обнаруживается методом ПЦР у 13,51% детей [203]. Более продолжительное

выделение РНК вируса SARS-CoV-2 в кале по сравнению с респираторными мазками как у детей, так и у взрослых может служить доказательством его размножения и персистенции в организме и последующей передачи инфекции фекально-оральным механизмом [124; 186].

Выделяют следующие основные клинические формы новой коронавирусной инфекции:

- бессимптомная форма заболевания;
- ОРВИ легкого течения;
- пневмония без дыхательной недостаточности;
- пневмония с острой дыхательной недостаточностью (ОДН);
- острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС);
- сепсис;
- инфекционно-токсический шок [42].

У детей встречаются все формы тяжести болезни [9; 187]. Клиническое выздоровление при легкой и средней степенях тяжести обычно наступает в течение 7-10 дней. Около 24% детей переносят инфекцию бессимптомно (заболевание выявляется при обследовании ребенка как контактного лица). Тяжелые формы заболевания, требующие госпитализации в стационар, встречаются у 4% детей (чаще всего такие дети имеют отягощенный преморбидный фон) [31].

При бессимптомной форме диагноз U 07.1 (по МКБ-10) выставляется по результату положительного ПЦР-теста из носоглотки на наличие РНК SARS-CoV-2, при этом отсутствуют как клинические, так и параклинические признаки заболевания [41; 42].

ОРВИ легкого течения проявляется слабо выраженными симптомами интоксикации, субфебрилитетом или отсутствием лихорадки, катаральной симптоматикой в виде назофарингита, чихания, редкого непродуктивного кашля. Реже встречаются расстройства желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диспепсические расстройства). При этом аускультативная и

рентгенографическая картина в легких не имеет патологических изменений [41; 42].

Среднетяжелая форма проявляется выраженной интоксикацией, фебрильной температурой тела, частым сухим или малопродуктивным кашлем и пневмонией без дыхательной недостаточности ($SpO_2 \geq 95\%$).

При тяжелой форме кроме выраженных симптомов интоксикации и лихорадки, возникают признаки дыхательной недостаточности. Пневмония регистрируется как на рентгенограмме, так и на компьютерной томограмме органов грудной клетки.

Значимо реже по сравнению со взрослыми пациентами у детей развивается критическая форма [118; 206]. Характеризуется стремительным развитием заболевания и резким ухудшением состояния ребенка. Проявляется дыхательной недостаточностью II-III степени или развитием острого респираторного дистресс-синдрома. Зачастую встречается инфекционно-токсический шок, сопровождающийся полиорганной недостаточностью, поражением головного мозга, нарушением микроциркуляции) [118; 182].

Наиболее часто встречаемыми симптомами новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей являются лихорадка (чаще субфебрильная), непродуктивный кашель, интоксикация (миалгия, слабость), катаральная симптоматика, заложенность носа, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта [102].

Согласно данным Самарских исследователей, кашель был одним из ведущих синдромов, отмечен в 62,4% случаев, в том числе у детей с легким течением заболевания и при отсутствии физикальных и КТ-изменений в легких. При легком течении болезни данный синдром был в виде небольшого покашливания или сухого непродуктивного кашля без признаков дыхательной недостаточности. Тахипноэ выявлено у 27,5% пациентов при наличии двусторонней пневмонии [28].

Гипертермия также является одним из наиболее часто встречающихся синдромов, определена в 72,2% случаев. При легком течении болезни

температура у детей редко превышала 38°C. В 27,8% случаев дети поступали без повышения температуры [28].

Клинические проявления инфекции COVID-19 у детей порой неспецифичны, особенно, если речь идет о недоношенных детях. Отмечается лабильность температуры; респираторные симптомы могут включать тахипноэ, стонущее дыхание, раздувание крыльев носа, усиленную работу дыхательных мышц, апноэ, кашель и тахикардию. Иногда наблюдаются слабое сосание, вялость, срыгивания, диарея, вздутие живота [29].

1.3 Основные осложнения коронавирусной инфекции у детей

1.3.1 Понятие постковидного синдрома у детей

В октябре 2020 г. Национальный институт здоровья Великобритании предложил классификацию, включающую острую коронавирусную инфекцию 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 [114].

Постковидный синдром – это стойкие симптомы, сохраняющиеся более 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 [87; 143].

Ряд исследователей разделяют понятия долгий ковид (Long-COVID) и постковидный синдром [66; 177]. Так, директор Национального института изучения аллергических и инфекционных заболеваний Энтони Фаучи разделяет эти понятия, считая первый осложнениями излеченного COVID-19, а второй – хронической персистенцией вируса в организме [100].

Тяжесть течения новой коронавирусной инфекции варьируется от легкого, порой бессимптомного течения, до состояний, угрожающих жизни.

Изначально COVID-19 рассматривалась только как инфекция, поражающая дыхательную систему (респираторные симптомы, пневмония и, в некоторых случаях ОРДС [172]. На данный момент известно, что коронавирусная инфекция представляет собой системное воспаление с поражением многих органов, включая не только легкие, но и кровеносные сосуды, сердце, центральную нервную систему и другие органы [29; 196].

SARS-CoV проникает в клетку-хозяина с помощью взаимодействия между S-белком вируса и ACE₂ человека. ACE₂ в больших количествах экспрессируется в альвеолярных эпителиальных клетках I и II типов, эндотелиальных клетках сосудов, гладкомышечных клетках легочной ткани. Однако было установлено, что ACE₂ содержится в больших количествах в тонкой кишке, яичках, почках, сердце, щитовидной железе, жировой ткани. В меньшей концентрации его обнаруживают в печени, толстом кишечнике, мочевом пузыре и надпочечниках.

Несколько механизмов оказывают влияние на развитие постковидного синдрома: нарушение иммунной системы и активация аутоиммунных процессов, развитие синдрома системного воспалительного ответа, нарушение гемостаза и васкулопатия; прямое цитотоксическое воздействие вируса на клетки и долговременная вирусная персистенция; дисфункция вегетативной, нервной, эндокринной и метаболической систем; дисбаланс в функционировании пептидов, образующихся в результате взаимодействия рецепторов ACE₁ и ACE₂.

На прием к участковым педиатрам и узким специалистам разных специальностей все чаще обращаются дети с самыми разнообразными жалобами, которые трудно уложить в какое-либо конкретное заболевание. Всех детей объединяет одно: в анамнезе имеет место перенесенная новая коронавирусная инфекция или выявление антител против SARS-CoV-2 при целенаправленном обследовании. Таким образом, врачи на своих консультациях нередко сталкиваются с так называемым постковидным синдромом, или long-COVID [37].

Доля детей с постковидным синдромом точно пока еще неизвестна, и методы их реабилитации, в отличие от взрослых, находятся в стадии разработки [18; 34].

1.3.2 Поражение нервной системы при постковидном синдроме

По мере накопления клинического опыта, появляется все больше данных о том, что новая коронавирусная инфекция обладает большей нейротропностью, чем другие вирусные респираторные заболевания, и значительно чаще поражает центральную нервную систему (ЦНС) [129; 159; 164]. Известно, что рецепторы, восприимчивые к SARS-COV-2, присутствуют в нервной системе. Следовательно, о неврологическом проявлении вирусной инфекции SARS-COV-2 сообщают как о неочаговых признаках возбуждения, симптомах корково-спинномозгового тракта, нарушения мозгового кровообращения и спутанности сознания [116; 153].

COVID-19 является системным заболеванием, поэтому патогенез развития неврологической и психопатологической симптоматики скорее всего также носит мультифакторный характер [155]. Во-первых, среди непосредственных эффектов инфекции установлено, что коронавирус оказывает прямое воздействие на ЦНС и способен повреждать нейроны, астроциты, перициты и глиальные клетки, что может привести к развитию коронавирусного энцефалита [183].

Еще одной интересной гипотезой является прямое повреждение вирусом ольфакторного эпителия и рецепторов обонятельных нейронов, с чем связывают развитие аносмии, которая у 10-12 % пациентов затягивается на несколько месяцев [183].

Гибель сенсорных нейронов, в свою очередь, может препятствовать лимфатическому дренажу через решетчатую костную пластинку, вызывая дополнительный отек и нарушения в работе лимфатической системы. Это приводит к изменению ликвородинамического равновесия,

интракраниальной гипертензии и вторичному токсикозу в ЦНС, что клинически проявляется в виде стойкой астении [52].

Коагулопатия и поражение эндотелия сосудов головного мозга, прежде всего микроциркуляторного русла, провоцирующие развитие и/или декомпенсацию цереброваскулярных заболеваний [64].

По мнению многих исследователей даже в амбулаторных случаях COVID-19, которые составляют более 90% всех заболевших, психоневрологические симптомы ПКС являются доминирующими, и их частота может нарастать с течением времени [166].

Соответственно, для COVID-19 органом-мишенью может являться как центральная, так и периферическая нервная система человека [25; 72; 195].

В систематическом обзоре 67 различных исследований сообщалось о наиболее распространенных симптомах, таких как гипосмия, головная боль, слабость и изменение сознания [156]. Кроме того, в обзоре, включающем 65 исследований, сообщалось о делирии (спутанности сознания) и возбуждении среди пациентов, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии [175].

Самым распространенным симптомом при COVID-19 является головная боль. Следует выделить следующие причины головной боли в период пандемии коронавируса:

1. Цефалгии, обусловленные ношением средств противовирусной защиты как за счет физического дискомфорта, так и на фоне гипоксии при длительном ношении масок и респираторов.
2. Абузусные ятрогенные цефалгии на фоне медикаментозных препаратов.
3. Цефалгии на фоне астенодепрессивного состояния в условиях ограничений и самоизоляции.
4. Сосудистое и нейротропное воздействие вируса SARS-CoV-2 [32].

Среди детей с подтвержденной COVID-19 – инфекцией головная боль встречалась реже по сравнению с взрослыми пациентами и варьировала от 8% до 12,5% случаев [75; 79].

Новая КВИ способна вызывать инфекционно-токсическую энцефалопатию за счет тяжелой гипоксии и виремии. Для этой энцефалопатии характерны головная боль, преходящие нарушения сознания с эффектом флюктуации сознания, снижение критики, возможна продуктивная психиатрическая симптоматика, иногда судорожные реакции; после перенесенного заболевания длительное время сохраняются явления астеноневротические изменения, снижение работоспособности и способности к обучению, снижение памяти, скорости реакции, апатико-абулическая и депрессивная симптоматика. Этому осложнению подвержены как взрослые, так и дети, перенесшие COVID-19. В целом различная неврологическая симптоматика отмечается у 36,4% пациентов, пораженных SARS-CoV-2 [136; 154].

Установлено, что для COVID-19 инфекции характерно поражение черепных нервов. Одним из факторов, приводящих к возникновению головных болей как у больных, так и у реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции, может быть прямое внедрение вируса в окончания тройничного нерва в носовой полости и их повреждение. Наиболее типичными симптомами являются поражение обонятельного нерва и чувствительной порции лицевого и языкоглоточного нервов. Этому способствует высокая экспрессия ACE₂ в черепных нервах, связанных с обонянием и вкусом (аносмия и дисгевзия) [154].

Проведены исследования, в результате которых было выяснено, что при COVID-19 наблюдались и поражения печени. Это можно объяснить легким или умеренным повышением активности трансаминаз, гипоальбуминемией и удлинением протромбинового времени [89].

Систематический обзор, включающий 1875 подтвержденных случаев COVID-19, показал, что в 4,3% случаев были обнаружены глазные

проявления, а в 2,9% случаев вирусная нуклеиновая кислота была обнаружена в мазке из глаза. Сообщалось, что конъюнктивит является основным клиническим проявлением COVID-19 [84].

1.3.3. Поражение других органов и систем при новой коронавирусной инфекции и постковидном синдроме

Поражение почек при новой коронавирусной инфекции. Доказано, что почки так же являются органами с высокой уязвимостью при коронавирусной инфекции: вирус SARS-Cov-2 проникает в клетки организма-хозяина, используя ангиотензинпревращающий фермент-2 (ACE₂) [185].

Патогенез заболеваний почек у детей представлен A.C.S. Silva et al., 2021, в исследовании, проведенном в 2020 г., как взаимодействие SARS-Cov-2 с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС). В обзоре характеризуется роль РААС при заболеваниях почек, включая артериальную гипертензию, гломерулярные болезни, САКУТ-синдром, хроническую болезнь почек и др. [51].

Вирус заражает хозяина, связываясь с рецепторами ACE₂ из-за наличия данных рецепторов в почках и пищеварительном тракте. В результате могут произойти одновременно острые состояния в почках и проблемы пищеварения. Происходит нарушение водно-электролитного баланса, особенно у детей, что надо учитывать в контроле терапии пациента [106].

Вирус SARS-Cov-2 может оказывать прямое цитопатическое действие на почки [2]. Это доказано обнаружением фрагментов коронавируса методом ПЦР в моче пациентов с COVID-19 [78].

По данным исследователей Борисовой О.В., Маковецкой Г.А. с соавт., 2022, изменения со стороны почек у детей, госпитализированных с КВИ, определены в 57 случаях (12,9%). Выявлены следующие поражения: недифференцированный мочевого синдром (n = 55) – 96,5%, ОПП (n = 2) –

3,5%. [33]. Наиболее частым вариантом поражения почек при COVID-19 у детей был недифференцированный мочево́й синдром. Под мочево́м синдромом понимали изменения в анализах мочи, проявляющиеся протеинурией, гематурией, лейкоцитурией, цилиндрурией, изменениями солевого состава мочевого осадка, учитывали нарушения в мочеотделении (изменения количества мочи, частоты и ритма мочеиспускания) [6]. При этом чаще отмечен транзиторный тип нарушений: 1–2-х кратные изменения в анализах мочи с последующей нормализацией, реже – персистирующие изменения, которые появлялись вновь. Клиника ренальных и экстраренальных нарушений не была выявлена.

Ведущее место занимала протеинурия, которую авторы оценили, как преренальную, заболевание диагностировано у 36 детей (8,2%). Протеинурия расценивалась как минимальная (до 1 г/л/сут) и носила у большинства пациентов транзиторный характер на фоне лихорадки выше 38°C (вследствие усиления катаболических процессов). Средний уровень протеинурии составил 0,325 [0,130; 0,550] г/л/сут.

По данным ряда авторов протеинурия может возникнуть вследствие прямого повреждения подоцитов в результате экспрессии ACE₂ [2; 120]. Протеинурия нередко коррелирует с тяжестью КВИ [120].

Согласно исследованиям, проведенным на взрослых пациентах М.А. Martinez-Rojas et al в 2020 г., наличие гематурии выявлено у 20% больных, инфицированных COVID-19. Авторы расценивают данный симптом как следствие эндотелиита, приводящего к коагулопатии и связывают гематурию с тяжелым течением КВИ [144].

Изменения в эндокринной системе вследствие воздействия коронавируса. Доказано влияние вируса SARS-CoV-2 на многие органы эндокринной системы [47; 48].

Рецепторы ACE₂ обнаружены в β-клетках поджелудочной железы человека, что предполагает возможность SARS-CoV-2 изменять функцию β-клеток поджелудочной железы, влияя на секрецию инсулина. SARS-CoV-2

вызывает повреждение β -клеток поджелудочной железы, что приводит к уменьшению количества инсулин-секреторных гранул в β -клетках и нарушению секреции инсулина, стимулируемой глюкозой [47].

У 2 детей старше 15 лет с сопутствующим сахарным диабетом выявлена умеренная протеинурия (до 3 г/л/сут) как проявление диабетической нефропатии. У одного ребенка с сахарным диабетом коронавирусная инфекция была тяжелой формы, диабетическая нефропатия сопровождалась артериальной гипертензией и снижением СКФ до 62 мл/мин/1,73 м² [33].

Поражение сердечно-сосудистой системы. Сердечно-сосудистая система так же может поражаться при COVID-19 [36; 40; 140]. Наиболее часто ее поражение у детей возникает в ходе мультисистемного воспалительного синдрома (MBC), ассоциированного с новой КВИ и имеющего ряд клинических признаков, напоминающих болезнь Кавасаки [3; 8; 26; 44; 150].

Первые наблюдения нового заболевания были опубликованы в апреле–мае 2020 г. и тогда же представлены различные диагностические критерии данного состояния, наиболее используемые из которых до настоящего времени, являются критериями ВОЗ [76; 204].

Ассоциированный с SARS-CoV-2 MBC обычно развивается у ранее здоровых детей через несколько недель после заболевания новой коронавирусной инфекцией либо контакта с больным. Основной признак MBC – лихорадка. Типичны также полиорганные нарушения (легочные, почечные, абдоминальные, неврологические, сердечно-сосудистые) и изменения кожи и слизистых оболочек, характерные для болезни Кавасаки [16; 61; 150].

Несмотря на внешнее сходство, большинство ученых считают болезнь Кавасаки и MBC самостоятельными заболеваниями, имеющими ряд дифференциально-диагностических признаков, которые неоднократно обсуждались в отечественной и зарубежной литературе [8; 67; 146].

Помимо клинико-лабораторных отличий, для MBC характерен широкий спектр сердечно-сосудистых нарушений, включая острое миокардиальное

повреждение, миокардит с симптомами сердечной недостаточности, аритмии, шок, легочную гипертензию, тромбозы и эмболии [45; 59; 176].

Гемодинамическая нестабильность миокарда и шок развиваются у 50–80% детей с МВС, тогда как при болезни Kawasaki вазопрессорной поддержки требуют всего 5% больных [95; 180].

Согласно данным европейского интернет-исследования сердечно-сосудистые нарушения зарегистрированы у абсолютного большинства пациентов с МВС. Самые частые – дисфункция левого желудочка и шок, реже – перикардиальный выпот, аритмии, дилатация коронарных артерий в сочетании со значительным повышением уровней сердечного тропонина и предшественника натрийуретического пептида (NTpro-BNP) [58; 131]. Whittaker E., et al, 2020, предложили выделять особый вариант МВС с лихорадкой и сердечно-сосудистым коллапсом в сочетании с повышенными сердечными биомаркерами [58; 76].

Кроме левожелудочковой дисфункции, у пациентов с МВС описаны нарушения ритма и проводимости (5–16%), вальвулит с клапанной регургитацией и перикардиальный выпот (до 20%) [69; 151].

Аномалии коронарных артерий регистрируют у 7–25% детей с МВС в виде дилатации или небольших аневризм. В более поздних работах отмечается в основном легкая дилатация коронарных артерий, у половины пациентов исчезающая до выписки, редко с развитием аневризм [76; 163].

Так как допустимые варианты диаметров коронарных артерий (z-score) основаны на данных, полученных при обследовании здоровых детей, дилатация коронарных артерий у больных МВС (z-score >2, но <2,5) может быть связана с транзиторной коронарной вазодилатацией в ходе вирусных инфекций, являясь реакцией на увеличение потребности миокарда в кислороде, вследствие лихорадки, тахикардии, локальной гипоксии и/или эндотелиальной дисфункции [82; 83].

Однако имеются данные и о больших и даже гигантских аневризмах коронарных артерий [83] и об их возможном прогрессировании, что вызывает опасения по поводу нарушения интимы коронарных артерий [97].

У детей острое повреждение миокарда, связанное с МВС, более мягкое, чем миокардит, вызванный SARS-CoV-2 у взрослых, и характеризуется небольшим повышением тропонина и быстрым восстановлением функции левого желудочка на фоне проводимого лечения [35].

По сравнению с другими детскими миокардитами, миокардит, связанный с МВС, имеет менее тяжелое течение и быстро реагирует на лечение внутривенным человеческим иммуноглобулином и стероидами [3; 152; 181]. Он не сопровождается признаками фиброза и очагового некроза по данным МРТ сердца, что свидетельствует об обратимом повреждении миокарда, что дает основание предполагать, что поражение миокарда у детей и подростков связано с цитокиновым штормом, а не с прямым вирусным воздействием на миокард [152; 178].

У детей разных возрастов, страдающих КВИ или МВС, может возникнуть предрасположенность к различным аритмиям или ЭКГ-аномалиям не только из-за самого заболевания (системного воспаления, лихорадки, электролитных нарушений, гипоксии), но и вследствие проаритмогенных эффектов фармакотерапии [70].

У детей в 20–48% случаев ЭКГ-аномалии могут быть представлены преходящей экстрасистолией, дисфункцией синусового узла, неустойчивой желудочковой тахикардией. Так же выявлены случаи стойких аритмий, приводящих к гемодинамическому коллапсу и необходимости поддержки экстракорпоральной мембранной оксигенации [158]. Гораздо реже у детей отмечено развитие АВ-блокады I–II степени и фибрилляция предсердий [123; 127].

1.4 Цитокиновый профиль при коронавирусной инфекции

Протекание COVID-19 зачастую осложняется развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), интоксикационного синдрома, кардиомиопатии, острой сердечной недостаточности, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [2; 41].

Эти осложнения возникают за счет развития системного воспалительного ответа и, как следствие, повреждения тканей и органов клетками иммунной системы. Системный воспалительный ответ, о котором свидетельствует повышенный уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов, еще ранее был описан у пациентов, инфицированных SARS-CoV, вызвавшего эпидемию в 2003 г. [93; 165].

На ранних стадиях патологического процесса клетками-мишенями для SARS-CoV-2 являются эпителиальные клетки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, где через вирусный структурный S-белок, связывается с рецептором ACE₂ [201].

Далее трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа (TMPRSS2), присутствующая в клетке-хозяине, способствует поглощению вируса путем расщепления S-белка и активации комплекса SARS-CoV-2S, который опосредует проникновение коронавируса в клетку-хозяина. На более поздних стадиях инфекции, когда вирусная репликация значительно ускоряется, целостность эпителиально-эндотелиального барьера нарушается [113; 201].

Интенсивный воспалительный каскад, характерный для ОРДС, сопровождается повышением плазменных и альвеолярных уровней ряда провоспалительных цитокинов, например, интерлейкин-1 β (IL-1 β) и фактор 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 α , интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8) [90].

Кроме того, инфицирование самих моноцитов, макрофагов и дендритных клеток приводит к активации данных клеток [1; 202].

Это индуцирует развитие так называемого «цитокинового шторма» - выброс иммунокомпетентными клетками большого количества провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IFN γ , IL6, TNF α и др. [1]. Параллельно повышается и концентрация противовоспалительного цитокина IL10 в качестве компенсаторного механизма. Наибольший вклад в развитие «цитокинового шторма» принадлежит клеткам миелоидного ряда [201].

Недавнее исследование Roncati L., et al, 2020, показывает, что системный васкулит при COVID-19 может развиваться за счет опасного для жизни перехода от иммунного ответа к развитию гиперчувствительности III типа [197].

Иммунная система детей, перенесших новую КВИ COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой формах, имеет значительные изменения. Первым из нарушений при COVID-19 выявляется двустороннее диффузное альвеолярное повреждение с экссудатом цитомиксоидной фибромы, а последующий анализ периферической проточной цитометрии обнаруживает снижение количества CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, но увеличение доли клеток Th17 (Т-клетки-хелперы), дифференцируемые из клеток Th0, выработка которых стимулируется интерлейкином-6 (IL-6) и IL-23 [160]. Так же существуют данные о том, что в тяжелых случаях болезни у детей снижалось количество CD8⁺ Т-клеток, но повышались воспалительные цитокины (IL-6, IL-10, IL-2 и гамма-интерферон (ИФН γ)) в периферической крови.

Системная воспалительная реакция так же может быть вызвана не только инфекцией, но и некоторыми лекарственными препаратами и другими факторами. Она характеризуется резким повышением уровня большого количества провоспалительных цитокинов [92].

SARS-CoV-2 связывается с альвеолярными эпителиальными клетками, затем вирус активирует врожденную и адаптивную иммунные системы, что приводит к высвобождению большого количества цитокинов, включая IL-6.

Кроме того, эти провоспалительные факторы увеличивают проницаемость сосудов, что приводит к попаданию большого количества жидкости и клеток крови в альвеолы, что приводит к одышке и даже дыхательной недостаточности [128; 132].

IL-6 является одним из основных компонентов цитокинового шторма и играет центральную роль в развитии острого воспаления. Он может продуцироваться почти всеми стромальными клетками и клетками иммунной системы, включая В-лимфоциты, Т-лимфоциты, макрофаги, моноциты, дендритные клетки, тучные клетки и другие нелимфоцитарные клетки, такие как фибробласты, эндотелиальные клетки, кератиноциты, гломерулярные мезангиальные клетки и опухолевые клетки [125].

Основными активаторами экспрессии IL-6 являются IL-1 β и фактор некроза опухоли-альфа (TNF α) [119].

IL-6 может способствовать расширению и активации популяции Т-клеток и дифференцировке В-клеток, регулировать ответ острой фазы и влиять на гормоноподобные свойства сосудистых заболеваний, метаболизм липидов, резистентность к инсулину, митохондриальную активность, нейроэндокринную систему и нейропсихологическое поведение [119].

Выяснено, что гиперпродукция специфических воспалительных цитокинов [фактор некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкинов (IL)-1 β , IL-6, IL-10] и полиморфно-ядерных нейтрофилов (PMN) СС хемокин IL-8 является отличительной чертой вирусной инфекции, вероятно, посредством активации ядерного фактора транскрипции (NF)- κ B, белка-активатора (AP)-1 и активирующего фактора-2 (ATF-2) [147].

Особое значение в развитии воспаления при COVID-19 может иметь IL-8, что обусловлено его способностью привлекать нейтрофилы из крови в инфицированную или поврежденную ткань. Продукция IL-8 может быть индуцирована широким спектром стимулов, таких как TNF α , IL-1 α , бактерии, вирусы; более того, он синтезируется множеством клеток, включая моноциты, макрофаги, эндотелиальные и эпителиальные клетки,

фибробласты, Т-лимфоциты, гепатоциты, синовиальные клетки и кератиноциты [190]. Рецепторы к IL-8 экспрессируются на нейтрофилах, моноцитах, CD8⁺ Т-лимфоцитах и естественных киллерах, тучных клетках и базофилах. В нейтрофилах активация рецептора IL-8 стимулирует высвобождение гранулярных ферментов и продукцию активных форм кислорода [63; 94]. Когда респираторный вирус, такой как SARS-CoV-2, попадает в альвеолу, альвеолярные эпителиальные клетки являются первыми клетками, с которыми вирус сталкивается и внутрь которых он проникает. В результате они могут продуцировать IL-8, который, в свою очередь, является аттрактантом для нейтрофилов и макрофагов. Рекрутированные нейтрофилы и макрофаги способствуют повреждению легочной ткани и, в конечном итоге, запускают каскад событий, приводящих к повреждению эндотелия, активации тромбоцитов и ДВС крови [65].

Биологические эффекты TNF- α зависят от его концентрации. В низких концентрациях он действует в месте своего «рождения», как пара- и аутокринный регулятор иммунновоспалительной реакции против травмы или инфекции. Он основной стимулятор для нейтрофилов и эндотелиальных клеток, для их адгезии и дальнейшей миграции лейкоцитов, пролиферации фибробластов и эндотелия при заживлении раны. В средних концентрациях ФНО- α , поступая в кровь, действует как гормон, оказывая пирогенный эффект, стимулируя образование фагоцитов, усиливает свёртывание крови, снижает аппетит, являясь важным фактором развития кахексии при таких хронических заболеваниях [46].

1.5 Ближайшие и отдаленные последствия COVID-19 у детей

COVID-19 – не первый вирус, угрожающий долгосрочными последствиями в результате воздействия.

Эксперты называют симптомы COVID-19, которые длятся в течение нескольких месяцев, «Long COVID-19» [139]. Большинство детей,

заразившихся COVID-19, либо не имеют клинику, либо имеют незначительные симптомы, которые длятся недолго [62].

Эксперты Королевского колледжа Лондона использовали данные 1734 детей в возрасте от 5 до 17 лет, предоставленные родителями или опекунами, чтобы отследить наиболее распространенные долгосрочные симптомы у детей. С сентября 2020 г. по февраль 2021 г. наиболее частыми симптомами были: усталость (55%), лихорадка у детей 5-11 лет (43,7%), головная боль (62,2%), боль в горле у детей 12-17 лет (51%) [139].

У детей риск тяжелого течения коронавирусной болезни низок. Однако риск появления стойких симптомов в этой возрастной группе не ясен, признаки длительного COVID-19 плохо охарактеризованы [209].

Исследования Jenny C., 2010, проведенное для оценки долгосрочных последствий SARS CoV1, вируса, вызывающего атипичную пневмонию, показало, что он может вызывать стойкое и значительное ухудшение работоспособности и состояния здоровья у выживших после атипичной пневмонии в течение 24 месяцев [55; 193].

«Затяжной COVID», также называемый «пост-COVID-синдромом» или «пост-острыми последствиями SARS-CoV-2 (PASC)» [162]. Эти термины описывают стойкие симптомы после COVID, описанные в основном у взрослых, поражающие сенсорную, неврологическую и кардиореспираторную системы, а также психическое здоровье [57]. На сегодняшний день нет четкого определения этого синдрома и его продолжительности. Затяжному COVID приписывают более 200 симптомов, многие из которых неспецифичны и широко распространены среди населения в целом, например, усталость, нарушение сна, трудности с концентрацией внимания, потеря аппетита, боль в мышцах или суставах [49].

Итальянские исследователи показывают результаты обследования 129 детей, перенесших КВИ [170]. Во время острого течения COVID-19 у 33 детей (25,6%) было бессимптомное течение заболевания, 96 (74,4%) имели симптомы. У трех детей развился мультисистемный воспалительный

синдром (2,3%) и у двух миокардит (1,6%). Состояние пациентов оценивали в среднем через $162,5 \pm 113,7$ дней после диагностики COVID-19. Отмечены следующие отдаленные симптомы болезни: бессонница (18,6%), респираторные симптомы (включая боль и стеснение в груди) (14,7%), заложенность носа (12,4%), утомляемость (10,8%), боль в мышцах (10,1%) и суставах (6,9%), трудности с концентрацией внимания (10,1%). Эти симптомы описаны как у детей с симптоматической, так и бессимптомной острой формой COVID-19 [170].

Сообщаемые факторы риска для длительного COVID у взрослых включают женский пол, средний возраст, белую этническую принадлежность и сопутствующие заболевания, особенно астму [148]. Данных о длительном течении COVID у детей и подростков гораздо меньше.

Наиболее распространенными симптомами у детей по данным различных зарубежных авторов были: головная боль (от 3 до 80%), утомляемость (от 3 до 87%), нарушение сна (от 2 до 63%), трудности с концентрацией внимания (от 2 до 81%), боль в животе (от 1 до 76%), миалгия или артралгия (от 1 до 61%), заложенность носа или насморк (от 1 до 12%), кашель (от 1 до 30%), стеснение или боль в груди (от 1 до 31%), потеря аппетита или веса (от 2 до 50%), нарушение обоняния или anosmia (от 3 до 26%) и сыпь (от 2 до 52%) [121; 141; 170; 171].

Согласно данным Miller F., 2021, распространенность персистирующих симптомов продолжительностью ≥ 4 недель у детей во время второй и третьей волны пандемии COVID-19 в Великобритании составила 1,7% в целом и 4,6% среди детей, инфицированных SARS-CoV-2 [171].

Османов И.М., с соавт., 2021 изучили факторы риска длительного COVID-19 у детей. 126 (24,3%) детей и их родителей сообщили о стойких симптомах, среди которых наиболее распространенными были усталость (53, 10,7%), нарушение сна (36, 6,9%) и сенсорные проблемы (29, 5,6%). Множественные симптомы наблюдались у 44 (8,4%) участников. Факторами риска персистирующих симптомов были: возраст «6–11 лет» (отношение шансов

2,74 (95% доверительный интервал 1,37–5,75) и «12–18 лет» (2,68, 1,41–5,4), наличие аллергических заболеваний в анамнезе (1,67, 1,04 до 2,67) [179].

Sykes D.L., et al., 2021, оценили остаточные проявления новой КВИ во время первой волны пандемии. 86% пациентов сообщили по крайней мере об одном остаточном симптоме при последующем наблюдении. У пациентов женского пола значительно чаще отмечены постковидные проявления, включая тревогу ($p=0,001$), усталость ($p=0,004$) и миалгии ($p=0,022$). Авторы предполагают, что феномен Long-COVID не может быть напрямую связан с действием SARS-CoV-2, и считают, что биопсихосоциальные эффекты COVID-19 могут играть большую роль в его этиологии [168].

Исследователи в Израиле, в медицинском центре Шиба оценили состояние 90 детей, обратившихся в клинику с персистирующими симптомами длительного COVID-19 [138]. Наиболее частыми симптомами были: усталость (71,1%), одышка (50,0%) и миалгия (45,6%). Необычные симптомы у маленьких детей включали повторяющиеся лихорадочные эпизоды (2,2%), регрессию развития (2,2%) и обструктивное апноэ во сне (2,2%). Они были временно связаны с инфекцией COVID-19, не имели альтернативного объяснения, несмотря на комплексную оценку, и разрешились примерно через 10–12 недель [85; 138].

Таким образом, постковидные состояния у детей проявляются широким спектром клинических симптомов, при этом нет общепринятой терминологии, четких маркеров для диагностики, алгоритма обследования и наблюдения пациентов.

Под постковидными нарушениями мы понимали патологические изменения в различных органах и системах организма, сопровождающиеся изменениями их функции.

Исходя из полученных данных мы и предприняли настоящее исследование.

Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Диссертационная работа выполнена в течение 2020 – 2022 гг. на базе следующих медицинских учреждений: ГБУЗ СО «Волжская ЦРБ» (главный врач 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 – С.М. Китайчик). ГБУЗ СОДИБ в течение пандемии (2020-2022 гг.) была одним из основных COVID-госпиталей Самары и Самарской области, деятельность которого, в первую очередь, была направлена на лечение среднетяжелых и тяжелых форм вирусной пневмонии и новой коронавирусной инфекции у пациентов детского возраста.

На базе ГБУЗ СО «Волжская ЦРБ» и ГБУЗ СО «СГП №10 Советского района» проводилось наблюдение за детьми с легкими и среднетяжелыми формами новой коронавирусной инфекции COVID-19; легкими и среднетяжелыми формами ОРВИ за указанный выше период времени, а также за данными пациентами в сроки от одного до 6 месяцев после перенесенных заболеваний.

Диссертационное исследование выполнено в течение 3 лет и включало в себя ретро- и проспективный этапы.

На первом этапе (ретроспективный) нами были изучены отчеты врачей-эпидемиологов о зарегистрированных случаях новой коронавирусной инфекции у детей за период с 2020 по 2022 гг. За указанный период в ГБУЗ СО «Волжская ЦРБ» и ГБУЗ СО «СГП №10 Советского района» было зафиксировано 1620 пациента. 993 человека наблюдались с легкой степенью тяжести КВИ (61,3%), 627 человек – со среднетяжелой формой инфекции (38,7%). Мы изучили также амбулаторные карты детей с ОРВИ нековидной этиологии (n = 550).

Основными задачами первого этапа были: изучение эпидемиологических особенностей КВИ в Самарском регионе; анализ возрастной структуры детей; определение клинических особенностей КВИ в различные временные промежутки.

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 с ОРВИ нековидной этиологии, проходивших лечение на амбулаторном этапе с 2021 по 2022 год (2 года). Амбулаторные карты были отобраны методом случайной выборки. 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 коронавирусная инфекция с последующим формированием постковидных нарушений (n=100): I А – легкая форма (n=27), I Б – среднетяжелая форма (n=35), I В – тяжелая форма (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.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рис.1 Дизайн исследования

Основными задачами второго этапа исследования были: мониторинг клинико-лабораторных проявлений КВИ у детей, проведение анкетирования среди переболевших КВИ и ОРВИ и анализ полученных результатов; оценка параметров воспаления (СРБ, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) и развития осложнений у пациентов, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении; анализ факторов риска развития постковидных нарушений (клинико-anamnestических, возрастных, метаболических).

Обобщив персональный опыт клинико-лабораторной диагностики в условиях специализированного центра и в амбулаторной практике, на основе прогностических моделей развития нарушений после перенесенной инфекции COVID-19, мы разработали алгоритм прогнозирования постковидных нарушений у детей.

Критерии включения больных в клиническое исследование (проспективный этап).

Для I группы наблюдения (основной) критерии были следующими:

- Информированное согласие родителей на участие в исследовании.
- Наличие клинически и лабораторно подтвержденной новой КВИ (положительный результат ПЦР).

Критерии легкой степени: температура тела $<38,0^{\circ}\text{C}$ или отсутствует, невыраженные симптомы интоксикации (слабость, миалгия); поражение верхних дыхательных путей (кашель, боль в горле, заложенность носа); отсутствие одышки и изменений при КТ. В некоторых случаях наблюдались только гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, боль в животе и диарея) или только кожные высыпания. $\text{SpO}_2 >95\%$.

Среднетяжелая степень. Данная группа характеризовалась: $T \text{ тела} \leq 38,5^{\circ}\text{C}$; одышка при физических нагрузках; отсутствие изменений при КТ (рентгенографии) легких; $\text{SpO}_2 >93\%$; СРБ сыворотки крови $<10 \text{ мг/л}$, а также наличием жалоб, возникших в период ранней или поздней реконвалесценции;

Тяжелая степень: стойкая фебрильная лихорадка; одышка; $SpO_2 \leq 93\%$; изменения в легких при КТ, типичные для вирусного поражения; снижение уровня сознания, агитация; нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час); СРБ сыворотки крови >10 мг/л.

– Формирование постковидных нарушений после перенесенного заболевания длительного течения в сроки от начала заболевания до 12 и более недель у детей с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, с признаками, которые держатся не менее двух месяцев и не могут быть объяснены другим 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.):

1 группа здоровья включает в себя здоровых несовершеннолетних, имеющих нормальное физическое и психическое развитие, не имеющих анатомических дефектов, функциональных и морфофункциональных нарушений;

2 группа – несовершеннолетние: у которых отсутствуют хронические заболевания (состояния), но имеются некоторые функциональные и морфофункциональные нарушения; реконвалесценты, особенно перенесшие инфекционные заболевания тяжелой и средней степени тяжести; с общей задержкой физического развития в отсутствие заболеваний эндокринной системы (низкий рост, отставание по уровню биологического развития), с дефицитом массы тела или избыточной массой тела; часто и (или) длительно болеющие острыми респираторными заболеваниями; с физическими недостатками, последствиями травм или операций при сохранности функций органов и систем организма.

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.

Автор лично провел анализ всех данных как при ретроспективном, так и при проспективном исследовании.

2.2 Общая характеристика групп обследованных детей

Распределение детей по возрасту и полу в зависимости от степени тяжести заболевания (легкое, среднетяжелое и тяжелое) представлено в таблицах 1 – 4.

Среди группы с легким течением заболевания мы не получили значимой разницы по возрасту, во всех изученных группах преобладали пациенты старше 7 лет – 47,2%, $p > 0,05$. Таким образом, достоверных статистических различий между группами не выявлено.

Таблица 1

**Распределение по возрасту детей, перенесших COVID-19 и ОРВИ
(легкая степень)**

Возраст (годы)	Группы обследованных детей			Значение р
	Основная группа I A (n=27)	Группа сравнения 1 II A (n=53)	Группа сравнения 2 III A (n=43)	
0-1	2 (7,4% 7,4/100)	3 (5,7% 5,7/100)	3 (7,0% 7,0/100)	0,975
1-3	5 (18,5% 18,5/100)	10 (18,9% 18,9/100)	7 (16,3% 16,3/100)	0,247
3-7	8 (29,6% 29,6/100)	14 (26,4% 26,4/100)	13 (30,2% 30,2/100)	0,197
Старше 7	12 (44,4% 44,4/100)	26 (49,0% 49,0/100)	20 (46,5% 46,5/100)	0,084
χ^2 , df 2, * достоверность при $p < 0,05$				

Распределение по полу данных пациентов представлено в таблице 2.

Таблица 2

**Распределение по полу детей, перенесших COVID-19 и ОРВИ
(легкая степень)**

Пол	Группы обследованных детей			Значение р
	Основная группа I (n=27)	Группа сравнения 1 II A (n=53)	Группа сравнения 2 III A (n=43)	
мужской	14 (51,9% 51,9/100)	28 (52,8% 52,8/100)	21 (48,8% 48,8/100)	0,992
женский	13 (48,1% 48,1/100)	25 (47,2% 47,2/100)	22 (51,2% 51,2/100)	
χ ² , df 2, * достоверность при p<0,05				

В нашем исследовании было незначительным преобладание мальчиков – 51,2%, $p > 0,05$ (в целом по всем группам). В группе сравнения 2 несколько

преобладал женский пол. Статистически значимых различий по полу между группами детей выявлено не было.

Таким образом, группы пациентов с легким течением заболевания были сопоставимы по полу и возрасту.

Таблица 3

**Распределение по возрасту детей, перенесших COVID-19 и ОРВИ
(среднетяжелая степень)**

Возраст (годы)	Группы обследованных детей			Значение р
	Основная группа I Б (n=35)	Группа сравнения 1 II Б (n=48)	Группа сравнения 2 III Б (n=42)	
0-1	3 (8,6% 8,6/100)	6 (12,5% 12,5/100)	6 (14,3% 14,3/100)	0,323
1-3	8 (22,9% 22,9/100)	12 (25,0% 25,0/100)	11 (26,2% 26,2/100)	0,917
3-7	9 (25,7% 25,7/100)	14 (29,2% 29,2/100)	14 (33,3% 33,3/100)	0,624
Старше 7	15 (42,8% 42,8/100)	16 (33,3% 33,3/100)	11 (26,2% 26,2/100)	0,078
χ^2 , df 2, * достоверность при $p < 0,05$				

Среди группы со среднетяжелым течением заболевания также не получено достоверной разницы по возрасту, в группах с КВИ преобладали пациенты старше 7 лет ($p > 0,05$), в группе с ОРВИ нековидной этиологии – дети 3-7 лет ($p = 0,624$).

При ранжировании детей, имеющих среднетяжелое течение заболевания по возрасту, мы выявили незначительное преобладание мужского пола – 52,8% ($p > 0,05$).

Далее рассмотрим распределение детей, проходивших лечение в условиях стационара, с тяжелой степенью болезни по возрасту (таблица 4).

**Распределение по возрасту детей, перенесших COVID-19 и ОРВИ
(тяжелая степень)**

Возраст (годы)	Группы обследованных детей			Значение р
	Основная группа I B (n=38)	Группа сравнения 1 II B (n=52)	Группа сравнения 2 III B (n=40)	
0-1	3 (7,9% 7,9/100)	7 (13,5% 13,5/100)	6 (15,0% 15,0/100)	0,083
1-3	5 (13,2% 13,2/100)	5 (9,6% 9,6/100)	7 (17,5% 17,5/100)	0,062
3-7	12 (31,6% 31,6/100)	18 (34,6% 34,6/100)	15 (37,5% 37,5/100)	0,822
Старше 7	18 (47,3% 47,3/100)	22 (42,3% 42,3/100)	12 (30,0% 30,0/100)	0,074
χ^2 , df 2, * достоверность при $p < 0,05$				

При тяжелом течении в группах с КВИ также преобладали пациенты старше 7 лет, составив 44,4% ($p > 0,05$). Достоверной разницы по возрасту между группами не получено.

При рандомизации по полу в группах пациентов с КВИ преобладали мальчики – 58,9% ($p > 0,05$).

Таким образом, все исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

2.3 Методы исследования

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

Мы провели анализ клинической истории пациентов, изучили клинические данные и результаты физикального обследования.

Исследования были проведены в лабораториях ГБУЗ СОДИБ: клинико-диагностическая лаборатория (зав. лабораторией Е.П. Ветоха) и лаборатории «Институт экспериментальной медицины и биотехнологий» (на момент проведения исследования – директор института, д.б.н. Л.В. Лимарева, заведующий лабораторией иммунологии и молекулярной генетики с.н.с. А.С. Сустретов).

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.

1. Иммуноферментный анализ.

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 к TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8.

Исследование выполнено на иммунологическом анализаторе «Multiskan FC» (Thermo Fisher, США).

Принцип метода: при инкубации исследуемого образца в лунках происходит связывание с моноклональными антителами, закрепленными на внутренней поверхности. Вторая инкубация включает взаимодействие с поликлональными антителами, а затем с стрептавидин-пероксидазой. Не связавшиеся конъюгаты удаляются отмывкой, а при инкубации с раствором тетраметилбензидина происходит окрашивание. Оптическая плотность раствора после измерения позволяет рассчитать концентрацию цитокина в образцах с помощью калибровочного графика.

2. Анкетирование пациентов.

Так как изучена достаточно большая выборка пациентов, не было возможности осмотреть врачом-педиатром каждого пациента. Поэтому 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. Ответы родителей должны были включать выбор «Да/Нет», по возможности описание основных симптомов и жалоб в постковидный период (таблица 5). При выявлении нами жалоб, эти дети приглашались на дальнейшее обследование и на консультации узких специалистов.

Таблица 5

Анкета для выявления жалоб в период реконвалесценции

Пол ребенка _____ Возраст _____

1	Дата заболевания корона-вирусной инфекцией			
2	Какие симптомы имелись у ребенка?			
3	Как долго длилось заболевание?	Менее 2 нед.	2-4 нед.	Более 4 нед.
4	Тяжесть заболевания	Легкая	Средняя	Тяжелая
5	Можете ли вы сказать, что у ребенка изменилось качество жизни после заболевания?	Да		Нет

Продолжение таблицы 5				
6	Какие жалобы имеются на данный момент?			
7	Имеется ли у ребенка одышка в покое или при незначительной физической нагрузке?	Да	Нет	
8	Отмечали ли вы у ребенка после болезни изменения со стороны желудочно-кишечного тракта?	Боли в животе	Да	Нет
		Изменение аппетита	Да	Нет
		Изменение вкусовых предпочтений	Да	Нет
		Диарея	Да	Нет
		Запоры	Да	Нет
		Тошнота	Да	Нет
9	Отмечали ли вы у ребенка нарушения в сердечно-сосудистой системе?	Ощущение сердцебиения	Да	Нет
		Боли в груди	Да	Нет
		Повышение АД	Да	Нет
		Снижение АД	Да	Нет
		Отечность конечностей	Да	Нет
10	Жаловался ли ребенок на боли в суставах и/или мышцах?	Боли в суставах	Да	Нет
		Боли в мышцах	Да	Нет
11	Отмечаете ли вы у ребенка сохранение повышенной температуры после перенесенной коронавирусной инфекции?	Субфебрильная	Да	Нет
		Фебрильная	Да	Нет
12	Вашему ребенку стало сложнее учиться в школе и запоминать новую информацию?	Да	Нет	

<i>Продолжение таблицы 5</i>				
13	Отмечаете ли вы повышенную утомляемость у ребенка после болезни?	Да		Нет
14	Жаловался ли ребенок на головную боль после перенесенной болезни? Как часто? Каким образом купировалась боль?	Да		Нет
		Купировалась самостоятельно	Да	Нет
		Применялись ЛС	Да	Нет
15	Отмечались ли у вашего ребенка проблемы со сном?	Эпизоды бессонницы	Да	Нет
		Изменение длительности засыпания	Да	Нет
16	Отмечали ли вы частое изменение настроения у ребенка, эпизоды повышенной тревожности?	Часто менялось настроение	Да	Нет
		Были эпизоды повышенной тревожности	Да	Нет

Статистические методы.

Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26, версия (USA), StatTech v. 2.8.8. (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Статистическая обработка показателей осуществлялась с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проведены в электронных таблицах Microsoft Office Excel.

При сравнении двух независимых групп по одному количественному признаку мы использовали U-критерий Манна-Уитни; при сравнении трех и более независимых групп по одному признаку – непараметрический дисперсионный анализ ANOVA (Kruskal-Wallis) или критерию χ^2 .

Статистически значимые различия между оцениваемыми группами были при $p < 0,05$.

Для прогнозирования риска формирования постковидных нарушений использовали однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. Оценка качества моделей проводилась с использованием коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка.

Информативность предложенных способов определяли следующими критериями: чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью (Котельников Г.П., Шпигель А.С.).

При этом возможные исходы могли быть следующими:

А – истинно положительный результат – наличие заболевания совпадает с положительным результатом;

В – ложно положительный результат – интерпретация «положительный» отмечается лиц с неподтвержденным диагнозом;

С – ложно отрицательный результат – интерпретация «отрицательный» у лиц с подтвержденным диагнозом;

Д – истинно отрицательный результат – интерпретация «отрицательный» у лиц с неподтвержденным диагнозом.

Далее рассчитывали показатели:

Чувствительность (sensitivity, S_e) – это вероятность позитивного ответа у лиц с подтвержденным диагнозом заболевания:

$$S_e = \frac{\text{истинно положительные результаты}}{\text{лица с подтвержденным диагнозом}} \times 100\%$$

Чувствительность метода показывает долю больных, у которых исследование даст позитивный результат. Чем выше чувствительность метода, тем он более эффективен.

Специфичность (specificity, S_p) – это вероятность отрицательных результатов у лиц с неподтвержденным диагнозом:

$$S_p = \frac{\text{истинно отрицательные результаты}}{\text{лица с неподтвержденным диагнозом}} \times 100\%$$

Специфичность метода определяет долю лиц с неподтвержденным диагнозом заболевания. Чем выше специфичность метода, тем он более эффективен.

Диагностическая точность метода (A_c) – отношение всех истинных результатов (положительных и отрицательных) ко всем изученным пациентам:

$$A_c = \frac{\text{истинные результаты}}{\text{все обследованные лица}} \times 100\%$$

Основные показатели, характеризующие эффективность метода рассчитывали с помощью таблицы сопряженности, которая включала возможные исходы лечения:

Группа	Исследуемый эффект (исход)		Всего
	Есть	Нет	
Исследуемая (I)	A	B	A + B
Контрольная (II)	C	D	C + D

Определяли отношение шансов (ОШ), показывающее вероятность неблагоприятного исхода в исследуемой группе по сравнению с контрольной.

$$\text{ОШ} = (A+B) / (C+D)$$

Значения ОШ от 0 до 1 соответствует снижению риска, более 1 – его увеличению.

ОШ равное 1, означает отсутствие эффекта.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Глава 3. Коронавирусная инфекция у детей в амбулаторных условиях.

Эпидемиология, основные клинические проявления, частота формирования постковидных нарушений

3.1 Эпидемиология и эволюция клинических проявлений COVID-19 у детей в 2020-2022 гг. (ретроспективный анализ)

В основу эпидемиологического анализа положено наблюдение за 1620 детьми, больными коронавирусной инфекцией COVID-19 от рождения и до 18 лет, а также за 550 пациентами ОРВИ нековидной этиологии, проходившим лечение в амбулаторных условиях.

Изучены данные пациентов, перенесших COVID-19 за период с 2020 по конец 2022 г. Использован клинический архив, амбулаторные карты пациентов (ф112), данные ежегодных отчетов врачей-эпидемиологов. Был проведен анализ ежемесячной регистрации случаев новой коронавирусной инфекции (КВИ) в амбулаторном звене по возрасту среди 1620 детей (рис. 2).

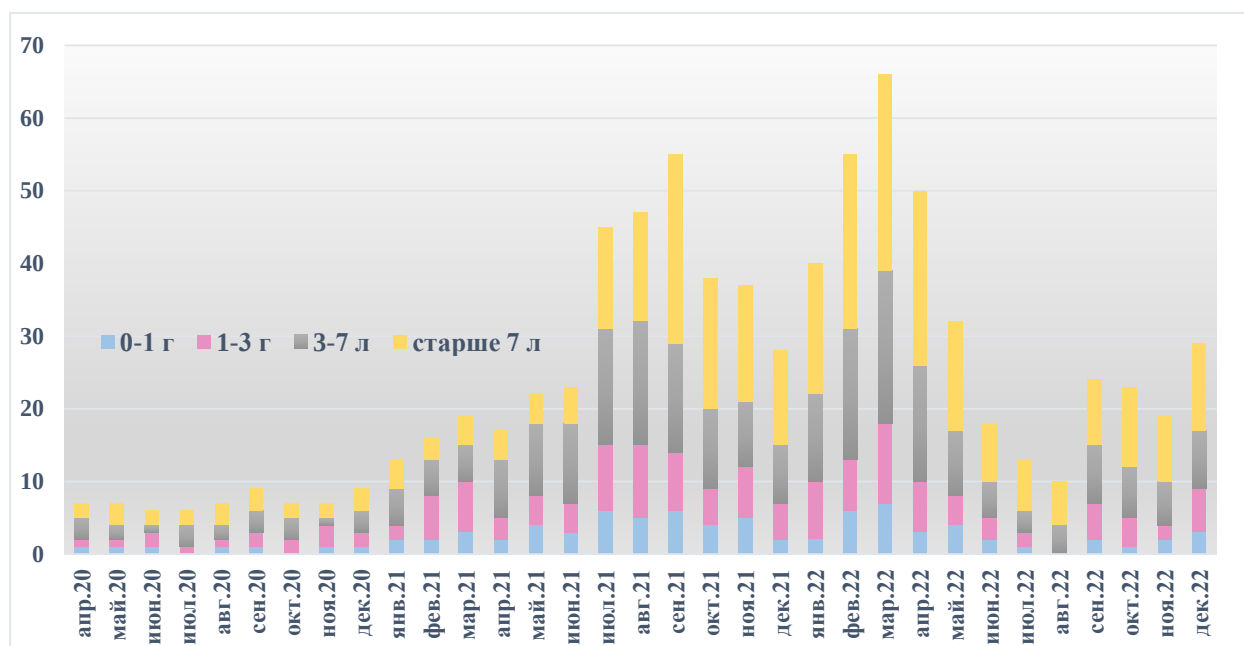


Рис. 2. Анализ ежемесячной регистрации случаев COVID-19 в амбулаторном звене

Основной рост заболеваемости COVID-19 среди детского населения регистрировали в период с июля 2021 года по сентябрь 2021 года, а также с января 2022 года по апрель 2022 года. Наибольшее число случаев подтвержденной КВИ приходилось на детей старше 7 лет. Во второй декаде 2021 года коронавирусную инфекцию чаще регистрировали в возрастной группе детей с 3 до 7 лет, тогда как среди детей от 0 до 1 года был наименьший процент выявляемости COVID-19.

2021 г., начиная с июля, COVID-19 характеризовался более тяжелым течением заболевания (с возможным преобладанием штамма дельта).

Мы изучили статистические данные по Самарскому региону за 2021-2022 гг. За 2021 г. всего выявлено 233 982 случая коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе 21517 – у детей (9,19%). В 2022 г. общее количество случаев составило 348 897 среди населения Самарского региона, 49890 – у детей (14,3%). Распределение по возрастам представлено на рис. 3, 4.

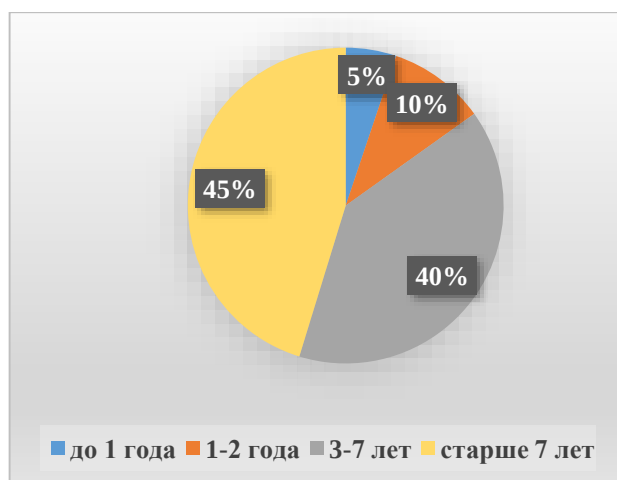


Рис. 3. Возрастное распределение детей с COVID-19 в 2021 г.

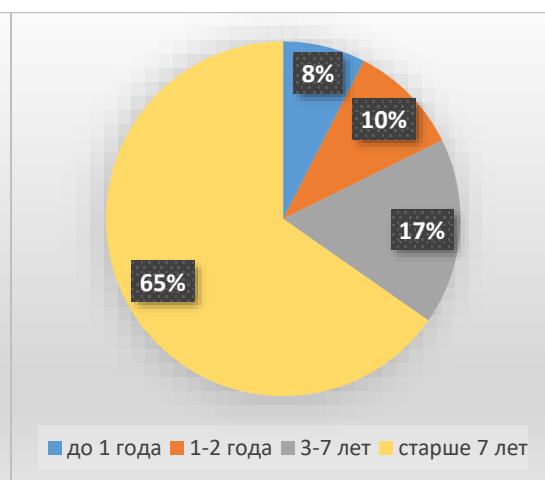


Рис. 4. Возрастное распределение детей с COVID-19 в 2022 г.

Таким образом, преобладающим возрастом заболевших детей в 2021 г. был 3-7 лет (40%) и старше 7 лет (45%); в 2022 г. – старше 7 лет (65%), что согласуется с данными нашего исследования.

Мы сравнили основные клинические симптомы новой КВИ у детей. В июне 2020 г. была создана рабочая группа ВОЗ по изучению эволюции

COVID-19, и, начиная с мая 2021 г. ВОЗ начала присваивать наименования вариантам вируса SARS-CoV-2 [205].

Пандемия развивалась последовательными волнами (на конец исследования их шесть) без определенного сезона, но с преобладанием конкретного штамма для каждой из них.

Согласно данным ВОЗ, основными вариантами вируса были: штамм α (Альфа), который циркулировал с сентября 2020 г., был впервые обнаружен в Соединенном Королевстве; вариант β (Бета) - с мая 2020 г. (место обнаружения – Южная Африка). Штамм γ (Гамма) был обнаружен в Бразилии в ноябре 2020 г. Вариант, вызывающий наиболее серьезные последствия, δ (Дельта) впервые выявлен у пациентов в Индии в октябре 2020 г. С ноября 2021 г. во всем мире циркулирует штамм Омикрон, который вызывает совершенно иные клинические проявления [169].

Мы наблюдали эволюцию клинической картины КВИ у детей, возможно связанную с изменениями основных вариантов вируса.

Основные клинические симптомы COVID-19 у детей в течение сравниваемых периодов отображены на рис. 5, 6, 8, 9, 11, 12.

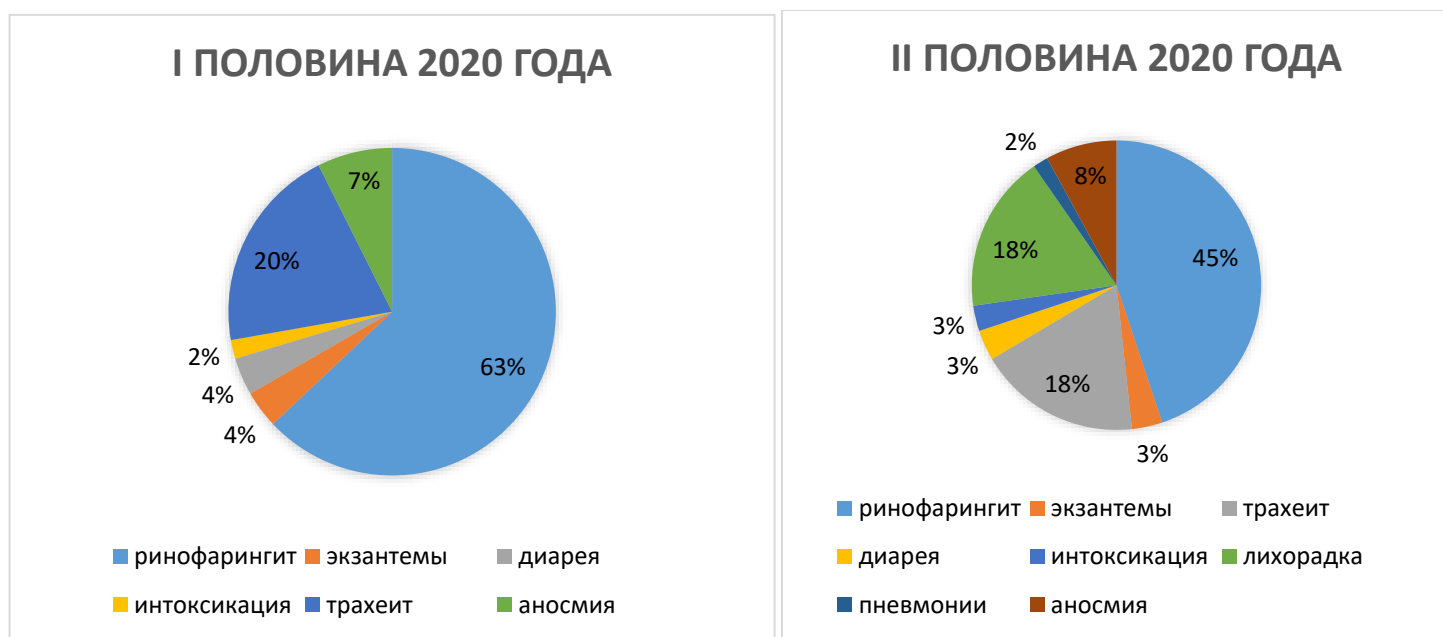


Рис. 5, 6. Основные клинические проявления COVID-19 в 2020 г.

Изначальный вариант вируса SARS-CoV2, появившегося в Китае (Уханьский штамм) характеризовался ринофарингитом (боль в горле, сухой кашель, заложенность носа). Ринофарингит оставался ведущим симптомом на протяжении 2020 г. – 63% (I половина 2020 г.) и 45% (II половина года) (рис. 5, 6). Кроме этого нередко отмечали трахеит, сопровождающийся сухим, болезненным, непродуктивным кашлем (20 и 18% соответственно); потерю обоняния и вкуса длительностью до полугода в 7 и 8% (чаще среди детей-подростков старше 12 лет), реже - диарею (4 и 3%). Заболевание сопровождалось умеренной интоксикацией и лихорадкой, нередко болями в мышцах и суставах, кратковременной экзантемой (рис.7).



Рис.7. Папулезная сыпь на теле мальчика двух лет
(первые сутки заболевания COVID-19)

Только у небольшой части пациентов отмечены поражения нижних дыхательных путей в виде вирусной пневмонии, однако одышки и затруднения дыхания в амбулаторных условиях мы не отмечали.

Во второй половине 2020 года кроме перечисленных жалоб возросло количество высоко температурающих детей ($t_{\text{тела}} > 38,5^{\circ}\text{C}$), повысилось число пациентов с выраженным интоксикационным синдромом. Более частым симптомом стал кашель.

Начиная с 2021 г., клиническая картина заболевания изменилась. У пациентов чаще наблюдалась выраженная интоксикация (7% – в I половине 2021 г. и 8% – во II половине) и лихорадка $>38,5^{\circ}\text{C}$ (20 и 32% соответственно), нередко отмечалось резкое ухудшение самочувствия (рис. 8, 9).

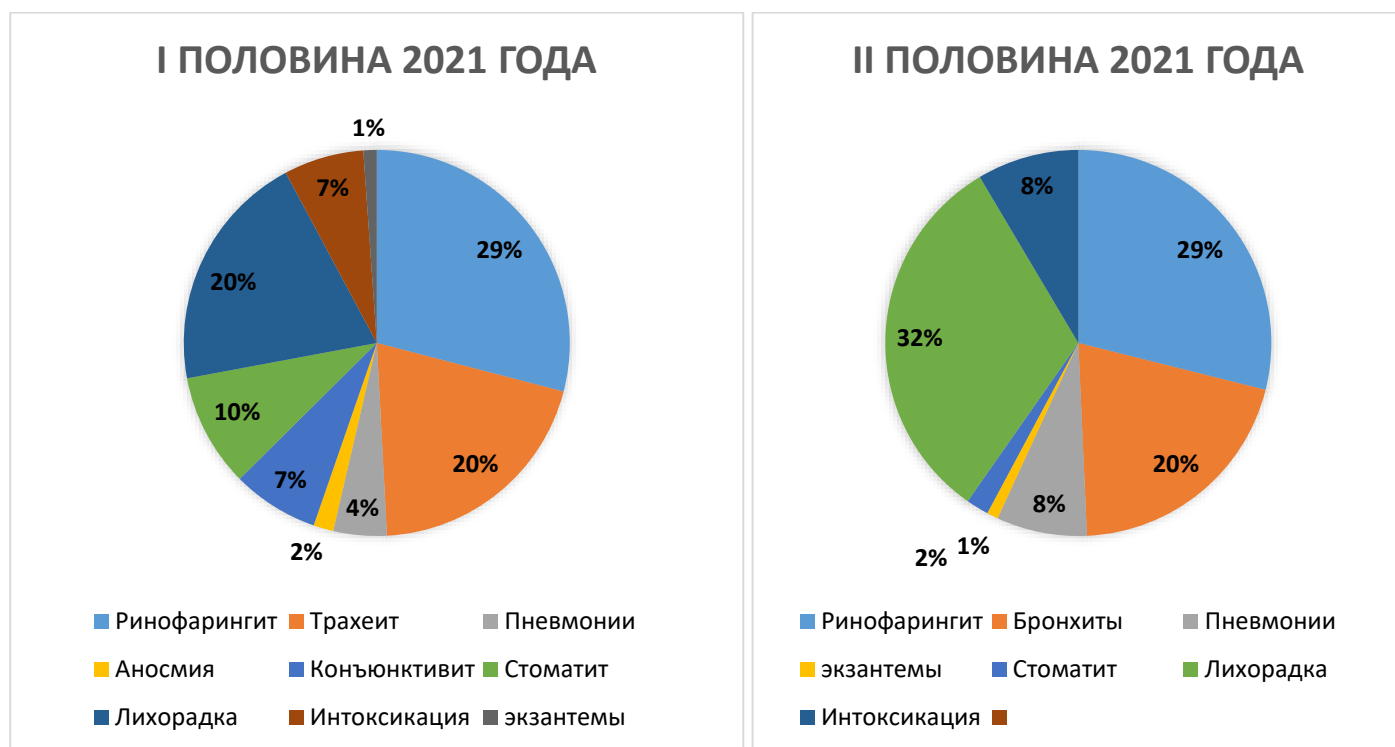


Рис. 8, 9. Основная симптоматика COVID-19 в 2021 г.

Первая половина 2021 года была разнообразна на симптомы. Среди типичных для новой КВИ катаральных и интоксикационных симптомов стали выявлять такие проявления как: конъюнктивиты, склериты и стоматиты (Рис. 10). Данные жалобы пришлись на весенне-осенний период, что, предположительно, связано с микст-инфекцией (пик заболеваемости аденовирусной и энтеровирусной инфекцией).



Рис. 10. Явления склерита у мальчика-подростка (вторые сутки заболевания
коронавирусной инфекцией)

Осенне-зимний период 2021 года снова характеризовался высоко и длительно лихорадящими пациентами (t тела $>38,5$ °С, которая держалась более пяти дней и плохо поддавалась снижению приемом НПВС в возрастных дозировках). Явления типичные для трахеита в данный период времени не встречались. Кашель носил длительный и продуктивный характер (остаточные явления могли сохраняться до 1,5-2 месяцев). Был незначительный процент стоматитов – 2% (в основном, у детей первых трех лет жизни). Значимо реже у детей отмечалась потеря обоняния (2%).

Первая половина 2022 года характеризовалась разнообразием жалоб со стороны органов желудочно-кишечного тракта: рвота и тошнота сопровождала пациентов первые 2-3 дня с момента заболевания, жидкий стул без патологических примесей чаще возникал к моменту клинико-лабораторного выздоровления на 7-10 сутки от начала заболевания и сохранялся у части больных до 14 дней (рис. 11, 12).

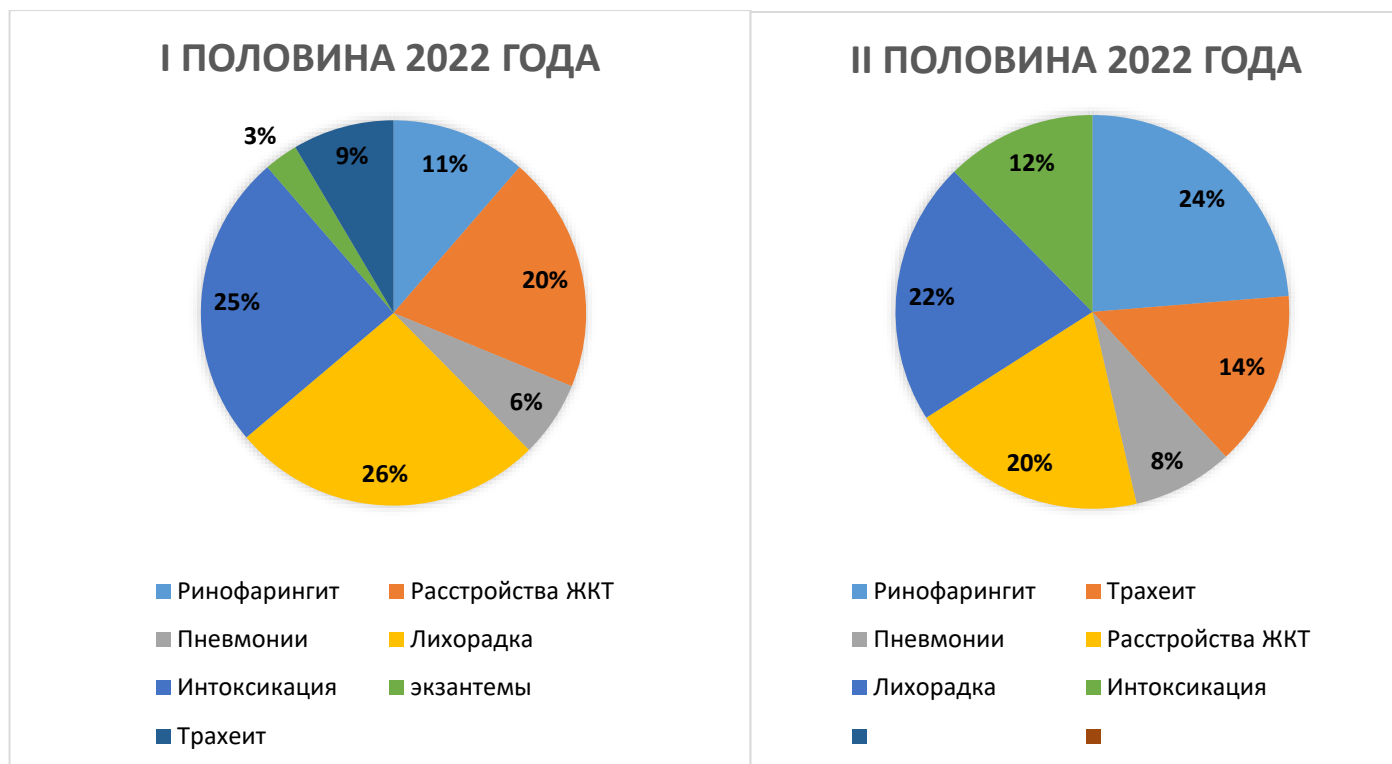


Рис. 11, 12. Основные клинические проявления COVID-19 в 2020 г.

В 2022 г. у большинства пациентов отмечалось легкое течение заболевания, основными клиническими симптомами были кашель и повышение температуры (26 и 22%), которое носило чаще субфебрильный и кратковременный характер; значительно снизился процент интоксикационного синдрома (25 и 12%).

В осенне-зимний период 2022 года не было зарегистрировано детей с кожными проявлениями КВИ. Расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, а также катаральная симптоматика, по сравнению с весенне-летним периодом, значительно не изменились.

3.2 Клинико-эпидемиологическая характеристика ОРВИ нековидной этиологии в 2020-2022 гг. (ретроспективный анализ)

Был проведен анализ ежемесячной регистрации случаев легкой и среднетяжелой форм ОРВИ нековидной этиологии в амбулаторном звене по возрастам среди 550 детей (Рис. 13).

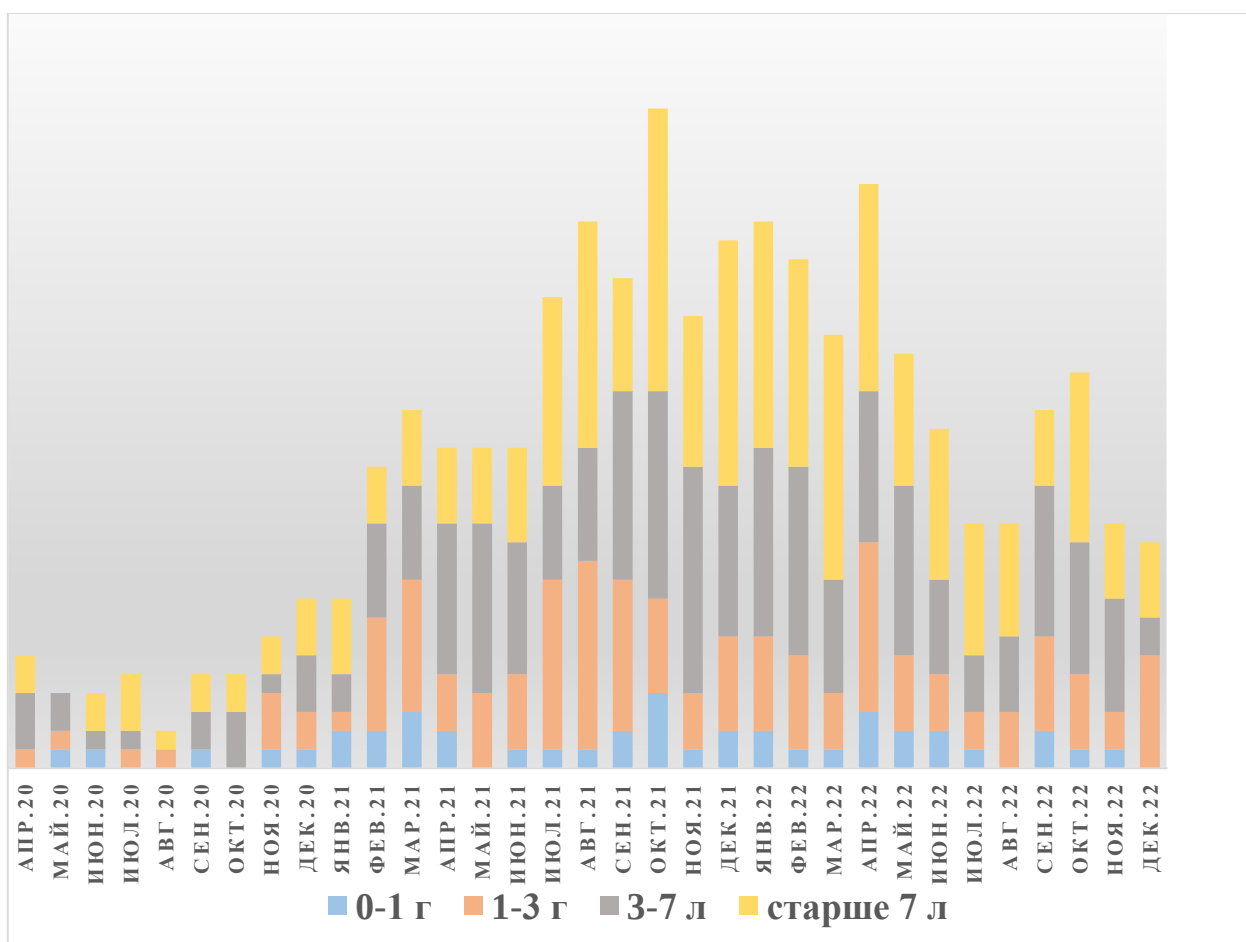


Рис.13. Анализ ежемесячной регистрации случаев ОРВИ нековидной этиологии в амбулаторном звене по возрастам

В результате анализа выявляемых случаев ОРВИ в амбулаторном звене можно увидеть следующие закономерности:

1. Заболеваемость ОРВИ резко снижена в период с апреля 2020 г. до января 2021 г. в связи с объявлением режима самоизоляции и переводом детей из организованных детских коллективов на домашний режим и дистанционное обучение (разобщение коллективов).
2. Основной пул среди заболевших ОРВИ в преобладающем большинстве периодов составляют школьники старше семи лет.

3. Основной подъем заболеваемости ОРВИ фиксировался в период с сентября по октябрь, что связано с выходом детей в организованные коллективы и увеличением контактов среди детей.
4. Самая низкая заболеваемость ОРВИ зафиксирована среди детей до года во всех изучаемых периодах.

3.3 Формирование постковидных нарушений у детей (проспективный анализ)

3.3.1 Преморбидный фон пациентов, перенесших COVID-19

У детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, проходивших лечение амбулаторно, были выявлены жалобы и заболевания, которые сохранялись и/или впервые появлялись в сроки от момента выздоровления до 12 недель и более после КВИ. Из 163 человек жалобы предъявляли 62 ребенка (I группа, подгруппы IA и IB), что составило 38,0% от общего числа больных КВИ. Большая часть из них – это дети-подростки в возрасте от 9 до 14 лет (32,3%). 101 ребенок (II группа сравнения 1, подгруппы IIA и IIB), находившийся под наблюдением, жалоб на состояние здоровья не предъявлял. III группу (группа сравнения 2, подгруппы IIIA и IIIB) составили пациенты с ОВРИ нековидной этиологии (n=85).

Все дети, изученные в амбулаторных условиях, относились к 1 и 2 группам здоровья. Мы исключили влияние на формирование постковидных нарушений таких заболеваний как сахарный диабет, другие эндокринные проблемы, бронхиальная астма, врожденные пороки развития легких и сердца, хроническая патология со стороны ЛОР-органов и др. Полученные данные по изучению преморбидного фона представлены в таблице 6.

Таблица 6

**Преморбидный фон пациентов, перенесших COVID-19 и ОРВИ в
амбулаторных условиях**

Преморбидный фон	Группы обследованных детей			Значения Н, р
	IA+IB (n=62)	IIA+IIB (n=101)	IIIA+IIIB (n=85)	
Отягощенный акушерский анамнез	17,7% (17,0/100)	10,9% (10,9/100)	31,8% (31,8/100)	12,5 0,00*
ПП ЦНС	17,7% (17,7/100)	5,9% (5,9/100)	8,2% (8,2/100)	6,3 0,04*
Изменения веса (дефицит, избыток)	16,1% (16,1/100)	6,9% (6,9/100)	9,4% (9,4/100)	6,0 0,05*
Низкий рост	8,0% (8,0/100)	3,9% (3,9/100)	5,9% (19,0/100)	3,3 0,09
Перенесенный рахит в анамнезе	9,7% (9,7/100)	10,9% (10,9/100)	7,0% (7,0/100)	3,6 0,08
Перенесенная атопия в анамнезе	6,4% (6,4/100)	8,9% (8,9/100)	14,1% (14,1/100)	19,5 0,00*
Часто болеющие дети	27,4% (27,4/100)	21,8% (21,8/100)	14,1% (14,1/100)	7,8 0,03*
Непривитые дети	37,0% (37,0/100)	16,8% (16,8/100)	35,3% (35,3/100)	8,4 0,02*
ANOVA Kruskal-Wallis, df 2, * достоверность при $p < 0,05$				

Мы определили влияние неблагоприятного преморбидного фона на возникновение постковидных нарушений при отягощенном акушерском анамнезе, наличии ПП ЦНС и таких состояний как изменение веса (чаще избыточная масса тела), частые заболевания ребенка и отсутствие вакцинопрофилактики ($p < 0,05$).

3.3.2 Основные проявления постковидных нарушений у детей

По полученным нами данным, 38,0% детей, пролеченных амбулаторно, имели постковидные проявления, при легком течении COVID-19 – 33,8%, при среднетяжелом – 42,2% ($p < 0,05$).

У детей, перенесших SARS-CoV-2, отмечено разнообразие клинических проявлений в постковидном периоде.

Основными проявлениями постковидных нарушений у 62 пациентов были изменения со стороны нервной системы (87,1%), ЖКТ (21,0%), дыхательной (16,1%) и сердечно-сосудистой системы (9,4%) и других систем (рис. 14).



Рис. 14. Основные проявления в периоде реконвалесценции у детей, перенесших COVID-19

Мы оценили изменения со стороны основных органов и систем.

Неврологические нарушения разной степени выраженности (сюда мы включили неврологические проявления, когнитивные расстройства,

нарушения сна, эмоционально-поведенческие нарушения) выявлены нами у большинства пациентов - 87,1% (n=54).

Постинфекционная астения представляет собой достаточно распространенный, хорошо изученный синдром, основными проявлениями которого являются выраженная продолжительная физическая и интеллектуальная утомляемость, ощущение усталости после перенесенных инфекционных заболеваний [129]. Астения была изучена с использованием шкалы оценки усталости FAS [101]. Проводя анкетирование детей, мы выявили повышенную как физическую, так и интеллектуальную клинически значимую утомляемость более, чем у половины детей с постковидными нарушениями (51,6%). «Астения была основным синдромом, варьировалась от быстрой утомляемости, повышенной раздражительности, до резкой мышечной слабости и непереносимости даже небольших физических и психических нагрузок с необходимостью продолжения постельного режима» [112].

1/4 пациентов с постковидными нарушениями предъявляли жалобы на умеренные головные боли, которые появлялись или усиливались при возникновении физической и умственной нагрузки (n=16, 25,8%). Причины головной боли могли быть больше связаны с ситуативными факторами, такими как изменение распорядка дня, чрезмерное употребление лекарств, социальная изоляция, недостаточная гидратация и/или питание, отсутствие аэробных упражнений и другие факторы стресса [107].

Аносмия и/или агевзия: COVID-19 может вызывать изменение запаха и вкуса, особенно у подростков. По данным литературы примерно у каждого четвертого человека в возрасте от 10 до 19 лет развивается аносмия (потеря обоняния) [21; 126]. Согласно нашим исследованиям данное осложнение возникло у 5,0% детей. Помимо способности обнаруживать опасные запахи, снижение или потеря обоняния (аносмия) или вкуса (агевзия) может влиять на пищевое поведение, настроение и качество жизни детей и подростков. Как

правило, у детей эти симптомы были недлительные и проходили в течение нескольких недель.

Дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) наблюдается при недостаточности или избыточной активности симпатических или парасимпатических компонентов ВНС и проявляющаяся широким спектром клинических симптомов (гипотензия ортостатического характера, изменение потоотделения, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря). Дисфункция ВНС выявлена у 9,7% пациентов с постковидными нарушениями.

Del Brutto O. с соавт., 2021, обнаружили, что у людей даже с легкой симптоматической инфекцией SARS-CoV-2 вероятность развития когнитивных нарушений в 18 раз выше, чем у людей с бессимптомным течением [81].

Когнитивная дисфункция или усталость трактуется многими авторами как «мозговой туман» (общий термин, обозначающий «нечеткость мышления», невнимательность, трудности с концентрацией внимания или памятью) - частая неврологическая жалоба. Дети и подростки также могут жаловаться на невнимательность, снижение скорости чтения или обработки информации, необходимость повторения в обучении [21].

Мы оценивали следующие функции: память, умственную работоспособность, восприятие информации (гнозис), речь (афазии), двигательные навыки (праксис) и интеллект (суждения и умозаключения). Для оценки когнитивных нарушений использовали МОСА score (Монреальская шкала оценки когнитивных нарушений).

У детей чаще наблюдались проблемы с одним аспектом мышления, что интерпретировалось как мягкое нарушение когнитивных функций. Пациенты долгое время испытывали затруднения с сосредоточенностью и вниманием при выполнении задач; отмечалось снижение производительности и быстроты действия, нарушение внимания (трудности с концентрацией и долговременным вниманием), нарушения различных типов памяти (краткосрочной, оперативной, визуально-пространственной, вербальной и

прочих), исполнительных функций (планирование, постановка целей, решение задач), абстрактного мышления и других аспектов познавательных процессов.

Расстройства одного когнитивного аспекта: снижение концентрации внимания и нарушение кратковременной памяти, трудности в усвоении новой информации, невнимательность, забывчивость, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, проблемы с успеваемостью выявлены у 12,9% ($\chi^2=0,002$). Часть пациентов отказывались участвовать во внеклассных и спортивных мероприятиях – 8,0% ($\chi^2=0,03$).

Постковидные нарушения нередко сопровождались изменением сна – в 11,3 % (рис. 15).

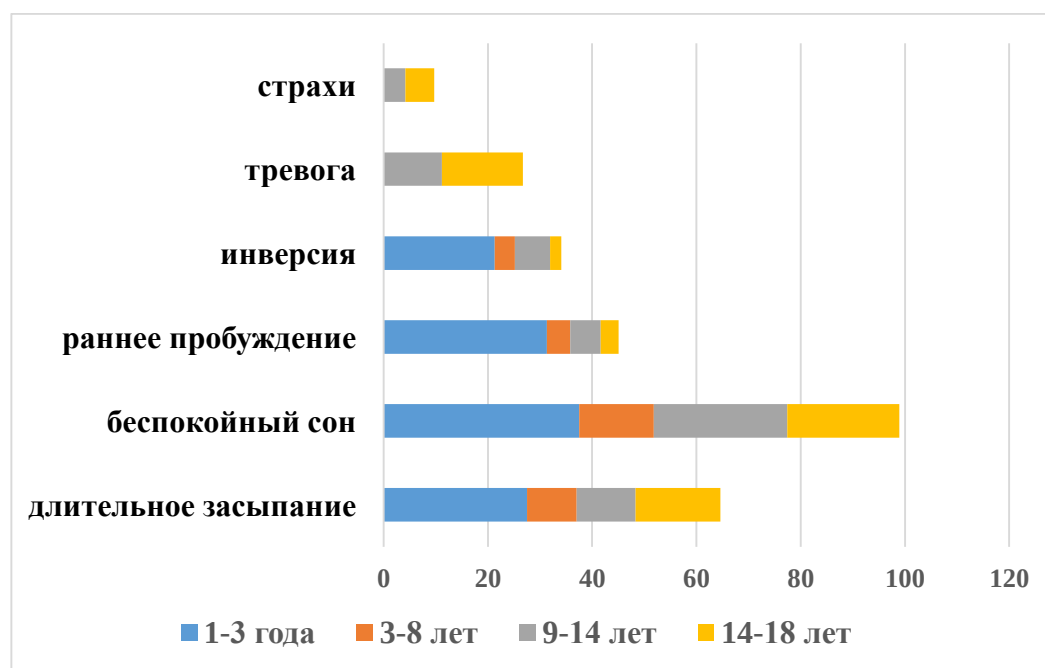


Рис. 15. Нарушения сна у детей в разных возрастных группах

Влияние вируса коронавируса на продолжительность и глубину сна описано многими исследователями [25].

Длительное засыпание и раннее пробуждение было характерно для пациентов раннего возраста (1-3 года). Беспокойный сон, частые пробуждения отмечались во всех возрастных группах. При этом частота эпизодов была у большинства пациентов больше двух раз в неделю.

У дошкольников была тенденция к меньшему количеству нарушений сна по сравнению с другими возрастными группами.

Повышенное количество ночных страхов или кошмаров, а также тревога при пробуждении выявлены у детей старших возрастных групп.

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (выявлены в 21,0%, n=13). Наиболее распространенные гастроэнтерологические симптомы при постковидных нарушениях были диарея, периодические боли в животе и нарушения аппетита (чаще в виде снижения), данные жалобы чаще отмечены у пациентов от 9 до 14 лет. У детей раннего возраста чаще наблюдалась дисфункция в виде неустойчивого стула, нередко отмечались запоры и боли в животе. Диарея – длительный неустойчивый стул в течение одной недели и более, нередко возникающая волнообразно выявлена у 1/5 пациентов с гастроэнтерологическими жалобами (рис. 16).

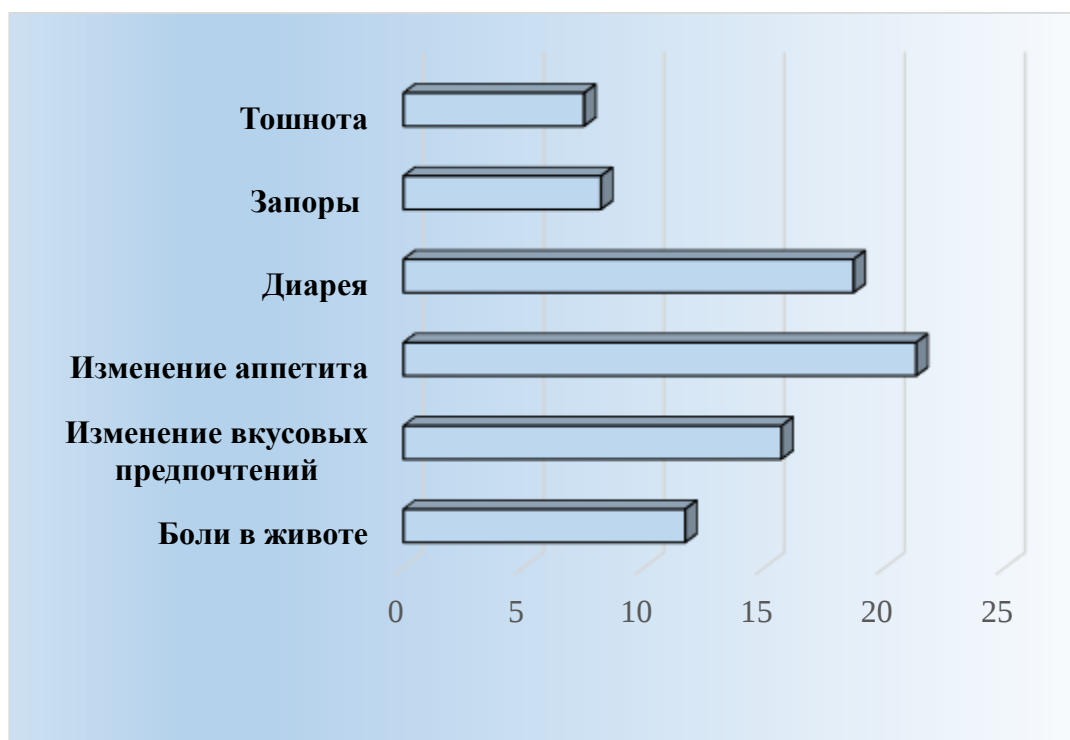


Рис. 16. Основные симптомы поражения ЖКТ у детей, в %

Изменения со стороны дыхательной системы обнаружены у 16,1%, n=10). У детей основные жалобы были на длительный непродуктивный кашель. Постоянный кашель в постковидном периоде у большинства детей может быть обусловлен нейровоспалением, приводящим к

гиперчувствительности гортани, что является основой хронического рефрактерного или неясной этиологии кашля [21]. У детей раннего возраста отмечена умеренная одышка, у пациентов старше 9 лет – боли в груди.

Изменения со стороны других органов и систем встречались значительно реже.

Следовательно, постковидные нарушения выявлены у пациентов во всех возрастных группах и проявлялись разнообразием клинических симптомов (неврологических, эндокринологических, расстройств желудочно-кишечного тракта и др.).

3.3.3 Особенности течения постковидного периода в зависимости от возраста

В зависимости от возраста проявления постковидных нарушений у детей имели свои особенности.

Для **детей первого года жизни** основными жалобами, предъявляемыми родителями в первые полгода после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 были: нарушения сна (40,4%), изменение аппетита (36,7%), повышенная возбудимость (6,7%). Жалобы появлялись в течение месяца с момента выздоровления и сохранялись несколько месяцев.

Более разнообразные жалобы предъявляли родители детей **от 1 года до 3-х лет**. Так, со стороны нервной системы отмечались беспокойный сон (45,7%), частая смена настроения (22,9%), повышенная утомляемость (28,6%), длительное засыпание (17,1%). Со стороны желудочно-кишечного тракта у данной возрастной категории отмечались: боли в животе, не связанные с приемом пищи (27,6%), снижение аппетита (13,3%), запоры (11,6%). Со стороны дыхательной системы родители отмечали наличие у детей одышки во время физической нагрузки (18,4%) и сохраняющийся непродуктивный кашель во время бодрствования (6,2%).

Период реконвалесценции у детей в возрасте **от 3-х до 7-ми лет** проявлялся такими жалобами как: одышка при физической нагрузке со (14,4%), тахикардия (12,5%) и боли в груди (8,1%), как в покое так и при физической нагрузке. Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались боли в животе, не связанные с приемом пищи (14,8%) и тошнота, особенно в первой половине дня (8,7%). Со стороны нервной системы отмечались головная боль (59,3%) и частая смена настроения (21,7%). Вышеперечисленные жалобы проявлялись в первый месяц с момента выздоровления и сохранялись до 6 месяцев.

Период реконвалесценции у детей в возрасте **от 8-ми до 14 лет** отмечался возникновением следующих жалоб: со стороны нервной системы: головная боль (36,3%), повышенная утомляемость (75,4%), проблемы с обучением в школе и запоминанием нового материала (24,5%), частая смена настроения (22,5%). Данные жалобы сохранялись до года. Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея (9,6%), снижение аппетита (15,1%), боли в животе, не связанные с приемом пищи (6,5%), запоры (4,1%), тошнота, преобладающая в первой половине дня (3,5%). Данная группа жалоб проявлялась в течение первых двух недель с момента выздоровления и сохранялась в течение трех – четырех месяцев периода реконвалесценции.

У двух детей отмечалось снижение остроты зрения и впервые выставлен диагноз миопия слабой степени; 3 подростка предъявляли жалобы на выпадение волос через месяц с момента выздоровления. Данная жалоба сохранялась в течение последующих 4 месяцев.

Период реконвалесценции у детей в возрасте **от 14-ти до 17-ти лет** характеризовался разнообразием жалоб. Так, со стороны нервной системы, лидирующие позиции занимает головная боль (26,7%) и повышенная утомляемость (65,3%). Данные жалобы сохранялись в течение года с момента выздоровления. Так же встречались жалобы на проблемы с обучаемостью в школе и запоминанием нового материала (27,5%), бессонница (14,8%) длительное засыпание (8,3%), частая смена настроения (13,8%).

Вышеперечисленные жалобы встречались через месяц с момента выздоровления и сохранялись в течение полугода.

Со стороны эндокринной системы у девочек встречались сбой менструального цикла (1,8%).

Со стороны желудочно-кишечного тракта основными жалобами были: боли в животе, не связанные с приемом пищи (6,6%), изменение вкусовых предпочтений (4,1%), тошнота, которая могла возникнуть в течение всего дня (2,6%). Данные жалобы появлялись в течение первых двух недель с момента выздоровления и сохранялись в течение трех месяцев.

В данной возрастной группе так же встречались: у 2-х детей отмечалось снижение остроты зрения и впервые выставлен диагноз миопия легкой степени; у 2-х детей с момента заболевания и в течение девяти месяцев сохранялась аносмия; один ребенок предъявлял жалобы на резкую потерю веса (более 7 кг). У 2-х детей длительно сохранялись кожные проявления в виде пятнисто-папулезной сыпи по всему телу и дистрофия ногтевых пластин.

3.3.4 Особенности восстановительного периода у детей с ОВРИ нековидной этиологии (катамнестическое наблюдение)

Среди 85 детей было проведено катамнестическое исследование, направленное на выявление жалоб, появившихся в период до трех месяцев и более с момента перенесенного ими заболевания.

Основной жалобой была постинфекционная астения, которая отмечалась у 8,2% детей (в основном в первые две недели после перенесенного заболевания). Клинически значимая астения по шкале оценки усталости FAS определена у 2,4%.

В ходе анкетирования было установлено, что у детей из группы, переболевших ОРВИ нековидной этиологии и получавших лечение амбулаторно, были выявлены следующие впервые появившиеся жалобы хотя бы по одному из пунктов в анкете.

1. Неврологические нарушения, проявляющиеся нарушением качества и длительностью сна и повышенной утомляемостью в первые три месяца после перенесенной ОРВИ, были зафиксированы у двух детей:
 - мальчик семи лет, мать которого имела отягощенный акушерско-гинекологический анамнез во время беременности;
 - мальчик двенадцати лет, мать которого так же имела отягощенный акушерско-гинекологический анамнез во время беременности, и который относится к категории часто болеющих детей.
2. Вечерний субфебрилитет без клинико-лабораторных патологических изменений (t тела до $37,5^{\circ}\text{C}$), сохраняющийся в течение первого месяца периода после перенесенного заболевания был зафиксирован у 2 детей (1,5 и 7 лет, все пациенты имели отягощенный преморбидный фон в виде ПП ЦНС и/или синдром внутречерепной гипертензии).
3. Расстройства желудочно-кишечного тракта в виде разжиженного стула без патологических примесей в течение трех месяцев после ОРВИ были обнаружены у 3 детей: от 1,3 – до 3 лет с отягощенным преморбидным фоном (ПП ЦНС, синдром мышечной дистонии).
4. Среди впервые выявленных жалоб в постинфекционный период был сохраняющийся в течение трех месяцев с момента выздоровления ОРВИ непродуктивный кашель, не связанный с временем суток. Данная жалоба была выявлена девочки 3-х лет, состоящей до двух лет на диспансерном учете у врача-невролога с диагнозом ППП ЦНС, синдром двигательных нарушений.

Таким образом, постинфекционные нарушения определены у 9,4% детей ($p < 0,05$), перенесших ОРВИ нековидной этиологии. При этом значимых нарушений в состоянии здоровья мы не выявили.

В виду малого числа пациентов с нарушениями после перенесенной ОРВИ (всего 8 детей), мы не выделили их в отдельную группу.

Для определения случаев постинфекционных нарушений у детей с тяжелым течением коронавирусной инфекции мы изучили группы пациентов, проходивших лечение в условиях стационара.

Эти данные представлены в следующей главе.

Глава 4. Коронавирусная инфекция у детей в условиях стационара.
Основные клинико-лабораторные проявления, частота формирования
постковидных нарушений. Изменения интерлейкинового спектра.

4.1 Особенности клинико-лабораторных проявлений
коронавирусной инфекции у детей, находящихся
на стационарном лечении

В основу анализа вошло 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 постковидных нарушений 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.

Исследование проведено в 2021 – 2023 гг. Был использован клинический архив, стационарные истории болезни, амбулаторные карты пациентов (ф112).

Был проведен анализ ежемесячной регистрации наблюдаемых случаев тяжелой формы новой КВИ в инфекционном стационаре по возрасту среди 90 детей (сентябрь 2021 г. – март 2022 г., в данный период был эпидемический подъем заболеваемости) (Рис. 17).

Основной пик регистрации тяжелых форм COVID-19 пришелся на декабрь 2021 года.

Во всех исследуемых периодах, кроме февраля 2022 года, преобладала возрастная группа детей старше 7 лет.

Дети в возрастных группах до 1 года и от 1 до 3 лет реже болели тяжелой формой КВИ.

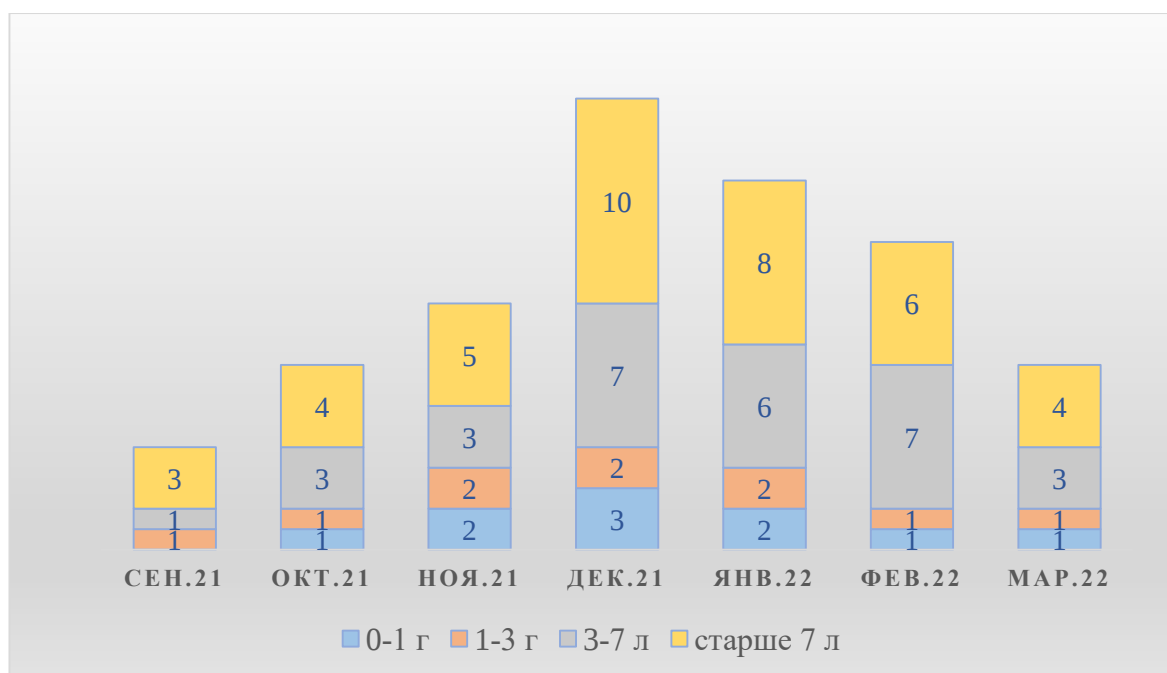


Рис. 17. Ежемесячная регистрация случаев тяжелой формы COVID-19 в инфекционном стационаре по возрасту

Ежемесячное распределение случаев ОРВИ нековидной этиологии тяжелого течения представлено на рис. 18.

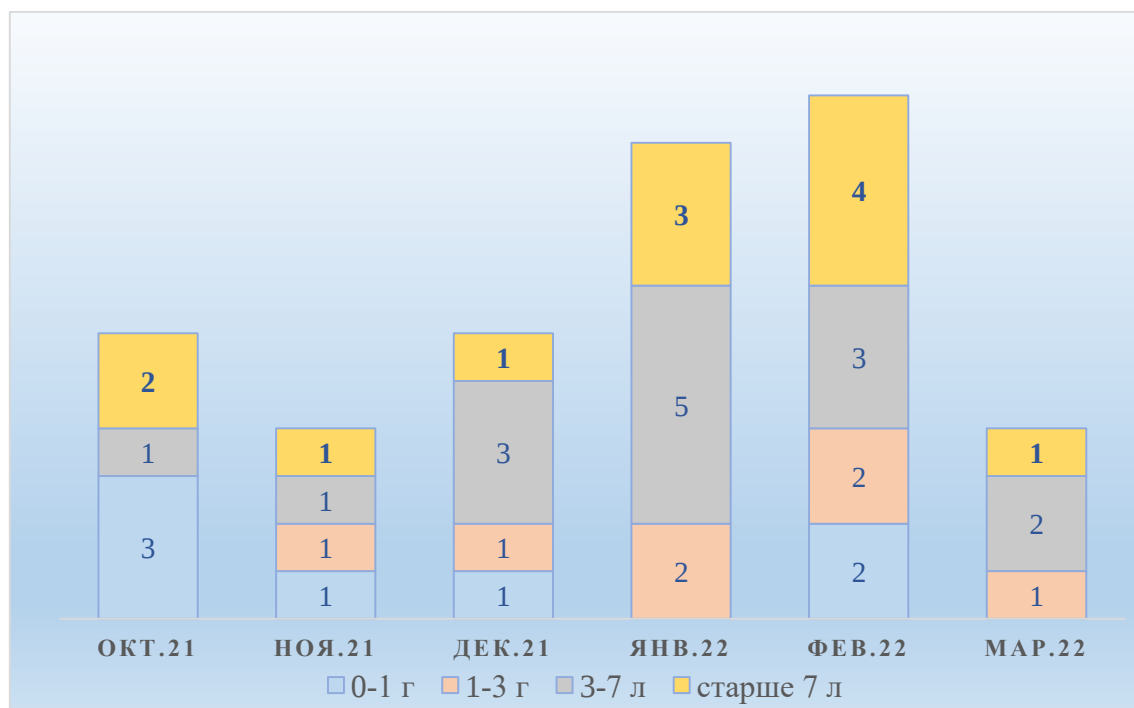


Рис. 18. Ежемесячная регистрация случаев тяжелой формы ОРВИ нековидной этиологии в инфекционном стационаре по возрасту

При этиологической расшифровке ОРВИ получены следующие результаты:

- грипп А (H1pdm09) – 17 случаев (42,5%) (регистрировался в декабре 2021-феврале 2022 г.);
- аденовирусная инфекция – 9 (22,5%);
- парагрипп – 2 (5,0%);
- возбудитель не определен – 11 (27,5%).

Основные клиничко-anamнестические особенности новой КВИ по сравнению с ОРВИ нековидной этиологии представлены в таблице 7.

Таблица 7

Клиничко-anamнестические особенности COVID-19 у детей

Анамнестические и клинические 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)	
Анамнестические данные				
Отягощенный акушерский анамнез ¹	11 (28,9% 28,9/100)	11 (21,2% 21,2/100)	8 (20,0% 20,0/100)	3,93 0,07
Отягощенный преморбидный фон ²	9 (23,4% 23,4/100)	8 (15,4% 15,4/100)	13 (32,5% 32,5/100)	6,82 0,03*
Наличие отягощающих заболеваний ³	10 (26,3% 26,3/100)	3 (5,8% 5,8/100)	5 (12,5% 12,5/100)	8,56 0,02*
Клинические данные				
Лихорадка (тах)	39,2 (38,3; 40,4)	38,6 (38,0; 39,6)	39,0 (37,9; 39,8)	2,61 0,15
Продолжитель- ность лихорадки (дней)	6,5 (2,0; 8,0)	5,0 (1,0; 6,5)	4,0 (2,0; 6,0)	3,57 0,07
Наличие катаральных симптомов	14 (36,8% 36,8/100)	22 (42,3% 42,3/100)	40 (100,0% 100,0/100)	25,64 <0,001*
Наличие кашля	38 (95,0% 95,0/100)	47 (90,4% 90,4/100)	19 (47,5% 47,5/100)	7,6 0,01*

<i>продолжение таблицы 7</i>				
ЧД (в мин)	28,3 (23,5; 34,6)	24,8 (22,2; 32,0)	20,7 (18,8; 24,3)	6,02 0,04*
SpO ₂ , %	88,5 (82,3; 93,0)	91,0 (83,2; 93,5)	95,2 (92,3; 97,4)	2,7 0,16
ЧСС	122,6 (102,5; 138,7)	115,6 (96,6; 124,4)	98,5 (88,4; 110,0)	3,8 0,07
Продолжительность госпитализации, дней	10,5 (7,0; 14,5)	9,0 (5,5; 12,0)	8,0 (6,5; 11,0)	2,5 0,14
ANOVA Kruskal-Wallis, df 2, * достоверность при p<0,05				

1 – отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и /или осложненное течение беременности и родов.

2 – неблагоприятный преморбидный фон (недоношенность, ПП ЦНС, расстройства питания, в т.ч. ожирение, отставание в физическом развитии, перенесенный рахит и атопия);

3 – отягощающие заболевания (бронхиальная астма, сахарный диабет, ВПР легких и сердца).

При оценке анамнеза жизни отягощенный акушерский анамнез и осложненное течение беременности и родов выявлены у 28,9% детей с тяжелой степенью КВИ с формированием постковидных нарушений (p=0,07). Отягощенный преморбидный фон (расстройства питания, недоношенность, перинатальное поражение ЦНС, ДЦП, перенесенный рахит или атопия) чаще регистрировали у детей II В группы (32,5%, p=0,03). Мы получили достоверные различия в отношении отягощающих основное заболевание состояний (бронхиальная астма, сахарный диабет, врожденные пороки развития сердца и легких) у детей I В группы (26,3%, p=0,02).

Лихорадка была наиболее частым симптомом, наблюдалась у пациентов всех групп (I В группа – 97,4% II В группа – 96,2%, III В группа – 87,5%), мы оценивали максимальный подъем температуры; у детей всех групп лихорадка нередко была >39°C. Продолжительность гипертермии в I В группе детей была несколько выше – в среднем 6,5 (2,0; 8,0) дней (p=0,07).

Катаральные симптомы в 100% случаев выявлялись у пациентов III В группы ($p < 0,001$), у детей с тяжелым течением COVID-19 заболевание чаще начиналось с респираторных симптомов (58-65%).

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 ($p = 0,02$). Выпот в плевральной полости выявлен у 8 пациентов I В группы (21,0%) и 4 больных во II В группе (7,7%).

Показатели сатурации кислородом выходили за пределы нормальных значений у пациентов с КВИ (средние значения SpO_2 составили 88,5% в I В группе; 91,0% – во II В, $p = 0,16$).

Среди особенностей клинических проявлений при тяжелом течении КВИ чаще отмечено двустороннее поражение легких, которое было подтверждено данными КТ (типичное вирусное интерстициальное поражение легочной ткани). Мы обнаружили несколько вариантов вирусного поражения легких.

1. Типичная для вирусной пневмонии COVID-19 картина, характеризующаяся помутнениями по типу «матового стекла» с двусторонним и периферическим распределением. Нередко отмечался плевральный выпот.
2. Неопределенный рисунок с мультифокальным, диффузным распределением или односторонним помутнениями.
3. Атипичная картина: единичная долевая или сегментарная конденсация без «матового стекла» или плеврального выпота.
4. Отрицательный, отсутствие томографических данных, указывающих на пневмонию.

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

Ведущие симптомы у пациентов, госпитализированных с COVID-19 (группы детей I В и II В) представлены в таблице 8.

Таблица 8

Основные клинические проявления COVID-19 у детей, в %

Основные симптомы	Дети с COVID-19		Значение р
	Основная группа I В (n=38)	Группа сравнения 1 II В (n=52)	
Лихорадка	97,4	96,2	0,34
Кашель	95,0	90,4	0,16
Затруднение дыхания	71,0	53,8	0,01*
Катаральные проявления	36,8	42,3	0,56
Снижение обоняния	5,3	5,8	0,84
Рвота	23,4	13,5	0,03*
Диарея	10,5	7,7	0,78
Судороги	13,2	3,8	0,02*

Достоверные различия получены по следующим клиническим симптомам: затруднение дыхания, рвота на высоте интоксикации и судорожный синдром.

Основные лабораторные особенности у детей трех групп представлены в таблице 9.

Клинический анализ крови характеризовался достоверным понижением среднего уровня лимфоцитов у детей I В группы ($p=0,04$) по сравнению с другими группами (средний уровень 24 (16,5; 38,0) %). Выраженная лимфопения была выявлена у 18,4% детей I В группы с тяжелым течением COVID-19. При определении данного показателя мы учитывали физиологический лимфоцитоз у детей до 6 лет. Уровень лейкоцитов у пациентов с коронавирусной инфекцией находился в пределах референсных значений, при этом у 26,3% детей I В группы определены лейкопения в сочетании с умеренной лимфопенией.

Таблица 9

Лабораторные особенности COVID-19 у детей

Лабораторные данные	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)	
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*
Гемостазиологические 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				

Показатели красной крови находились в пределах возрастных норм. Выраженной тромбоцитопении у пациентов с КВИ мы не отметили.

По данным многих авторов тяжелое течение заболевания обычно осложняется лейкопенией, лимфопенией, тромбоцитопенией и коагулопатией, часто приводящей к синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания [200]. В нашем исследовании при тяжелом течении COVID-19 ДВС синдром развился у двух больных I В группы (5,2%) и 2 пациентов II В группы (3,8%).

Мы оценили основные маркеры системной воспалительной реакции у обследованных пациентов.

Информативным лабораторным маркером активности иммунновоспалительного процесса является СРБ [14].

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 выявлен значимый уровень связи СРБ с длительностью пребывания пациента в стационаре ($r = 0,63$, $p < 0,05$).

ЛДГ является важным маркером тканевой деструкции. Хотя ЛДГ традиционно используется в качестве маркера поражения сердца, аномальные значения могут быть результатом множественного повреждения органов и снижения оксигенации с активацией гликолитического пути. Кислый внеклеточный pH из-за увеличения лактата в результате инфекции и повреждения тканей запускает активацию металлопротеаз и усиливает опосредованный макрофагами ангиогенез [109; 133]. Поскольку ЛДГ присутствует в легочной ткани, можно ожидать, что у пациентов с тяжелыми инфекциями COVID-19 в кровотоке будет выделяться большее количество фермента, поскольку тяжелая форма интерстициальной пневмонии, является основным признаком заболевания. 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 ($r=0,53$, $p<0,05$).

Уровень АСТ при тяжелом течении КВИ был увеличен, как правило, не более 2 норм, что может свидетельствовать о поражении печени или сердечной мышцы вирусом COVID-19. Повышенный уровень АСТ отмечен у 62,2% детей с КВИ. У одного ребенка с полиорганными проявлениями уровень данного фермента превышал 5 норм и сочетался с острым повреждением почек.

Ферритин является белком острой фазы воспаления, уровень которого повышается как при инфекционных, так и при неинфекционных процессах. Данный белок является биомаркером повреждения клеток. Гиперферритинемия выявлена у пациентов с тяжелыми формами заболевания ($p<0,001$).

Одним из проявлений COVID-19 является гиперкоагуляция, вызванная повреждением эндотелия на фоне системного воспаления, что приводит к микро- и макрососудистым тромбозам [118].

Выраженное повышение плазменной концентрации D-димера обусловлено нарушением регуляции локального фибринолиза в альвеолах урокиназным активатором плазминогена, высвобождаемого из альвеолярных макрофагов, что способствует развитию вирусной интерстициальной пневмонии [5].

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 ($p=0,04$).

По мнению многих авторов степень повышения уровня D-димера в сыворотке крови отражает тяжесть течения заболевания и у взрослых пациентов считается предиктором летального исхода [5].

Фибриноген также является белком острой фазы, концентрация которого значимо повышается при воспалении. При COVID-19 нередко

отмечается гиперфибриногенемия: среди детей с КВИ средний уровень составил 4,7 г/л ($p=0,07$).

Выраженные сосудистые изменения при тяжелом течении COVID-19 нередко характеризовались поражением других органов и тканей.

Клинический случай 1.

Девочка Д., возрастом 7 месяцев, была принята в ГБУЗ СОДИБ осенью 2022 года с симптомами выраженной одышки, лающего кашля и осиплого голоса. Заболела резко за четыре дня до госпитализации, с температурой, поднявшейся до 38,3°C.

Несмотря на симптоматическое лечение на амбулаторной основе из-за отказа родителей от госпитализации, на третий день болезни ее привели в стационар. Осмотрела ее оториноларинголог и был поставлен диагноз «Острый ларингит» с положительным результатом ПЦР на КВИ. Родители отказались от госпитализации, но получили рекомендации по обследованию и лечению ребенка дома.

Симптомы ухудшились у девочки, вызвали бригаду СМП, она была госпитализирована с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус подтвержден, тяжелая форма». Из-за усиления дыхательной недостаточности из-за стеноза гортани, ее перевели на лечение в отделение реанимации и интенсивной терапии. На протяжении трех дней она находилась на искусственной вентиляции легких. После прекращения седации у девочки появилась левосторонняя гемипарез.

Спустя 7 дней после госпитализации, с улучшением состояния (стабилизация дыхательной функции), ее перевели для продолжения лечения в инфекционное боксированное отделение стационара.

В общем анализе крови при поступлении отмечалась лейкопения ($1,9 \times 10^9$ /л), анемия средней степени тяжести: Эр $3,8 \times 10^{12}$ /л, Нв 80 г/л.

В биохимическом анализе крови отмечено повышение маркеров воспаления: СРБ 36,1 мг/л, ЛДГ 584 Ед/л.

Коагулограмма: отмечено снижение ПВ 12 сек и АЧТВ 22,6 сек, повышение Д-димера до 500 нг/мл.

При начальном обследовании было обнаружено следующее: на компьютерной томографии грудной клетки в двух проекциях отмечалась инфильтрация в верхнемедиальных отделах правого легкого, а также увеличение вилочковой железы. Результаты общего анализа спинномозговой жидкости не показали изменений, цитозы не обнаружено. Результат ПЦР-теста на возбудителей герпесвирусных инфекций в жидкости спинного мозга был отрицательным.

При выполнении МРТ головного мозга с ангиографией наблюдается вероятность наличия энцефалита, выявлена асимметрия позвоночных артерий и венозных синусов. По данным МРТ головного мозга с контрастированием при выписке ребенка была обнаружена энцефаломалация и глиоз в базальных ядрах правого полушария большого мозга, а также в правом зрительном холмике, а также постишемические изменения в правой височной доле и смешанная гидроцефалия. При моменте выписки был поставлен диагноз COVID-19, выявлен вирус, находится в тяжелой стадии.

Как осложнения указаны острый обструктивный ларингит, декомпенсированный стеноз гортани, умеренная дыхательная недостаточность, а также острый энцефалит в тяжелой форме. После выписки ребенок был переведен в неврологическое отделение для прохождения реабилитации с фокусом на неврологические аспекты.

Таким образом, при COVID-19 у детей отмечается повышение уровня белков острой фазы и маркеров воспаления, а также показателей, свидетельствующих о наличии гиперкоагуляции.

4.2. Изменение спектра основных интерлейкинов при коронавирусной инфекции тяжелого течения

Исследования многих авторов показали, что SARS-CoV-2 обладает способностью активировать и созреть провоспалительные цитокины в организме [2; 26; 67; 151]. Цитокиновые маркеры представляют собой группу полипептидных сигнальных молекул, которые могут индуцировать и регулировать многие клеточные биологические процессы путем стимуляции клеточных рецепторов на поверхности.

Было показано, что IL-1 β играет важную роль в воспалительной реакции организма в ответ на инфекцию. SARS-CoV-2 обладает способностью активировать и созреть IL-1 β , следовательно, данный IL является активным участником цитокинового шторма, вызванного коронавирусными инфекциями.

При инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 наблюдается увеличение секреции или продукции IL-6 и IL-8 наряду со снижением CD4⁺ и CD8⁺ и Т-клеток в целом [119].

TNF- α является одним из наиболее важных цитокинов в организме, который может вырабатываться или секретироваться различными типами иммунных клеток, включая моноциты, лимфоциты, фибробласты и т. д. Ряд исследований показали, что уровни TNF- α в сыворотке повышены у пациентов с коронавирусной инфекцией и связаны с увеличением тяжести заболевания [2].

Мы изучили уровни IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α у пациентов 3 исследуемых групп (таблица 10).

**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 $p < 0,05$				

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 уровнем лимфоцитов ($r = -0,431$, $p=0,032$).

Медиана показателя TNF- α в I В группе составила 10,20 (3,50; 14,20) пг/мл, $p=0,07$. Мы выявили тесную связь данного цитокина с лихорадкой ($r = 0,521$, $p=0,042$)), что может свидетельствовать о пирогенном эффекте TNF- α .

Мы не обнаружили значимого повышения уровня IL-1 β во всех обследованных группах пациентов.

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

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).

Исследование IL-6 и IL-8 у пациентов с COVID-19 наряду с клиническими особенностями являются важными биомаркерами для прогнозирования тяжести и длительности течения заболевания.

4.3. Постковидные нарушения у пациентов с тяжелым течением заболевания

Исследование детей всех изученных групп, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 и ОРВИ нековидной этиологии в тяжелой форме, было продолжено через 3 месяца и более. Через 3 месяца после перенесенного заболевания было проведено анкетирование пациентов в /или их родителей (законных представителей), а также исследование уровней IL-6 и IL-8.

Постковидные нарушения после тяжелого течения КВИ в 42,2% случаях (группа I B). У 3 детей (7,8%) были определены хронические заболевания, дебютировавшие в сроки до 3 мес. после перенесенной КВИ (рис. 19).



Рис. 19. Постковидные нарушения, выявленные через 3 мес. после выписки из стационара детей с тяжелым течением COVID-19

По полученным данным в результате анкетирования детей и их законных представителей и последующего осмотра пациентов было выявлено, что большинство детей (89,5%) имели жалобы неврологического характера такие как: нарушение сна, повышенная возбудимость, проблемы с запоминанием нового материала, частые смены настроения, головная боль, не связанная с переутомлением.

Каждый 3-й ребенок имел жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта: запоры, разжиженный стул без патологических примесей, тошнота, чаще в утренние часы, боли в животе, не связанная с приемом пищи.

У 10,5% опрошенных сохранялась длительная anosmia. У 2 детей обоняние не восстановилось полностью и через 6 месяцев после выздоровления.

На фоне нормальных клинико-лабораторных показателей у 5,3% детей более 3 месяцев присутствовала одышка, появляющаяся как после незначительной физической нагрузки, так и в состоянии покоя; у одного ребенка присутствовали эпизоды приступообразного кашля 4-8 раз в течение суток.

Среди впервые выявленных заболеваний в изучаемый период были так же заболевания эндокринной системы такие как инсулинозависимый сахарный диабет (1 пациент). Из других заболеваний – геморрагический васкулит и острый гломерулонефрит.

Среди детей группы III В (ОРВИ нековидной этиологии) выявлены следующие нарушения после перенесенного заболевания:

- длительный субфебрилитет – 2 ребенка (в течение 2-3 недель после тяжелого течения гриппа);
- выраженная утомляемость и слабость, жалобы на головные боли – 3 пациента;
- инфекция мочевыводящих путей – 1 ребенок;
- одышка, сохраняющаяся в течение месяца после тяжелого течения гриппа и ИВЛ в отделении реанимации и интенсивной терапии – 1 пациент.

Таким образом, постинфекционные последствия определены у 7 пациентов (17,5%, $p < 0,05$). Вышеуказанные жалобы отмечались, как правило, в течение месяца после перенесенного заболевания, к 3 месяцам при анкетировании лишь у 2 детей были жалобы на периодически возникающие головные боли.

В виду малочисленности группы детей с постинфекционными нарушениями после перенесенной ОРВИ нековидной этиологии, мы не выделили этих пациентов в отдельную группу.

У пациентов с перенесенной КВИ через 3 мес. после выписки из стационара были определены уровни IL-6 и IL-8 (таблица 11).

Таблица 11

**Уровни IL-6 и IL-8 у детей, перенесших коронавирусную инфекцию
тяжелого течения через 3 мес. после выписки из стационара**

Показатель	Группы		Р
	Основная группа I В (n=38)	Группа сравнения 1 II В (n=52)	
IL-6, пг/мл	10,30 (4,50; 15,30)	3,50 (2,60; 5,70)	0,04*
IL-8, пг/мл	12,50 (8,9; 15,6)	4,30 (3,20; 9,40)	0,03*
* достоверность при $p < 0,05$			

Выявлены умеренно повышенные уровни IL-6 (10,30 пг/мл, $p < 0,05$) и IL-8 (12,5 пг/мл, $p < 0,05$) у пациентов с проявлениями постковидных нарушений. Следовательно, можно предположить, что повышенный уровень данных цитокинов длительно сохраняется у пациентов, имеющих проявления в постковидном периоде и является маркером длительности повреждения тканей.

Мы определили связь между основными клиническими проявлениями постковидных нарушений, возникшими в постковидный период и уровнями IL-6 и IL-8 (таблица 12).

Таблица 12

Взаимосвязь между клиническими проявлениями и уровнями IL-6 и IL-8

Основные клинические проявления	Показатель	Z	Значение Р
Диарея	IL-8	-2,047	0,040
Тошнота	IL-8	-2,639	0,008
Аносмия	IL-8	-2,008	0,045
Одышка	IL-8	-2,032	0,042
Головная боль	IL-6	-2,309	0,021
	IL-8	-2,041	0,041
Сонливость	IL-8	-2,427	0,015
Mann-Whitney U Test, $p < 0,05$.			

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. 20).

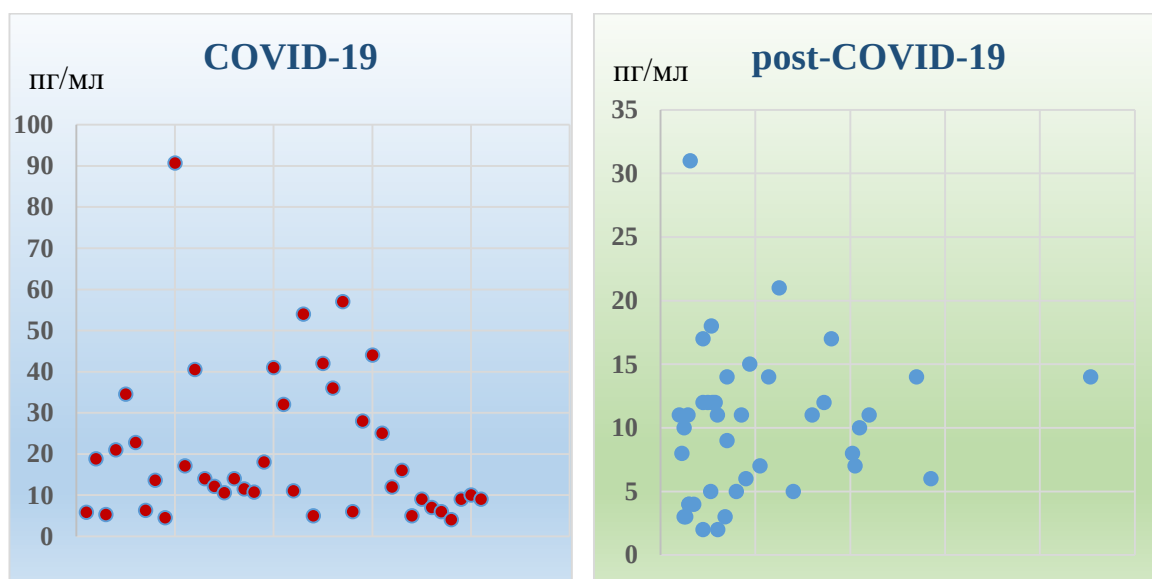


Рис. 20. Сравнение уровней IL-8 у пациентов с COVID-19 и post-COVID-19 ($p < 0,05$)

Полученные данные легли в основу прогнозирования формирования постковидных нарушений.

Глава 5. Прогнозирование формирования постковидных нарушений у детей, перенесших COVID-19

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

Согласно нашим данным, 38,0% детей, которые получали амбулаторное лечение, имели постковидные проявления. Среди детей с легким течением COVID-19 это составляло 33,8%, а среднетяжелым – 42,2% ($p < 0,05$). Это состояние затрагивает все возрастные группы пациентов и характеризуется разнообразием клинических симптомов, включая неврологические, эндокринологические проблемы, патологию желудочно-кишечного тракта, систему гемостаза и другие.

Для выявления значимых признаков мы провели сравнительный анализ анамнестических, клинических и лабораторных данных у детей, перенесших КВИ на амбулаторном этапе (таблица 13).

Таблица 13

Сравнение детей с постковидными нарушениями и без в острый период болезни

Показатели	Группы		Значение р
	IA+IB (n=62)	IIA+IIB (n=101)	
Анамнестические данные			
Мужской пол	33 (53,2% 53,2/100)	51 (50,5% 50,5/100)	0,829
Возраст ≥ 7 лет	38 (61,3% 61,3/100)	42 (41,6% 41,6/100)	<0,001*
Преморбидный фон	28 (45,2% 45,2/100)	18 (17,8% 17,8/100)	0,002*
Отсутствие/ неполная вакцинопрофилактика	23 (37,0% 37,0/100)	17 (16,8% 16,8/100)	0,018*
Клинические данные			
Лихорадка	53 (85,5% 85,5/100)	78 (77,2% 77,2/100)	0,046*

<i>Продолжение таблицы 13</i>			
Потеря обоняния/вкуса	5 (8,0% 8,0/100)	6 (5,9% 5,9/100)	0,347
Кашель	41 (66,1% 66,1/100)	68 (67,3% 67,3/100)	0,924
Головная боль	15 (24,2% 24,2/100)	9 (8,9% 8,9/100)	<0,001*
Диарея, рвота	5 (8,0% 8,0/100)	10 (9,9% 9,9/100)	0,865
Лабораторные данные			
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,9 (3,3; 4,9)	4,3 (3,6; 5,1)	0,067
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7,7 (4,2; 13,8)	11,2 (5,5; 18,1)	0,032*
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	1,8 (1,2; 5,8)	5,4 (3,2; 7,0)	0,046*
СОЭ, мм/ч	15,0 (8,5; 22,5)	17,0 (10,0; 32,0)	0,628
АЛТ, МЕ/л	44,3 (25,5; 63,0)	35,6 (23,8; 49,5)	0,557
АСТ, МЕ/л	37,7 (32,4; 52,3)	32,0 (28,3; 47,1)	0,588
СРБ, мг/л	15,0 (8,2; 26,5)	10,5 (5,6; 19,2)	0,047*
Фибриноген, г/л	3,9 (1,8; 4,5)	3,6 (1,8; 4,2)	0,628
ПТИ, %	78 (70,5; 92,5)	85 (78,0; 97,5)	0,044*
* достоверность при $p < 0,05$			

Несмотря на преобладание мужского пола среди всех подгрупп детей, заболевших КВИ, мы не выявили гендерного влияние на формирование постковидных нарушений ($p > 0,05$). Возраст пациентов старше 7 лет достоверно значимо преобладал в группе больных с развитием постковидных нарушений (61,3%, $p < 0,001$). Неблагоприятный преморбидный фон оказывает воздействие на течение постковидного периода ($p = 0,002$), так же, как и отсутствие или неполная вакцинопрофилактика ребенка ($p = 0,018$). Из факторов, влияющих на развития постковидных нарушений, наибольшее влияние выявлено при избыточной массе тела или ожирении ребенка ($p < 0,001$).

Среди клинических признаков статистическую значимость продемонстрировали наличие лихорадки ($p = 0,034$) и головной боли ($p < 0,001$), в остром периоде заболевания данная жалоба выявлена в 2,7 раза чаще по сравнению с группами ПА и ПБ.

Лабораторная характеристика пациентов показала влияние уровня лейкоцитов и лимфоцитов у детей с новой КВИ. В подгруппах детей с

постковидными нарушениями в остром периоде не отмечено выраженного лейкоцитоза ($7,7 (4,2; 13,8) \times 10^9/\text{л}$, $p=0,032$), определена склонность к лимфопении ($1,8 (1,2; 5,8) \times 10^9/\text{л}$, $p=0,046$).

Кроме этого выявлено некоторое снижение ПТИ по сравнению со II группой пациентов ($p=0,044$).

Таким образом, при формировании постковидных нарушений у детей с легким и среднетяжелым течением COVID-19 на амбулаторном этапе выявлена статистическая значимость следующих показателей, определенных в острый период болезни:

- возраст старше 7 лет;
- неблагоприятный преморбидный фон;
- неполная вакцинопрофилактика или отсутствие вакцинации ребенка;
- наличие лихорадки $\geq 38,5^\circ\text{C}$;
- наличие головной боли;
- отсутствие лейкоцитоза;
- снижение уровня лимфоцитов;
- повышение СРБ;
- снижение ПТИ.

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

Мы создали модель, изучающую факторы риска постковидных нарушений через 3 мес. после перенесенного заболевания (таблица 14).

Анализ факторов риска развития постковидных нарушений

Показатель	Одномерная регрессия, ОШ (95% ДИ)	Знач. р	R2 Найджел-керка	Многофакторная регрессия ОШ (95% ДИ)	Знач. р
Мужской пол	0,92 (0,65 – 1,24)	0,785	<0,002		
Возраст ≥ 7 лет	2,72 (1,78 – 4,32)	<0,001	0,050	3,04 (2,18 – 5,24)	<0,002
Преморбидный фон	1,37 (1,15 – 1,54)	<0,001	0,065		
Отсутствие/неполная вакцино-профилактика	4,53 (2,48 – 8,03)	<0,001	0,058		
Симптомы острой фазы					
Лихорадка	1,43 (1,14 – 1,82)	<0,001	0,067		
Потеря обоняния/вкуса	4,74 (2,23 – 9,44)	0,002	0,018		
Кашель	2,11 (0,64 – 8,53)	0,352	0,001		
Головная боль	1,52 (1,14 – 1,89)	<0,001	0,107		
Диарея, рвота	3,17 (1,84 – 6,52)	0,015	0,008		
Лабораторные данные					
Эритроциты	1,25 (0,87 – 1,95)	0,392	0,001		
Лейкоциты	4,73 (1,94 – 11,48)	0,003	0,015		
Лимфоциты	0,31 (0,15 – 0,45)	<0,001	0,080	0,36 (0,28 – 0,57)	<0,001
СОЭ	1,52 (1,28 – 1,84)	<0,001	0,109		
АЛТ	2,74 (1,71 – 4,63)	<0,001	0,030		
АСТ	2,58 (1,47 – 4,44)	<0,001	0,054		

<i>Продолжение таблицы 14</i>					
СРБ	0,48 (0,22 – 1,17)	0,064	0,072	0,52 (0,17 – 1,22)	0,127
Фибриноген	1,53 (1,30 – 1,78)	<0,001	0,108		
ПТИ	3,34 (1,52 – 7,63)	0,006	0,012	5,22 (1,84 – 9,35)	0,002

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 постковидных нарушений у детей (таблица 15).

Таблица 15

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 постковидных нарушений.

В группах изученных пациентов мы оценили риск формирования постковидных нарушений (таблица 16).

Таблица 16

**Распределение изученных пациентов в зависимости
от показателя риска**

Группы детей	Показатель риска	
	< 3 баллов	≥ 3 баллов*
IA+IB (n=62)	7 (11,3%)	55 (88,7%)
IIA+IIB (n=101)	92 (91,1%)	9 (8,9%)
* – различия между группами: $\chi^2=24,87$ для таблицы 2x2, df 1, p<0,001.		

Таким образом, показатель ≥ 3 баллов достоверно чаще определен у детей с формированием постковидных нарушений ($\chi^2=24,87$; p<0,001).

Мы оценили информативность предлагаемого метода с помощью критериев – чувствительности, специфичности и диагностической точности (результаты представлены в таблице 17).

Таблица 17

Четырехпольная таблица сопряженности

Обследуемые группы детей	Показатели		Всего
	Постковидные нарушения	Отсутствие изменений	
	Положительный результат	Отрицательный результат	
IA+IB (n=62)	Истинно-положительные результаты А (55)	Ложно-отрицательные результаты С (9)	А+С 55+9=64
IIA+IIB (n=101)	Ложно-положительные результаты В (7)	Истинно отрицательные результаты D (92)	В+D 7+92=99
Всего	А+В 55+7=62	С+D 9+92=101	

А – истинно-положительные результаты (≥ 3 баллов у пациентов с постковидными нарушениями) – 55 пациентов;

В – ложноположительные результаты (≥ 3 баллов у детей без изменений) – 7 детей;

С – ложноотрицательные результаты (< 3 баллов у детей с постковидными нарушениями) – 9 больных;

Д – истинно-отрицательные результаты (< 3 баллов у пациентов без нарушений) – 92 ребенка.

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) = $A+D / A+B+C+D \times 100\% = 90,2\%$.

Поэтому предложенный метод обладает высокой чувствительностью, специфичностью и точностью диагностики. Этот метод может быть полезен для прогнозирования развития постковидных осложнений у детей, переболевших легкой и среднетяжелой формой коронавирусной инфекции и получивших амбулаторное лечение.

Клинический случай 2.

Девочка О., 17 лет, в течение полугода дважды перенесла новую коронавирусную инфекцию в легкой форме (декабрь 2021 и март 2022), оба раза проходила амбулаторное лечение.

Через 5 месяцев после выздоровления начала отмечать потемнение кожи, обратилась за медицинской помощью из-за резкого ухудшения самочувствия (слабость, тошнота, рвота, сильное падение артериального давления до 90 мм рт.ст., потеря веса 5 кг за 4 месяца).

В октябре 2022 года эндокринолог порекомендовал провести обследование; после лабораторных анализов ее направили в эндокринологическое отделение для назначения терапии. При осмотре у девочки выявлены смуглые кожные покровы, более яркая гиперпигментация в областях трения одежды (коленки, локти). (Рис.21, 22).



Рис. 21, 22. Гиперпигментация кожных покровов при первичной надпочечниковой недостаточности (туловище, нижние конечности)

Высыпания на коже отсутствуют, наблюдается заметное уменьшение роста волос в области подмышек, паховой зоны, на руках и ногах.

Ребенок с нормальным телосложением и адекватным питанием, имеющий рост 164 см, вес 52 кг, и ИМТ 19,3 кг/м².

В общем (клиническом) анализе крови не выявлено значительных изменений. В биохимическом анализе отмечается умеренная гипопроотеинемия со значением общего белка 55,2 г/л (норма: 65 – 85 г/л).

Результаты анализов при поступлении в отделение эндокринологии показали следующие значения: повышенный АКТГ – более 1250 пг/мл (норма – 0-46), повышенный ренин – более 194,32 мкМЕ/мл (норма до 89), низкий уровень кортизола в слюне – 1,52 нмоль/л (норма менее 19,1 нмоль/л), ТТГ – 4,8 ммог/л, Т4 св. – 0,87 пг/мл, глюкоза – 4,65 ммог/л, гликированный гемоглобин – 5,35%, уровень калия - 4,9 ммог/л, натрия – 136 ммог/л, креатинина – 124 ммог/л.

В процессе стационарного лечения уровень АКТГ существенно снизился в 5,7 раз (217 пг/мл); уровень ренина уменьшился в 1,7 раза (112 мкМЕ/мл). При проведении КТ исследования надпочечников патологические изменения не были обнаружены. Девочка была выписана с диагнозом E27.1 –

Первичная недостаточность надпочечников с медикаментозной компенсацией.

После проведенного лечения состояние девочки стабилизировалось, и ей был рекомендован прием витамина D3 (колекальциферола) и гидрокортизона постоянно.

Мы оценили риск формирования постковидных нарушений у ребенка: возраст старше 7 лет, в остром периоде КВИ уровень лимфоцитов – $1,6 \times 10^9/\text{л}$, СРБ – 24,8 мг/л, ПТИ – 75%, таким образом риск был оценен в 4 балла.

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

У детей с последствиями COVID-19 наблюдалась различная симптоматика, преимущественно неврологического характера: повышенная утомляемость (умственное и физическое истощение), нарушения сна, головная боль, проблемы с обучением и памятью; легочные: кашель, умеренная одышка; гастроэнтерологические: расстройства стула, тошнота.

В доступной литературе прогнозирование последствий и исходов новой коронавирусной инфекции касается в основном взрослых пациентов. Существует мало прогностических моделей потенциальных долгосрочных осложнений COVID-19 у детей.

Распространенность последствий COVID-19 у стационарных пациентов с тяжелой формой заболевания составила 42,2% (оценка через 3 мес. после перенесенного заболевания).

Наличие симптомов во время острого течения COVID-19, возраст больных, сопутствующая патология и некоторые показатели системной воспалительной реакции были связаны с большей вероятностью формирования постковидных изменений (таблица 18).

**Сравнение детей с постковидными нарушениями и без
в острый период болезни**

Показатели	Группы детей		Значение р
	Основная группа I В (n=38)	Группа сравнения 1 II В (n=52)	
Анамнестические данные			
Мужской пол	23 (60,5% 60,5/100)	30 (57,7% 57,7/100)	0,107
Возраст ≥ 7 лет	18 (47,4% 47,4/100)	22 (42,30; 42,34)	0,024
Сопутствующие заболевания	10 (26,3% 26,3/100)	5 (9,6% 9,6/100)	<0,001
Клинические данные			
Лихорадка	36 (94,7% 94,7/100)	46 (88,5% 88,5/100)	0,047
Продолжительность лихорадки	5,0 (2,0; 8,0)	4,5 (1,5; 6,0)	0,144
Потеря обоняния/вкуса	7 (18,4% 18,4/100)	3 (5,8% 5,8/100)	0,015
Кашель	35 (92,1% 92,1/100)	47 (90,4% 90,4/100)	0,708
Одышка	32 (84,2% 84,2/100)	40 (76,9% 76,9/100)	0,036
Головная боль	17 (44,7% 44,7/100)	15 (28,8% 28,8/100)	<0,001
Диарея, рвота	5 (13,2% 13,2/100)	6 (11,5% 11,5/100)	0,321
Лабораторные данные			
Лимфоциты, %	20,0 (14,0; 28,5)	26,5 (18,5; 38,0)	0,003
СРБ, мг/л	51,6 (38,8; 72,7)	42,5 (25,5; 65,0)	0,078
ЛДГ, ЕД/л	842,7 (594,3; 1148,8)	814,5 (522,3;989,7)	0,004
АСТ, ЕД/л	66,4 (32,4; 86,4)	79,5 (38,7; 92,3)	0,728
Ферритин, нг/мл	234,7 (182,5; 346,7)	202,6 (159,2; 298,2)	0,002
D-димер, нг/мл	844,7 (644,5; 1230,1)	785,3 (614,8; 1156,6)	<0,001
Фибриноген, г/л	4,7 (3,5; 5,5)	4,6 (3,3; 5,1)	2,346
IL-6, пг/мл	18,6 (12,8; 44,5)	11,4 (5,8; 20,4)	0,039
IL-8, пг/мл	14,0 (10,5; 38,0)	10,4 (8,0; 34,5)	0,047

Для изучения потенциальных прогностических факторов наличия клинических симптомов были выполнены множественные одномерные и многомерные логистические регрессии. Результаты были выражены с использованием отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Мы обнаружили, что дети старше 7 лет подвергаются более высокому риску формирования постковидных нарушений, а также дети с определенными отягощающими сопутствующими заболеваниями (бронхиальная астма, сахарный диабет, ВПР легких и сердца и др.)

Мы создали модель, изучающую факторы риска постковидных нарушений через 3 мес. после перенесенного заболевания (таблица 19).

Таблица 19

Анализ факторов риска развития постковидных нарушений

Показатель	Одномерная регрессия, ОШ (95% ДИ)	Знач. р	R2 Найд жел-керка	Многофакторная регрессия ОШ (95% ДИ)	Знач. р
Возраст	1,27 (1,20 – 1,35)	<0,001	0,160	1,24 (1,16 – 1,28)	<0,001
Сопутствующие заболевания	1,57 (0,96 – 2,47)	0,059	0,005	1,45 (0,87 – 2,43)	0,142
Симптомы острой фазы					
Лихорадка	1,77 (1,16 – 2,64)	0,007	0,014		
Продолжительность лихорадки	1,33 (1,22 – 1,45)	<0,001	0,068		
Потеря обоняния/вкуса	4,51 (2,57 – 7,83)	<0,001	0,041		
Кашель	0,95 (0,67 – 1,38)	0,707	<0,001		
Одышка	4,36 (2,38 – 7,96)	<0,001	0,032		
Головная боль	2,80 (1,94 – 4,06)	<0,001	0,047		
Диарея, рвота	4,34 (1,67 – 11,25)	0,002	0,014		
Лабораторные данные					
Лимфоциты	1,21 (0,78 – 1,84)	0,384	0,001		
СРБ	4,78 (1,80 – 12,45)	0,002	0,014		
ЛДГ	0,45 (0,23 – 1,05)	0,063	0,070	0,53 (0,22 – 1,18)	0,122

<i>Продолжение таблицы 19</i>					
АСТ	2,05 (0,44 – 10,03)	0,374	0,001		
Ферритин	2,85 (1,77 – 4,55)	<0,001	0,028		
D-димер	0,29 (0,20 – 0,39)	<0,001	0,082	0,35 (0,26 – 0,54)	<0,001
Фибриноген	3,05 (1,24 – 7,53)	0,014	0,007		
IL-6	1,49 (1,33 – 1,63)	<0,001	0,105		
IL-8	3,33 (1,44 – 7,72)	0,006	0,010	5,30 (1,80 – 14,96)	0,002

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 постковидных нарушений у детей с тяжелым течением КВИ (таблица 20).

Таблица 20

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 постковидных нарушений.

В исследуемых подгруппах пациентов мы оценили риск формирования постковидных изменений (таблица 21).

Таблица 21

**Распределение изученных пациентов в зависимости
от показателя риска**

Группы	Показатель риска	
	< 3 баллов	≥ 3 баллов*
Основная группа I В (n=38)	4 (13,3%)	34 (89,5%)
Группа сравнения 1 II В (n=52)	45 (86,5%)	7 (13,5%)
* – различия между группами: $\chi^2=36,84$ для таблицы 2x2, df 1, $p<0,001$.		

Таким образом, показатель ≥ 3 баллов достоверно чаще определен у детей с формированием постковидных нарушений ($\chi^2= 36,84$; $p<0,001$).

Мы провели оценку эффективности предлагаемого метода на основе критериев - чувствительности, специфичности и точности диагностики.

$$\text{Чувствительность (S}_e\text{)} = A / A+C \times 100\% = 82,9\%$$

$$\text{Специфичность (S}_p\text{)} = D / B+D \times 100\% = 91,8\%$$

$$\text{Диагностическая точность метода (A}_c\text{)} = A+D / A+B+C+D \times 100\% = 87,8\%.$$

Таким образом, данный метод обладает высокой чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью. Его применение возможно у детей, перенесших тяжелую КВИ, для прогнозирования развития последующих осложнений после COVID-19.

Клинический случай 3.

Мальчик А., возрастом 1,17 года, заболел остро в сентябре 2022 года, начав с повышения температуры до 39,2°C и непродуктивного кашля. Начато симптоматическое лечение, однако без заметного улучшения. На следующий день появились осиплость голоса, частый лающий кашель и одышка. Скорая медицинская помощь доставила ребенка в ГБУЗ СОДИБ. При поступлении состояние было тяжелым из-за выраженных признаков интоксикации и дыхательной недостаточности (температура 38,6°C, ЧД 51 в минуту, ЧСС 148 в минуту, насыщение кислородом 93%). ПЦР-тест подтвердил наличие РНК вируса COVID-19. Из-за тяжести состояния ребенка перевели в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом «U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован, средней степени тяжести. Острый ларингит, субкомпенсированный стеноз гортани. ДН 1-2 ст. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. ДН 1-2 ст. Сопутствующий диагноз: ВПС ДМПП».

Через 3 дня после госпитализации, при улучшении состояния (устранение дыхательной недостаточности), ребенка переместили для дальнейшего лечения в боксированное отделение инфекционного стационара.

При поступлении отмечалась выраженная лейкопения и тромбоцитопения в общем анализе крови: уровни WBC составляли $2,8 \times 10^9/\text{л}$, PLT - $99 \times 10^9/\text{л}$, а ЦОЭ - 7 мм/ч.

В биохимическом анализе крови было отмечено умеренное повышение неспецифических показателей воспаления: уровни С-реактивного белка составили 42,8 мг/л, ЛДГ – 892 Ед/л, КФК – 98,6 Ед/л, при отрицательном ПКТ.

Показатели коагулограммы остались практически неизменными: время протромбина (ПВ) составляло 12,9 сек, протромбиновый индекс (ПТИ) - 107%, МНО – 1,02, уровень фибриногена – 3,69 г/л, время активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) – 23,4 сек.

КТ органов грудной клетки показала наличие полисегментарной пневмонии с обеих сторон.

В дополнение к стандартным лабораторным методам исследования, у мальчика была взята сыворотка крови для иммуноферментного определения уровней IL-1, IL-6, IL-8 и TNF- α , пг/мл.

Результаты показали следующее: IL-1 – 0,7 пг/мл, IL-6 – 97,6 пг/мл, IL-8 – 29 пг/мл (значительное повышение IL-6 в 10 раз и IL-8 в 3 раза), TNF- α – 14,5 пг/мл.

Мальчик был выписан на домашнее лечение под наблюдение участкового педиатра с инструкциями о регулярном контроле общего анализа крови и коагулограммы через 3 месяца после выздоровления.

Через 12 недель после выписки результаты коагулограммы показали, что время активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) продолжало удлиняться до 40,9 сек, в то время как остальные показатели оставались в норме: протромбиновый индекс (ПТИ) – 66,8 %, протромбиновое время (ПВ) – 20,2 сек, уровень фибриногена – 3,1 г/л, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,04.

В общем анализе крови продолжала сохраняться умеренная тромбоцитопения (PLT $139 \times 10^9/\text{л}$).

Дополнительное исследование показало, что уровни IL-6 – 23,2 пг/мл и IL-8 – 22,3 пг/мл оставались повышенными. В связи с этим ребенка направили на консультацию к гематологу для дальнейшего обследования и выбора тактики ведения на амбулаторном этапе.

По результатам консультации гематолога основным диагнозом стало нарушение свертываемости неуточненного характера (D 68.9) из-за удлинения времени АЧТВ. Учитывая, что уровни факторов свертываемости крови VIII, IX и фактора Виллебранда оставались в пределах нормы, и отсутствовали признаки геморрагического синдрома, решено было временно приостановить диагностический поиск и рекомендовано проводить наблюдение в динамике.

Мы оценили риск формирования постковидных нарушений у ребенка: наличие сопутствующих заболеваний; в остром периоде КВИ уровень ЛДГ 892 ЕД/л, IL-8 – 29 пг/мл, риск был оценен в 3 балла.

Наши данные показывают, что у значительной части детей могут быть постковидные нарушения, особенно у детей школьного возраста (7 лет и старше).

В настоящее время нет четкого термина для постковидных нарушений, в МКБ 10 существует рубрика U09.9 – Состояние после COVID-19 неуточненное. Постковидные нарушения – это мультисистемное состояние, включающее постковидную астению, воздействие на несколько органов и систем, сосудистые нарушения, изменения свертывающей системы крови.

В нашем исследовании мы оценивали постковидные нарушения у детей через 3 мес. после перенесенного заболевания и выявили широкую распространенность этого состояния, длительное сохранение как минимум одного симптома. Мы не выявили статистически значимой достоверности частоты постковидных нарушений 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 постковидных нарушений, 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.

На основании полученных нами данных, необходимо определять риск формирования постковидных нарушений у всех детей, перенесших КВИ. При наличии высокого риска (≥ 3 балла) следует в течение первого месяца после выздоровления провести следующие лабораторные исследования:

- общий развернутый анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (общий белок и фракции; билирубин и фракции; АЛТ, АСТ; глюкоза; креатинин, мочевины).

При выявлении отклонений в вышеуказанных анализах необходимы дополнительные исследования:

- пациентам с лейкоцитозом $>15 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопенией $<4 \times 10^9/\text{л}$ необходимо изучение С-реактивного белка;
- при снижении уровня тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ и при других показаниях – исследование времени свертывания и D-димера;
- при повышении глюкозы сыворотки крови – изучение гликированного гемоглобина;
- другие исследования по показаниям.

Из инструментальных методов исследования следует использовать (по показаниям):

- ЭКГ;
- ЭХО-КГ (при наличии клиники и/или изменений на ЭКГ);
- КТ легких (детям, которые были выписаны из стационара с остаточными изменениями на КТ, вызванными вирусной пневмонией; при сохранении одышки);
- спирометрия (при сохраняющейся одышке).

При выявлении отклонений или при возникновении жалоб дети должны быть направлены на консультации к узким специалистам по следующим профилям: кардиологический, неврологический, пульмонологический, эндокринологический, гинекологический, гастроэнтерологический и гематологический.

Заключение

Проблема новой коронавирусной инфекции и ее последствий для всего мира (социально-экономических, демографических, медицинских) заслуживает большого внимания. Пандемия COVID-19 продолжалась в течение 3 лет (2020 – 2023 гг.). Дети составляли около 7,6% от всех зарегистрированных случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией, лишь 1% пациентов имел тяжелое течение, однако, несмотря на это, постковидные нарушения нередко отмечаются у детей, перенесших COVID-19 при любой степени тяжести. Последствия болезни, длительная симптоматика в постковидном периоде вызывают интерес у исследователей всего мира, но до настоящего времени не так много данных о потенциальных патофизиологических механизмах этих состояний; мало что известно о распространенности постковидных нарушений в состоянии здоровья и связанных с ними факторах риска, особенно у детей и подростков.

Вирус SARS CoV-2 вызывает многосистемное поражение, влияя не только на дыхательную систему, но также вызывая неврологические, сосудистые и кожные проявления, оказывая токсическое воздействие на печень и почки, подавляя иммунную систему и угнетая процессы кроветворения. Реальное бремя постковидных нарушений у детей до сих пор неизвестно и активно обсуждается. Биомаркеры данных состояний пока недоступны.

Учитывая актуальность темы, целью нашего исследования стало прогнозирование развития постковидных нарушений у детей при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, путем оценки анамнестических, клинико-лабораторных и иммунологических параметров.

Для решения поставленных задач был проведен ретроспективный и проспективный анализ.

Ретроспективно на амбулаторном изучены карты 1620 пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию легкой и среднетяжелой

степени, а также данные 550 детей с острыми респираторными вирусными инфекциями нековидной этиологии. Ретроспективный анализ проведен для изучения эпидемиологических особенностей КВИ в Самарском регионе, определения клинического течения COVID-19 у детей.

Проспективно на амбулаторном этапе изучены 163 пациента, перенесшие новую КВИ легкой и среднетяжелой степени, а также данные 85 детей с ОРВИ 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.

Мы не нашли статистически значимых показателей в исследуемых группах при делении по полу ($p > 0,05$), мальчиков было несколько больше; а также при распределении по возрасту, во всех изученных группах пациентов с КВИ преобладали дети старше 7 лет, $p > 0,05$.

Именно на этот возраст приходилось наибольшее число случаев подтвержденной коронавирусной инфекции: в 2021 г. – 45%, в 2022 г. – 65%.

Пандемия развивалась последовательными волнами (на момент выполнения исследования их шесть) без определенного сезона.

Мы отметили эволюцию в клиническом течении заболевания, вероятно связанную с изменением вариантов вируса SARS-CoV-2. С начала регистрации первых случаев новой коронавирусной инфекции и на протяжении 2020 г. ведущим симптомом у детей был ринофарингит – 45-63%. Кроме этого отмечали трахеит, потерю обоняния и вкуса, умеренную интоксикацию и лихорадку.

Начиная с 2021 г., клиническая картина заболевания изменилась. У пациентов чаще наблюдалась выраженная интоксикация и лихорадка $>38,5^{\circ}\text{C}$, нередко резкое ухудшение самочувствия. Основным клиническим симптомом был длительный кашель и лихорадка (32%). Чаще отмечены заболевания нижних дыхательных путей (бронхиты 20%, пневмонии 8%).

В 2022 г. у большинства пациентов отмечалось легкое течение заболевания, основными клиническими симптомами были кашель и повышение температуры, как правило, кратковременно до субфебрильных цифр, значительно снизился процент интоксикационного синдрома.

При этом отмечено, что заболеваемость ОРВИ была резко снижена в период с апреля 2020 г. до января 2021 г. в связи с объявлением режима самоизоляции и переводом детей из организованных детских коллективов на домашний режим и дистанционное обучение.

Мы провели анкетирование детей и/или их родителей через 3 мес. после перенесенного заболевания. Среди детей, пролеченных амбулаторно, постковидные нарушения выявлены в 38,0% случаев (при легком течении – в 33,8%, при среднетяжелом – в 42,2%, $p>0,05$).

Мы определили влияние неблагоприятного преморбидного фона и отсутствие вакцинопрофилактики или неполную вакцинацию на возникновение постковидных нарушений ($p<0,05$).

Основными проявлениями постковидных нарушений у 62 пациентов были изменения со стороны нервной системы (82,3%), ЖКТ (21,0%), дыхательной (16,1%) и сердечно-сосудистой системы (9,4%) и других систем.

Постковидная астения была основным синдромом (51,6%), симптомы варьировались от быстрой утомляемости, повышенной раздражительности, до резкой мышечной слабости и невозможности переносить даже небольшие физические и психические нагрузки, что требовало продолжения постельного режима. 1/4 пациентов с постковидными нарушениями предъявляли жалобы на умеренные головные боли, которые появлялись или усиливались при возникновении физической и умственной нагрузки.

Когнитивная дисфункция была выявлена у 12,9% ($\chi^2=0,002$), в виде расстройства одного когнитивного аспекта (снижение концентрации внимания и нарушение кратковременной памяти, трудности в усвоении новой информации, невнимательность, забывчивость, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, проблемы с успеваемостью). Нарушения сна отмечены в

11,3% случаев (длительное засыпание и раннее пробуждение, беспокойный сон, частые пробуждения, ночные страхи).

Мы также выявили особенности периода реконвалесценции в зависимости от возраста детей.

Так, для детей первого года жизни основными жалобами, предъявляемыми родителями в первые полгода после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 были: нарушения сна (70%), изменение аппетита (36,7%), сонливость (10%), повышенная возбудимость (6,7%).

Родители пациентов от года до трех лет жаловались на одышку у ребенка во время физической нагрузки (66%), сохраняющийся непродуктивный кашель во время бодрствования (34%), беспокойный сон (45,7%).

Дети от 3 до 7 лет предъявляли жалобы на одышку при физической нагрузке (62%), тахикардию (76%) и боли в груди (36%), кроме этого отмечалась головная боль (79,3%) и частая смена настроения (21,7%).

Жалобы пациентов от 8 до 14 лет включали в себя: головную боль (36%), повышенную утомляемость (75%), проблемы с обучением в школе и запоминанием нового материала (24,5%), частую смену настроения (22,5%).

У детей старше 14 лет чаще отмечена выраженная утомляемость (65%), головная боль (26,7%), проблемы с обучаемостью в школе и запоминанием нового материала (27,5%), бессонница (23,8%) длительное засыпание (16,3%), частая смена настроения (13,8%).

В контрольной группе, включавшей 85 пациентов, перенесших ОРВИ нековидной этиологии, постинфекционные осложнения определены у 9,4% детей, при этом значимых нарушений в состоянии здоровья мы не выявили. Основной жалобой была постинфекционная астения (8,2%).

Для определения случаев постинфекционных осложнений у детей с тяжелым течением коронавирусной инфекции мы изучили группы пациентов, проходивших лечение в условиях стационара. В основу данного анализа положено наблюдение за 90 пациентами с КВИ COVID-19 тяжелой от

рождения и до 18 лет, а также за 40 детьми с ОРВИ нековидной этиологии (n=40).

Также как и в амбулаторной практике преобладала возрастная группа пациентов старше 7 лет.

При изучении анамнестических данных мы получили достоверные различия в отношении отягощающих основное заболевание состояний (бронхиальная астма, сахарный диабет, врожденные пороки развития сердца и легких) у детей с осложненным течением COVID19 (26,3%, $p=0,02$).

Основными клиническими особенностями протекания COVID-19 у детей были следующие. Основной жалобой у всех пациентов с КВИ был кашель (95% у детей I В группы, 90,4% - у II В группы, $p=0,01$), чаще сухой, непродуктивный; аускультативная картина в легких включала сухие или влажные хрипы, ослабление дыхания; одышка достоверно чаще была отмечена у детей I В группы ($p=0,04$). Лихорадка также была частым симптомом, наблюдалась у пациентов всех групп (I В группа – 97,4% II В группа – 96,2%, III В группа – 87,5%, $p=0,15$). При осложненном течении COVID19 чаще отмечено двустороннее поражение легких, которое было КТ (типичное вирусное интерстициальное поражение легочной ткани). Продолжительность госпитализации при тяжелом протекании COVID19 в среднем составила 10,5 (7,0; 14,5) дней ($p=0,14$).

Из лабораторных особенностей мы отметили достоверное понижение среднего уровня лимфоцитов у детей I В группы ($p=0,04$) по сравнению с другими группами (средний уровень 24 (16,5; 38,0) %). У 26,3% детей I В группы определены лейкопения в сочетании с умеренной лимфопенией.

Один из основных маркеров системного воспаления – СРБ был значимо повышен у пациентов с крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции – в 9 раз ($p<0,001$). Определен значимый уровень связи СРБ с длительностью пребывания пациента в стационаре ($r=0,63$, $p<0,05$).

При тяжелом течении инфекции 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 ($r = 0,53$, $p < 0,05$).

У пациентов с тяжелыми формами COVID-19 выявлена гиперферритинемия ($p < 0,001$).

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 ($p = 0,04$).

При COVID-19 нередко отмечается гиперфибриногенемия: среди детей с КВИ средний уровень составил 4,7 ($p = 0,07$).

Мы изучили спектр основных интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8 и TNF- α) в острой фазе заболевания.

Уровень IL-6 у детей с тяжелым течением коронавирусной инфекции 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 ($r = 0,388$, $p = 0,052$).

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

Медиана показателя TNF- α в I группе составила 10,20 (3,50; 14,20) пг/мл, $p = 0,07$. Мы выявили тесную связь данного цитокина с лихорадкой ($r = 0,521$, $p = 0,042$)), что может свидетельствовать о пирогенном эффекте TNF- α .

Значимого повышения уровня IL-1 β во всех обследованных группах пациентов мы не обнаружили.

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

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 будут повышаться в постковидном периоде (в связи с тем, что он является маркером длительного повреждения тканей).

Исследование IL-6 и IL-8 у пациентов с COVID-19 наряду с клиническими особенностями являются важными биомаркерами для прогнозирования тяжести и длительности течения заболевания.

Пациентов, перенесших КВИ в тяжелой форме, мы изучили через 3 мес. после начала болезни. Изменения в состоянии здоровья были определены у 38 пациентов (42,2%), 52 ребенка (57,3%) не предъявляли жалоб.

Большинство детей (89,5%) имели жалобы неврологического характера: нарушение сна, повышенная возбудимость, проблемы с запоминанием нового материала, частые смены настроения, головная боль.

Каждый 3-й ребенок имел жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта: запоры, разжиженный стул без патологических примесей, тошнота, чаще в утренние часы, боли в животе, не связанная с приемом пищи.

У 10,5% опрошенных сохранялась длительная anosmia. У 2 детей обоняние не восстановилось полностью и через 6 месяцев после выздоровления.

Среди детей с ОРВИ нековидной этиологии тяжелого течения (III В группа) постинфекционные последствия определены у 7 пациентов (17,5%, $p < 0,05$), жалобы отмечались, как правило, в течение месяца после перенесенного заболевания.

У пациентов с КВИ через 3 мес. после выписки из стационара были определены уровни основных интерлейкинов.

Выявлены умеренно повышенные уровни IL-6 (10,30 пг/мл, $p=0,04$) и IL-8 (12,5 пг/мл, $p=0,03$) у пациентов с проявлениями постковидных нарушений. Следовательно, можно предположить, что повышенный уровень данных цитокинов длительно сохраняется у пациентов, имеющих проявления в постковидном периоде и является маркером длительности повреждения тканей.

Мы определили связь между основными клиническими проявлениями постковидных нарушений и уровнем IL-8: диарея ($p=0,040$), тошнота ($p=0,008$), аносмия ($p=0,045$), одышка ($p=0,042$), сонливость ($p=0,15$), а также уровнями IL-6 и IL-8 при возникновении головной боли ($p=0,021$; $0,041$).

Таким образом, мы подтвердили свою гипотезу о том, что IL-8 является маркером длительного повреждения тканей и связан с длительным течением COVID-19.

На основании полученных данных проведено прогнозирование формирования постковидных нарушений в амбулаторных условиях и стационаре.

Распространенность постковидных нарушений у амбулаторных пациентов (легкая и среднетяжелая степень) составила 38,0%, у стационарных (тяжелая форма заболевания) – 42,2% (оценка через 3 мес. после перенесенного заболевания).

Это состояние влияло на пациентов всех возрастных групп и включало разнообразие клинических симптомов (включая неврологические проявления, эндокринологические проблемы, патологию желудочно-кишечного тракта, нарушения системы гемостаза и другие).

Мы провели множественный одномерный и многомерный логистический регрессионный анализ для изучения потенциальных прогностических факторов и создали модель через 3 мес. после перенесенного заболевания.

При легком и среднетяжелом протекании COVID-19 с длительным сохранением симптомов 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).

Были определены группы риска формирования постковидных нарушений у детей. Высокий риск отмечен у детей 7 лет и старше; при наличии уровня лимфоцитов $< 1,8 \times 10^9/\text{л}$ в остром периоде COVID-19; уровень СРБ $> 15,0$ мг/л в остром периоде и ПТИ $< 78\%$ в остром периоде. Каждый показатель высокого риска оценен в 1 балл, при наличии у пациента ≥ 3 баллов отмечен высокий риск формирования постковидных нарушений.

Данный метод показал высокую чувствительность (85,9%), специфичность (92,9%) и диагностическую точность (90,2%).

При тяжелом течении КВИ с сохранением симптомов были связаны следующие переменные: возраст (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).

Были определены группы риска формирования постковидных нарушений у детей.

Высокий риск отмечен у детей старше 7 лет; при наличии сопутствующих отягощающих заболеваний; уровень ЛДГ > 820 ЕД/л в остром периоде COVID-19; уровень D-димера > 800 нг/мл в остром периоде; уровень IL-8 > 12 пг/мл. Каждый показатель высокого риска оценен в 1 балл, при наличии у пациента ≥ 3 баллов отмечен высокий риск формирования постковидных нарушений.

Метод показал высокую чувствительность (82,9%), специфичность (91,8%) и диагностическую точность (87,8%).

Эти методы могут быть применены у детей, которые перенесли респираторные вирусные инфекции как в домашних, так и стационарных

условиях, чтобы предсказать формирование последующих постковидных осложнений.

На основании полученных нами данных, необходимо определять риск формирования постковидных нарушений у всех детей, перенесших КВИ.

При наличии высокого риска (≥ 3 балла) следует в течение первого месяца после выздоровления провести дополнительные лабораторные и инструментальные исследования по показаниям, а также консультации узких специалистов.

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 заболевание 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 SpO_2 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 сопутствующих отягощающих 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

В настоящее время остаются нерешёнными многие аспекты актуальной проблемы постковидных осложнений у взрослых и детей.

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), также важно изучать уровень жизни с учетом физического, образовательного, психологического и социального функционирования. Особый интерес представляет анализ цитокинового профиля в период после COVID-19 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 ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баклаушев, В. П. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение / В. П. Баклаушев // Клиническая практика. – 2020. – № 11. – С. 7–20.
2. Биобанк COVID-19: особенности цитокинового профиля / Н. Н. Сушенцева, О. С. Попов, С. В. Апалько [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 6. – С.191–195.
3. Болезнь Kawasaki и мультисистемный воспалительный синдром при инфекции COVID-19 у детей / Л. В. Брегель, М. М. Костик, Л. З. Фелль [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 6. – С. 209–219.
4. Возможности этиотропной терапии коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у амбулаторных пациентов / Т. А. Руженцова, П. В. Чухляев, Д. А. Хавкина [и др.] // Медицинский оппонент. – 2020. – № 1(9). – С. 48–58.
5. Галстян, Г.М. Коагулопатия при COVID-19 / Г.М. Галстян // Пульмонология. – 2020. – Т.30, №5. – С.645-657.
6. Гасилина, Е. С. Роль инфекций в формировании хронической болезни почек у детей / Е. С. Гасилина, О. В. Борисова, Г. В. Санталова // Практическая медицина. – 2012. – № 1(56). – С. 7–12.
7. Горелов, А. В. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации / А. В. Горелов, С. В. Николаева, В. Г. Акимкин // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – 99 (6). – С. 57–62.

8. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): клинико-морфологические сопоставления / Д. Ю. Овсянников, Ю. Ю. Новикова, Д. С. Абрамов [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 6. – С. 119–126.
9. Иванова, И. Е. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей / И. Е. Иванова, В. А. Родионов // Здоровоохранение Чувашии. – 2020. – № 2. – С. 5 - 9
10. Иванова, О. Н. Постковидный синдром у детей / О. Н. Иванова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 9(111), часть 2. – С. 35–39.
11. Канорский, С. Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органных поражений, направления коррекции. Систематический обзор / С. Г. Канорский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – № 28(6). – С. 90–116.
12. Карпович, Г. С. COVID-19 как вероятный триггерный фактор аутоиммунных заболеваний у детей / Г. С. Карпович, И. В. Куимова, Ю. С. Серова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 93–100.
13. Клинико-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей / Р. Т. Мурзабаева, Д. А. Валишин, Н. А. Абрашина [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2022. - Т. 11, № 2. - С. 32-37.
14. Клиническая лабораторная диагностика : национальное руководство : в 2 томах. Т. 1. / под ред. В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
15. Клиническая характеристика кожных проявлений при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2 / Н. Н. Потекаев, О. В. Жукова, Д. Н. Проценко [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 271–286.

16. Клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика, течение и терапия детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 / Ю. Ю. Новикова, Д. Ю. Овсянников, А. А. Глазырина [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 6. – С. 73–83.
17. COVID-19 ассоциированный педиатрический мультисистемный воспалительный синдром / Ю. В. Лобзин, А. Н. Усков, Н. В. Скрипченко [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2021. – № 2(23). – С. 13–19.
18. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии / М. И. Каледа, И. П. Никишина, Е. С. Федоров [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – № 58(5). – С. 469–479.
19. Кульченко, Н. Г. Эпидемиология болезней почек у пациентов с COVID-19 / Н. Г. Кульченко // Исследования и практика в медицине. – 2020. – Т. 7, № 3. – С. 74–82.
20. Лобзин, Ю. В. Медицинская реабилитация детей, перенесших COVID-19 / Ю. В. Лобзин, И. В. Черкашина, И. Г. Самойлова // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 64–73.
21. Мартынов, А. И. Особенности течения LONG-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия. Методические рекомендации / А. И. Мартынов, А. В. Горелов, А. Г. Малявин. – Москва, 2021. – 217 с.
22. Мелехина, Е. В. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 / Е. В. Мелехина, А. В. Горелов, А. Д. Музыка // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 7–20.

23. Методические рекомендации, алгоритмы действия медицинских работников на различных этапах оказания помощи, чек-листы и типовые документы, разработанные на период наличия и угрозы дальнейшего распространения новой коронавирусной инфекции в Санкт-Петербурге (Версия 1,0 от 17.04.2020) / Межведомственная мед. рабочая группа при Межведомственном городском координационном совете по противодействию распространению в Санкт-Петербурге новой коронавирусной инфекции (COVID-19) ; председатель Е. В. Шляхто. – Санкт-Петербург, 2020. – 157 с. – URL: http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/brochure_covid-19_24.04_%D1%81%D0%BE%D0%BA%D1%80.pdf (дата обращения: 28.02.2023 г.). – Текст : электронный.
24. Неврологические проявления COVID-19 у 5-летнего ребенка / Л. А. Балыкова, И. В. Бойнова, В. Н. Игнатъев [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 86–92.
25. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи / Е. И. Гусев, М. Ю. Мартынов, А. Н. Бойко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. – Т. 120, № 6. – С. 7–16.
26. Новая коронавирусная инфекция как триггерный фактор мультисистемного воспалительного синдрома у детей: обзор литературы и анализ собственных данных / С. Р. Родионовская, Л. Н. Мазанкова, И. М. Османов [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 6. – С. 127–134.
27. Нора, С. А. Аллергические реакции при постковидном синдроме : клинические случаи / С. А. Нора, Г. С. Архипов, Е. И. Архипова // Вестник гематологии. – 2022. – Т. XVIII, № 1. – С. 49–50.

28. Особенности клинических проявлений COVID-19 у детей Самарского региона / О. В. Борисова, Н. М. Бочкарева, С. М. Китайчик [и др.] // ConsiliumMedicum. Педиатрия. – 2021. – № 1. – С. 30–33.
29. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2 / Ю. С. Александрович, Е. И. Алексеева, М. Д. Бакрадзе [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 187–212.
30. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Методические рекомендации (версия 2 03.07.2020) : утверждены Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2020. – 74 с. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf (дата обращения: 15.10.2022 г.). – Текст : электронный.
31. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (Covid-19) у детей: методические рекомендации Минздрава России (Версия 1. 24.04.2020) : утверждены Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2020. – 44 с. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/100/original/24042020_child_COVID-19_1_Final.pdf (дата обращения: 15.10.2022 г.). – Текст : электронный.
32. Особенности неврологических проявлений COVID-19 у детей и взрослых / А. А. Холин, Н. Н. Заваденко, Ю. Е. Нестеровский [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 9. – С.114–120.
33. Пандемия COVID-19 и поражение почек у детей: обзор литературы и собственные региональные наблюдения / О. В. Борисова, Г. А. Маковецкая, Л. И. Мазур [и др.] // Медицинский Совет. – 2022. – № 1. – С. 134–141.

34. Первые результаты наблюдения за детьми, переболевшими COVID-19 в Москве / Д. С. Русинова, Е. Л. Никонов, Л. С. Намазова-Баранова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2020. – № 1(2). – С. 95–102.
35. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 у детей / Л. А. Балыкова, Д. О. Владимиров, А. В. Краснопольская [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 5. – С. 90–98.
36. Пост-COVID-синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, А. И. Тарзиманова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 256–262.
37. Постковидный синдром у детей в структуре COVID-19 / И. Н. Захарова, И. М. Османов, Т. М. Творогова [и др.] // ConsiliumMedicum. Педиатрия. – 2022. – № 1. – С. 8–14.
38. Постковидный синдром у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического наблюдения / Л. А. Балыкова, М. В. Ширманкина, Д. О. Владимиров [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2022. – Т. 5, № 4. – С. 366–372.
39. Постковидный синдром у детей, проживающих в Кабардино-Балкарской республике / Л. А. Теммоева, З. М. Алиева, З. А. Камбачокова [и др.] // Антибиотики и Химиотерапия. – 2022. – № 67(3-4). – С. 42–45.
40. «Постковидный» синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца / М. В. Чистякова, Д. Н. Зайцев, А. В. Говорин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 7. – С. 32–38.

41. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). Временные методические рекомендации : утверждены Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2022. – 245 с. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf (дата обращения: 05.02.2023 г.). – Текст : электронный.
42. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (Версия 6 24.04.2020) : утверждены Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2020. – 143 с. – URL: https://www.amursma.ru/upload/docs/COVID/VMR/Vremennye_MR_COVID-19_24_04_2020_versiya_6_1-7_final_s_markerami.pdf (дата обращения: 05.02.2023 г.). – Текст : электронный.
43. Репецкая, М. Н. Течение коронавирусной инфекции COVID-19 у детей: симптомы и последствия / М. Н. Репецкая, А. А. Мирзоева, Э. И. Гулиев. – Текст : электронный // Международный студенческий научный вестник. – 2022. – № 3. – URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=20972> (дата обращения: 10.04.2023).
44. Случай мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у ребенка 8 лет / А. Г. Мингаирова, Е. Б. Павлинова, Е. В. Вологжанина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 294–295.
45. Турбидиметрия в лабораторной практике / В. В. Долгов, О. П. Шевченко, А. А. Шарышев [и др.]. – Москва : Реафарм, 2007. – 175 с.
46. Хаитов, Р. М. Иммунология : учебник для студентов мед. вузов / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. – Москва : Медицина, 2002. – 553 с. : ил.

47. Эндокринные нарушения на фоне COVID-19 и при постковидном синдроме / А. В. Климчук, В. А. Белоглазов, И. А. Яцков [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 206–212.
48. Эндокринные нарушения, ассоциированные с COVID 19. Надпочечниковая недостаточность / Н. В. Орлова, А. А. Печерских, Е. Н. Черенкова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – № 25. – С. 41–44.
49. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study / L. Huang, Q. Yao, X. Gu [et al.]// Lancet. – 2021. – Vol. 398. – P. 747–758.
50. 2019-nCoV (Wuhan virus), a novel Coronavirus: human-to-human transmission, travel-related cases, and vaccine readiness / R. Ralph, J. Lew, T. Zeng [et al.]// The Journal of Infection in Developing Countries. –2020. – Vol. 14(1). – P. 3–17.
51. 2020 update on the renin-angiotensin-aldosterone system in pediatric kidney disease and its interactions with coronavirus / A. C. S. Silva, K. Lanza, V. A. Palmeira [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2021. – Vol. 36(6). – P. 1407–1426.
52. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records /M. Taquet, J. R. Geddes, M. Husain [et al.] //Lancet Psychiatry. – 2021. – Vol. 8. – P. 416–427.
53. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features / C. Jiehao, X. Jin, L.Daojiong[et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Sep. 12, vol. 71(6). – P. 1547–1551.
54. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus / J. B. Soriano, S. Murthy, J. C. Marshall [et al.]// Lancet Infect. Dis. – 2022. – Vol. 22. – P. e102–e107.

55. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster / J. F. Chan, S. Yuan, K. H. Kok [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 514–523.
56. A genome-wide transcriptomic analysis of protein-coding genes in human blood cells /M. Uhlen, M. J. Karlsson, W. Zhong [et al.] // *Science*. – 2019. – Dec. 20, vol. 366(6472). – eaax9198.
57. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients / S. Bliddal, K. Banasik, O. B. Pedersen [et al.] // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11. – 13153.
58. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe /I. Valverde, Y. Singh, J. Sanchez-de-Toledo [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Jan. 5, vol. 143(1). – P. 21–32.
59. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARSCoV-2 pandemic / Z. Belhadjer, M.Méot, F. Bajolle[et al.]// *Circulation*. – 2020. – Aug. 4, vol. 142(5). – P. 429–436.
60. Airborne Transmission Route of COVID-19: Why 2 Meters/6 Feet of Inter-Personal Distance Could Not Be Enough / L. Setti, F.Passarini, G. De Gennaro [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2020. – Apr. 23, vol. 17(8). – 2932.
61. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1 /L. A. Henderson, S. W. Canna, K. G. Friedman [et al.] // *Arthritis Rheumatol*. – 2020. – Nov., vol. 72(11). – P. 1791–1805.
62. Attributes and predictors of long COVID /C. H. Sudre, B. Murray, T. Varsavsky[et al.] // *Nat. Med*. – 2021. – Vol. 27. – P. 626–63.

63. Automated measurement of immature granulocytes: performance characteristics and utility in routine clinical practice / B. Senthilnayagam, T. Kumar, J. Sukumaran [et al.] // *Patholog. Res. Int.* – 2012. – Vol. 2012. – 483670.
64. Becker, R. C. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy / R. C. Becker // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2020. – Vol. 50. – P. 499–511.
65. Beeching, N. J. Covid-19: testing times / N. J. Beeching, T. E. Fletcher, M. B. J. Beadsworth // *BMJ.* – 2020. – Apr. 8, vol. 369. – m1403.
66. Bogariu, A. M. Digestive involvement in the Long-COVID syndrome / A. M. Bogariu, D. L. Dumitrascu // *Medicine and Pharmacy Reports.* – 2022. – Vol. 95(1). – P. 5–10.
67. Bukulmez, H. Current Understanding of Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Following COVID-19 and Its Distinction from Kawasaki Disease / H. Bukulmez // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2021. – Jul. 3, vol. 23(8). – 58.
68. Cañas, C. A. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals / C. A. Cañas // *Med. Hypotheses.* – 2020. – Dec., vol. 145. – 110345.
69. Cardiac abnormalities due to multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 among children: A systematic review and meta-analysis / B. Haghighi Aski, A. Manafi Anari, F. Abolhasan Choobdar [et al.] // *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* – 2021. – Apr., vol. 33. – 100764.
70. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID19 / A. N. Kochi, A. P. Tagliari, G. B. Forleo [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2020. – May, vol. 31(5). – P. 1003–1008.
71. Carfi, A. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi // *JAMA.* – 2020. – Aug. 11, vol. 324(6). – P. 603–605.

72. Carod-Artal, F. J. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19 / F. J. Carod-Artal // Rev. Neurol. – 2020. – Vol. 70(9). – P. 311–322.
73. Children and COVID-19: State-Level Data report. <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>. Дата обращения 28.04.2022.
74. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review / G. Sanna, G. Serrau, P. P. Bassareo [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2020. – Vol. 179. – P. 1079–1087.
75. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study / H. Qiu, J. Wu, L. Hong [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2020. – Vol. 20(6). – P. 689–696.
76. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 / E. Whittaker, A. Bamford, J. Kenny [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 324(3). – P. 259–269.
77. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children / D. Buonsenso, F. E. Pujol, D. Munblit [et al.] // Future Microbiol. – 2022. – May, vol. 17(8). – P. 577–588.
78. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395(10223). – P. 497–506.
79. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study / D. Sun, H. Li, X. X. Lu [et al.] // World J. Pediatr. – 2020. – Vol. 16. – P. 251–259.

80. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / A. J. Rodriguez-Morales, J. A. Cardona-Ospina, E. Gutierrez-Ocampo [et al.] // Travel Med. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 34. – 101623.
81. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort / O. H. Del Brutto, S. Wu, R. M. Mera [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2021. – Vol. 28(10). – P. 3245–3253.
82. Coronary artery dilatation in viral myocarditis mimics coronary artery findings in Kawasaki disease / S. Rached-D'Astous, I. Boukas, A. Fournier [et al.] // Pediatr. Cardiol. – 2016. – Vol. 37. – P. 1148–1152.
83. Coronary artery dilation in acute Kawasaki disease and acute illnesses associated with fever / A. Bratincsak, V. D. Reddy, P. J. Purohit [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2012. – vol. 31. – P. 924–926.
84. COVID-19 and the ocular surface: a review of transmission and manifestations / D. Ho, R. Low, L. Tong [et al.] // Ocul. Immunol. Inflamm. – 2020. – Jul. 3, vol. 28(5). – P. 726–734.
85. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
86. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract / M. Galanopoulos, F. Gkeros, A. Doukatas [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2020. – Aug. 21, vol. 26(31). – P. 4579–4588.
87. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. – London : National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33555768/> (date accessed: 24.01.2022). – Text : electronic.
88. COVID-19 и дети. Всемирная организация здравоохранения. <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/Life-stages/child-and-adolescent-health/covid-19-and-children>. Дата обращения 27.04.2022

89. COVID-19, MERS and SARS with concomitant liver injury-systematic review of the existing literature / M. Kukla, K. Skonieczna-Zydecka, K. Kotfis [et al.] // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 9(5). – 1420.
90. Cross, L. M. Biomarkers in acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury /L. M. Cross, M. A.Matthay// Crit. Care Clin. – 2011. – Vol. 27(2). – P. 355–377.
91. Cruz, A. T. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease / A. T. Cruz, S. L. Zeichner // Pediatrics. – 2020. – Vol. 145(6). – e20200834.
92. Cytokine release syndrome / A. Shimabukuro-Vornhagen, P. Gödel, M. Subklewe[et al.]// J.Immunother. Cancer. – 2018. – Jun. 15, vol. 6(1). –56.
93. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis / C. Y. Cheung, L. L. Poon, I. H. Ng [et al.] // J.Virol. – 2005. – Vol. 79(12). – P. 7819–7826.
94. Dahlgren, C. Intracellular Neutrophil Oxidants: From Laboratory Curiosity to Clinical Reality /C. Dahlgren, A. Karlsson, J. Bylund // J. Immunol. – 2019. – Vol. 202(11). – P. 3127–3134.
95. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey / M. Cattalini, S. Della Paolera, F. Zunica [et al.] // Pediatr. Rheumatol. Online J. – 2021. – Mar. 16, vol. 19(1). – 29.
96. Del Rio, C.Long-term Health Consequences of COVID-19 / C. Del Rio, L. F. Collins, P. Malani // JAMA. – 2020. – Vol. 324(17). – P. 1723–1724.
97. Diagnosis, treatment, and longterm management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association [review] / B. W. McCrindle, A. H. Rowley, J. W. Newburger [et al.]//Circulation. – 2017. – Vol. 135. – P. 927–999.

98. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management / F. D'Amico, D. C. Baumgart, S. Danese [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2020. – Jul., vol. 18(8). – P. 1663–1672.
99. Dicipinigaitis, P. V. Is There (Will There Be) a Post-COVID-19 Chronic Cough? /P. V. Dicipinigaitis, B. J. Canning // Lung. – 2020. – Vol. 198. – P. 863–865.
100. Dr. Anthony Fauci on COVID-19 and Public Health. 2022. <https://www.c-span.org/video/?524545-1/dr-anthony-fauci-covid-19-public-health>.
101. Drent, M.Sarcoidosis-associated fatigue / M. Drent, E. E. Lower, J. De Vries // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40. – P. 255–263.
102. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China / Y. Dong, X. Mo, Y. Hu [et al.] // Pediatrics. – 2020. – Vol. 145(6). – e20200702.
103. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China / Y. Dong, X. Mo, Y. Hu [et al.] // Pediatrics. – 2020. – Jun., vol. 145(6). – e20200702.
104. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 / A. Gupta, M. V. Madhavan, K. Sehgal [et al.]// Nat. Med. – 2020. – Vol. 26. – P. 1017–1032.
105. Fang, F. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives / F. Fang, X. P. Luo // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2020. – Feb. 2, vol. 58(2). – C. 81–85.
106. Fluid and Electrolyte Disturbances in COVID-19 and Their Complications / M. Pourfridoni, S. M.Abbasnia, F. Shafaei [et al.]// Biomed. Res. Int. – 2021. – Apr. 14, vol. 2021. – 6667047.
107. Froelich, J. Long COVID: Assessment of Neuropsychiatric Symptoms in Children and Adolescents – A Clinical Data Analysis / J. Froelich, T. Banaschewski, A. Ulmer. – Text : electronic// ResearchGate. – 2021. – Sep. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/354410018> (date accessed: 18.09.2023).
108. Galeotti, C. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19 / C. Galeotti, J.Bayry// Nat. Rev.Rheumatol. – 2020. – Vol. 16. – P. 413–414.

109. Gastrointestinal symptoms associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis / B. M. Henry, M. H. S. de Oliveira, J. Benoit [et al.] // Intern. Emerg. Med. – 2020. – Aug., vol. 15(5). – P. 857–859.
110. Giannis, D. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past / D. Giannis, I. A. Ziogas, P. Gianni // J. Clin. Virol. – 2020. – Jun., vol. 127. – 104362.
111. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review / C. Chen, S. R. Haupt, L. Zimmermann [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 226, issue 9. – P. 1593–1607.
112. Golberstein, E. Coronavirus disease 2019 and effects of school closure for children and their families–reply / E. Golberstein, H. Wen, B. F. Miller // JAMA Pediatr. – 2020. – Vol. (2). – P. 211–212.
113. Gonzalez, A. Attenuation of influenza A virus disease severity by viral coinfection in a mouse model / A. Gonzalez // J. Virol. – 2018. – Vol. 92. – P. 58–61.
114. Guidance, NICE advice and quality standards. <https://www.nice.org.uk/guidance/published>.
115. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 / G. Toscano, F. Palmerini, S. Ravaglia [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Jun. 25, vol. 382(26). – P. 2574–2576.
116. Helms, J. More on neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection / J. Helms, S. Kremer, F. Meziani // Reply. N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382(26). – e110.
117. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa / H. Xu, L. Zhong, J. Deng [et al.] // Int. J. Oral Sci. – 2020. – Vol. 12(1). – 8.

118. Hoste, L. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review / L. Hoste, R. Van Paemel, F. Haerynck // Eur. J. Pediatr. – 2021. – Vol. 180. – P. 2019–2034.
119. Hunter, C. A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease / C. A. Hunter, S. A. Jones // Nat. Immunol. – 2015. – May, vol. 16(5). – P. 448–457.
120. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis / X. W. Pan, D. Xu, H. Zhang [et al.] // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46(6). – P. 1114–1116.
121. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2 / E. Molteni, C. H. Sudre, L. S. Canas [et al.] // Lancet Child. Adolesc. Health. – 2021. – Oct., vol. 5(10). – P. 708–718.
122. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19 / A. A. Zulfiqar, N. Lorenzo-Villalba, P. Hassler [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382. – e43.
123. Incidence of arrhythmias and electrocardiographic abnormalities in symptomatic pediatric patients with PCR-positive SARS-CoV-2 infection, including drug-induced changes in the corrected QT interval / S. Samuel, R. A. Friedman, C. Sharma [et al.] // Heart Rhythm. – 2020. – Nov., vol. 17(11). – P. 1960–1966.
124. Involvement of digestive system in COVID-19: manifestations, pathology, management and challenges / S. Su, J. Shen, L. Zhu [et al.] // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2020. – Jun. 18, vol. 13. – 1756284820934626.
125. Jones, S. A. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer / S. A. Jones, B. J. Jenkins // Nat. Rev. Immunol. – 2018. – Vol. 18. – P. 773–789.
126. Kaundal, R. K. Neurological Implications of COVID-19: Role of Redox Imbalance and Mitochondrial Dysfunction / R. K. Kaundal, A. K. Kalvala, A. Kumar // Mol. Neurobiol. – 2021. – Vol. 58. – P. 4575–4587.

127. Khmerov, A. COVID-19 and the heart / A. Khmerov, E. Marban // *Circ. Res.* – 2020. – Vol. 126(10). – P. 1443–1455.
128. Knudsen, L. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components / L. Knudsen, M. Ochs // *Histochem. Cell. Biol.* – 2018. – Vol. 150. – P. 661–676.
129. Kumar, S. Neuropsychiatric and Cognitive Sequelae of COVID-19 / S. Kumar, A. Veldhuis, T. Malhotra // *Front Psychol.* – 2021. – Mar. 2, vol. 12. – 577529.
130. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges / Y. W. Tang, J. E. Schmitz, D. H. Persing [et al.]// *J. Clin. Microbiol.* – 2020. – May 26. – Vol. 58(6). – P. e00512–e00520.
131. Left ventricular longitudinal strain alterations in asymptomatic or mildly symptomatic paediatric patients with SARS-CoV-2 infection /D. Sirico, C. Di Chiara, P. Costenaro[et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2022. – Jul. 21, vol. 23(8). – P. 1083–1089.
132. Leiva-Juarez, M. M. Lung epithelial cells: therapeutically inducible effectors of antimicrobial defense /M. M. Leiva-Juarez, J. K. Kolls, S. E. Evans // *Mucosal. Immunol.* – 2018. – Vol. 11. – P. 21–34.
133. Liu Wenzhong. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism / Liu Wenzhong, Li Hualan. – Text: electronic // ResearchGate. – 2021. – Sep. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/354639198> (date accessed: 15.12.2022).
134. Livingston, E. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy /E. Livingston, K. Bucher // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323(14). – 1335.
135. Long COVID and its Management / H. C. Koc, J. Xiao, W. Liu [et al.]// *Int. J. Biol. Sci.*– 2022. – Vol. 18(12). – P. 4768–4780.

136. Long COVID and the mental and physical health of children and young people: national matched cohort study protocol (the CLoCk study) / T. Stephenson, R. Shafran, B. De Stavola [et al.] // *BMJ Open*. – 2021. – Aug. 26, vol. 11(8). – e052838.
137. Long COVID in children and adolescents / A. A. Asadi-Pooya, H. Nemati, M. Shahisavandi[et al.] // *World J. Pediatr.* – 2021. – Vol. 17. – P. 495–499.
138. Long COVID in Children: Observations from a Designated Pediatric Clinic / L. Ashkenazi-Hoffnung, E. Shmueli, S. Ehrlich [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2021. – Dec. 1, vol. 40(12). – P. e509–e511.
139. Long COVID-19 in children. <https://www.webmd.com/lung/long-covid-19-children#1>. Дата обращения 25.04.2022.
140. Long-Haul Post–COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience / M. Johansson, M. Ståhlberg, M. Runold [et al.] // *JACC: Case Reports*. – 2021. – Vol. 3, issue 4. – P. 573–580.
141. Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents / T. Radtke, A. Ulyte, M. A. Puhan [et al.] // *JAMA*. – 2021. – Jul. 15, vol. 326(9). – P. 869–871.
142. Ludvigsson, J. F. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19 / J. F. Ludvigsson // *Acta Paediatr.* – 2021. – Vol. 110. – P. 914–921.
143. Management of post-acute covid-19 in primary care / T. Greenhalgh, M. Knight, C. A'Court [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 370. – m3026.
144. Martinez-Rojas, M. A. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? / M. A. Martinez-Rojas, O. Vega-Vega, N. A. Bobadilla // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2020. – Vol. 318(6). – P. F1454–F1462.
145. Matthai, J. Coronavirus Disease (COVID-19) and the Gastrointestinal System in Children / J. Matthai, N. Shanmugam, P. Sobhan // *Indian. Pediatr.* – 2020. – Jun. 15, vol. 57(6). – P. 533–535.

146. Missed or delayed diagnosis of Kawasaki disease during the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic / A. S. Harahsheh, N. Dahdah, J. W. Newburger [et al.]// J.Pediatr. – 2020. – Jul., vol. 222. – P. 261–262.
147. Mogensen, T. H. Molecular pathways in virus-induced cytokine production / T. H. Mogensen, S. R. Paludan // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2001. – Vol. 65. – P. 131–150.
148. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, C. Perelman [et al.] // Sci Rep. – 2021. – Aug. 9, vol. 11(1). – 16144.
149. Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection / M. Palao, E. Fernández-Díaz, J. Gracia-Gil [et al.]// Mult.Scler.Relat.Disord. – 2020. – Oct., vol. 45. – 102377.
150. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a systematic review / J. Y. Abrams, S. E. Godfred-Cato, M. E. Oster [et al.] // J. Pediatr. – 2020. – Vol. 226. – P. 45–54.
151. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City / E. W. Cheung, P. Zachariah, M. Gorelik [et al.] // Jama. – Jul. 21, vol. 324(3). – P. 294–296.
152. Myocarditis and coronary aneurysms in a child with acute respiratory syndrome coronavirus 2 / C. Ciuca, M. Fabi, D. Di Luca [et al.]// ESC Heart Fail. – 2021. – Feb., vol. 8(1). – P. 761–765.
153. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection / J. Helms, S. Kremer, H. Merdji[et al.]// N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382. – P. 2268–2270.
154. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China / L. Mao, H. Jin, M. Wang [et al.] // JAMA Neurol. – 2020. – Vol. 77(6). – P. 1–9.
155. Neurological issues in children with COVID-19 / E. Lin, A. Asfour, T. B. Sewell [et al.] // Neuroscience Letters. – 2021. – Jan. 19, vol. 743. – 135567.

156. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: a systematic review / V. Montalvan, J. Lee, T. Bueso [et al.] // Clin. Neurol.Neurosurg. – 2020. – Vol. 194. – 105921.
157. Nikolopoulou, G. B. COVID-19 in Children: Where do we Stand? / G. B. Nikolopoulou, H. C. Maltezou // Arch. Med. Res. – 2022. – Jan., vol. 53(1). – P. 1–8.
158. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARSCoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and ShortTerm Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital / T. Ramcharan, O. Nolan, C. Y. Lai [et al.] // Pediatr. Cardiol. – 2020. – Oct., vol. 41(7). – P. 1391–1401.
159. Pandemic-associated mental health changes in youth with neuroinflammatory disorders / L. M. Logan, S. Stephens, B. Ciftci-Kavaklioglu [et al.] // Mult.Scler.Relat.Disord. – 2022. – Feb., vol. 58. – 103468.
160. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang [et al.] // Lancet Respir. Med. – 2020. – Apr., vol. 8(4). – P. 420–422.
161. Pathophysiology of COVID-19: why children fare better than adults? /N. Dhochak, T. Singhal, S. K. Kabra [et al.] // Indian J. Pediatr. – 2020. – Vol. 87. – P. 537–546.
162. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study /A. W. Wong, A. S. Shah, J. C. Johnston [et al.] // Eur. Respir. J. – 2020. – Nov. 26, vol. 56(5). – 2003276.
163. Pellicori, P. At the heart of COVID-19 / P. Pellicori // Eur. Heart J. – 2020. – Vol. 41(19). – P. 1830–1832.
164. Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLOcK): a national matched cohort study /T. Prof Sir Stephenson, D. M. Snehla, M. P. Pereira [et al.] // Lancet Child.Adolesc. Health. – 2022. – Vol. 6. – P. 230–239.

165. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome / C. K. Wong, C. W. Lam, A. K. Wu [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2004. – Vol. 136(1). – P. 95–103.
166. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease / D. Say, N. Crawford, S. McNab [et al.] // Lancet Child. Adolesc. Health. – 2021. – Jun., vol. 5(6). – P. e22–e23.
167. Post-COVID-19 condition in children: a COS is urgently needed / D. Munblit, D. Buonsenso, L. Sigfrid [et al.] // Lancet Respir Med. – 2022. – Jul., vol. 10(7). – P. 628–629.
168. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? / D. L. Sykes, L. Holdsworth, N. Jawad [et al.] // Lung. – 2021. – Apr., vol. 199(2). – P. 113–119.
169. Post-COVID-19 Syndrome / J. D. Pierce, Q. Shen, S. A. Cintron [et al.] // Nurs. Res. – 2022. – Mar.-Apr. 01, vol. 71(2). – P. 164–174.
170. Preliminary evidence on long COVID in children / D. Buonsenso, D. Munblit, C. De Rose [et al.] // Acta Paediatr. – 2021. – Vol. 110. – P. 2208–2211.
171. Prevalence and Characteristics of Persistent Symptoms in Children During the COVID-19 Pandemic: Evidence from a Household Cohort Study in England and Wales / F. Miller, D. V. Nguyen, A. M. Navaratnam [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2022. – Dec. 1, vol. 41(12). – P. 979–984.
172. Prevalence and factors associated with symptom persistence: A prospective study of 429 mild COVID-19 outpatients / A. Faycal, A. L. Ndoadoumgué, B. Sellem [et al.] // Infectious Diseases Now. – 2022. – Vol. 52, issue 2. – P. 75–81.
173. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID) / E. Pazukhina, M. Andreeva, E. Spiridonova [et al.]. – Text : electronic // BMC Med. – 2022. – Vol. 20, n 244(2022). – URL: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-022-02448-4> (date accessed: 14.05.2023).

174. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and metaanalysis / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou [et al.]// *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 94. – P. 91–95.
175. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic / J. P. Rogers, E. Chesney, D. Oliver [et al.]// *Lancet Psychiatry.* – 2020. – Vol. 7. – P. 611–627.
176. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19 / M. Pagnesi, L. Baldetti, A. Beneduce [et al.] // *Heart.* – 2020. – Vol. 106. – P. 1324–1331.
177. Raveendran, A. V. Long COVID-19: Challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria / A. V. Raveendran // *Diabetes & Metabolic Syndrome.* – 2021. – Jan.-Feb., vol. 15(1). – P. 145–146.
178. Redefining cardiac biomarkers in predicting mortality of inpatients with COVID-19 / J. J. Qin, X. Cheng, F. Zhou [et al.] // *Hypertension.* –2020. – Vol. 76(4). – P. 1104–1112.
179. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study /I. M. Osmanov, E. Spiridonova, P.Bobkova[et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2022. – Feb. 3, vol. 59(2). – 2101341.
180. Role of a Pediatric Cardiologist in the COVID-19 Pandemic / T. Niaz, K. Hope, M.Fremed[et al.] // *Pediatr. Cardiol.* – 2021. – Jan., vol. 42(1). – P. 19–35.
181. SARS-CoV-2 fulminant myocarditis / J. Garot, J. Amour, T. Pezel [et al.] // *JACC Case Rep.* – 2020. – Vol. 2(9). – P. 1342–1346.
182. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics / Q. Cao, Y. C. Chen, C. L. Chen [et al.] // *J.Formos Med. Assoc.* – 2020. – Vol. 119(3). – P. 670–673.

183. SARS-CoV-2 related paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome / P. Pavone, M. Ceccarelli, S. Marino [et al.]// *Lancet Child. Adolesc. Health.* – 2021. – Jun., vol. 5(6). – P. e19–e21.
184. Schmulson, M. Beware: Gastrointestinal symptoms can be a manifestation of COVID-19 / M. Schmulson, M. F. Dávalos, J. Berumen // *Rev. Gastroenterol. Mex. (Engl. Ed.).* – 2020. – Jul.-Sep., vol. 85(3). – P. 282–287.
185. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, COVID-19, and the Renin-Angiotensin System. Pressing Needs and Best Research Practices /M. A. Sparks, A. M. South, A. D. Badley [et al.] // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 76(5). – P. 1350–1367.
186. Shi, J. Enteric involvement of SARS-CoV-2: Implications for the COVID-19 management, transmission, and infection control / J. Shi, J. Sun, Y. Hu // *Virulence.* – 2020. – Dec., vol. 11(1). – P. 941–944.
187. Simulation of the clinical and pathological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease and transmissibility / J. F. Chan, A. J. Zhang, S. Yuan [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Mar. 26. – ciaa325.
188. Singh, B. Autoimmune Hepatitis-Primary Biliary Cholangitis Overlap Syndrome Triggered by COVID-19 /B. Singh, P. Kaur, M. Maroules// *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* – 2021. – Feb. 4, vol. 8(3). – 002264.
189. Siordia, J. A. Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: a review of current literature / J. A. Jr. Siordia // *J. Clin. Virol.* – 2020. – Vol. 127. – 104357.
190. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases / R. C. Russo, C. C. Garcia, M. M. Teixeira [et al.]// *Expert. Rev. Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 10(5). – P. 593–619.
191. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020 / The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team // *China CDC Wkly.* – 2020. – Feb. 21, vol. 2(8). – P. 113–122.

192. The Impact of COVID-19 on Cognitive Development and Executive Functioning in Adolescents: A First Exploratory Investigation /A. Frolli, M. C. Ricci, F. Di Carmine [et al.] // Brain Sci. – 2021. – Vol. 11. – 1222.
193. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status / J. C. Ngai, F. W. Ko, S. S. Ng [et al.] // Respirology. – 2010. – Apr., vol. 15(3). – P. 543–550.
194. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19 / Q. Ye, B. Wang, T. Zhang [et al.]// Am. J. Physiol.Gastrointest. Liver Physiol. – 2020. – Aug.1, vol. 319(2). – P. G245–G252.
195. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review / S. T. Tsai, M. K. Lu, S. San [et al.] // Front Neurol. – 2020. – Vol. 11. – 498.
196. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19 / J. A. Fried, K. Ramasubbu, R. Bhatt [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 141. – P. 1930–1936.
197. Type 3 hypersensitivity in COVID-19 vasculitis / L. Roncati, G.Ligabue, L. Fabbiani[et al.]// Clin. Immunol. – 2020. – Vol. 217. – 108487.
198. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold /S. Nickbakhsh, C. Mair, L. Matthews [et al.] //Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2019. – Vol. 116(52). – P. 27142–27150.
199. Waghmare, A. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in Children / A. Waghmare, D. R. Hijano // Clin. Chest Med. – 2023. – Jun., vol. 44(2). – P. 359–371.
200. Walitt, B. A clinical primer for the expected and potential post-COVID-19 syndromes /B. Walitt, E. Bartrum // Pain. Rep. – 2021. – Feb. 16, vol. 6(1). – e887.
201. Wang, X. A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery / X. Wang // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 3. – P. 30–38.

202. Wiersinga, W. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / W. Wiersinga // JAMA. – 2020. – Vol. 324. – P. 782–793.
203. Wong, S. H. COVID-19 and the digestive system / S. H. Wong, R. N. Lui, J. J. Sung // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2020. – May, vol. 35(5). – P. 744–748.
204. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Published May 15, 2020. Accessed May 22, 2020. <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
205. World Health Organization. Situation reports. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>. Updated 24 June 2020.
206. Zhang, Y. P. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China / Y. P. Zhang // Chin. J. Epidemiol. – 2020. – Vol. 41. – P. 145–151.
207. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou // Lancet. – 2020. – Vol. 155. – P. 100–160.
208. Zimmermann, P. COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features /P. Zimmermann, N. Curtis // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2020. – Vol. 39. – P. 469–477.
209. Zimmermann, P. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? /P. Zimmermann, L. F. Pittet, N. Curtis // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2021. –Dec., vol. 40(12). – P. e482–e487.

Список сокращений

АПФ-2, ACE ₂	– ангиотензинпревращающий фермент
ВДП	– верхние дыхательные пути
ДВС	– синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗПР	– задержка психического развития
ИХА-тест	– иммунохроматографический анализ
ИФА	– иммуноферментный анализ
КВИ	– коронавирусная инфекция
КТ	– компьютерная томография
МВС	– мультисистемный воспалительный синдром
МРТ	– магнитнорезонансная томография
ОДН	– острая дыхательная недостаточность
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
ПКС	– постковидный синдром
ПП ЦНС	– перинатальная патология центральной нервной системы
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЧДД	– частота дыхательных движений
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