ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Перегоедова Валентина Николаевна

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ПОДХОДОВ К ДИСПАНСЕРНОМУ НАБЛЮДЕНИЮ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Богомолова Ирина Кимовна
доктор медицинских наук, профессор

Чита – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 21
1.1 Современные представления об этиологии, эпидемиологии, клиническом течении и последствиях новой коронавирусной инфекции у детей 21
1.2 Иммунопатологические механизмы развития новой коронавирусной инфекции и формирования постковидных состояний у детей 28
1.3 Актуальные проблемы обеспеченности витамином D детского населения. Роль витамина D в формировании состояния здоровья детей 46
1.4 Влияние витамина D на состояние иммунной системы при новой коронавирусной инфекции и в постковидном периоде, возможности применения и потенциальная эффективность 50
1.5 Принципы диспансерного наблюдения и прогнозирование изменений состояния здоровья детей в постковидном периоде на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи 57
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 66
2.1 Общая характеристика и дизайн исследования 66
2.2 Лабораторные методы исследования 82
2.3 Инструментальные методы исследования 84
2.4 Методы статистического анализа результатов 85
2.5 Создание программ для диагностики степени тяжести новой коронавирусной инфекции и ее последствий у детей 86
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ 89
3.1 Сравнительная эпидемиологическая характеристика первой волны новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста 89
3.2 Сравнительная клиническая характеристика новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста 97

3.3 Технология создания программы для ранней диагностики средней степени тяжести COVID-19 у детей на догоспитальном этапе..... 110
ГЛАВА 4. ДИНАМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ COVID-19 122
4.1 Сравнительный анализ и динамика содержания цитокинов и хемокинов сыворотки крови при COVID-19 в зависимости от возраста 122
4.2 Сравнительный анализ и динамика содержания цитокинов и хемокинов сыворотки крови в зависимости от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции 132
ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСТКОВИДНОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ 154
5.1 Комплексная оценка состояния здоровья детей, заболевших в первую волну пандемии новой коронавирусной инфекции 154
5.2 Характеристика состояния здоровья детей в постковидном периоде: результаты 12 месяцев наблюдения 171
5.3 Технология создания программы для прогнозирования вероятности развития хронических заболеваний у детей в течение 1 года после новой коронавирусной инфекции 191
ГЛАВА 6. ХАРАКТЕРИСТИКА СОДЕРЖАНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К SARS-CoV-2 У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 200
6.1 Сравнительный анализ содержания специфических антител к коронавирусу SARS-CoV-2 при новой коронавирусной инфекции у детей 200
6.2 Динамика содержания специфических антител к SARS-CoV-2 в постковидном периоде у детей..... 205
ГЛАВА 7. ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗАИМОСВЯЗИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D И КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ 212
7.1 Характеристика обеспеченности витамином D детей разного возраста в зависимости от степени тяжести перенесенной COVID-19 212

7.2 Сравнительный анализ и динамическая характеристика взаимосвязи обеспеченности витамином D и клинико-иммунологических показателей у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию 219
ГЛАВА 8. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА У ДЕТЕЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ..... 235
8.1 Динамика уровня витамина D сыворотки крови на фоне терапии колекальциферолом у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию ... 235
8.2 Результаты проспективного исследования эффективности терапии колекальциферолом у детей в постковидном периоде..... 240
8.3 Результаты проспективного наблюдения за состоянием здоровья детей, получивших терапию колекальциферолом в постковидном периоде 243
ГЛАВА 9. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И ОБОСНОВАНИЕ СИСТЕМЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ..... 253
9.1 Динамическая характеристика результатов комплексной оценки состояния здоровья детей в постковидном периоде 253
9.2 Обоснование системы персонализированного ведения детей в постковидном периоде 258
ГЛАВА 10. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 262
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 308
ВЫВОДЫ 311
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 313
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 315
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... 316
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 318
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 383
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 386

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Состояние здоровья детей относится к числу наиболее значимых индикаторов национального благополучия, поскольку именно в раннем возрасте закладывается фундамент физического и интеллектуального потенциала человека. Сочетание биологических, социальных и экологических факторов формирует индивидуальный профиль здоровья ребенка, определяя устойчивость к инфекционным агентам. Последствия перенесенных инфекций могут существенно влиять на качество жизни и темпы развития детей, в связи с чем особую значимость приобретает разработка и внедрение доступных и безопасных стратегий, позволяющих повысить результативность как превентивных, так и лечебных мероприятий [10].

Пандемия COVID-19 характеризовалась стремительным трансграничным распространением, опережавшим темпы накопления научных знаний о ключевых аспектах инфекции: эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях, методах диагностики и терапевтических подходах. Существовавший дефицит доказательной базы обусловил необходимость незамедлительной мобилизации ресурсов системы здравоохранения и принятия экстраординарных управленческих решений. В частности, введение в марте 2020 года режима чрезвычайной эпидемиологической ситуации направлено на обеспечение условий для оказания медицинской помощи пациентам и сдерживания дальнейшей трансмиссии вируса [65]. Характер распространения новой коронавирусной инфекции отличался волнообразностью, что отражало взаимодействие закономерностей эпидемического процесса и результатов масштабной перестройки режима жизни населения [65].

Географическая близость Забайкальского края к китайской границе не предопределила опережающий рост заболеваемости COVID-19 по сравнению с центральными субъектами Российской Федерации. Эпидемиологическая

характеристика педиатрической популяции региона в первый год пандемии включала 357 случаев стационарного лечения. Преобладала средняя степень тяжести (48,5%), далее следовали легкие (33,9%) и бессимптомные (17,1%) случаи COVID-19. Доля тяжелых форм составила 0,5%.

Иммунный ответ выступает определяющим фактором клинического течения и отдаленных результатов COVID-19 у детей [29, 75]. Доказана зависимость тяжести заболевания от профиля цитокинов [29, 59, 72, 136, 217, 427], а патогенетическая роль провоспалительных медиаторов подтверждается широким спектром наблюдаемых симптомов [29, 545]. При этом получены результаты, что даже в случае отсутствия клинических проявлений при бессимптомном выделении SARS-CoV-2 в организме происходят иммунологические сдвиги [29, 234, 457]. Для более глубокого понимания защитных механизмов, противодействующих реализации клинических симптомов, представляется актуальным рассмотреть последовательность иммунологических изменений в зависимости от степени тяжести COVID-19 у детей разного возраста.

Остаточное иммунное воспаление рассматривается как ключевой фактор, обусловливающий широкий спектр отклонений в состоянии здоровья детей в постковидный период [349]. В данном контексте систематическое определение содержания цитокинов и хемокинов не только расширяет понимание патогенетических механизмов поражения, но и открывает возможности для раннего обнаружения латентных воспалительных процессов, оценки прогноза и построения персонифицированных стратегий терапии и реабилитации.

Эпидемиологические исследования говорят о связи между дефицитом витамина D и высокой восприимчивостью к инфекционным агентам [132, 150, 258], отрицательным влиянием на клинические характеристики, исходы острых респираторных вирусных инфекций [41], в том числе риски развития неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции у детей [60, 71, 363, 393, 521], что обосновывает продолжение изучения взаимосвязи обеспеченности витамином D и состояния здоровья детей, перенесших COVID-19. Кроме того, нуждается в уточнении необходимость увеличения потребления витамина D в

качестве эффективной стратегии снижения заболеваемости, предотвращения или уменьшения последствий COVID-19.

Накопленный к настоящему времени массив клинических данных [61, 66, 67, 93, 94, 357, 536] убедительно свидетельствует о том, что новая коронавирусная инфекция способна оказывать отдаленное влияние на организм. Несмотря на клиническое выздоровление значительной доли пациентов, у части детей в последующем формируется комплекс персистирующих либо впервые возникших симптомов [68, 174, 283, 309, 379]. Совокупность этих проявлений, обозначаемая в современной литературе как постковидный синдром, представляет собой самостоятельную медико-социальную проблему здравоохранения в постпандемический период [25, 82, 94, 152, 201, 328, 536].

Устойчивое присутствие коронавируса SARS-CoV-2 в популяции после завершения пандемии определяет приоритетные векторы научных исследований. В работе врача-педиатра наряду с ранним выявлением новой коронавирусной инфекции первостепенную значимость имеет оценка степени тяжести болезни, обоснованное определение показаний к госпитализации для оптимальной терапевтической тактики и подбора реабилитационных мероприятий для реконвалесцентов [541]. Необходимы инструменты дифференцированной оценки риска отдаленных последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции у детей [271]. Кроме того, всестороннее осмысление опыта, приобретенного в ходе борьбы с пандемией, рассматривается как важнейший ресурс подготовки к потенциальным эпидемическим угрозам будущего [198].

Таким образом, опираясь на исследования последних лет, посвященные изучению клинико-иммунологических параллелей новой коронавирусной инфекции у детей, представляется очевидным, что многие актуальные аспекты этой важной проблемы педиатрии не разрешены. Речь, прежде всего, идет о понимании динамических и прогностических особенностей течения постковидного периода, а также среднесрочных и долгосрочных последствий COVID-19 во взаимосвязи со степенью тяжести перенесенного заболевания и обеспеченностью витамином D детского организма. Понимание того, как перенесенная новая коронавирусная

инфекция влияет на детей открывает перспективы для планирования превентивных мер лечебного сопровождения реконвалесцентов, что является важным компонентом обеспечения здоровья, благополучия и полноценного развития детского населения.

Степень разработанности темы исследования

Систематизация массива доступной отечественной и зарубежной литературы по проблеме COVID-19 способствовала формированию четкого представления о степени изученности отдельных аспектов заболевания и определила приоритетные направления планируемого исследования. Не в полной мере изучены некоторые вопросы обсуждаемой проблемы, в частности, мониторинг состояния здоровья и отдаленные последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции у детей.

Нуждаются в уточнении клинические характеристики новой коронавирусной инфекции с учетом обеспеченности витамином D детей. В клинической практике все более важным для оценки иммунологических характеристик при новой коронавирусной инфекции становится углубленное изучение спектра цитокинов и хемокинов, которые можно идентифицировать в качестве индикаторов прогнозирования последствий COVID-19 у детей.

Требует дальнейшего мониторирования продолжительность и динамика изменения гуморального ответа на внедрение коронавируса SARS-CoV-2 с учетом степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции, а также обеспеченности витамином D педиатрических пациентов.

Исследования профиля витамина D среди реконвалесцентов COVID-19 детского возраста отсутствуют, а доказательства, подтверждающие эффективность приема добавок витамина D в качестве вспомогательного средства лечения, профилактики COVID-19 и реабилитации реконвалесцентов, остаются неопределенными.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности изучения взаимосвязи закономерностей развития и вариантов клинического течения новой

коронавирусной инфекции, иммунологических характеристик, а также формирования последствий для состояния здоровья с учетом возраста и обеспеченности витамином D с целью разработки индивидуального подхода к ведению и маршрутизации детей с COVID-19 как на догоспитальном этапе, так и после перенесенного заболевания.

Цель исследования

Совершенствование персонифицированных подходов к диспансерному наблюдению детей в постковидном периоде на основании закономерностей клинико-иммунологических характеристик и комплексной оценки состояния здоровья после новой коронавирусной инфекции в первую волну пандемии.

Задачи исследования

1. Представить характеристику перенесенной новой коронавирусной инфекции разной степени тяжести в зависимости от возраста детей.
2. Оценить динамику основных про- и противовоспалительных цитокинов в зависимости от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции у детей разных возрастных групп.
3. Определить особенности клинического течения постковидного периода, характер вновь возникших или обострившихся заболеваний на протяжении 12 месяцев наблюдения в зависимости от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции и возраста детей.
4. Исследовать динамику специфических антител к SARS-CoV-2 в постковидном периоде в зависимости от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции у детей разных возрастных групп.
5. Охарактеризовать взаимосвязи обеспеченности витамином D и клинико-иммунологических показателей детей разного возраста с учетом степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции.

6. Проанализировать эффективность медикаментозной коррекции недостаточности и дефицита витамина D у детей в постковидном периоде.
7. Обосновать систему персонализированного диспансерного наблюдения детей в постковидном периоде на основании комплексной оценки состояния здоровья.

Научная новизна

У детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию в первую волну, детализирована динамика течения постковидного периода: острый COVID сохранялся до 4 недель у 30,4% пациентов, long-COVID продолжительностью до 12 недель наблюдался у 22,6% детей, post-COVID установлен в 6,5% случаев.

Впервые выявлено, что развитие постковидного синдрома у детей носит преимущественно ассоциированный характер и определяется комплексом клинических, метаболических и иммунологических взаимосвязанных факторов. Ключевую роль играют перенесенная COVID-19 средней степени тяжести с преобладанием в возрастной группе 12-17 лет; дефицит витамина D без медикаментозной коррекции колекальциферолом; стойкое повышение сывороточной концентрации хемокинов RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11).

Отдаленные последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции у детей, прослеженные на протяжении 12 месяцев, характеризуются нарастанием частоты функциональных нарушений и хронических заболеваний, впервые выявленных в постковидном периоде. В структуре патологии ведущее место занимают заболевания эндокринной системы, в том числе расстройства питания, желудочно-кишечного тракта, кожи, а также патология органа зрения и его придаточного аппарата.

Установлено перераспределение групп здоровья независимо от возраста и степени тяжести перенесенной COVID-19 в течение 12 месяцев постковидного периода из-за сокращения количества детей с I группой здоровья и увеличения со

II и III группами здоровья, что определяет модификацию диспансерного наблюдения указанной когорты пациентов.

Расширены представления о трансформации показателей про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Впервые установлено, что независимо от возраста детей в острый период и через 1 месяц после COVID-19 сывороточная концентрация RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11) достигала максимальных значений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести.

Систематизированы сведения о модуляции титров специфических антител к коронавирусу SARS-CoV-2 у детей разного возраста на протяжении 12 месяцев наблюдения. Дополнены данные о длительности гуморального постинфекционного иммунитета в зависимости от возраста детей и степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции. В острой фазе COVID-19 сероконверсия IgG к SARS-CoV-2 зафиксирована у 38,7% детей. Через 12 месяцев постковидного периода уровни антител IgG против SARS-CoV-2 в сыворотке крови сопоставимы у детей разных возрастов и с различной степенью тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции. Антитела класса IgG, специфичные к SARS-CoV-2, определялись более чем у 97% детей к 6 месяцу после выздоровления от новой коронавирусной инфекции и в 100% случаев к концу 12 месяцев постковидного периода.

Впервые выявлена прогностическая значимость хемокинов сыворотки крови RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8), I-TAC (CXCL11) в острый период новой коронавирусной инфекции в развитии хронических заболеваний в течение 12 месяцев после перенесенной COVID-19.

Впервые спроектирована и официально зарегистрирована компьютерная программа, обеспечивающая прогнозирование риска хронизации патологического процесса в постковидном периоде. Расчет прогностических показателей осуществляется посредством математического моделирования с использованием индивидуального набора клинических и иммунологических данных больного.

Использование данного инструмента в скрининговой практике обеспечивает своевременное выделение группы риска и формирование персонализированных рекомендаций по диспансерному наблюдению детей.

Впервые показано, что у 84,9% детей, заболевших COVID-19 на территории Забайкальского региона, независимо от возраста и пола имеет место недостаточность и дефицит витамина D, при этом минимальные значения 25(OH)D зарегистрированы при средней степени тяжести заболевания.

Установлено, что у детей с дефицитом витамина D наиболее значимыми клинико-иммунологическими характеристиками новой коронавирусной инфекции являются сочетание назальных симптомов, головной боли и озноба с повышенной сывороточной концентрацией хемокинов RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11).

Впервые получены данные сравнительного анализа эффективности лечебно-профилактических мероприятий на протяжении 12 месяцев после перенесенной COVID-19 с учетом обеспеченности детей витамином D. Через 1 год у реконвалесцентов COVID-19, не получавших дотацию препаратами витамина D, зарегистрирована более высокая частота функциональных нарушений и хронических заболеваний, чем у детей с проводимой в постковидном периоде терапией колекальциферолом.

Разработана и обоснована система персонализированного диспансерного наблюдения и прогнозирования изменений состояния здоровья детей, перенесших COVID-19, на протяжении 12 месяцев постковидного периода, отражающая выявленные особенности комплексной оценки состояния здоровья. Дополнены этапы диспансерного наблюдения и обоснована необходимость консультации узкими специалистами детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Теоретическая и практическая значимость

Настоящее исследование позволило расширить представление о патогенезе новой коронавирусной инфекции в зависимости о степени тяжести перенесенного

заболевания и возраста детей. Выявлено, что в острый период и через 1 месяц после COVID-19 сывороточная концентрация хемокинов RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8), I-TAC (CXCL11) достигала максимальных значений у пациентов со средней степенью тяжести заболевания, соответствующей 25-50% поражения легочной ткани на компьютерной томограмме, независимо от возраста.

Благодаря динамическому наблюдению в течение 12 месяцев за детьми в постковидном периоде, установлено перераспределение групп здоровья из-за сокращения количества детей с I и увеличения со II и III группами здоровья, что связано с впервые выявленными в постковидном периоде функциональными нарушениями и хроническими заболеваниями. Диагностированы поражение эндокринной системы, включая расстройства питания, патология желудочно-кишечного тракта, кожных покровов и органа зрения, что обосновывает индивидуальный маршрут диспансерного наблюдения детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Теоретическая составляющая работы расширяет знания о постинфекционном иммунном ответе и продолжительности циркуляции специфических антител у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Суммарно недостаточность и дефицит витамина D различной степени выявлены у 84,9% детей с COVID-19 и продемонстрирована роль обеспеченности 25(OH)D в развитии отдаленных последствий в состоянии здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в виде предотвращения роста числа функциональных нарушений и хронических заболеваний.

Предложена прогностическая модель расчета вероятности формирования хронических заболеваний в постковидный период у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Полученные данные помогут стратифицировать детей с повышенным риском развития хронических заболеваний в постковидном периоде с целью совершенствования концепции раннего выявления вновь возникших или обострения хронических заболеваний при оказании первичной медико-санитарной помощи.

Методология и методы исследования

Методологическую основу диссертационного исследования составило применение комплекса методов научного познания. Проведено одноцентровое одномоментное исследование острого периода COVID-19 и двунаправленное (проспективное с ретроспективным субанализом) продольное наблюдение постковидного периода. В соответствии с поставленной целью и задачами разработан дизайн работы, сформированы объекты исследования и подобран комплекс современных методов анализа.

Клиническая часть выполнена в государственных учреждениях здравоохранения «Городская клиническая больница №1» и «Детский клинический медицинский центр» г. Читы. Лабораторная часть проведена в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии научно-исследовательского института молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Основу диссертационного исследования составило клиническое наблюдение за 348 детьми в возрасте от 1 месяца до 17 лет, в том числе 230 госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией в стационары г. Читы в период с 15.04.2020 г. по 31.07.2020 года и 118 детей I-II группы здоровья, обследованных в допандемийный период.

Объект лабораторного исследования – сыворотка крови 119 детей, перенесших COVID-19 и 118 детей I-II группы здоровья, обследованных в допандемийный период.

Методы клинического исследования включали анализ системы электронной медицинской документации стационара и истории болезни (форма №066/у-02) с выкопировкой демографических (пол, возраст) и эпидемиологических сведений, анамнеза основного заболевания, клинических проявлений, оценку физического развития, комплексную оценку состояния здоровья детей.

Лабораторные и инструментальные методы исследования включали проточную флюориметрию с целью количественной оценки концентрации

цитокинов и хемокинов в сыворотке крови; иммуноферментный анализ для определения титров антител классов IgM и IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 в образцах крови; использование иммунохимического анализатора для измерения сывороточного уровня витамина D; предусматривали проведение компьютерной томографии органов грудной клетки.

Методы статистической обработки данных реализовывали с применением программного обеспечения IBM SPSS Statistics (версия 25.0). Результаты представляли в виде медианы с указанием интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Статистическую оценку значимости различий между изучаемыми группами проводили с применением следующих критериев: Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Уилкоксона, Фридмана, χ^2 Пирсона, Фишера и Мак-Немара. Дополнительно применяли методы многомерного статистического анализа: логистическую регрессию, нейросетевой анализ и ROC-анализ; статистическая значимость – значение $p<0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. В первую волну пандемии новая коронавирусная инфекция наиболее распространена у детей старше 7 лет, отличается преобладанием нетяжелых форм, преимущественно сопровождается низкой обеспеченностью витамином D, характеризуется разнонаправленными сдвигами цитокинового и хемокинового профиля, при этом постковидный синдром чаще формируется у детей 12-17 лет, перенесших COVID-19 средней степени тяжести, с сохраняющейся высокой концентрацией хемокинов RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8), I-TAC (CXCL11), дефицитом витамина D.

2. Процесс формирования специфических антител к антигенам SARS-CoV-2 на протяжении 12 месяцев постковидного периода не зависит от возраста детей и степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции.

3. Состояние здоровья детей в течение одного года после перенесенной новой коронавирусной инфекции независимо от степени тяжести характеризуется

уменьшением численности I группы здоровья, снижением хорошей резистентности, нарастанием нарушений физического развития, увеличением функциональных расстройств и хронических заболеваний, в развитии которых прогностическая значимость принадлежит совокупности хемокинов RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11) сыворотки крови.

4. Дефицит витамина D предопределяет сочетание клинических симптомов, избирательное повышение ряда хемокинов сыворотки крови при новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести и при отсутствии медикаментозной коррекции колекальциферолом содействует росту функциональных нарушений и хронических заболеваний у детей в постковидном периоде.

5. Система персонализированного диспансерного наблюдения детей в постковидном периоде с учетом клинико-иммунологических характеристик и обеспеченности витамином D способствует совершенствованию мероприятий вторичной профилактики и оказывает протективный характер относительно хронических заболеваний на протяжении 1 года после COVID-19.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Диссертация выполнена на достаточном объеме исследуемой выборки. Достоверность полученных результатов подтверждается согласованностью методологического аппарата с целью, задачами и дизайном исследования, а также применением методов, соответствующих современным научным стандартам. Доказательная база сформирована эмпирическими материалами, наглядно представленными в таблицах, иллюстрациях, приложениях, что подтверждает достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций. Исходные данные, подвергнутые статистической обработке, трансформированы в научно обоснованные результаты. На этой доказательной базе построены выводы и сформулированы практические рекомендации.

Основные результаты диссертационной работы представлены научному и профессиональному сообществу в ходе выступлений на конференциях, таких как: VI Всероссийская научно-практическая конференция «Практические аспекты оказания медицинской помощи новорожденным детям в Забайкальском крае» (Чита, 2021); XI Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы анестезии и интенсивной терапии в акушерстве, неонатологии и педиатрии» (Чита, 2021); III Межрегиональная научно-практическая конференция «Здоровый ребенок» (Чита, 2021); VII Межрегиональная научно-практическая конференция «Болезни органов дыхания: от ребенка к взрослому» (Чита, 2022); IV Межрегиональная научно-практическая конференция «Здоровый ребенок» (Чита, 2023); Всероссийская конференция «Детские инфекции и вакцинопрофилактика: избранные вопросы» (Иркутск, 2024); Всероссийская конференция «Фундаментальные и прикладные вопросы инфекционных болезней и вакцинопрофилактики у детей», посвященная 80-летию Победы в Великой Отечественной войне (Иркутск, 2025); V Научно-практическая конференция с международным участием «Здоровый ребенок» (Чита, 2025).

Ключевые положения диссертации обсуждены на профильных совещаниях и конгрессах, в их числе: Ежегодное совещание по итогам работы педиатрической службы Забайкальского края «Актуальные вопросы оказания медицинской помощи детям Забайкальского края» (Чита, 2022); IX Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2023); VIII Национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2024). Апробация диссертационной работы проведена на заседании проблемной комиссии по педиатрии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита, 2025).

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанная система персонализированного диспансерного наблюдения и прогнозирования изменений состояния здоровья детей в постковидном периоде

внедрена в клиническую практику государственных учреждений здравоохранения «Детский клинический медицинский центр» и «Краевая детская клиническая больница» г. Читы. Врачами отделений педиатрического профиля государственных учреждений здравоохранения «Краевая детская клиническая больница» и «Детский клинический медицинский центр» г. Читы применяются расчетные модели, используемые при прогнозировании развития хронических заболеваний у детей в течение 1 года после COVID-19 (свидетельство о регистрации программы для электронной вычислительной машины RU № 2024617099 от 28.03.2024 г.), а также при необходимости ранней диагностики COVID-19 средней степени тяжести (свидетельство о регистрации программы для электронной вычислительной машины RU № 2024611693 от 24.01.2024 г.).

Основные положения диссертационного исследования включены в учебный процесс по основным профессиональным образовательным программам в соответствии с Федеральными государственными образовательными стандартами высшего образования по направлениям подготовки 31.05.01 Лечебное дело, 31.01.02 Педиатрия, а также Федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования – подготовка кадров высшей квалификации по программам ординатуры по специальности 31.08.19 Педиатрия на кафедрах, ориентированных на подготовку специалистов в области педиатрии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Все результаты зафиксированы и подтверждены актами внедрения.

Личный вклад автора

Автором проведен самостоятельный анализ актуальных отечественных и международных научных публикаций. При методической поддержке научного консультанта, диссертантом сформулированы цель и задачи работы, а также спроектирован дизайн исследования с детализацией этапов, критериев отбора и плана статистического анализа.

В рамках исследования автором лично осуществлено ведение пациентов как на этапе амбулаторного лечения, так и в условиях стационара, проанализирована медицинская документация, создана база данных, выполнена статистическая обработка результатов и их содержательная интерпретация. Итоговые материалы представлены в публикациях, тезисах, научных докладах и диссертационном тексте с выработанными научными положениями и выводами.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Содержание и результаты проведенного исследования отвечают критериям, определенным в паспорте научной специальности 3.1.21. «Педиатрия» в области клинической медицины, изучающей здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разработку методов диагностики, профилактики и лечения детских болезней по пунктам: п. 1. – изучение патологических отклонений, физического развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: раннего, дошкольного и школьного возраста; п. 3. – оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения и реабилитации, а также сопровождения детей с острой патологией; п. 7. – разработка методов прогнозирования изменений состояния здоровья детей с использованием нейросетевого анализа.

Публикации

Основные положения исследования изложены в 22 научных публикациях. Ведущей частью публикационного массива стали 17 статей в рецензируемых изданиях из перечня ВАК, 11 из которых учтены в международных наукометрических базах (Scopus, Web of Science). 16 работ вышли в журналах «Белого списка». В качестве самостоятельного результата интеллектуальной деятельности оформлены 4 свидетельства о регистрации программ для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация оформлена в виде машинописного текста объемом 386 страниц. Для наглядности и удобства восприятия в работу интегрированы иллюстративные элементы: 50 табличных данных, 15 рисунков и 2 приложения. Структурно исследование организовано по классической схеме: начинается с введения, далее следует аналитический обзор существующих научных работ по теме и описание применяемых методов и материалов. Ключевой блок диссертации содержит 8 глав результатов собственных исследований и обсуждения. В завершающем разделе представлены выводы и практические рекомендации, обозначены перспективные направления дальнейшего изучения проблемы. К структурным элементам диссертации отнесены список сокращений, библиографический перечень и приложения. Список литературы насчитывает 550 источников, из которых 89 публикаций отечественных исследователей, 461 работа зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления об этиологии, эпидемиологии, клиническом течении и последствиях новой коронавирусной инфекции у детей

В конце 2019 года в китайском мегаполисе Ухань выявлен ранее не охарактеризованный оболочечный РНК-содержащий бета-коронавирус. Международный комитет по таксономии вирусов присвоил возбудителю наименование SARS-CoV-2. Вызванное им заболевание, официально зарегистрировано как коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19), в сжатые сроки охватило множество стран и трансформировалось в глобальную эпидемиологическую проблему [198]. В профессиональной литературе и клинических протоколах для обозначения инфекционного процесса, ассоциированного с SARS-CoV-2, закреплено понятие «новая коронавирусная инфекция COVID-19».

Возникновение новых вариантов возбудителя напрямую связано с генетической изменчивостью коронавирусов, которая реализуется через мутации и рекомбинации [12, 548]. Так, SARS-CoV (2002, Китай) и MERS-CoV (2012, Саудовская Аравия) стали причиной крупных эпидемий SARS и MERS соответственно [12, 98, 181, 189, 296, 308].

SARS-CoV-2 – новый коронавирус рода β, морфологически круглой или овальной формы, диаметром 50-200 нм, под электронной микроскопией имеет коронообразную форму. SARS-CoV-2 – седьмой представитель семейства коронавирусов, поражающий человека [98, 434]. Последовательность одноцепочечной молекулы РНК SARS-CoV-2 составляет около 30000 нуклеотидов [544]. Новый коронавирус включает четыре структурных белка: многочисленные шипы (S), оболочку (E), мембрану (M), нуклеокапсид (N) [31, 540]. Благодаря S-белку (spike) обеспечена значительная аффинность вируса к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE-2), посредством которого вирус проникает в клетки организма [542].

Быстрому распространению вируса способствует восприимчивость людей всех возрастов при контакте с больными [188], при этом дети обычно инфицируются от взрослых [199]. Однако дети испытали на себе одно из самых серьезных косвенных последствий пандемии: из-за перехода образования на электронное обучение и применение дистанционных образовательных технологий сократились социальные возможности и перспективы развития, что, наряду с режимом самоизоляции, предъявило серьезные требования к организации питания и сохранению здоровья [40, 193].

В начале пандемии случаев заболевания детей не наблюдалось [198]. Зарегистрированные эпизоды в педиатрической практике мало оценивались из-за сообщений о высокой распространенности тяжелых форм у взрослых [167]. По мере распространения глобальной пандемии COVID-19 росло осознание не такой уж оптимистичной ситуации с заболевшими детьми [313].

Детям отводится значимая роль в передаче SARS-CoV-2, особенно при бытовых контактах [232, 269, 377]. В Японии с 1 января по октябрь 2020 г. зарегистрировано 9,8% первичных педиатрических случаев, порождающих вторичные случаи, 77% из которых выявлены в быту [433]. Ивановой И.Е. с соавторами установлено, что в 87% случаев семейные очаги служили основными контактами, в которых первыми в семье заболели взрослые родственники [2].

В имеющихся научных публикациях отмечается, что дети сравнительно редко выступают в качестве распространителей коронавируса. Тем не менее школьники относятся к категории лиц с повышенным риском инфицирования: основной путь передачи в этой возрастной группе – контакт с одноклассниками и сверстниками, находящимися в инкубационном периоде инфекции [198, 267, 470, 503]. Достоверные сведения о контакте с больными или инфицированными лицами выявлены у 62% детей [2].

В отличие от взрослых, у детей инфицирование SARS-CoV-2 регистрируется существенно реже, а клиническое течение заболевания зачастую носит легкий характер [197, 234, 382, 428], доля тяжелых случаев составляет порядка 5%, смертность – на уровне 0-0,69% [234, 340].

Данные свидетельствуют о том, что риск развития тяжелой формы COVID-19 у детей во многом определяется их возрастом [165, 172, 196, 197, 234, 339, 427, 457].

Клинические проявления новой коронавирусной инфекции характеризуются широким спектром – от полного отсутствия симптомов до тяжелых форм заболевания. В то же время сопутствующая патология выступает независимым фактором, усугубляющим клиническую картину [31, 34, 458]. У детей с коморбидной патологией относительный коэффициент риска тяжелой формы и летального исхода новой коронавирусной инфекции составляет 1,79 и 2,81 соответственно [458]. В когортном исследовании в Великобритании с участием 26322 пациентов с новой коронавирусной инфекцией в возрасте младше 18 лет обнаружено, что наличие таких сопутствующих заболеваний как серповидноклеточная анемия, сахарный диабет 1 типа, врожденный порок сердца, церебральный паралич и эпилепсия сопряжено с необходимостью госпитализации [131]. Следует отметить, что ожирение описано как один из наиболее значимых факторов высокого риска тяжелого течения, включая необходимость госпитализации в отделение интенсивной терапии, проведения респираторной поддержки ИВЛ, угрозу летального исхода [235, 507]. Наличие сердечно-сосудистых, злокачественных новообразований и иммуносупрессии сопутствуют более тяжелым формам новой коронавирусной инфекции [197, 243]. Продемонстрировано, что бронхиальная астма может служить потенциальным фактором риска развития COVID-19 у детей [238, 427]. По данным Graff K. и соавт., бронхиальная астма у пациентов с COVID-19 выступала фактором, определяющим необходимость стационарного лечения и кислородной поддержки [427]. Результаты перекрестного анализа, в свою очередь, продемонстрировали, что течение COVID-19 средней и тяжелой степени у детей, страдающих бронхиальной астмой, регистрировалось в 4,1 раза чаще по сравнению с пациентами без данного сопутствующего заболевания [238]. Напротив, есть данные, что астма в детском возрасте не оказывает никакого влияния или даже выполняет защитную роль против развития тяжелой формы новой коронавирусной инфекции [125, 200].

В базе данных COVerAGE-DB с открытым доступом из более чем 103 стран зарегистрировано свыше 56 миллионов случаев заболевания COVID-19 среди детей и подростков в возрасте до 20 лет с диапазоном распространенности от 0% до 37% от общенациональной нагрузки по всем странам [194]. Из них 63% составили подростки 10-19 лет, а 37% – дети от 0 до 9 лет. Крупнейший реестр педиатрических случаев COVID-19 в США содержит информацию о 12917 детях с COVID-19 заболевших в течение первого года пандемии. Оказалось, что новая коронавирусная инфекция наиболее распространена среди детей 12-18 лет (31%) и 5-11 лет (24%) без различий по полу [536].

В базе данных COVerAGE-DB зарегистрированы более 17400 (0,4%) случаев смерти лиц в возрасте до 20 лет от новой коронавирусной инфекции, среди которых 53% подростков в возрасте 10-19 лет и 47% детей от 0 до 9 лет [194]. Процент смертности от COVID-19 среди людей до 20 лет различался в зависимости от уровня дохода в разных странах: в странах с высоким уровнем дохода смертность составила 0,1%, с доходом выше среднего – 0,6%, средними и низкими доходами – 1,2% и 0,9% соответственно. Таким образом, в странах с высоким доходом показатель смертности выше по сравнению со странами с низким доходом, вероятно, из-за занижения отчетности и более низких возможностей тестирования в странах с низким доходом [201].

Клиническая картина новой коронавирусной инфекции у детей разнообразна и зависит от возраста [20, 248, 341]. В отличие от взрослых, дети имеют уникальный иммунофенотип и по-разному реагируют на SARS-CoV-2 [469]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о преобладании бессимптомных (от 10% до 42%) или легких форм новой коронавирусной инфекции у более 90% заболевших детей [248, 380].

Для детей, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции, типично наличие лихорадки, кашля и болей в горле. Несколько реже отмечаются мышечные боли, симптомы ринита, одышка и признаки астении [43, 50, 96]. Несмотря на то, что SARS-CoV-2 преимущественно поражает легкие,

описаны внелегочные проявления, затрагивающие несколько органов и систем [58, 63].

Гастроэнтерологические симптомы в виде дискомфорта или боли в животе, тошноты, рвоты и расстройства стула нередко выступали в качестве первых клинических признаков заболевания [251, 537, 546]. Наличие указанных симптомов свидетельствует о способности SARS-CoV-2 к инвазии тканей желудочно-кишечного тракта и паренхимы печени [343].

В структуре ранних проявлений COVID-19 у детей диарейный синдром занимает значимое место и фиксируется чаще, чем во взрослой популяции [12, 54, 89, 135]. Описаны варианты течения заболевания, при которых респираторные признаки отсутствуют, а клиническая картина ограничивается вирусной диареей [12, 58], что способствует занижению реальной частоты выявления COVID-19. Кроме того, результаты анализа образцов, полученных из дыхательных путей, не позволяют выявлять все случаи инфекции [63].

Китайскими авторами продемонстрировано, что у детей старше 5 лет чаще наблюдались симптомы диареи по сравнению с пациентами младше 5-летнего возраста (11% против 8%; $p<0,01$), в отношении тошноты и рвоты (7% против 9%; $p<0,01$) получен противоположный результат [537].

Возрастные особенности существенно влияют на спектр типичных проявлений COVID-19. Так, у взрослых одним из распространенных симптомов является транзиторная аносмия или дисгевзия – расстройства, обычно купирующиеся в течение нескольких недель или месяцев [398]. В детской популяции частота нарушений обоняния заметно ниже: о подобных жалобах сообщают 2-15% пациентов, что может быть обусловлено возрастным фактором [73, 101, 116, 466].

Неврологические симптомы, такие как судороги, дистония и изменение психического статуса встречались редко [368].

Статистические эпидемиологические материалы подтверждают, что вероятность поражения сердца в форме миокардита или перикардита при новой коронавирусной инфекции не является однородной, коррелируя с возрастом и

полом пациента. Наиболее уязвимой категорией признаны мальчики 12-17 лет, у них зафиксирована самая высокая частота данных осложнений от 50,1 до 64,9 случаев на 100000 человек [91, 124].

Кожные проявления преимущественно на дистальных фалангах пальцев представлены пятнисто-папулезной сыпью и красновато-фиолетовыми узелками [21].

У новорожденных регистрировали кашель, раздувание крыльев носа, тахипноэ, рвоту, снижение аппетита, диарею, сонливость, выслушивали разнокалиберные хрипы [54, 57, 96, 213, 536]. В работе Абрамовой Ю.С. с соавт. клинические признаки новой коронавирусной инфекции у детей до года проявлялись нетяжелым течением с лихорадкой, умеренно выраженными катаральными изменениями и вирусной пневмонией, соответствующей на рентгенограмме КТ1 [22]. В исследовании Кокоревой С.П. с соавт. новая коронавирусная инфекция у детей грудного возраста характеризовалась нормальной температурой или субфебрильной лихорадкой, явлениями ринофарингита и бронхиальной обструкции, отсутствием пневмонии и дыхательной недостаточности [27].

В педиатрической практике COVID-19 зачастую имеет бессимптомное либо легкое течение. Ключевыми клиническими проявлениями выступают признаки интоксикации и выраженные катарально-респираторные симптомы. При проведении скрининга на новую коронавирусную инфекцию ориентируются на такие симптомы, как кашель, лихорадка, ринорея, затруднение носового дыхания и диарея.

На фоне накопленных сведений, дающих возможность стратифицировать тяжесть течения COVID-19 [11], особую значимость приобретает выявление рисков неблагоприятного развития заболевания еще на догоспитальном этапе. Это позволяет организовать своевременную маршрутизацию пациентов и оптимизировать оказание медицинской помощи.

Эпидемиологические и клинические данные [67, 93, 94, 357] указывают на существование значимой доли пациентов, у которых после перенесенной новой

коронавирусной инфекции наблюдается стойкое снижение качества здоровья в долгосрочной перспективе, в отдельных случаях прогрессирование патологических процессов приводит к формированию инвалидизирующих состояний.

Для обозначения устойчивых патологических проявлений, сохраняющихся после острого периода COVID-19, в публикациях применяется терминологический ряд, включающий такие эквивалентные понятия, как «длительный COVID-19», «постострые последствия COVID-19», «пост-COVID-19» и «синдром COVID-19» [536].

Позиция ВОЗ трактует данные состояния через 3 месяца после начала документально подтвержденной или клинически вероятной инфекции SARS-CoV-2 продолжительностью симптомов не менее 2 месяцев при отсутствии альтернативных диагнозов, объясняющих патологические проявления [94, 152].

Для стандартизации учета отдаленных последствий новой коронавирусной инфекции, включая постковидные состояния, в Международный классификатор болезней 10 пересмотра (МКБ-10) введен код U09.9 – «Состояние после COVID-19 неуточненное» [25, 82].

С учетом сроков заболевания и характера постковидных расстройств принята следующая временная стратификация клинических проявлений. Острый период определяется как этап, на котором симптомокомплекс COVID-19 сохраняется не более 4 недель. Основным диагностическим ориентиром long-COVID-19 выступает устойчивая симптоматика, регистрируемая с 4 по 12 неделю от момента окончания острого периода COVID-19. Подтверждение post-COVID-19 возможно только при длительности симптоматики свыше 12 недель и после исключения других заболеваний, способных вызывать аналогичные нарушения [77, 93, 94, 201].

Термин «постковидный синдром» введен в ответ на необходимость описать состояние, при котором у пациентов выявляется сочетанное поражение различных систем организма. Его полисистемная природа связана с наличием обширного спектра функциональных и структурных изменений, развивающихся после новой коронавирусной инфекции [3, 61, 66, 77, 93, 174, 309].

Таким образом, уровень инфицированности детей SARS-CoV-2 уступает таковому у взрослых, однако регистрация случаев охватывает все возрастные группы. Активное взаимодействие детей с членами семьи и высокая восприимчивость к перекрестной инфекции определяют их роль как потенциально значимого звена в механизме передачи возбудителя, в том числе в форме бессимптомного носительства. В связи с многофакторным характером постковидных нарушений формирование здоровья у детей в отдаленном периоде рассматривается как одна из приоритетных научных и практических проблем педиатрии.

1.2 Иммунопатологические механизмы развития новой коронавирусной инфекции и формирования постковидных состояний у детей

При коронавирусной болезни 2019 года первичное поражение респираторного тракта сопровождается вовлечением множества других органов, что определяет ее как мультисистемную патологию [90, 92, 435].

Иммунная система играет ключевую роль в формировании клинических исходов при новой коронавирусной инфекции, поэтому понимание механизмов иммунного ответа на SARS-CoV-2 важно для прогноза тяжести болезни и разработки программ лечения и реабилитации. Разные теории пытаются объяснить неоднородность тяжести протекания COVID-19 у детей и взрослых, основанных на типе иммунного ответа, разном уровне экспрессии рецептора ACE2, необходимого для обеспечения вирусной адгезии и репликации; а также конкурентного действия других респираторных вирусов, колонизирующих слизистую оболочку носоглотки в детском возрасте [149].

Более низкая заболеваемость детей также может быть объяснена анатомическими особенностями за счет высокого сопротивления верхних дыхательных путей, что способствует преимущественному отложению частиц аэрозоля в трахеобронхиальном дереве, а не альвеолах, а также большой

регенеративной способностью детских легких [203]. Однако в настоящее время недостаточно доказательств, подтверждающих эти гипотезы.

Немедленный иммунный ответ на внедрение вирусов, бактерий или других микроорганизмов включает мобилизацию клеток, всех метаболических ресурсов, задействуя энергетические, ферментативные и биосинтетические процессы [376]. Взаимодействие вирусов и цитокинов раскрывает молекулярные механизмы, лежащие в основе врожденного иммунного ответа против вирусной инфекции [379, 436]. При новой коронавирусной инфекции как врожденная, так и адаптивная иммунная система испытывают нарушение регуляции.

Показано, что детей с COVID-19 отличает более сильный врожденный иммунный ответ слизистой оболочки носоглотки, чем у взрослых. Это обусловлено высокой экспрессией ряда цитокинов IL-17A, IFN-γ, IFN-2α, IL-1β и хемокинов IL-8 (CXCL8), IP-10 (CXCL10) [366], частично объясняющей снижение восприимчивости к инфекции. В отличие от взрослых, у детей окончательно несформированный адаптивный иммунитет может снижаться при вирусных заболеваниях, следовательно, врожденные механизмы могут играть важную роль в ответе на эти инфекции [511].

Ключевым звеном ранней патогенетической цепи при COVID-19 является ослабление интерферонового ответа. Снижение выработки IFN I и III типа способствует неконтролируемой репликации SARS-CoV-2 и развитию обширных клеточных повреждений в легких [295]. Отмечается не только отсрочка и снижение противовирусного ответа, опосредованного интерферонами, но и аномально ранняя гиперпродукция цитокинов [509]. Развивающаяся при этом дисрегулированная воспалительная реакция характеризуется повышенной секрецией IL-6, IL-8 (CXCL8), IL-10 и TNF-α. Указанные цитокины рассматриваются в качестве прогностических маркеров тяжести патологического процесса и вероятности летального исхода [113, 259, 509].

Эффективность защиты организма от проникающих патогенов обусловлена слаженной работой клеточных и гуморальных звеньев адаптивного иммунитета, обеспечивающих целенаправленный иммунный ответ. Особую значимость имеет

формирование иммунологической памяти, лежащей в основе эффективности вакцинации, и вносящей вклад в увеличение продолжительности жизни за счет снижения риска тяжелых инфекционных заболеваний [508]. Преобразование врожденного иммунного ответа в адаптивный является критически важным процессом при COVID-19, следовательно, количественный анализ этого ответа может обладать прогностической ценностью. Ранняя выработка антител связана с тяжестью заболевания, а продукция Т-клетками IFN-γ коррелирует с выраженностью клинических проявлений COVID-19 [224]. К сожалению, адаптивная иммунная система также демонстрирует значительную дисрегуляцию при новой коронавирусной инфекции [205].

Обнаружение и количественная оценка уровней провоспалительных цитокинов, считающихся важными иммунологическими и воспалительными биомаркерами, приобретает значимость в клинической медицине для оценки инфекционных заболеваний, в том числе новой коронавирусной инфекции [145].

Группа полипептидных молекул, обозначаемых как цитокины, реализует свое биологическое действие посредством активации поверхностных клеточных рецепторов [139], обеспечивая тем самым регуляцию и инициацию различных физиологических и иммунных реакций. Несмотря на относительно низкую плотность экспрессии, эти молекулярные структуры являются ключевым звеном в системе иммунорегуляции клеток-мишеней [247]. Существует группа цитокинов и их рецепторов с установленной иммуномодулирующей активностью, обладающей провоспалительным и противовоспалительным действием, продуцируемой клетками, участвующими в реакциях врожденного и адаптивного звеньев иммунной системы [305, 448].

Каскадный принцип функционирования цитокинов проявляется в том, что активация отдельной молекулы инициирует последовательную индукцию других медиаторов, а нарастание их активности способствует динамической регуляции исходного и последующих звеньев сигнальной цепи [79, 431]. Первичные цитокины играют важную роль в типах адаптивного иммунитета, включают провоспалительные и противовоспалительные цитокины, интерлейкины. Однако

клетки-хозяева могут секретировать цитокины, способные индуцировать процессы в организме в качестве защитной реакции на клеточный метаболизм [291]. Замечено, что строгий баланс между про- и противовоспалительными цитокинами может определять выраженность симптомов на ранней стадии новой коронавирусной инфекции [461].

Описана взаимосвязь между уровнями цитокинов и тяжестью новой коронавирусной инфекции [217], обусловленная нарушением регуляции врожденного иммунного ответа, что характеризуется задержкой реакции системы интерферона относительно появления симптомов и, возможно, пика репликации вируса, а также возникновением выраженной воспалительной реакции, способствуя устойчивому размножению SARS-CoV-2 и повреждению тканей [338].

Сравнительный анализ уровней провоспалительных медиаторов демонстрирует более высокие показатели TNF-α, IL-1 и IL-6 в сыворотке крови у больных с тяжелой формой относительно пациентов с легкой степенью тяжести COVID-19. Сходная динамика цитокинового ответа отмечалась и при других коронавирусных инфекциях – SARS и MERS [208, 412]. При новой коронавирусной инфекции у пациентов возрастает секреция IL-6 и IL-8 (CXCL8) наряду со снижением продукции CD4+ и CD8+ и Т-клеток в целом [259]. Помимо этого, SARS-CoV-2 значительно увеличивает Th2, клетки Th1/Th17 и продукцию антител в организме пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

IFN-γ – важный провоспалительный цитокин, вырабатываемый и секретируемый NK-клетками и Т-лимфоцитами, оказывает противовирусное действие [211, 320]. Активация воспалительной реакции, в том числе выработки интерферона, способствует развитию симптоматики COVID-19, включая лихорадку и одышку [176].

Парадоксальная особенность интерферонового профиля отмечена у пациентов со среднетяжелой формой новой коронавирусной инфекции. Уровни IFN-γ превосходили таковые у больных с тяжелым вариантом течения, что указывает на диссоциацию между выраженностью системного воспаления и активностью Th1-звена иммунитета [86]. В то же время в детской практике при

COVID-19 уровень IFN-γ увеличился, но не достигал значений, характерных для взрослых, инфицированных SARS-CoV-2, что указывает на более легкое течение заболевания у детей [257].

Среди основных провоспалительных цитокинов особое место занимает фактор некроза опухоли альфа (TNF-α). Продукция данного медиатора осуществляется клетками иммунной системы и соединительной ткани, среди которых доминируют моноциты, лимфоциты и фибробласты [177]. Клиническая значимость TNF-α определяется выявленной прямой корреляцией: более высокие концентрации TNF-α соответствуют большей тяжести заболевания [177].

Коронавирус SARS-CoV-2 способен запускать каскад провоспалительных реакций, в частности путем активации IL-1β [299, 456]. Сам IL-1β представляет собой универсальный регулятор иммунных процессов, оказывающий разнообразное биологическое действие, в том числе стимулируя пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и продукцию антител [84].

SARS-CoV-2 также вызывает пироптоз – форму гибели клеток, связанную с воспалением и активацией провоспалительных сигналов [440]. Исследования показали, что у пациентов с COVID-19 развитие пневмонии, внутрисосудистого свертывания крови или чрезмерной коагуляции сопряжены с высокими уровнями IL-1β [461].

Амонов Э.И. и соавт. зафиксировали двукратное превышение сывороточной концентрации IL-1β у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести и сопутствующей патологией лор органов по сравнению с группой тяжелых больных [1]. В то же время другие авторы сообщили об обратной зависимости: при среднетяжелой форме заболевания уровень IL-1β в 2,5 раза ниже, чем у больных с тяжелым вариантом течения [84].

Формирование адаптивного иммунного ответа опосредовано действием IL-2, который инициирует пролиферацию и активацию Т-, В- и NK-клеток, а также усиливает метаболическую активность клеток путем увеличения потребления глюкозы [210]. Высокий уровень IL-2 у взрослых зафиксирован при всех вариантах тяжести COVID-19. Такая динамика расценивалась как проявление

компенсаторного ответа, направленного на сохранение пула Т-клеток и профилактику лимфопении [176]. Уровень IL-2 выше у детей с пневмонией, ассоциированной SARS-CoV-2, относительно группы пациентов без признаков инфильтрации легочной ткани [171]. В то же время в работе Shafiek H.K. не установлено значительных различий содержания IL-2 и IL-4 у детей с новой коронавирусной инфекцией по сравнению со здоровыми [206].

IL-6 занимает ключевую позицию в патогенезе COVID-19, способствуя нарастанию воспалительной реакции и инициируя цитокиновый шторм, а его концентрация потенциально отражает вирусную нагрузку [215, 442, 505]. В связи с этим уровень IL-6 признан одним из значимых прогностических маркеров при новой коронавирусной инфекции. Подтверждением значимости данного маркера выступают результаты исследования, в котором продемонстрированы стабильно высокие значения IL-6 у взрослой когорты пациентов с COVID-19 [206]. В клинической практике высокая концентрация IL-6 в сыворотке у взрослых пациентов расценивается как ранний индикатор повреждения легких и потенциальный маркер потребности в длительной респираторной поддержке посредством механической вентиляции [408].

По данным Ruan et al., содержание IL-6 и ферритина у умерших от новой коронавирусной инфекции значимо выше по сравнению с пациентами, завершившими лечение выздоровлением [180].

Характер изменения уровня IL-6 у детей при COVID-19 существенно зависит от тяжести состояния. У пациентов без клинических проявлений и легким течением новой коронавирусной инфекции концентрация IL-6 не выходит за пределы референсных интервалов [19, 464]. В группе педиатрических пациентов, находящихся в критическом состоянии, напротив, регистрируется увеличение IL-6, хотя в ходе наблюдения динамика этого показателя остается относительно стабильной [19, 177]. Другие авторы описали повышенную сывороточную концентрацию IL-6, IL-8 (CXCL8) и TNF-α при мультисистемном воспалительном синдроме [19, 245].

Обнаруженные у пациентов с постковидным синдромом высокие значения IL-1β, IL-6 и TNF-α по сравнению со здоровыми людьми, с учетом роли в развитии воспаления связывают с риском развития последствий COVID-19 [261, 483].

Секретируемый преимущественно макрофагами и дендритными клетками, провоспалительный IL-12 ингибирует репликацию вирусов за счет увеличения и индуцирования активности IFN-γ, а также повышения ответа CD8+ Т-клеток [185, 442]. Этот интерлейкин обладает способностью устанавливать связи между врожденными и адаптивными иммунными реакциями [256]. Титры IL-12 сыворотки крови повышены и при инфекции, вызванной SARS-CoV [176].

Ключевая роль в формировании адаптивного иммунитета и развитии воспалительных реакций организма в ответ на инфекционный процесс отводится IL-17, продуцируемому клетками Th17 [185, 358]. IL-17 оказывает защитное и патологическое действие на организм, служит терапевтическим индикатором снижения осложнений, особенно легочных, у пациентов с COVID-19 [378].

IL-4, выступая в роли противовоспалительного цитокина, реализует свои эффекты через рецептор-опосредованную активацию клеточных сигнальных систем и координацию межклеточных взаимодействий [259]. Ингибирование секреции провоспалительных молекул (TNF-α, IL-1, PGE-2) в сочетании с усилением окисления липопротеидов низкой плотности определяет суммарный противовоспалительный эффект IL-4 [280].

Иммунологические изменения у пациентов с постковидным синдромом проявляются отчетливым сдвигом цитокинового спектра в сторону провоспалительной активации: повышение IL-17 и IL-2 сочетается со снижением IL-4 и IL-10 [29]. Этот дисбаланс может способствовать сохранению клинических проявлений на отдаленных этапах болезни и рассматриваться как потенциально корректируемый фактор в рамках профилактики постковидных осложнений [208].

Прогностическая значимость IL-10 для определения тяжести и предсказания течения COVID-19 подчеркивается в литературе [19, 281]. Избыточная продукция IL-10 в сыворотке крови при COVID-19 достигает наибольших величин в условиях цитокинового шторма, что типично для пациентов, находящихся в критическом

состоянии [19, 176, 332]. Раннее нарастание IL-10, опережающее подъем прочих цитокинов, может быть интерпретировано двояко: как проявление противовоспалительной реакции или как индикатор иммуносупрессивного сдвига [19, 332, 420]. У лиц с постковидным синдромом значения IL-10 остаются стабильно повышенными даже после разрешения острой фазы инфекции [394].

Персистирующая гиперцитокинемия IL-1β, IL-6, TNF-α и IL-10 у лиц с мультисистемными последствиями COVID-19 усугубляла вероятность формирования постковидных состояний, в связи с чем авторы подчеркивают важность мониторирования данных биомаркеров на этапах реабилитации [19, 394].

Факторы роста, составляющие отдельную группу эффекторных молекул, реализуют широкий спектр действий: воздействуют на клетки врожденного и адаптивного иммунитета, стимулируют ангиогенез, участвуют в восстановлении эндотелия и ремоделировании тканей, а также определяют пути дифференцировки макрофагов [209, 305]. Семейство факторов роста TGF-β включает три изоформы димерных полипептидов TGF-β1, TGF-β2 и TGF-β3, имеющих значение в регуляции иммунного ответа [297]. Как многофункциональный регуляторный медиатор, TGF-β задействован в механизмах тканевой репарации, обеспечивающих восстановление структурной и функциональной целостности поврежденных участков. SARS-CoV-2 увеличивает проникновение иммунных клеток в легочную ткань, что способствует выделению TGF-β в кровь [164]. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией нарушения секреции TGF-β запускают индукцию интерстициальных изменений в легких, усиление легочной секреции, выделение мокроты, сухой кашель, обострение бронхиальной астмы и угнетение нормального дыхания [246, 442].

TGF-β рассматривается как фактор, способствующий прогрессированию вирусной инфекции в дыхательных путях, за счет подавления реакции врожденного иммунитета и одновременно инициирования ремоделирования внеклеточного матрикса легких [237, 460]. TGF-β действует как модулятор выработки интерферона при респираторных инфекциях [502], является медиатором воспаления, необходимым для поддержания целостности и гомеостаза

респираторного эпителия [302]. Роль TGF-β при заражении SARS-CoV-2 в настоящее время изучена недостаточно. Установлено, что на ранней воспалительной фазе иммунного ответа при проникновении SARS-CoV-2 у пациентов с клиническими симптомами новой коронавирусной инфекции отмечалось низкое содержание TGF-β1 по сравнению с группой контроля [302]. При COVID-19 у взрослых уровень TGF-β сыворотки крови повышался и, в свою очередь, подавлял активность иммунной системы этих пациентов [441].

Ключевым звеном в уклонении SARS-CoV-2 от иммунного контроля может выступать модуляция активности TGF-β. Вирус способен эксплуатировать этот цитокин для снижения эффективности иммунного ответа и обеспечения собственной персистенции [205]. При этом TGF-β обладает широким спектром биологических эффектов: как регуляторный и провоспалительный медиатор он необходим для поддержания иммунного гомеостаза. Его повышенная экспрессия у пациентов с тяжелой формой инфекции отражает напряженность патологического процесса [437].

Коронавирус SARS-CoV-2 выступает в качестве индуктора синтеза широкого спектра медиаторов иммунного ответа, включая цитокины и хемокины, участвующие в противовирусной защите. Современная номенклатура насчитывает приблизительно 20 хемокиновых рецепторов и 50 хемокинов, распределенных по четырем структурным подсемействам: CXC, CC, C и CX3C [161]. Хемокины, представляя собой растворимые сигнальные молекулы, выполняют ключевую функцию в регуляции миграции и рециркуляции лейкоцитов в тканях [111, 306, 361, 364, 372].

SARS-CoV-2 поражает моноциты и макрофаги, которые затем перемещаются в ткани и выступают в качестве факторов распространения вируса [432]. Миграция этих клеток в легочную ткань у пациентов с COVID-19 потенцирует секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов; развивающийся в результате цитокиновый шторм приводит к повреждению структур легких, дисфункции органов и прогрессированию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС),

эти звенья патогенеза напрямую связаны с неблагоприятными исходами и ростом летальности [432, 442].

Противовирусная резистентность организма во многом определяется активностью хемокинов и их рецепторов, которые препятствуют уклонению патогенов от иммунного ответа. Отдельные представители хемокинов проявляют прямое антивирусное действие, реализуемое двумя основными механизмами: инициацией апоптоза в инфицированных клетках и стимуляцией иммунных клеток к их непосредственному уничтожению [482].

Роль мощного хемоаттрактанта нейтрофилов принадлежит IL-8 (CXCL8) – хемокину, который синтезируется различными типами клеток [218, 415, 492]. CXCL8 (также называемый IL-8) позиционируется как возможный прогностический биомаркер при ОРДС [146]. В практике ведения больных с COVID-19 в условиях ОРИТ измерение IL-8 в сыворотке крови применяют как способ оценки тяжести состояния и расчета вероятности различных клинических исходов [222]. Пик концентрации IL-8 (CXCL8) совпадает с периодом максимальной вирусной нагрузки, а дальнейшее уменьшение уровня цитокина соответствует этапу выздоровления пациентов [114].

IP-10 (CXCL10) идентифицирован как хемокин, выработка которого индуцируется IFN-γ в нейтрофилах, эндотелиальных и дендритных клетках, кератиноцитах, фибробластах, астроцитах и гепатоцитах. Через взаимодействие с хемокиновым рецептором 3 (CXCR3) хемокин IP-10 (CXCL10) модулирует иммунные реакции, обеспечивая активацию и направленную миграцию лейкоцитов, в частности Т-клеток, моноцитов и NK-клеток [442]. Следовательно, IP-10 (CXCL10) и CXCR3 играют ключевую роль в привлечении лейкоцитов в воспаленные ткани и поддержании воспаления, тем самым, внося основной вклад в повреждение тканей [442].

Характерной особенностью цитокинового профиля при COVID-19 служит раннее увеличение концентрации IP-10 (CXCL10) по сравнению с другими воспалительными медиаторами [155]. Анализ данных по родственным коронавирусам свидетельствует о высоких уровнях IP-10 (CXCL10) у больных

SARS-CoV, при этом у инфицированных SARS-CoV-2 отмечается дальнейшее нарастание этого показателя [182]. Таким образом, считается, что гиперпродукция IP-10 (CXCL10) способствует прогрессированию заболевания [176]. Его повышенная концентрация в сыворотке крови прямо соотносится с уровнем вирусной нагрузки и объемом поражения легочной паренхимы. Наиболее выраженное нарастание IP-10 (CXCL10) наблюдают в тяжелых клинических случаях, что позволяет трактовать его как маркер неблагоприятного течения болезни, включая риск смертности [242].

MCP-1, хемоаттрактантный белок моноцитов, – хемокин CC-семейства, обладающий выраженным хемотаксическим действием в отношении моноцитов. Его продукцию запускают такие стимулы, как окислительный стресс, цитокиновые сигналы и факторы роста [442]. Клеточное разнообразие, продуцирующее MCP-1, охватывает эндотелиальные, гладкомышечные и эпителиальные клетки, фибробласты, астроциты и сами моноциты. Тем самым MCP-1 выступает важным звеном координации противовирусной защиты как в сосудах микроциркуляторного русла, так и непосредственно в тканях [356].

Результаты исследования Lin L. et. al. свидетельствуют о раннем нарастании концентрации MCP-1 в острую фазу инфекции SARS-CoV-2 с последующим прогрессивным уменьшением показателя на более поздних этапах заболевания [275]. Повышенные уровни MCP-1 обнаружены в легочной ткани пациентов с COVID-19 [182]. При новой коронавирусной инфекции отмечается повышенная продукция хемокинов, в частности MCP-1, что способствует рекрутированию и выходу активированных лейкоцитарных популяций в ткань легкого [84].

RANTES, также известный как CCL5, мощный хемокин, обладающий активирующими свойствами в отношении базофилов, эозинофилов и NK-клеток [277, 303]. RANTES (CCL5) необходим для перемещения и миграции Т-клеток во время острой вирусной инфекции [103, 277]. RANTES (CCL5) может экспрессироваться Т-клетками, эпителиальными клетками и тромбоцитами, и действовать как хемоаттрактант для моноцитов, эозинофилов, дендритных, Т- и NK-клеток. На ранних этапах инфицирования SARS-CoV-2 отмечается рост уровня

RANTES (CCL5) в сыворотке крови. Данная динамика, предположительно, обусловлена активностью вирусспецифических CD8+Т-клеток и отражает формирование адаптивного Т-клеточного иммунного ответа, нацеленного на элиминацию вируса до возникновения воспалительного поражения легочной ткани [332]. Содержание RANTES (CCL5) значительно повышается при COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми и остается высоким на протяжении 3-4 недель после выздоровления от новой коронавирусной инфекции [332].

Воспалительный белок макрофагов 1 альфа (MIP-1α) – цитокин, участвующий в привлечении и активации иммунных клеток, особенно моноцитов и макрофагов, в очаги инфекции [261]. Высокие значения MIP-1α (CCL3) обнаружены у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию [261], что соответствует существующим литературным данным как по исходным уровням во время острого COVID-19, так и через 6 месяцев после заражения [371].

Высокие концентрации воспалительного белка макрофагов 1 бета (MIP-1β), стимулирующего рекрутирование различных клеток врожденного и адаптивного иммунитета, зарегистрированы в сыворотке крови пациентов с некоторыми острыми респираторными вирусными инфекциями [372], однако роль молекулы при заражении SARS-CoV-2 остается неясной. Исходно у пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдались более высокие уровни MIP-1β (CCL4), чем при легких и среднетяжелых формах COVID-19 [230], тогда как динамика MIP-1β (CCL4) через 3 месяца постковидного периода характеризовалась высокой концентрацией среди реконвалесцентов легких и среднетяжелых форм относительно пациентов с тяжелым течением COVID-19 [230, 262].

MIP-3α (CCL20), известный как макрофагальный воспалительный белок 3α, представляет собой белок-хемокин, который принимает участие в иммунном ответе, играет роль в рекрутировании Т-клеток и дендритных клеток в зоны воспаления. Рост экспрессии MIP-3α (CCL20) в несколько раз при развитии вирусной инфекции свидетельствует о его вовлеченности в ключевые звенья воспалительной реакции [350]. При мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с новой коронавирусной инфекцией, отмечается значимое

повышение концентрации MIP-3α (CCL20) в сыворотке крови, существенно превышающее уровни, выявленные у детей с подтвержденным COVID-19 и у здоровых сверстников [387]. Взрослые пациенты с COVID-19 продемонстрировали более высокую сывороточную концентрацию MIP-3α (CCL20), чем больные с ОРДС, не связанным с COVID-19. При этом, содержание MIP-3α (CCL20), который рекрутирует моноциты и Т-клетки, оставалось стабильно высоким в течение 1 месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции [506].

В патофизиологии воспалительных реакций значимое место занимает Eotaxin (CCL11) – хемотаксический белок эозинофилов, его участие во врожденном иммунитете реализуется через направленное привлечение эозинофилов в очаги воспаления, что отражает вклад молекулы в организацию локального иммунного ответа [330]. Повышение уровней Eotaxin (CCL11) происходит при острых и хронических аллергических заболеваниях, других состояниях, связанных с эозинофилами [430]. Рост концентрации Eotaxin (CCL11) в сыворотке крови и легочной ткани у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на фоне эозинопении может свидетельствовать об активной хемотаксической мобилизации эозинофилов в респираторный тракт, то есть о перераспределении клеток из системного кровотока в очаг поражения [346]. Хотя в некоторых сообщениях показано увеличение и активация периферических эозинофилов в тяжелых случаях COVID-19, роль эозинофилов в воспалении COVID-19 все еще остается неясной [330].

TARC (CCL17) представляет собой хемокин тимуса, который индуцирует развитие Т-клеток в тимусе и их активацию в воспалительных областях. Также TARC (CCL17) известен как надежный биомаркер прогрессирования атопического дерматита и астмы. Пациенты с тяжелой формой атопического дерматита и астмой имеют высокие уровни TARC (CCL17) сыворотки крови [276]. В работе Sugiyama M. et. al. обнаружена низкая экспрессия TARC (CCL17) в сыворотке крови пациентов с COVID-19. Авторами предложено определение TARC (CCL17) на ранней стадии новой коронавирусной инфекции для дифференцирования

легкой/средней и тяжелой/критической степени тяжести COVID-19 в первый день госпитализации [452].

GROα (CXCL1) – хемокин, продуцируемый альвеолярными макрофагами или эпителиальными клетками легких в ответ на инфекцию. У 45 пациентов с тяжелой формой COVID-19 в образцах плазмы и бронхоальвеолярной жидкости диагностированы высокие концентрации хемокинов семейства CXC, в частности, GROα (CXCL1) по сравнению со здоровыми добровольцами [162].

ENA-78 (CXCL5) регулирует гомеостаз и рекрутирование нейтрофилов, а повышенные уровни CXCL5 могут усиливать приток нейтрофилов в плевральную полость [390]. Сообщалось, что по сравнению с неинфекционным злокачественным, туберкулезным плевральным выпотом уровни ENA-78 (CXCL5) значительно повышены при выпоте инфекционного генеза [236].

Монокин, индуцированный гамма-интерфероном MIG (CXCL9) и I-TAC (CXCL11) представляют собой хемокины, играющие специфическую роль в ответе Th1 [204]. Из-за сходства примерно 40% аминокислотных последовательностей наличия общего рецептора (CXCR3), MIG (CXCL9) и I-TAC (CXCL11) часто изучаются вместе, проводятся исследования их совместного действия при инфекциях, травмах и иммуновоспалительных реакциях [479]. По данным Çelik N. уровни MIG (CXCL9) и I-TAC (CXCL11) значительно выше у пациентов с тяжелой формой COVID-19, чем у пациентов со средней степенью новой коронавирусной инфекции, а также лиц контрольной группы. Кроме того, доказано, что содержание MIG (CXCL9) и I-TAC (CXCL11) взаимосвязано с интенсивностью клинических проявлений, включая лихорадку, одышку, боль в мышцах/суставах, сонливость, тошноту и рвоту [481].

Установлено, что конкретные хемокины играют определяющую роль в реализации клинических проявлений при COVID-19, эта закономерность перекликается с данными по инфекциям, вызванным коронавирусами – SARS и MERS, подтверждая общность отдельных звеньев патогенеза [187]. Повышенные уровни циркулирующих хемокинов MCP-1 (CCL2) и IP-10 (CXCL10) связаны с дыхательной недостаточностью пациентов с SARS, аналогично тому, что

происходит при инфекции MERS-CoV [187]. При новой коронавирусной инфекции также наблюдается высокое содержание хемокинов, что указывает на активацию функции Th1-клеток [176]. Кроме того, у пациентов с COVID-19, требующих интенсивной терапии, наблюдались более высокие концентрации IP-10 (CXCL10), MCP-1 (CCL2) относительно лиц с легкой и среднетяжелой формами [482].

Опубликованы данные о повышенном содержании IP-10 (CXCL10), MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3) и MIP-1β (CCL4) у взрослых с COVID-19 относительно здоровых. Более того, значения IP-10 (CXCL10), MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3) выше у пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии [176].

Иммунный профиль детей с COVID-19 характеризуется выраженным ростом сывороточных уровней про- и противовоспалительных медиаторов IL-1β, IL-6, IL-8 (CXCL8), IL-10, IL-17, TNF-α и IP-10 (CXCL10) относительно контрольных показателей [206]. Сывороточные концентрации IL-1β, IL-6 и IP-10 (CXCL10), значимо повышенные у детей с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции по сравнению со средней степенью тяжести заболевания, служат независимыми предикторами тяжелого течения COVID-19 [206].

Согласно данным Ng P.C. et. al., в начальной фазе COVID-19 у детей из Китая доминировало увеличение концентрации IL-1β, тогда как рост уровней TNF-α и IL-6 оказался незначительным, что расценивалось прогностическим фактором благоприятного исхода заболевания [301]. Zhang Z.Z. et. al. сравнили уровни циркулирующих цитокинов у детей с COVID-19 со здоровыми того же возраста и пола. Из 27 изучаемых цитокинов и хемокинов более половины (15/27) показали снижение сывороточной концентрации при новой коронавирусной инфекции у 93,7% детей. Хемокины, такие как Eotaxin (CCL11), MIP-1β (CCL4), MIP-1α (CCL3), и RANTES (CCL5) снижены в сыворотке крови детей с COVID-19 [175].

Существует сильная корреляция между содержанием различных хемокинов IL-8 (CXCL8), IP-10 (CXCL-10), MCP-1 (CCL-2), MIP-1a (CCL3), MIP-1b (CCL-4) и степенью тяжести COVID-19 [315]. Уровни MCP-1 (CCL-2), RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), MIP-3α (CCL20) и MCP-1 (CCL-2) значительно выше при детском воспалительном мультисистемном синдроме, чем при COVID-19 [387]. В

исследовании Xu Z.S. сообщалось о высокой концентрации хемокинов IL-8 (CXCL8), MCP-3 (CCL7), MCP-1 (CCL-2), MIG (CXCL9), IP-10 (CXCL-10), MIP-1a (CCL3) в сыворотке крови пациентов со смертельным исходом относительно больных с легким и/или тяжелым течением COVID-19 [473].

Подобно другим вирусным инфекциям, SARS-CoV-2 стимулирует врожденный и последующий адаптивный иммунный ответ с развитием нейтрализующих противовирусных Т-клеток и антител [288]. Нейтрализующие антитела имеют решающее значение для создания защитного иммунитета, но в настоящее время неизвестно, как долго будут сохраняться реакции антител и защищает ли гуморальный иммунный ответ от повторного заражения.

После попадания коронавируса SARS-CoV-2 в организм человека иммунная система распознает вирус, инициирует и индуцирует иммунный ответ, т.е. вырабатывает белки, называемые антителами, направленные на уничтожение вируса [160]. Качество и величина реакции антител влияют на эффективность гуморального ответа на инфекцию, при этом высокоаффинные антитела, специфичные к вирусу, важны для достижения вирусной нейтрализации [310]. Иммунный ответ на SARS-CoV-2 определяется антителами, вырабатываемыми против COVID-19: специфическими иммуноглобулинами IgM, IgA и IgG против различных антигенов (спайк и его субъединицы S1, S2), нуклеокапсида, рецептор-связывающего домена (RBD) [438]. Основными иммуногенами SARS-CoV-2 являются структурные белки нуклеокапсида (N) и шипа (S). S состоит из двух функциональных субъединиц, S1 и S2, с рецептор-связывающим доменом (RBD) в S1 [445]. Вариабельность эпитопов RBD вызывает озабоченность, поскольку изменения в этом домене в новых вариантах увеличивают их способность передачи или иммунный уход от нейтрализующих антител [475]. Связывание поверхностного S-гликопротеина SARS-CoV-2 с мембранным рецептором ACE2 инициирует каскад инфекционного процесса и одновременно активирует В-клеточное звено иммунитета, результатом которого служит выработка антител – сначала IgM, затем IgG [12, 249].

С возрастом постепенно созревает как врожденный, так и приобретенный иммунитет [484]. Иммунный статус может даже различаться у детей разных возрастных групп [462]. В группе детей младше 1 года, инфицированных SARS-CoV-2, преобладали случаи с пониженными концентрациями IgG и IgA и одновременно меньшей частотой выявления повышенного уровня IgM [158].

Выраженность гуморального иммунного ответа у детей, проявлявшаяся в более высоких титрах антител IgM и IgG, коррелировала с наличием клинических симптомов в отличие от бессимптомных форм [444]. В исследовании Han M.S. et al. положительные показатели антиспайковых IgG, антиSARS-CoV-2 IgG и нейтрализующих антител у детей с симптомами постепенно увеличивались и достигали 100% в течение 14-28 дней от начала заболевания с последующим наступлением плато через два месяца от начала COVID-19 [119].

При новой коронавирусной инфекции сообщалось о различной серологической распространенности среди детей от <1% до 55% [450]. Так, в популяционном исследовании, проведенном в Швейцарии, установлено, что у детей 5-9 лет серологическая распространенность значительно ниже (0,8%), чем в других возрастных группах [450]. Индийская группа исследователей установила наличие IgG к SARS-CoV-2 у 91 из 463 детей, что отражает серопозитивность на уровне 19,6% среди всех серопозитивных пациентов [190]. Кроме того, авторами не обнаружено статистической разницы (p=0,743) в серопозитивности между мальчиками и девочками [190].

Наличие IgM к SARS-CoV-2, маркера недавнего заражения, зарегистрировано у всех (100%) детей с мультисистемным воспалительным синдромом и в 80% случаев при новой коронавирусной инфекции, что отражает высокую вовлеченность иммунного ответа [92, 122, 416]. Результаты другого исследования [453] показали, что уровни антител IgM и IgG у детей значительно ниже через 180 дней после заражения: медиана IgM 0,74 (0,64-1,01) ЕД/мл, медиана IgG 16,53 (9,1-24,1) ЕД/мл по сравнению с содержанием через 30 дней: медиана IgM 1,29 (1,02-1,47) ЕД/мл, медиана IgG 90,61 (71,5-101) ЕД/мл (p<0,05). При этом через 180 дней после заражения у детей более низкий уровень IgM и IgG по

сравнению с родителями: медиана IgM родителей 0,83 (0,53-1,19) ЕД/мл, медиана IgG 92,7 (44,1-163,3) ЕД/мл ($p<0,05$). Показатели серопозитивности, полученные у детей и взрослых, соответственно, составили: 49,1% и 11% по IgG, 45,6% и 5,8% по IgA, 35,1% и 7,3% по IgM [444].

Выраженность гуморального иммунного ответа, отражаемая уровнями IgG, IgA и IgM к ряду антигенов, у детей со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19 на стационарном лечении превышает таковую у пациентов, наблюдаемых амбулаторно [444]. В отличие от взрослых, где уровни антител коррелируют с тяжестью заболевания [285], в педиатрической когорте не обнаружено зависимости между уровнями антител и выраженностью клинических симптомов, а также возрастом и полом [453]. Это может соответствовать тому, что у детей реже развиваются тяжелые проявления и осложнения болезни. Weisberg S.P. et al. показана количественная разница в специфическом ответе антител против SARS-CoV-2 у детей – снижение защитного серологического ответа по сравнению со взрослыми [118]. Эти данные подтверждают гипотезу о выраженном иммунном ответе детского организма, что составляет основу более низкой восприимчивости к коронавирусу SARS-CoV-2 у детей. Это может быть связано с более устойчивым врожденным иммунным ответом, приводящим к эффективному удалению вируса и, как следствие, снижению приобретенного иммунного ответа [316].

Эпидемиологические наблюдения регистрируют у детей относительно невысокую подверженность инфицированию SARS-CoV-2 [340], вместе с тем, детализация гуморального звена иммунного ответа у данной когорты остается недостаточной. Следовательно, расширение исследовательской работы в этом направлении оправдано как с точки зрения выявления механизмов контроля инфекции, так и с практической позиции для формирования эффективных клинических и профилактических стратегий [6].

Таким образом, эффективность противодействия SARS-CoV-2 во многом определяется адекватностью антивирусного иммунного реагирования. Основную роль в регуляции защитных механизмов, направленных на элиминацию и ограничение репликации возбудителя, играют хемокины и цитокины. Избыточная

продукция ряда медиаторов у инфицированных лиц обладает диагностической ценностью, отражая степень прогрессирования патологического процесса. Характер иммунного реагирования на SARS-CoV-2 может предрасполагать к развитию суперинфекций и системных органных нарушений. Важным ориентиром в поиске оптимальных методов лечения COVID-19 остается анализ вклада цитокинов в развитие инфекционно-воспалительного процесса. Параллельно существенную клиническую проблему представляет склонность SARS-CoV-2 к запуску избыточных воспалительных реакций, характеризующихся повышенной выработкой цитокинов и хемокинов и способных приводить к тяжелым осложнениям, вплоть до цитокинового шторма и ОРДС.

Избыточная воспалительная активность лежит в основе тяжелых проявлений COVID-19, следовательно, понимание основного воспалительного механизма с участием цитокинов и хемокинов во время инфекции имеет решающее значение для уменьшения симптомов и тяжести заболевания.

1.3 Актуальные проблемы обеспеченности витамином D детского населения. Роль витамина D в формировании состояния здоровья детей

Сбалансированный рост, нервно-психическое развитие и состояние здоровья напрямую зависят от адекватной обеспеченности витаминами, питательными веществами и незаменимыми макро- и микроэлементами [46]. На сегодняшний день активно изучается широкий спектр физиологических эффектов витамина D, при этом приоритетными остаются вопросы его достаточного поступления в детский организм и тактики восполнения недостатка колекальциферолом [48].

Общий уровень обеспеченности витамином D отражает суммарный результат кожного синтеза, стимулируемого ультрафиолетом, и поступления из внешних источников, а также фармакологических препаратов и витаминных добавок [9, 137, 143].

Регуляция метаболизма кальция и фосфора, контроль костного роста и обеспечение минерального гомеостаза относятся к числу важнейших функций

витамина D. Спектр биологической активности витамина D не сводится исключительно к регуляции минерального обмена. Установлено его участие в ряде важнейших физиологических и патофизиологических механизмов – от модуляции иммунного ответа и нейропротекции до противоопухолевого действия и координации баланса жировой и мышечной массы [13, 26]. Тем не менее обеспеченность населения витамином D далека от оптимальной: его дефицит и недостаточность остаются глобальной медико-социальной проблемой, затрагивающей более одного миллиарда людей во всем мире [263].

Результаты крупных исследований подтверждают высокий уровень недостаточности и дефицита витамина D среди населения разных стран мира [44, 104, 317, 493, 531]. Кроме того, уровень витамина D существенно варьирует в зависимости от региона проживания [44, 104, 317, 493, 531]. Северная Америка демонстрирует относительно благоприятные показатели обеспеченности. Напротив, в Азии и на Ближнем Востоке зафиксированы наиболее низкие концентрации. В Европейских странах и США дефицит витамина D встречается у 30-50% населения. Особенно напряженная ситуация наблюдается в Польше, где доля лиц с дефицитом витамина D составляет около 90%. В США значительная часть детского населения также находится в зоне риска: у 61% детей сывороточный уровень витамина D составляет 15-29 нг/мл [401]. Парадоксально, но дефицит витамина D ниже 20 нг/мл характерен даже для стран с высоким уровнем солнечной активностью [265, 478].

В Российской Федерации обеспеченность детей витамином D также остается на неудовлетворительном уровне [9, 10, 45, 47]. Лишь у 34% детей концентрация витамина D соответствует норме. В 24% случаев диагностируется недостаточность. Дефицит отмечается в 42% наблюдений. Проблема дефицита витамина D у российских детей становится особенно выраженной к концу периода раннего возраста. Если у младенцев до полугода снижение ниже 30 нг/мл фиксируется у 61%, то к трем годам доля возрастает до 87% [9, 10, 45].

Региональные данные по России указывают на повсеместный характер недостаточности витамина D у детей [14, 36, 52]. Кроме того, сезонные и

географические факторы существенно влияют на обеспеченность витамином D у детей в Российской Федерации. Даже в городах юга России и Дальнего Востока, находящихся южнее 45 параллели, где условия инсоляции потенциально благоприятны для эндогенного синтеза витамина D, фиксируется его недостаточная обеспеченность. Специалисты связывают это с низкой частотой назначения и применения препаратов колекальциферола [47].

Физиологические возможности синтеза витамина D в коже в условиях Российской Федерации существенно ограничены комплексом факторов. Ключевую роль играет северное расположение большей части территории страны. В период с ноября по март выработка витамина D практически останавливается из-за особенностей падения солнечных лучей и рассеивания ультрафиолета в атмосфере [244]. На фоне этого низкая годовая инсоляция и умеренные температуры не позволяют достичь необходимого уровня кожного синтеза даже при нахождении на улице.

Нарастающее количество исследований демонстрирует связь между сниженным уровнем витамина D и возникновением внескелетных заболеваний вследствие иммунорегулирующего и противовоспалительного действия микроэлемента [550] при таких состояниях, как респираторные [132, 150] и аллергические заболевания [221], нервно-мышечные расстройства [534], ожирение у детей [370].

Исследования, проведенные в ряде стран Азии, продемонстрировали ассоциацию между сниженным содержанием витамина D и повышенной частотой госпитализаций детей с острыми респираторными инфекциями. Кроме того, у школьников выявлена обратная зависимость между концентрацией 25(OH)D и риском развития ОРВИ: более высокий уровень витамина D сопровождался снижением частоты и укорочения длительности эпизодов ОРВИ [9, 130, 131, 525]. Таким образом, установленная патогенетическая связь между недостаточностью витамина D и ростом заболеваемости ОРВИ у детей служит основанием для включения оценки статуса витамина D в алгоритмы педиатрического наблюдения [9, 132, 300].

Несмотря на накопленный опыт применения витамина D, в научной литературе сохраняются противоречивые оценки его влияния на частоту ОРВИ. С одной стороны, доказательная база позволяет говорить о потенциальной эффективности профилактического приема витамина D для снижения частоты и тяжести ОРВИ [9, 45, 46]. С другой – вопрос о причинно-следственной связи между уровнем витамина D и респираторной заболеваемостью остается открытым [9, 292]. Эти нерешенные вопросы обосновывают необходимость дополнительного изучения роли витамина D в патогенезе ОРВИ у детей и поиска клинически значимых пороговых уровней.

Научные споры о связи витамина D с рисками для здоровья не отменяют того факта, что большинство специалистов рассматривают его оптимальную обеспеченность как важный элемент системы защиты детского организма [9, 527]. Вместе с тем, именно эта неоднозначность подчеркивает необходимость дальнейших исследований, направленных на уточнение механизмов протективного действия витамина D и его роли в снижении неблагоприятных исходов у детей.

Сниженная способность организма к усвоению витамина D играет ключевую роль в развитии ряда заболеваний детского возраста. Этот патогенетический фактор приводит как к отставанию в росте, так и дисфункции пищеварительного тракта [9, 352, 528].

Тот факт, что жировая ткань представляет собой крупнейшее депо витамина D, во многом определяет характер его взаимосвязи с ожирением и нарушениями метаболизма [9, 214, 344]. При избыточной массе тела наблюдается перераспределение витамина D с преимущественным накоплением в жировой ткани, что снижает его биодоступность и способствует формированию системного дефицита [9, 241, 370, 423, 514, 524]. Более того, дети с ожирением реже занимаются активным отдыхом, что приводит к снижению синтеза витамина D [472].

Таким образом, физиологические эффекты витамина D охватывают широкий спектр регуляторных процессов, что определяет его высокую значимость для здоровья [9]. Особенно остро проблема дефицита стоит в детской популяции,

нарушение иммунных механизмов на фоне недостатка витамина D может способствовать развитию неблагоприятных исходов. При этом, несмотря на масштабность проблемы и рост числа ассоциированных патологий, в современной науке сохраняется ряд нерешенных задач.

Дети рассматриваются как приоритетная группа для исследований и вмешательства, так как в этом возрасте формируются основы здоровья, а дефицит витамина D способен оказывать системное воздействие на ключевые физиологические процессы [9].

Расширение круга ассоциированных состояний требует интеграции оценки статуса витамина D в систему профилактических мероприятий. В педиатрической науке это означает необходимость углубленного изучения взаимосвязи обеспеченности витамином D с показателями здоровья детей, как основы для разработки эффективных и научно обоснованных мер по укреплению здоровья населения в долгосрочной перспективе.

1.4 Влияние витамина D на состояние иммунной системы при новой коронавирусной инфекции и в постковидном периоде, возможности применения и потенциальная эффективность

Научное сообщество уделяло витамину D значительное внимание задолго до распространения новой коронавирусной инфекции – основанием служил обширный спектр его физиологических эффектов [9, 264, 501].

Гормональная активность витамина D опосредуется через взаимодействие его активной формы с ядерным рецептором VDR, запускающим соответствующие сигнальные каскады [144, 499]. Этот ядерный рецептор широко представлен в клетках иммунной системы [424, 447, 499]. Такая распространенность экспрессии VDR подчеркивает потенциал витамина D как ключевого регулятора иммунных реакций и обосновывает изучение его роли в патогенезе инфекционных и воспалительных состояний [9, 279, 510].

Типы инфекционных агентов регулируют экспрессию VDR с помощью различных механизмов. Впервые иммунологическая функция витамина D выявлена при микобактериальных инфекциях, когда установлена способность усиливать хемотаксис, фагоцитоз, продукцию антимикробных пептидов макрофагами и моноцитами за счет усиления экспрессии VDR [9, 166].

Защита от патогенов обеспечивается скоординированной работой врожденного и адаптивного иммунитета. Роль витамина D как регулятора иммунной системы проявляется в двойственном действии за счет одновременного сдерживания чрезмерного воспаления и усиления защитных реакций, влияя на оба компонента иммунитета [9, 312]. В клетках врожденного иммунитета под влиянием витамина D формируются антимикробные ответы, эффективные против различных групп возбудителей. Это обуславливает необходимость оценки статуса витамина D у детей [9, 375, 535].

В основе иммуномодулирующего действия витамина D лежит его способность влиять на распределение и соотношение иммунных клеток, а также активировать рецепторные системы, обеспечивающие врожденный иммунный ответ [9, 354]. Витамин D укрепляет местную защиту дыхательных путей за счет повышения продукции антимикробных пептидов, кателицидина 1 и дефензина β4, в эпителиальных клетках [9, 16, 498, 524]. Кателицидиновый пептид запускает каскад иммунных реакций в виде стимуляции апоптоза инфицированных клеток и подавления репликации вирусов [9, 16, 486]. Независимым, но сопряженным механизмом служит активация синтеза оксида азота, снижающего окислительные повреждения тканей [9, 16, 108, 355].

Факт активации экспрессии гена антимикробного пептида при участии витамина D служит важным звеном в понимании его антимикробных свойств, что значительно возобновило интерес к способности витамина D улучшать иммунную функцию. Такая регуляция биологически важна для реакции врожденной иммунной системы на инфекцию, дефицит может привести к неадекватным ответам на бактериальные и вирусные инфекции [9, 16, 255].

Витамин D вовлечен в выработку цитокинов во время инфекции [16, 354, 515, 523]. Активный метаболит регулирует продукцию IL-1β как центрального фактора ранней воспалительной фазы и одновременно препятствует избыточному накоплению IL-6, TNF-α и IFN-γ в инфицированных клетках мононуклеарного ряда [16, 19, 522]. Такая перестройка профиля медиаторов свидетельствует о возможности витамина D способствовать установлению иммунной толерантности и ограничивать избыточную провоспалительную активность [383]. Также доказано, что витамин D связан с другими факторами, регулирующими исходную экспрессию IL-6. Кроме того, активный витамин D усиливает действие глюкокортикоидов, подавляя выработку IL-6 [495].

Витамин D влияет на высвобождение цитокинов иммунокомпетентными клетками и вызывает снижение пролиферации лимфоцитов за счет уменьшения активности IL-2 [504]. Выдвинута гипотеза об ухудшении целостности кишечного барьера вследствие дефицита витамина D, что позволяет низким дозам пищевого белка проникать в кровоток, способствуя повышению IgE, развитию аномальных иммунных реакций Th2 [491].

Наконец, в регуляции Т-клеточного ответа у детей важную роль играют метаболиты витамина D, способные смещать цитокиновое равновесие в сторону противовоспалительного профиля, проявляющееся в подавлении выработки провоспалительных медиаторов 1 типа IL-8 (CXCL8), IFN-γ, IL-12, IL-6, TNF-α, IL-17 и усилении продукции цитокинов 2 типа (IL-4, IL-5, IL-10), что потенциально снижает риск избыточных воспалительных реакций в развивающейся иммунной системе [393].

Рецепторы ACE2 в дыхательных путях выступают точкой прикрепления SARS-CoV-2, обеспечивая проникновение вируса в клетки [439]. Наибольшую чувствительность к инфицированию демонстрируют пневмоциты II типа из-за выраженной экспрессии ACE2. Нарушение их функции приводит к дефициту сурфактанта и, как следствие, к увеличению поверхностного натяжения – это один из патогенетических механизмов поражения легких при новой коронавирусной инфекции [148]. Синтез сурфактанта в альвеолярных клетках типа II стимулируется

метаболитами 1,25-дигидроксивитамина D. Считается, что агонист витамина D кальцитриол оказывает защитное действие против острого повреждения легких, модулируя экспрессию ACE2 в легочной ткани [513]. Витамин D способствует развитию гена, ответственного за экспрессию ACE2, обладающего противовоспалительным действием [513].

Витамин D содействует взаимодействию между SARS-CoV-2 и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, стимулируя ось рецепторов и оказывая сосудорасширяющий эффект [253]. Будучи отрицательным эндокринным регулятором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, предотвращает повреждение легких и развитие ОРДС [342].

Доказано, что сывороточная концентрация витамина D находится в прямой зависимости от инсоляции. Реализация противоэпидемических мероприятий в ходе пандемии COVID-19, включая изоляцию и ограничение мобильности, сопровождалась существенным снижением экспозиции ультрафиолетового излучения, что ассоциировалось с уменьшением уровня 25(OH)D в различных возрастных группах, что позволило высказать предположение о потенциальной роли дефицита витамина D как патогенного фактора при COVID-19 [421, 493].

Особую значимость вопрос обеспеченности витамином D приобрел в 2020 году, когда во время пандемии COVID-19 пациенты с низкой концентрацией витамина D сыворотки крови подвергались значительно более высокому риску тяжелого течения заболевания, необходимости госпитализации и вероятности летального исхода относительно лиц с нормальным уровнем витамина D [446, 474].

Связь недостаточности витамина D с тяжестью течения COVID-19 не является изолированным наблюдением, она согласуется с обширным массивом данных, накопленных в ходе изучения роли витамина D при других патологиях [110, 532].

Дефицит витамина D не только увеличивает вероятность заражения SARS-CoV-2, но и определяет более неблагоприятный сценарий течения новой коронавирусной инфекции. Патогенетическая значимость дефицита витамина D при COVID-19 складывается из нескольких взаимосвязанных компонентов:

повышение риска инфицирования за счет ослабления респираторного иммунитета, прогрессирование системного воспаления вплоть до формирования цитокинового шторма [489]. Итогом этих процессов становится нарастающее повреждение тканей и ухудшение прогноза, что проявляется ростом смертности в когорте больных [446].

По данным исследований, дефицит витамина D выявляется у 45,9% детей, заболевших новой коронавирусной инфекцией, и ассоциируется с повышенным риском инфицирования SARS-CoV-2 [337]. Уровень 25(OH)D у зараженных детей ниже, чем у здоровых сверстников, а недостаточная обеспеченность витамином D сопровождается более частым возникновением лихорадки — ведущего клинического симптома заболевания [543].

При дефиците витамина D у детей с COVID-19 регистрируют выраженное нарастание ключевых маркеров системного воспаления, а также более тяжелое течение инфекции [474]. Напротив, достаточная обеспеченность витамином D ассоциируется со сдержанной воспалительной реакцией и более благоприятным клиническим течением. Эта закономерность подтверждена в турецком исследовании группы детей с COVID-19, где уровень 25(OH)D в сыворотке крови существенно ниже по сравнению с контролем, что дополнительно подчеркивает роль микронутриента в модуляции иммунного ответа [109].

Обсуждается роль витамина D в восприимчивости к SARS-CoV-2 и тяжести заболевания. Так, показаны худшие результаты лечения новой коронавирусной инфекции у пациентов на фоне дефицита витамина D [220]. У взрослых сообщалось о значительной связи между витамином D, тяжестью и исходами COVID-19 [142].

В метаанализе Ghasemian et al. высокая распространенность дефицита и недостаточности витамина D у пациентов с COVID-19 сочетается с повышенным риском инфицирования и тяжелого течения, но не с исходами болезни [337, 494].

Обсуждаются возможные механизмы, позволяющие с помощью витамина D сократить риск заражения SARS-CoV-2, в частности индукция транскрипции антимикробных пептидов кателицидина и дефензина, снижающих скорость

репликации вируса и способствующих хемотаксису макрофагов к месту воспаления [298].

Высказано предположение, что оптимальные уровни 25-гидроксивитамина D сыворотки крови обеспечивают иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты, оказывая благоприятное воздействие на состояние пациентов с новой коронавирусной инфекцией [353]. Однако эффективность применения витамина D_3 пациентами с COVID-19 лишь частично подтверждается проведенными исследованиями у взрослых [133, 282].

Так, в ряде рандомизированных контролируемых исследований добавки витамина D у взрослых пациентов оценивались как в качестве метода профилактики новой коронавирусной инфекции, так и в качестве вспомогательного лечебного средства для улучшения состояния госпитализированных с COVID-19 [239]. В опубликованном метаанализе показано, что прием добавок витамина D уменьшает вероятность госпитализации в отделение интенсивной терапии, потенциально влияет на снижение риска смертности взрослых пациентов с COVID-19 [239].

Grant W.B. et. al. рекомендовали людям, подверженным риску заражения COVID-19, рассмотреть возможность приема витамина D по 10000 МЕ/день в течение нескольких недель для быстрого восполнения дефицита 25(OH)D, с последующей дотацией по 5000 МЕ/день [239].

Результаты метаанализа рандомизированных исследований подтверждают, что добавки витамина D снижают риск острых респираторных инфекций. Эффективность отмечена при различных режимах приема, что расширяет возможности практического применения. Особенно важно, что наибольший защитный эффект наблюдался у лиц с исходным тяжелым дефицитом [530]. В педиатрической практике это обосновывает необходимость оценки статуса витамина D и его коррекции у детей с повышенной заболеваемостью ОРВИ, поскольку именно в этой группе потенциальная польза максимальна

Клиническая значимость коррекции дефицита витамина D подтверждается данными о благоприятном влиянии болюсного введения препаратов колекальциферола у пожилых и тяжелобольных пациентов с COVID-19 [227, 529].

Лечение колекальциферолом пациентов с COVID-19 на фоне дефицита витамина D продемонстрировало значительное снижение маркеров воспаления, сокращение сроков длительности кашля и потери вкусовой чувствительности [228]. De Niet S. et al. установили, что у пациентов с COVID-19 предложенный режим дозирования по 25000 МЕ витамина D в день на протяжении четырех последовательных дней с последующим приемом 25000 МЕ однократно в неделю значительно сократил продолжительность госпитализации, потребность в кислородотерапии [392].

Благоприятный эффект добавления витамина D доказан и у детей с новой коронавирусной инфекцией в виде снижения риска прогрессирования заболевания и смерти [229]. Клинические данные показывают, что дотация витамина D способна снижать тяжесть течения COVID-19 у детей с дефицитом и уменьшать вероятность неблагоприятных исходов [337]. При этом максимальный эффект достигается именно у пациентов с подтвержденным дефицитом, что указывает на целесообразность персонализированного подхода.

Таким образом, иммуномодулирующая активность витамина D реализуется посредством снижения продукции провоспалительных цитокинов и секреции иммуноглобулинов при одновременном повышении синтеза противовоспалительных медиаторов. Вопреки доказанной роли витамина D в модуляции противовирусного ответа, вопросы влияния витамина D на риск развития и течение COVID-19 у детей остаются открытыми. Несмотря на положительные эффекты при других респираторных вирусных инфекциях, доказательства эффективности добавок витамина D для профилактики, терапии и реабилитации при COVID-19 у детей остаются неоднозначными и требуют дополнительных исследований.

1.5 Принципы диспансерного наблюдения и прогнозирование изменений состояния здоровья детей в постковидном периоде на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи

В начале пандемии клиническая картина новой коронавирусной инфекции интерпретировалась в рамках классической респираторной патологии с поражением дыхательного тракта. Дальнейшие наблюдения продемонстрировали полиорганный характер поражения [325].

Постковидный синдром характеризуется полиморфной и полисистемной симптоматикой, отличающейся вариабельностью по продолжительности и степени выраженности. Клинические проявления могут сохраняться длительно, рецидивировать, менять локализацию и интенсивность, затрагивая различные системы организма. Post-COVID-19 встречается у детей независимо от степени тяжести заболевания, в том числе при бессимптомном и легком варианте, а также у амбулаторных и госпитализированных пациентов [68, 174, 283, 309, 379]. Возрастные различия в профиле рисков также значимы, у подростков чаще формируется постковидный синдром, у детей младшего возраста преобладают респираторные осложнения в остром периоде [178].

Согласно результатам метаанализа, распространенность длительных симптомов у пациентов детского и подросткового возраста колеблется в широком диапазоне от 4% до 66% [400]. Существенные расхождения отмечены и в частоте стойких проявлений [548].

Наиболее распространенные симптомы постковидного синдрома включают усталость (3-87%), когнитивные трудности (2-81%), головные боли (3-80%), боли в животе (1-76%), артралгии и миалгии (1-68%), нарушение сна (2-63%), недомогание (53%), сыпь (2-52%), головокружение (19-48%), учащенное сердцебиение (4-40%), расстройства настроения (5-59%) в виде тревоги и депрессии [174, 178, 283, 326, 333, 369, 381]. Обширный спектр клинических проявлений позволяет предположить, что post-COVID-19 может быть многофакторным заболеванием [396].

Частота постковидных состояний у детей, по совокупности данных, ниже, чем у взрослых пациентов. Данные, полученные исследователями из Волгограда, подтверждают длительное сохранение симптоматики у подростков, в ряде случаев клинические проявления фиксировались на протяжении не менее пяти месяцев, что позволило оценить частоту постковидного синдрома в этой когорте на уровне 25% [38]. У 70% детей г. Якутска, перенесших британский штамм SARS-CoV-19, наблюдался постковидный синдром, где основными симптомами отмечены частые респираторные инфекции в последующие 6 месяцев, утомляемость и слабость, изменения вкуса и запаха, нарушения сна [17]. В то же время в работе Шалбаровой Т.В. при постковидном синдроме у детей преобладали симптомы поражения кожи и слизистых оболочек, астено-невротический синдром, субфебрилитет, депрессивные и тревожные состояния [87].

В исследовании, проведенном в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск), 77% подростков демонстрировали различные симптомы постковидного синдрома продолжительностью от 2 до 64 недель, несмотря на снятие диагноза COVID-19 [56].

По результатам национального опроса, проведенного в Соединенном Королевстве, продолжительность клинических симптомов более 12 недель, среди которых преобладали снижение концентрации внимания, нарушения сна, усталость, головная боль, миалгии, артралгии, кашель, возникающие вне зависимости от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции, наблюдалась у 7-8% включенных в исследование детей [549]. Такие проявления заболевания могут приводить к снижению двигательной активности ребенка, провоцировать тревожные реакции, отражаться на регулярности посещения школы и общей вовлеченности в учебный процесс, а также выступать фактором риска нарушений психоэмоционального состояния [549].

Длительные проявления COVID-19 у детей и подростков встречаются в 25,2% случаев с преобладанием эмоциональных нарушений, утомляемости и расстройств сна [329]. При этом оценки отдаленной симптоматики существенно расходятся: датские исследователи зафиксировали высокую частоту жалоб у детей

от 0 до 14 лет через 2 месяца после инфицирования [327], тогда как международное наблюдение с участием 1800 детей показало минимальную встречаемость остаточных явлений к 90 дню [397].

Примечательно, что персистирующие проявления инфекции чаще регистрировалась у детей старшей возрастной группы с повышенным индексом массы тела [178]. Жалобы на боли в мышцах, предъявляемые при первичном осмотре детьми старше 6 лет, являются существенным прогностическим маркером, указывающим на риск длительного течения заболевания и возможную необходимость пребывания в ОРИТ [325].

Наличие сопутствующей аллергии расценивается как потенциальный фактор риска развития устойчивых постковидных симптомов. В исследованиях среди взрослых показана статистически значимая связь бронхиальной астмы с увеличением продолжительности COVID-19 [106, 324, 426]. На этом фоне возрастает значимость исследований, ориентированных на расшифровку иммунных механизмов пролонгированного патологического процесса.

Характерной особенностью постковидного синдрома у детей является неспецифичность симптоматики, которая предопределяет индивидуальные различия в тяжести состояния и особенностях течения. Такая неоднородность клинических проявлений затрудняет постановку диагноза, снижает надежность выбора терапевтических мер и способствует искаженной оценке частоты синдрома в педиатрии [184]. Нередко синдром остается нераспознанным из-за ориентации на факт излечения от острой фазы инфекции при недостаточном внимании к последующей динамике состояния.

В педиатрической практике трудности интерпретации симптомов нередко связаны с невозможностью ребенка четко сформулировать жалобы, что снижает чувствительность выявления постковидного синдрома [179]. При этом данные литературы свидетельствуют о негативном влиянии постковидного синдрома на качество жизни и успеваемость детей [40, 550], что обусловливает необходимость внимательного подхода педиатров к обследованию таких пациентов с оценкой не

только органного поражения, но и метаболических и эндокринных отклонений [322].

Вовлечение в патологический процесс нескольких органов при длительном COVID-19 у детей обосновывает потребность в систематическом наблюдении с привлечением специалистов разного профиля. Первоначальное обследование должно быть развернутым и включать оценку ключевых показателей здоровья ребенка для своевременного выявления нарушений в различных органах и системах [396]. Дополнительные методы диагностики могут быть организованы в зависимости от сохраняющихся симптомов, беспокоящих пациента [326]. Длительность диспансерного наблюдения после COVID-19 определяется степенью тяжести заболевания: 3 месяца – после бессимптомного или легкого течения, 6 месяцев – после среднетяжелого и тяжелого [64].

После исключения других заболеваний и постановки диагноза постковидного состояния пациенты с сохраняющимися симптомами должны быть в кратчайшие сроки направлены в многопрофильную реабилитационную группу для комплексной оценки потребностей в реабилитации и планирования дальнейшего лечения [322]. Многопрофильная реабилитационная группа должна включать медицинских работников для удовлетворения индивидуальных потребностей и симптомов каждого пациента. В состав группы могут входить менеджеры по работе с клиентами, врачи, физиотерапевты, логопеды, психологи, диетологи и социальные работники [93]. Лечение детей после COVID-19 должно начинаться с комплексной оценки состояния здоровья и дифференциальной диагностики сохраняющихся симптомов [94].

В Российской Федерации детям, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию, предоставляется медицинская реабилитация в стационарных условиях после завершения острого периода заболевания. Реализация реабилитационных мероприятий на II и III этапах осуществляется в отделениях медицинской реабилитации либо в специализированных центрах, где пациентам доступен комплекс восстановительных технологий, включая методы высокотехнологичной медицинской помощи. Такие отделения могут быть частью санаторно-курортных

организаций в соответствии с Приказом Минздрава России №878н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей» от 23 октября 2019 г. [35].

Комплексная реабилитация детей после перенесенной COVID-19 – работа мультидисциплинарной реабилитационной команды. Реабилитационные технологии должны включать лечебную физкультуру, механотерапию, физические методы реабилитации, остеопатическую коррекцию, рефлексотерапию, психологическую реабилитацию. Специалисты разрабатывают индивидуальную программу медицинской реабилитации пациента, определяют цель и задачи текущего курса реабилитации, проводят необходимые исследования [64]. Третий этап реабилитации может осуществляться на базе дневных стационаров или реабилитационных амбулаторных отделений/центров и детских санаториев. Прием пациентов в санатории осуществляется при наличии соответствующих документов, предусмотренных приказом Минздрава России №279н «Об утверждении порядка организации санаторно-курортного лечения»; заключения врача-педиатра о перенесенной новой коронавирусной инфекции от 5 мая 2016 г. [64].

Медицинская реабилитация детей с крайне тяжелым и осложненным течением COVID-19 осуществляется с применением различных методов лечения, таких как антибиотикотерапия, респираторная, инфузионная, гормональная и антитромботическая терапия. На первых двух этапах медицинской реабилитации такие дети получают помощь от специалистов мультидисциплинарной команды, по индивидуально разработанному плану реабилитации, включающему упражнения, массаж, физиотерапию, диету и психотерапию [37].

Таким образом, постковидный период у части детей может сопровождаться стойкими проблемами со здоровьем, что обусловливает необходимость раннего выявления таких пациентов и организации адекватной реабилитации, что позволит снизить риск неблагоприятных последствий для когнитивного и социального развития ребенка. Своевременное выполнение диагностических мероприятий, включая дифференциальную диагностику, обеспечивает постановку точного диагноза и разработку индивидуальной программы коррекции выявленных

отклонений. Несмотря на то, что в значительной части случаев отмечается спонтанное исчезновение симптомов, углубленное исследование механизмов развития постковидных расстройств у детей остается важной научной задачей.

Клиническая значимость COVID-19 не ограничивается тяжелыми острыми случаями, бессимптомные и легкие формы также нуждаются в тщательном наблюдении. Ключевыми элементами предупреждения постковидных нарушений являются системное лечение и максимально раннее проведение реабилитационных мер. Дальнейшее развитие практических рекомендаций и проспективных исследований напрямую зависит от уровня осведомленности врачей и готовности к междисциплинарному взаимодействию на базе доказательной медицины.

Таким образом, высокая мутационная изменчивость вируса SARS-COV-2 и, следовательно, неэффективность ранее разработанных мер диагностики, лечения и профилактики определяют актуальность продолжения исследований, направленных на совершенствование стратегии борьбы с инфекцией. Пандемия оказала значительное влияние на здоровье населения в целом, доступность медицинских услуг, риски формирования новых хронических заболеваний. Даже с учетом снижения общего числа случаев COVID-19, многие дети продолжают испытывать долгосрочные последствия новой коронавирусной инфекции, известные как постковидный синдром, понимание которого необходимо для разработки эффективных методов лечения и реабилитации.

Непрерывное проведение научных исследований необходимо для детализации существующих проблем и корректировки применяемых решений с учетом новых данных. В частности, изучение влияния SARS-CoV-2 на здоровье детей имеет стратегическое значение, позволяя не только минимизировать негативные популяционные последствия, но и выстраивать превентивные механизмы реагирования на возможные пандемии [29].

Резюмируя вышесказанное, литературный обзор по проблеме новой коронавирусной инфекции выявил недостаточную освещенность ряда прикладных аспектов в педиатрическом сегменте. В частности, не систематизированы данные о том, как отдельные клинические симптомы соотносятся с рисками тяжелого

течения и осложнений у детей разных возрастных групп и могут ли они служить ориентирами для своевременной маршрутизации на догоспитальном этапе. В связи с этим углубленное исследование клинико-эпидемиологических параметров COVID-19 в педиатрии представляется особенно актуальным.

В современной клинической практике возрастает значимость динамического контроля уровней цитокинов и хемокинов, позволяющего характеризовать иммунологические особенности течения COVID-19 и отслеживать состояние здоровья детей в постковидный период [29]. Учитывая различия в направленности иммунных реакций у взрослых и детей, особый научный интерес представляет изучение цитокинового и хемокинового профиля как маркеров тяжести инфекции и прогностических критериев динамики здоровья у переболевших детей [29].

Иммунный ответ против SARS-CoV-2 обеспечивает клинический прогноз заболевания как у взрослых, так и детей. Идентификация иммунных факторов защиты от вируса все еще остается сложной задачей, при этом нейтрализующие антитела часто рассматриваются как важный компонент защиты. Несмотря на обширную представленность в литературе данных об иммунологическом ответе на вакцины против SARS-CoV-2, исследования врожденного и адаптивного иммунитета у детей остаются недостаточно изученными. В современной научной литературе данные о параметрах и стойкости иммунного ответа после перенесенной новой коронавирусной инфекции у пациентов детского возраста представлены ограниченно. Соответственно, остаются нерешенными важные клинические и эпидемиологические вопросы, связанные с оценкой здоровья детей в отдаленном периоде после инфекции.

Дети представляют особую категорию населения, характеризующуюся повышенной вероятностью развития недостаточности или дефицита витамина D, что обусловлено особенностями метаболизма, ограниченным поступлением нутриента с пищей, а также недостаточной инсоляцией.

Витамин D, благодаря своей иммуномодулирующей роли как во врожденном, так и адаптивном иммунитете, может потенциально предотвратить или уменьшить последствия, вызванные SARS-CoV-2, за счет снижения

содержания провоспалительных цитокинов и повышения уровня противовоспалительных цитокинов. Данные о взаимосвязи статуса витамина D с развитием постковидных состояний у детей представлены в ограниченном числе публикаций [9]. При этом имеющиеся исследования демонстрируют ассоциацию низких уровней витамина D с менее благоприятной динамикой восстановления и повышенным риском персистирующих нарушений.

Данные научных работ обосновывают целесообразность включения витамина D в схемы профилактики и терапии COVID-19 у взрослого населения. В педиатрическом сегменте, напротив, ощущается нехватка систематической информации о статусе витамина D в остром периоде болезни, несмотря на доказанность его иммунных и противовоспалительных свойств и высокую социальную ценность сохранения здоровья детей [9, 337, 543]. Это подчеркивает необходимость прицельного изучения статуса витамина D у детей на разных этапах инфекционного процесса, включая постковидный период. Накопленный опыт клинических испытаний и наблюдательных исследований [9] свидетельствует, что добавки витамина D могут играть полезную роль в предотвращении COVID-19. В настоящее время доступная литература об эффективности и безопасности добавок витамина D у детей как с COVID-19, так и после перенесенного заболевания, отсутствует. Необходимо дополнительное изучение потенциальных преимуществ добавок витаминов как для профилактики и лечения, так и реабилитации детей после новой коронавирусной инфекции.

Несмотря на ряд публикаций в отношении катамнестического наблюдения за детьми, перенесшими COVID-19 [67, 68, 82], остается неизученной характеристика состояния здоровья детей в отдаленные периоды после новой коронавирусной инфекции. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения причин и вариаций влияния степени тяжести новой коронавирусной инфекции на развитие неблагоприятных отклонений состояния здоровья детей разного возраста.

Таким образом, опираясь на исследования последних лет, посвященные изучению клинико-иммунологических параллелей COVID-19 у детей, представляется очевидным, что многие актуальные аспекты этой важной проблемы

педиатрии не разрешены. Речь, прежде всего, идет о понимании динамических и прогностических особенностей течения постковидного периода, а также среднесрочных и долгосрочных последствий COVID-19 во взаимосвязи со степенью тяжести перенесенного заболевания и обеспеченностью витамином D детей разного возраста. Понимание того, как перенесенная новая коронавирусная инфекция влияет на состояние здоровья детей открывает перспективы для планирования превентивных мер лечебного сопровождения реконвалесцентов, разработки стратегий реабилитации и профилактики, что является важным компонентом обеспечения здоровья, благополучия и полноценного развития детского населения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика и дизайн исследования

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (исполняющая обязанности ректора, д.м.н., профессор Н.В. Ларева) на кафедре педиатрии лечебного и стоматологического факультетов (заведующая кафедрой, д.м.н., профессор И.К. Богомолова).

Диссертационное исследование спланировано и реализовано с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации в редакции 2013 г. (первоначальная версия принята в 1964 г.). Правовая регламентация исследования осуществлялась в соответствии с действующими нормативными актами Российской Федерации, в том числе с Приказом Минздрава России №266 от 19.06.2003, устанавливающим порядок проведения научных исследований в медицинской сфере.

Работа выполнена согласно требованиям и с одобрения локального Комитета по этике биомедицинских исследований ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №101 от 15.04.2020 г.). Информированное письменное добровольное согласие на участие в научном исследовании получено у пациентов старше 15 лет или от законных представителей детей в возрасте младше 15 лет.

По данным учетной формы №066/у-02 «Статистическая карта выбывшего из стационара круглосуточного пребывания, дневного стационара при больничном учреждении, дневного стационара при амбулаторно-поликлиническом учреждении, стационара на дому» согласно приложению №5 к приказу №413 «Об утверждении учетной и отчетной медицинской документации» от 30.12.2002 г. за 2020 год в стационарах г. Читы всего пролечено 357 детей с диагнозом «U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован», подтвержденным

полимеразной цепной реакцией, из них с бессимптомной формой – 61 (17,1%) ребенок, легкой – 121 (33,9%), средней – 173 (48,5%) и тяжелой степенью тяжести – 2 (0,5%) пациента; в том числе 189 (52,9%) мальчиков, 168 (47,1%) девочек. В соответствии с периодизацией детского возраста пациенты разделены: 1-12 месяцев (n=59), 1-3 года (n=49), 4-6 лет (n=41), 7-11 лет (n=80), 12-17 лет (n=128).

В диссертационное исследование включено 230 (64,4%) детей, заболевших в период первой волны новой коронавирусной инфекции с 15.04.2020 г. по 31.07.2020 г. и госпитализированных в моностационар для оказания медицинской помощи больным с COVID-19, из которых с бессимптомной формой 61 (26,5%) ребенок, легкой – 121 (52,6%) и средней степенью тяжести – 48 (20,9%) пациентов [11]. Случаев тяжелой степени тяжести COVID-19 за время первой волны не отмечено, в связи с чем в нашей работе такие пациенты отсутствуют.

В рамках комплекса мер по сдерживанию распространения SARS-CoV-2 органами государственного управления рекомендован порядок госпитализации всех детей с COVID-19, в том числе при отсутствии клинических проявлений. Данная тактика направлена на обеспечение социальной дистанции и минимизацию трансмиссии вируса [65]. В результате среди обследованных детей у трети пациентов инфекция протекала бессимптомно; при этом случаи тяжелого течения COVID-19 в период наблюдения не зафиксированы.

К периоду второй волны пандемии с октября 2020 года тактика оказания медицинской помощи детям с COVID-19 модифицирована: пациенты с бессимптомным и легким течением заболевания переводились на амбулаторное наблюдение и лечение. В этих условиях зарегистрировано 2 случая тяжелого течения COVID-19. У одного из пациентов впоследствии развился детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2.

В основу диссертационного исследования положены наблюдения за 348 детьми. Основная группа представлена 230 пациентами с подтвержденным диагнозом «U07.1. Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован». Группу контроля составили 118 детей I-II группы здоровья. Формирование основной группы осуществлялось путем сплошного отбора

пациентов в период с 15 апреля по 31 июля 2020 года. Работа проводилась на базе ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы (главный врач Чепцов Ф.Р.). Дети группы контроля набраны в допандемийный период сплошным способом с сентября по декабрь 2019 года при условии соответствия критериям включения во время планового осмотра педиатром Центра здоровья ГУЗ «Детский клинический медицинский центр» г. Читы (главный врач, к.м.н. Нардина И. В.).

Характеристика исследуемых групп пациентов по полу и возрасту представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Половозрастная характеристика обследуемых групп детей

Параметры		Группы		Тестовая статистика
		Группа контроля (n=118)	Основная группа (n=230)	
Возраст	1-12 месяцев	5,1% (6/118)	8,3% (19/230)	χ^2=4,929 p=0,295
	1-3 года	5,9% (7/118)	10,4% (24/230)	
	4-6 лет	10,2% (12/118)	13,5% (31/230)	
	7-11 лет	32,2% (38/118)	28,7% (66/230)	
	12-17 лет	46,6% (55/118)	39,1% (90/230)	
Возраст, годы		11,0 [7,75; 14,00]	10,0 [5,00; 13,14]	U=11913,5 p=0,062
Пол	Мужской	46,6% (55/118)	55,2% (127/230)	χ^2=2,32 p=0,128
	Женский	53,4% (63/118)	44,8% (103/230)	

Примечание: n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат; U – критерий Манна-Уитни.

Основная и контрольная группы сопоставимы по возрасту (p=0,295) и полу (p=0,128). Суммарно частота заболеваемости новой коронавирусной инфекцией детей 7-11 и 12-17 лет основной группы в два раза выше, чем у пациентов дошкольного, раннего и грудного возраста (p<0,001). При анализе распределения

по полу в основной группе отмечалось статистически значимое преобладание (55,2%) мальчиков, девочки составили 44,8% (p=0,026). Статистической значимой разницы по частоте встречаемости новой коронавирусной инфекции разной степени тяжести у мальчиков и девочек не установлено (p>0,05). В группе контроля соотношение мальчиков (46,6%) и девочек (53,4%) равнозначно (p=0,298).

Формирование основной группы отражено на рисунке 1.

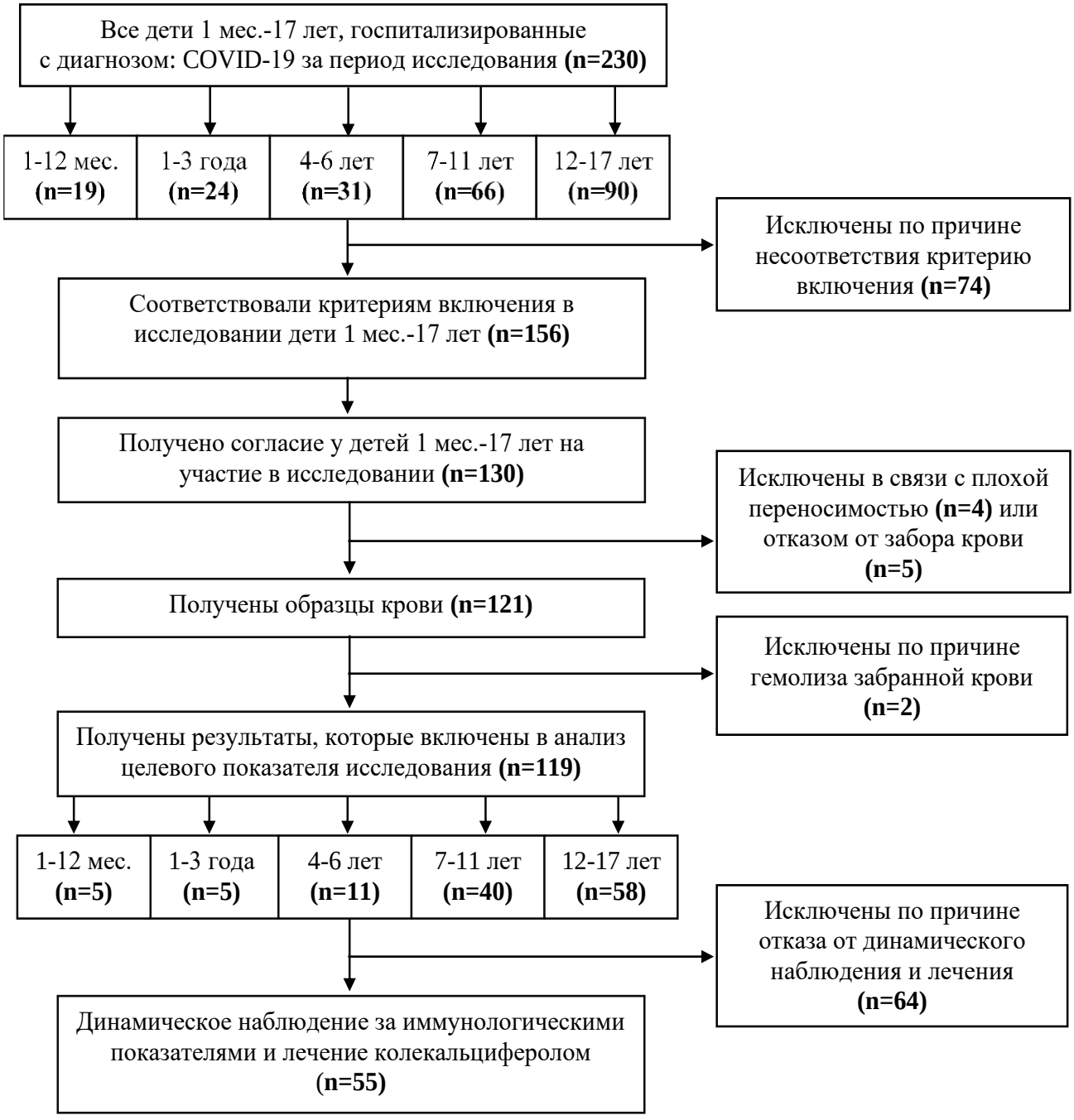


Рисунок 1 – Последовательность формирования выборки исследования

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; мес. – месяц

При формировании групп четко придерживались разработанных критериев включения. Критерии включения в основную группу:

- возраст от 1 месяца до 17 лет;
- диагноз «U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован», подтвержденный полимеразной цепной реакцией ротоглоточных и носоглоточных мазков;
- подписанное информированное добровольное согласие детей старше 15 лет или родителей/законных представителей ребенка до 15 лет на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу:

- возраст от 1 месяца до 17 лет;
- I-II группы здоровья согласно заключению участкового педиатра;
- отсутствие инфекций дыхательных путей на протяжении последних 3 месяцев;
- подписанное информированное добровольное согласие детей старше 15 лет или родителей/законных представителей ребенка до 15 лет на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- возраст до 1 месяца жизни;
- отказ от участия в исследовании родителя/законного представителя ребенка до 15 лет или пациента старше 15 лет.

Из 412 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, прошедших оценку соответствия требованиям, отвечали критериям включения в исследование и отобраны в группу контроля 164 ребенка. Родители 145 детей согласились принять участие в исследовании, из них на скрининговый визит явились 118 пациентов.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

На I этапе осуществлялось клинико-эпидемиологическое исследование и комплексная оценка состояния здоровья детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет с новой коронавирусной инфекцией (n=230), проходивших лечение в ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Чита.

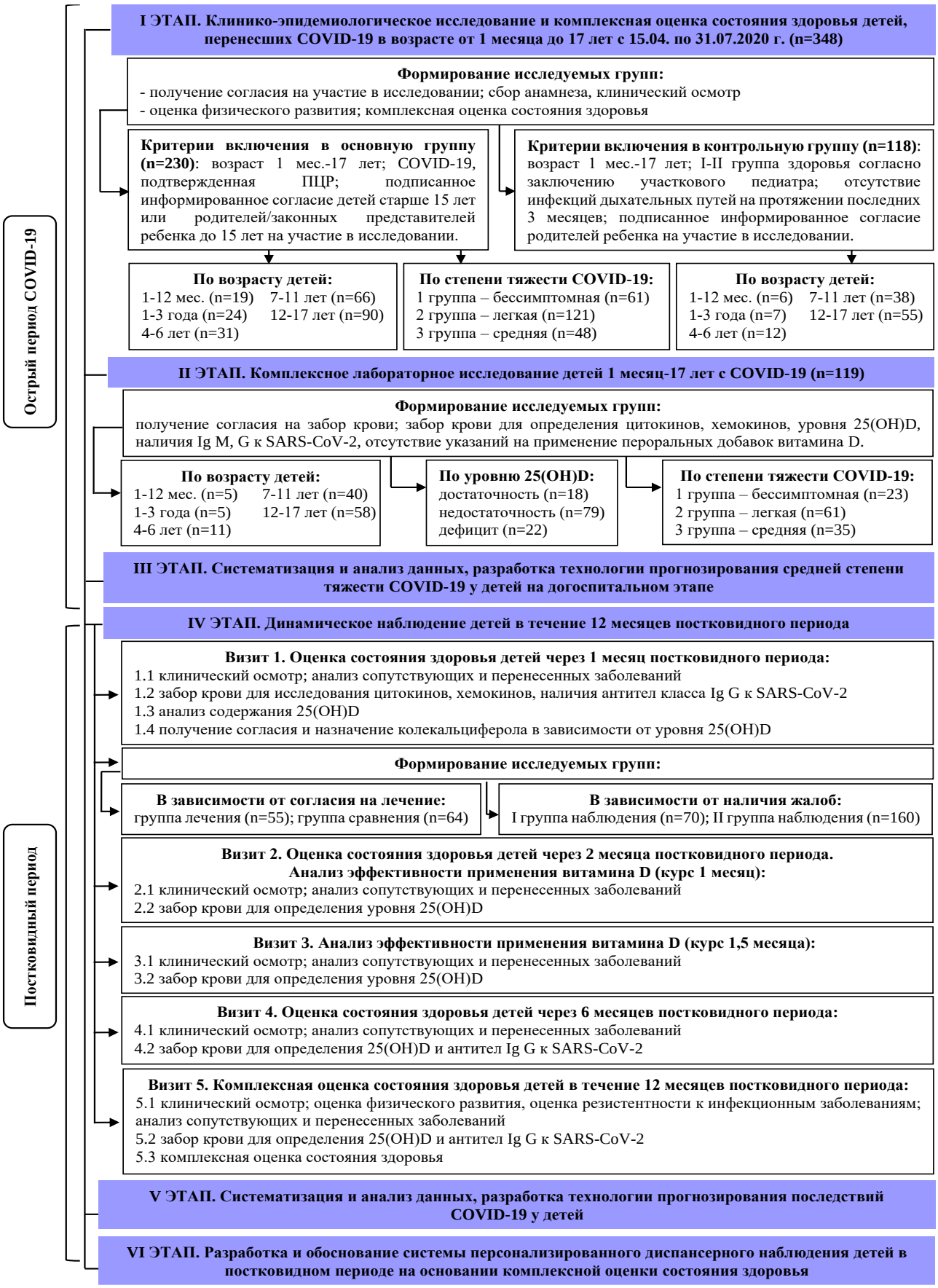


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; мес. – месяц; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол); IgM – иммуноглобулин класса M; IgG – иммуноглобулин класса G; ПЦР – полимерная цепная реакция; SARS-CoV-2 – новый коронавирус

По дизайну исследование одноцентровое, одномоментное, клиническое.

Первично осмотрены и обследованы 230 пациентов, заболевших новой коронавирусной инфекцией. Сплошной отбор участников исследования выполнен в детском отделении ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Чита в интервале с 15.04.2020 г. по 31.07.2020 г., соответствующем периоду первой волны распространения SARS-CoV-2. Учреждение являлось первым моностационаром на территории Забайкальского края, организованным для лечения больных COVID-19 (главный врач Ф.Р. Чепцов).

Дети с новой коронавирусной инфекцией составили основную группу, которая разделена с учетом возрастной периодизации: 1-12 месяцев (n=19), 1-3 года (n=24), 4-6 лет (n=31), 7-11 лет (n=66), 12-17 лет (n=90).

Сведения о каждом пациенте извлекались из системы электронной медицинской документации стационара путем анализа медицинской карты стационарного больного (форма №066/у-02). В ходе выкопировки фиксировались демографические характеристики (пол, возраст), эпидемиологические данные, анамнез основного заболевания, клинические проявления, отдельные результаты лабораторных исследований, данные лучевых методов диагностики (компьютерная томография либо рентгенография органов грудной клетки), а также информация о проводимом лечении.

Подтверждение диагноза по коду МКБ-10 «U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован» [11] выполнялось в условиях стационара ГУЗ «Городская клиническая больница №1» в период госпитализации пациентов. Оценка степени тяжести заболевания проводилась на основании критериев, действовавших на момент выполнения исследования и изложенных во временных методических рекомендациях «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей (Версия 1 от 24.04.2020)» [11].

Согласно применяемым критериям, бессимптомная форма устанавливалась при лабораторно подтвержденном выявлении РНК SARS-CoV-2 на фоне отсутствия симптоматики и визуальных изменений при лучевом обследовании

легких [11]. Для легкой степени тяжести характерно повышение температуры не выше 38,5°С, признаки интоксикационного синдрома (миалгия, слабость), катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей (заложенность носа, кашель, боль в горле), гиперемия зева, неизмененная аускультативная картина легких; у отдельных пациентов отмечались гастроинтестинальные симптомы (рвота, тошнота, диарея, боль в животе) или элементы сыпи на коже [11]. Средняя степень тяжести верифицировалась при температуре свыше 38,5°С, наличии непродуктивного кашля, показателях периферической сатурации более 93%, а также при обнаружении инфильтративных изменений в легких, занимающих до 50% их объема [11].

Дети основной группы разделены в зависимости от степени тяжести новой коронавирусной инфекции: 1 группа (n=61) – бессимптомная, 2 группа (n=121) – легкая, 3 группа (n=48) – средняя [11].

По заключению компьютерной томографии (КТ) поражение легких у детей соответствовало КТ 0 (n=121), КТ 1 (n=28), КТ 2 (n=20).

Более чем у половины (53,7%) детей с легкой формой COVID-19 терапия до госпитализации не проводилась (Таблица 2). Напротив, среди пациентов со средней степенью тяжести заболевания иммунотропные препараты в возрастных дозах до поступления в стационар использовались втрое чаще ($p<0,001$). Назначение лекарственных средств осуществлялось в соответствии с инструкцией производителя и рекомендациями документа «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей (Версия1 от 24.04.2020)» [11].

Во время выполнения диссертационного исследования вакцинация против COVID-19 детям или подросткам не проводилась.

Системность и быстрота введения своевременных строгих ограничительных мероприятий, основанных на результатах масштабного лабораторного скрининга и прогноза развития эпидемиологической обстановки, являлись основой эффективности модели реагирования на распространение SARS-CoV-2 в Российской Федерации [32].

Таблица 2 – Характеристика лечения пациентов на догоспитальном этапе с учетом степени тяжести новой коронавирусной инфекции

Лечение	Степень тяжести COVID-19		Тестовая статистика
	Легкая (n=121)	Средняя (n=48)	
Отсутствие лечения	53,7% (65/121)	18,8% (9/48)	χ^2=17,07 p<0,001
Назначение иммунотропных препаратов, в том числе:	46,3% (56/121)	81,2% (39/48)	
– Умифеновира	18,2% (22/121)	31,2% (15/48)	χ^2=3,43 p=0,064
– Интерферона альфа-2b	24,8% (30/121)	39,6% (19/48)	χ^2=3,65 p=0,057
– Меглюмина акридонацетата	3,3% (4/121)	10,4% (5/48)	χ^2=3,45 p=0,064
Примечание: n – число наблюдений; COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат.			

Данные о лабораторном подтверждении SARS-CoV-2 (положительный результат полимеразной цепной реакции в назофарингеальных мазках) взяты из историй болезни (форма №066/у-02) детей [39, 234]. Исследования произведены в лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Забайкальском крае» (главный врач, к.м.н. А.О. Туранов). Выполнен анализ эпидемиологических особенностей COVID-19 у детей с учетом возрастной периодизации и степени тяжести новой коронавирусной инфекции.

Детальное клинико-анамнестическое изучение состояния здоровья каждого пациента, включенного в исследование, проведено с учетом данных истории развития ребенка (форма 112/у), а также сведений, собранных из медицинской информационной системы «Ариадна».

Для оценки физического развития применяли программные решения WHO Anthro и AnthroPlus (2009), позволяющие рассчитывать показатели стандартного отклонения (SDS/Z-score) с учетом пола и возраста ребенка. В качестве исходных данных использовали результаты антропометрии: длину тела (см) и массу тела (кг), на базе которых вычисляли ИМТ по формуле: масса (кг) / рост² (м²).

Антропометрические показатели классифицированы: средний Z-score ИМТ в пределах –1SD +1SD, пониженное питание –1SD –2SD, недостаточность питания

диагностировалась при значении Z-score <2SD, повышенное питание и ожирение определялись как Z-score +1SD +2SD и> +2SD соответственно. Разграничение детей с избыточной массой тела и ожирением осуществляли в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков (2014). Средний Z-score длины тела находился в пределах –1SD +1SD, ниже среднего и выше среднего устанавливались при Z-score –1SD –2SD и +1SD +2SD соответственно. Низкорослость обозначалась как рост более, чем на два стандартных отклонения ниже среднего для возраста. Высокорослость определялась при росте более, чем на два стандартных отклонения выше среднего для возраста.

Все дети в допандемийный период согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации №514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» от 10.08.2017 г., действующим на момент выполнения исследования, осмотрены неврологом (в 1 и 12 месяцев, 3, 6, 7, 10, 15, 16, 17 лет) и психиатром (в 2, 6, 14, 15, 16, 17 лет). По заключению специалистов нарушений нервно-психического развития у детей, включенных в исследование, не установлено.

Степень резистентности определяли по кратности острых респираторных заболеваний, перенесенных ребенком в течение 12 месяцев динамического наблюдения. Оценка резистентности: хорошая – число острых заболеваний не более трех в год (индекс резистентности – 0-0,32); сниженная – 4-5 раз (индекс резистентности – 0,33-0,49); низкая – 6-7 раз (индекс резистентности – 0,5-0,6); очень низкая – 8 раз в год и более (индекс резистентности – 0,67 и выше) [62]. Данные пациентов о состоянии здоровья в допандемийное время ретроспективно собраны из электронных медицинских карт.

Комплексная оценка состояния здоровья детей, включенных в исследование, проведена по плану традиционного педиатрического обследования, основанного на изучении анамнеза жизни, данных объективного осмотра, сведений медицинской документации, анализа структуры заболеваемости и заключений врачей специалистов с последующим определением группы здоровья [53].

В рамках II этапа выполнено комплексное лабораторное обследование детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет (n=119) с новой коронавирусной инфекцией, находившихся на лечении в детском отделении ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Чита. После получения письменного информированного согласия на забор крови пациенты распределены по группам для определения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов, антител IgM и IgG к SARS-CoV-2, а также уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови (точка 0).

На основании критических периодов становления иммунной системы, проведена сравнительная характеристика содержания цитокинов и хемокинов сыворотки крови детей основной и контрольных групп в зависимости от возраста (Приложение 1). Учитывая отсутствие статистически значимых различий изучаемых показателей в зависимости от возраста, дети объединены следующим образом: основная группа от 1 месяца до 6 лет (n=74) и 7-17 (n=156) лет; группа контроля – от 1 месяца до 6 лет (n=24) и 7-17 (n=94) лет.

При поступлении в стационар на основании полученного письменного согласия проведен забор крови для определения уровня общего 25-гидроксивитамина D сыворотки крови. Дети основной группы дополнительно разделены в зависимости от обеспеченности 25(OH)D: достаточность (n=18), недостаточность (n=79), дефицит (n=22).

Основная и контрольная группы сопоставимы (p>0,05) по уровню витамина D (Таблица 3).

Таблица 3 – Обеспеченность 25(OH)D исследуемых групп

Уровень 25(OH)D, нг/мл	Основная группа (n=119)	Группа контроля (n=118)	Тестовая статистика
Достаточность >30-100 нг/мл	15,1% (18/119)	18,6% (22/118)	χ^2=0,523 p=0,470
Недостаточность 21-30 нг/мл	66,4% (79/119)	68,6% (81/118)	χ^2=0,138 p=0,711
Дефицит <20 нг/мл	18,5% (22/119)	12,7% (15/118)	χ^2=1,500 p=0,221
Примечание: n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол).			

В дальнейшем (III этап), проводили систематизацию и анализ данных, разработку технологии прогнозирования средней степени тяжести COVID-19 у детей на догоспитальном этапе.

Динамическое наблюдение (IV этап) за детьми осуществляли на протяжении 12 месяцев постковидного периода. Выполнено двунаправленное (проспективное с ретроспективным субанализом), продольное, клиническое исследование.

Прослеживали когорту 55 пациентов после COVID-19, оценивали состояние здоровья детей. В контрольные точки наблюдения (через 1, 3, 6, 12 месяцев) повторяли комплекс клинико-лабораторного исследования. Результаты сравнивали в динамике, в пределах групп, различных по степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции, возрастному критерию, статусу витамина D, между отдельными группами, получившими терапевтическую коррекцию [9, 10, 45].

Визит 1 (Точка 1) – оценка состояния здоровья детей через 1 месяц постковидного периода. Всем детям во время первого визита проведен клинический осмотр, анализ сопутствующих и перенесенных заболеваний, осуществлен забор крови для динамического исследования цитокинов, хемокинов. Чтобы проанализировать напряженность гуморального иммунитета после перенесенной новой коронавирусной инфекции определены IgG к SARS-CoV-2 в динамике наблюдения за пациентами (n=55) через 1 месяц от момента выписки из стационара.

Через 1 месяц после выписки полученная информация о состоянии здоровья пациента позволила выполнить формирование групп в зависимости от наличия жалоб, предъявляемых детьми во время контрольных визитов: I группа наблюдения – жалобы есть (n=70), II группа наблюдения – жалобы отсутствовали (n=160).

Дополнительно после оценки исходного статуса витамина D дети разделены в зависимости от согласия на медикаментозную коррекцию колекальциферолом [9, 10, 45]: группа лечения (n=55) и группа сравнения (n=64).

Как представлено в таблице 4, пациенты группы лечения и группы сравнения сопоставимы по возрасту (p=0,447).

Таблица 4 – Характеристика групп сравнения и лечения колекальциферолом детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Параметры		Группа лечения (n=55)	Группа сравнения (n=64)	Тестовая статистика
Возраст	1-12 мес.	3,6% (2/55)	9,4% (6/64)	χ^2=3,706 p=0,447
	1-3 года	5,5% (3/55)	12,5% (8/64)	
	4-6 лет	14,6% (8/55)	10,9% (7/64)	
	7-11 лет	34,5% (19/55)	31,3% (20/64)	
	12-17 лет	41,8% (23/55)	35,9% (23/64)	
Степень тяжести перенесенной COVID-19	Бессимптомная	23,6% (13/55)	14,0% (9/64)	χ^2=5,54 p=0,063
	Легкая	56,4% (31/55)	46,9% (30/64)	
	Средняя	20,0% (11/55)	39,1% (25/64)	
Примечание: n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат; COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; мес. – месяц.				

Разницы между группами лечения и сравнения по степени тяжести перенесенной COVID-19 не обнаружено (p=0,063).

Дизайн динамического наблюдения детей на протяжении 12 месяцев после COVID-19 представлен на рисунке 3.

Клиническое исследование эффективности колекальциферола открытое, продольное. Для проведения этого фрагмента работы отобраны 55 детей, согласившихся на лечение и не принимавших пероральные добавки витамина D, в возрасте от 1 месяца до 17 (медиана 10,0 [9,2; 10,6]) лет, всем определяли уровень общего 25(OH)D в период пребывания в детском отделении до начала лечения, через 1, 6 и 12 месяцев после лечения.

Учитывая отсутствие статистически значимых различий изучаемых показателей в зависимости от возраста, дети объединены следующим образом: от 1 месяца до 6 лет (n=13) и 7-17 (n=42) лет.

Для коррекции выявленной недостаточности или дефицита витамина D всем детям назначали колекальциферол в форме капель для перорального приема (15000 МЕ/мл, флакон 10 мл; торговое наименование «Аквадетрим®», производитель Польша).

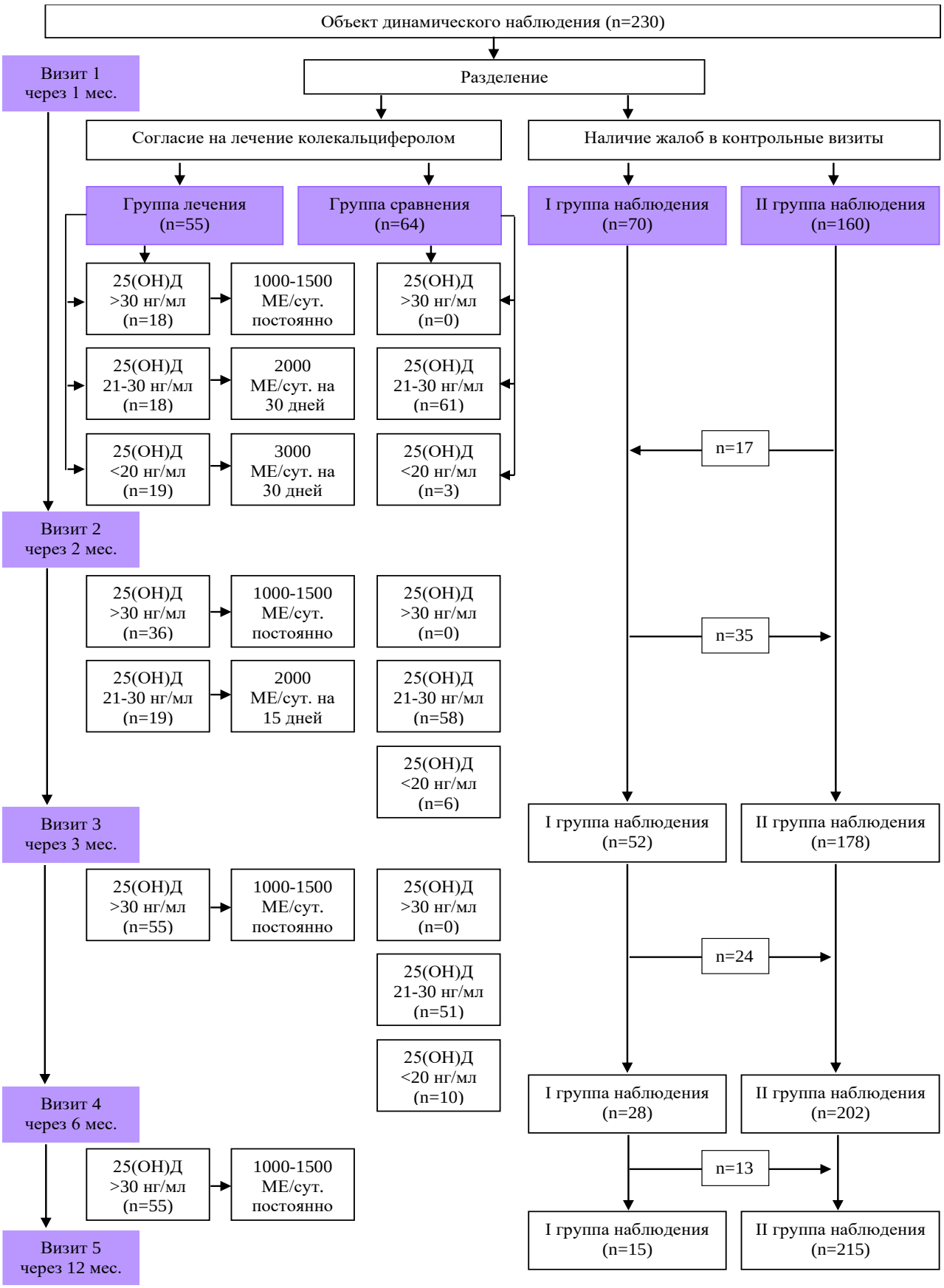


Рисунок 3 – Дизайн динамического наблюдения детей на протяжении 12 месяцев постковидного периода

Примечание: n – число наблюдений; мес. – месяц; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол); сут. – сутки

Применяемый лекарственный препарат одобрен для использования в детской практике. Схема назначения соответствовала положениям Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [9, 10, 45].

Схема назначения колекальциферола зависела от исходного уровня 25(OH)D. 37 детям с недостаточной обеспеченностью или дефицитом витамина D препарат назначался в лечебных дозировках – 2000 МЕ и 3000 МЕ в сутки соответственно, курсом 30 дней [9, 10, 45]. 18 пациентов с нормальным содержанием витамина D принимали колекальциферол в профилактических дозах (1000 или 1500 МЕ/сутки, доза определялась возрастом ребенка) в соответствии с рекомендациями Национальной программы по коррекции недостаточности витамина D у детей и подростков Российской Федерации [9, 10, 45].

Прием препаратов колекальциферола назначали утром во время еды, длительность дотации составила 1 месяц. Регистрацию нежелательных явлений при приеме колекальциферола пациенты/родители ежедневно фиксировали в дневнике самонаблюдения (Приложение 2).

Визит 2 (Точка 2) – оценка состояния здоровья детей через 2 месяца постковидного периода и анализ эффективности применения витамина D (курс 1 месяц). На втором визите всем детям проведен клинический осмотр, забрана кровь с целью определения уровня общего 25(OH)D для контроля эффективности лечения колекальциферолом. Дополнительно связывались по телефону (все контакты получены при оформлении информированного согласия) с родителями или законными представителями детей для сбора информации о состоянии здоровья детей после COVID-19. На данном этапе исследования проанализирована динамика уровня витамина D детей, перенесших COVID-19, на фоне дотации колекальциферола и без таковой в группах лечения и сравнения соответственно.

По результатам динамики сывороточной концентрации витамина D на фоне коррекции недостаточности витамина D приемом колекальциферола у 18 детей уровень 25(OH)D нормализовался, что послужило основанием их перевода на профилактическую дозу 1000 МЕ или 1500 МЕ в зависимости от возраста ребенка

[9, 10, 45]. Тогда как у 19 участников исследования с дефицитом отмечена положительная динамика лабораторных показателей, которая, однако, оставалась в диапазоне значений, соответствующих недостаточности витамина D. Поскольку целевой уровень обеспеченности витамином D не был достигнут, принято решение о пролонгации курса терапии на 15 дней. Данная тактика соответствовала положениям Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [9, 10, 45].

Колекальциферол назначали пациентам в утренние часы во время приема пищи. Продолжительность курса дотации витамина D составила 30 дней. Контроль переносимости терапии осуществлялся посредством ежедневного внесения данных о возможных нежелательных явлениях в дневник самонаблюдения, который вели пациенты либо их родители (Приложение 2).

Визит 3 (Точка 3) – анализ эффективности применения колекальциферола (курс 1,5 месяца). Через две недели пролонгированного приема витамина D3 при повторном обследовании концентрация 25(OH)D всех 19 детей из группы лечения достигла рекомендуемого оптимального уровня, превысив 30 нг/мл. В дальнейшем, этим детям назначены рекомендуемые Национальной программой «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» профилактические дозы колекальциферола 1000 МЕ или 1500 МЕ в зависимости от возраста ребенка [9, 10, 45].

Визит 4 (Точка 4) – оценка состояния здоровья детей через 6 месяцев постковидного периода. На четвертом визите проведен клинический осмотр; осуществлен забор крови для определения антител IgG к SARS-CoV-2, концентрации 25(OH)D; выполнен анализ сопутствующих и перенесенных заболеваний за прошедший период.

Визит 5 (Точка 5) – комплексная оценка состояния здоровья детей в течение 12 месяцев постковидного периода. Во время пятого визита получена информация о результатах измерений уровня IgG к SARS-CoV-2, концентрации 25(OH)D сыворотки крови. Дети осмотрены педиатром, оценены физическое развитие и резистентность к инфекционным заболеваниям. Осуществлен обзвон

родителей/законных представителей детей, перенесших COVID-19, для уточнения информации о состоянии здоровья детей.

Проведена оценка динамики частоты функциональных нарушений, острых и хронических заболеваний на протяжении 12 месяцев постковидного периода в зависимости от степени тяжести перенесенной COVID-19 у детей разного возраста. По результатам комплексной оценки состояния здоровья детей через 12 месяцев наблюдения после новой коронавирусной инфекции определены группы здоровья.

V этап исследования включал обработку и систематизацию данных с последующей разработкой прогностической технологии для оценки возможных последствий COVID-19 у детей.

На VI этапе на основании комплексной оценки здоровья детей разработана и аргументирована система персонализированного диспансерного наблюдения детей в постковидном периоде.

2.2 Лабораторные методы исследования

Подтверждение диагноза: Новая коронавирусная инфекция COVID-19 всем детям выполнено методом полимерной цепной реакции путем выделения РНК SARS-CoV-2 в мазках из ротоглотки и носоглотки в лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Забайкальском крае».

Площадкой для проведения лабораторного этапа исследования выступила лаборатория экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии, входящая в состав НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Лабораторная часть реализована под руководством в.н.с., к.м.н. П.П. Терешкова.

Клиническим материалом для лабораторного исследования служила сыворотка крови, забранная у пациентов основной группы при госпитализации в стационар. Взятие крови детей группы контроля осуществляли в допандемийный период в Центре здоровья ГУЗ «Детский клинический медицинский центр» г. Читы. Преаналитический этап включал забор образцов сыворотки крови у детей

основной и контрольной групп в утренние часы натощак в течение 48 часов с момента госпитализации путем пункции локтевой вены. Биоматериал собирали в вакуумные пробирки, содержащие К2-ЭДТА. Центрифугирование проводили в течение 10 минут при ускорении 350g; полученную плазму помещали в криопробирки и хранили при температуре 80°С вплоть до лабораторного исследования.

Сывороточная концентрация цитокинов и хемокинов оценивалась в основной и контрольной группах методом проточной флюориметрии на цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter, США) с использованием коммерческих тест-систем (BioLegend, США), согласной инструкции, предоставленной фирмой-производителем. Мультиплексный анализ проведен в программе BioLegend's LEGENDplex™ data analysis softwarev 8.0 (BioLegend, США). Панель Human Essential Immune Response Panel (каталожный номер 740929) представлена 10 провоспалительными, включая IL-1β, IL-2, IL-6, IL-12p70, IL-17A, IFN-γ, TNF-α, и противовоспалительными, в том числе IL-4, IL-10, TGF-β1 цитокинами. В панель «The LEGENDplex™ Human Proinflammatory Chemokine Panel 1» (каталожный номер 741080 и 741082) включены 13 хемокинов: MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), TARC (CCL17), MIP-3α (CCL20), GROα (CXCL1), ENA-78 (CXCL5), IL-8 (CXCL8), MIG (CXCL9), IP-10 (CXCL10), I-TAC (CXCL11). Концентрация цитокинов и хемокинов в сыворотке крови определена количественно в пикограмме вещества на миллилитр (пг/мл). Тестирование проведено одномоментно после сбора биологического материала от всех участников исследования.

Антитела класса IgM и IgG к поверхностному гликопротеину S коронавируса SARS-CoV-2, включая рецептор-связывающий домен – RBD, в сыворотке крови выполнено в основной группе с помощью иммуноферментного анализа с применением набора реагентов «SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ» и «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» (фирма АО «Вектор-Бест», Новосибирская область) в соответствии с инструкциями производителя. Концентрацию IgM и IgG к SARS-CoV-2 выражали в S/CO (Signal/Cut-off) – сигнал/критическое значение,

результаты >1,1 S/CO считались положительными, >0,8 S/CO и <1,1 S/CO – сомнительными, <0,8 S/CO – отрицательными.

В основной и контрольной группах содержание общего 25-гидроксивитамина D сыворотки крови устанавливали коммерческими наборами на иммунохимическом анализаторе «Access 2» («Beckman coulter», США).

Согласно критериям, закрепленным в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [9, 10, 45], статус обеспеченности витамином D устанавливали на основании концентрации общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови. Достаточный уровень определяли при показателе свыше 30 нг/мл, недостаточность – в диапазоне 21-30 нг/мл, дефицит – при значениях менее 20 нг/мл [9, 10, 45].

2.3 Инструментальные методы исследования

Для оценки поражения легочной ткани и определения тяжести течения COVID-19 в первые 24 часа пребывания в стационаре детям проводили компьютерную томографию органов грудной клетки. Лучевое исследование выполняли на аппарате Toshiba Aquilion 64 (США) в соответствии с унифицированным протоколом. Томографическое сканирование реализовывали в аксиальной и фронтальной проекциях в режиме высокого пространственного разрешения [11].

Поражение легких оценивалось на основании визуальной полуколичественной шкалы КТ 0-4, согласно утвержденной градации процента повреждения легочной ткани: КТ 0 – отсутствие поражения легких, КТ 1 – менее 25%; КТ 2 – 25-50%, КТ 3 – 50-75%, КТ 4 – более 75% [11]. По данным компьютерной томографии в 121 (71,6%) случае отсутствовало поражение легких. Одностороннее повреждение с объемом менее 25% (КТ 1) легочной ткани диагностировано у 28 (16,6%) детей. У 20 (11,8%) пациентов на компьютерной томограмме грудной клетки зафиксированы изменения в легких, типичные для

вирусного поражения легких средней степени тяжести (КТ 2). Динамическая оценка компьютерных томограмм грудной клетки выполнена всем детям после купирования клинических проявлений, патологических изменений легких не зарегистрировано.

2.4 Методы статистического анализа результатов

При выполнении статистического анализа авторы придерживались принципов Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендаций «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Обработка и статистический анализ данных реализовывались в программной среде IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США).

Для оценки характера распределения признаков использовался критерий Шапиро-Уилка, что обусловлено малым объемом групп ($n<50$). Поскольку распределение во всех группах оказалось отличным от нормального, значения представлены как медиана с указанием 25-го и 75-го перцентилей Me (Q_{25}; Q_{75}).

Для сравнения количественных показателей двух независимых групп применялся критерий Манна-Уитни (U). Различия по одному количественному признаку между тремя и более независимыми группами оценивались с помощью использовался рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису (H). В случае выявления статистически значимых различий, проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни (U) с учетом поправки Бонферрони ($p<0,008$).

Изменения количественных параметров в динамике (до и после приема колекальциферола) анализировалось с помощью критерия Уилкоксона для парных выборок. Статистическая обработка в SPSS предусматривала автоматическое преобразование результатов критерия Уилкоксона в величину z (z-score). Сравнение трех и более зависимых групп по количественному признаку осуществлялось с применением непараметрического критерия Фридмана.

Качественные различия описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Различия по номинальным переменным выявлялись с помощью критерия χ^2 Пирсона. Учитывая наличие малых выборок, для сравнения использовался χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие. При числе наблюдений менее 5 для сравнения двух независимых групп номинальных данных применялся точный критерий Фишера. При двухэтапном измерении в динамике сравнение двух зависимых групп номинальных данных выполнялось с помощью критерия Мак-Немара. Значение $p<0,05$ указывало на статистическую значимость.

Прогностические и диагностические модели построены с помощью применения логистической регрессии. Эффективность разработанных моделей, основанных на нейросетевом анализе, определяли с помощью ROC-анализа.

2.5 Создание программ для диагностики степени тяжести новой коронавирусной инфекции и ее последствий у детей

Исходя из сложности использования нейронных сетей врачом, не имеющим профильного образования, для удобства применения в повседневной клинической практике нами предложены программы, позволяющие не только диагностировать на догоспитальном этапе среднюю степень тяжести COVID-19 у детей, но и оценить вероятность развития хронических заболеваний у детей в течение 1 года после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Указанные программы созданы в среде разработки Delphi. Данный сервис доступен пользователям Windows (персональный компьютер). Delphi – это интегрированная среда разработки (IDE) для программирования на языке Object Pascal. Delphi позволяет создавать приложения для различных платформ, включая Windows, macOS, Android и iOS. Она предоставляет широкий набор инструментов и компонентов для разработки пользовательского интерфейса, работы с базами данных, создания сетевых приложений. Delphi поддерживает объектно-ориентированное программирование и имеет богатую среду разработки, которая помогает упростить процесс разработки программного обеспечения.

Структурная организация исходного текста предусматривает наличие заголовка (program New Application), перечня используемых библиотечных модулей (Windows, Messages, SysUtils), секций описания и выполнения, заключенных между «begin» и «end». Рабочий процесс создания приложения разделен на две стадии: на первой проектировалось диалоговое окно, на второй – процедуры, обрабатывающие события интерфейса. Конструирование формы выполнялось методом размещения стандартных компонентов с последующей индивидуальной настройкой их атрибутов. Перечень примененных визуальных элементов, обеспечивающих пользовательский интерфейс, включал: Label – текстовое поле для вывода строк, Edit – поле для ввода и правки текста, Button – командная кнопка, CheckBox – элемент независимого выбора, RadioButton – элемент зависимого выбора, ListBox – компонент выбора из списка и ComboBox – компонент выбора из выпадающего списка. Визуальные параметры и поведение каждого элемента определялись конфигурацией его свойств. Прием исходной информации осуществлялся через компоненты Edit, ListBox и ComboBox. В случаях, когда требовался ввод данных логического типа, использовались компоненты CheckBox и RadioButton.

Механизм вывода расчетных значений в программе реализован двумя способами: путем заполнения текстового поля компонента Label либо посредством отображения всплывающего сообщения через MessageDlg. Конвертация данных, введенных пользователем в поле Edit, в числовые типы производилась стандартными средствами Delphi: функция StrToInt обеспечивала получение целочисленного значения из строки, StrToFloat – вещественного. Для преобразования числовых значений обратно в строковый вид применялись функции IntToStr (для целых) и FloatToStr или FloatToStrF (для дробных), причем использование FloatToStrF позволяло дополнительно контролировать формат вывода вещественных чисел.

В нашей работе в качестве исходных описательных компонентов аналитической модели использовались данные о количестве жалоб пациентов на момент госпитализации и результаты исследования их иммунологического статуса.

Производные расчетные показатели, полученные в ходе анализа, составили исполнительную часть блоков исследования (Рисунки 4, 5).

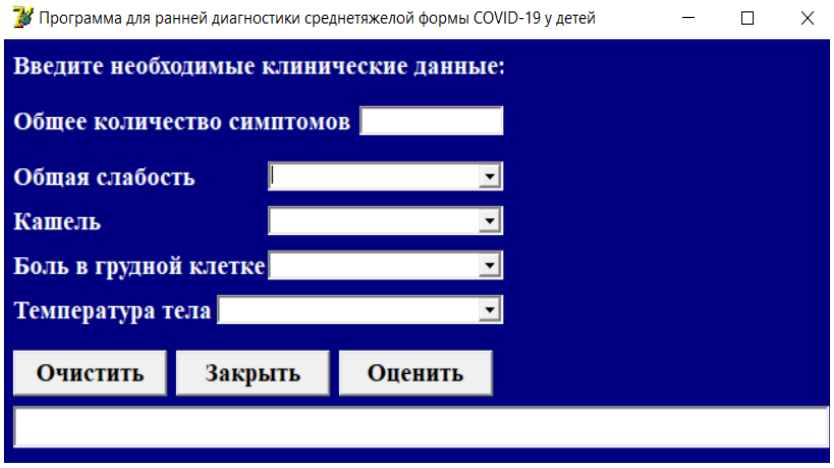


Рисунок 4 – Пример приложения для Android, позволяющего диагностировать на догоспитальном этапе среднюю степень тяжести COVID-19 у детей

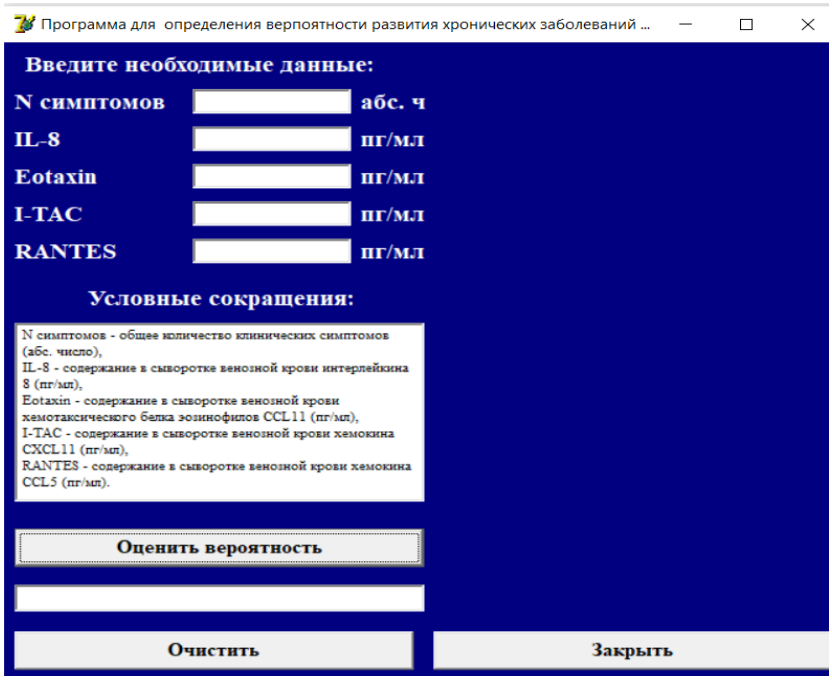


Рисунок 5 – Пример использования приложения для Android для оценивания вероятности формирования хронических заболеваний у детей через 12 месяцев после новой коронавирусной инфекции

Примечание: N – общее количество клинических симптомов; абс. ч. – абсолютное число; IL-8 (CXCL8) – интерлейкин 8; Eotaxin (CCL11) – хемотаксический белок эозинофилов; I-TAC (CXCL11) – индуцируемый интерфероном альфа-хемоаттрактант Т-клеток; RANTES (CCL5) – хемокин, обладающий активирующими свойствами в отношении базофилов, эозинофилов и NK-клеток; пг/мл – пикограмм вещества на миллилитр

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

3.1 Сравнительная эпидемиологическая характеристика первой волны новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста

В таблице 5 показаны основные эпидемиологические параметры новой коронавирусной инфекции в первую волну пандемии у детей разного возраста.

Большинство (66,1%) детей имели тесный бытовой контакт с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз COVID-19.

Источниками инфекции у 132 (57,4%) детей становились родители, братья, сестры, бабушки, дедушки, проживающие с ребенком на одной жилой площади.

В 20 (8,7%) наблюдениях пациенты подтвердили контакт с инфицированным членом общества (проживающими по соседству, в школе, детском саду, во время междугородних поездок на самолете или поезде), в том числе 2 (0,9%) случая взаимодействия с медицинскими работниками при посещении стоматологического кабинета. Статистической разницы частоты случаев тесного контакта с лицами, у которых диагноз COVID-19 лабораторно подтвержден, между детьми разного возраста не установлено (p=0,262).

Точную дату контакта с лицами, инфицированными SARS-CoV-2, смогли указать лишь 31,3% обследованных пациентов. При этом в семьях детей 1-3 лет родители в 2,4 раза чаще фиксировали конкретный день контакта по сравнению с семьями пациентов возрастной группы 4-6 лет (p=0,044).

Установлено, что за 14 дней до начала заболевания лишь 2 ребенка 12-17 лет (p=0,437) находились на каникулах в эпидемиологически неблагополучных странах, после возвращения в Забайкальский край заболели легкой и среднетяжелой формой COVID-19.

Не отметили определенных эпидемиологических особенностей 78 (33,9%) детей независимо от возраста (p=0,262). В 76 (33,0%) наблюдениях не выявлена связь с эпидемическим очагом.

Таблица 5 – Эпидемиологическая характеристика новой коронавирусной инфекции в первую волну пандемии у детей разного возраста

Эпидемиологические данные	Возраст детей					Всего (n=230)	Тестовая статистика	
	1-12 мес. (n=19)	1-3 года (n=24)	4-6 лет (n=31)	7-11 лет (n=66)	12-17 лет (n=90)		Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение (критерий Фишера)
	1	2	3	4	5			
Тесный контакт с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз COVID-19	84,2% (16/19)	70,8% (17/24)	71,0% (22/31)	59,1% (39/66)	64,4% (58/90)	66,1% (152/230)	χ^2=5,261 p=0,262	F_{1-2}=1,055, p_{1-2}=0,470 F_{1-3}=1,098, p_{1-3}=0,332 F_{1-4}=2,189, p_{1-4}=0,057 F_{1-5}=1,826, p_{1-5}=0,111 F_{2-3}=0,015, p_{2-3}=1,000 F_{2-4}=1,032, p_{2-4}=0,338 F_{2-5}=0,596, p_{2-5}=0,634 F_{3-4}=1,148, p_{3-4}=0,368 F_{3-5}=0,677, p_{3-5}=0,661 F_{4-5}=0,673, p_{4-5}=0,509
Точная дата контакта	36,8% (7/19)	45,8% (11/24)	19,4% (6/31)	28,8% (19/66)	32,2% (29/90)	31,3% (72/230)	χ^2=4,954 p=0,292	F_{1-2}=0,596, p_{1-2}=0,756 F_{1-3}=1,345, p_{1-3}=0,199 F_{1-4}=0,657, p_{1-4}=0,575 F_{1-5}=0,384, p_{1-5}=0,790 F_{2-3}=2,115, p_{2-3}=0,044 F_{2-4}=1,485, p_{2-4}=0,139 F_{2-5}=1,219, p_{2-5}=0,236 F_{3-4}=1,015, p_{3-4}=0,456 F_{3-5}=1,417, p_{3-5}=0,251 F_{4-5}=0,457, p_{4-5}=0,727
Прибытие больного из эпидемиологически неблагополучной страны в течение 14 дней	0% (0/19)	0% (0/24)	0% (0/31)	0% (0/66)	2,2% (2/90)	0,9% (2/230)	χ^2=3,780 p=0,437	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}=NaN, p_{1-5}>0,05 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05 F_{2-4}=NaN, p_{2-4}>0,05 F_{2-5}=NaN, p_{2-5}>0,05 F_{3-4}=NaN, p_{3-4}>0,05 F_{3-5}=NaN, p_{3-5}>0,05 F_{4-5}=NaN, p_{4-5}>0,05

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие; F – критерий Фишера; df – степень свободы; NaN – расчет показателя невозможен из-за нулевых значений в исходных данных; мес. – месяц.

Уровень вакцинации против сезонного гриппа в 2020 году среди детей, заболевших новой коронавирусной инфекцией, составил 23,5%. Не выявлено статистической разницы в количестве вакцинированных у детей разного возраста ($p>0,05$).

В таблице 6 представлена клинико-эпидемиологическая характеристика симптомов новой коронавирусной инфекции в первую волну пандемии у детей разного возраста.

В ходе анализа сроков обращения за медицинской помощью установлено, что медианный интервал между дебютом клинических проявлений и госпитализацией у всех обследованных детей составил 3,0 [2,0; 4,0] дня.

При сравнительной оценке данного показателя у пациентов грудного и раннего возраста статистически значимых различий не выявлено ($p=0,730$). У детей от 1 года до 3 лет жизни с момента появления клинических симптомов до госпитализации прошло, в среднем, 4,0 [3,5; 5,0] дня, что превышает аналогичные данные дошкольников и младших школьников на 1,0 день ($p=0,027$ и $p=0,024$).

Время от появления симптомов заболевания до госпитализации детей дошкольного, младшего и старшего школьного возраста при новой коронавирусной инфекции оказалось одинаковым и равнялось 3,0 дням ($p>0,05$).

В целом, медиана продолжительности пребывания детей с новой коронавирусной инфекцией в больнице составила 11,0 [9,0; 13,0] дней. Не установлено статистически значимых различий длительности стационарного лечения пациентов разного возраста ($p=0,480$).

Таблица 6 – Клинико-эпидемиологическая характеристика новой коронавирусной инфекции в первую волну пандемии у детей разного возраста (Me [Q_{25}; Q_{75}])

Клинико-эпидемиологические данные	Возраст детей					Всего (n=230)	Тестовая статистика	
	1-12 мес. (n=19)	1-3 года (n=24)	4-6 лет (n=31)	7-11 лет (n=66)	12-17 лет (n=90)		Критерий Краскела-Уоллиса, df=4	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)
	1	2	3	4	5			
Время от появления симптомов до госпитализации	3,0 [2,3; 5,8]	4,0 [3,0; 5,0]	3,0 [2,0; 3,5]	3,0 [1,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]	H=8,081 p=0,089	U_{1-2}=32,5, p_{1-2}=0,730 U_{1-3}=72,0, p_{1-3}=0,221 U_{1-4}=140,5, p_{1-4}=0,134 U_{1-5}=257,5, p_{1-5}=0,503 U_{2-3}=57,5, p_{2-3}=0,027 U_{2-4}=125,0, p_{2-4}=0,024 U_{2-5}=243,5, p_{2-5}=0,165 U_{3-4}=619,5, p_{3-4}=0,734 U_{3-5}=805,5, p_{3-5}=0,281 U_{4-5}=1607,5, p_{4-5}=0,087
Длительность госпитализации	12,0 [9,0; 13,0]	11,5 [10,0; 13,0]	12,0 [9,0; 13,0]	11,0 [8,0; 13,0]	11,0 [9,0; 13,0]	11,0 [9,0; 13,0]	H=3,485 p=0,480	U_{1-2}=204,0, p_{1-2}=0,551 U_{1-3}=279,5, p_{1-3}=0,760 U_{1-4}=610,0, p_{1-4}=0,856 U_{1-5}=851,5, p_{1-5}=0,978 U_{2-3}=353,5, p_{2-3}=0,750 U_{2-4}=682,5, p_{2-4}=0,314 U_{2-5}=968,0, p_{2-5}=0,433 $U_{3-4=}$942,5, p_{3-4}=0,530 U_{3-5}=1336,0, p_{3-5}=0,724 U_{4-5}=2849,5, p_{4-5}=0,663
Примечание: n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; U – критерий Манна-Уитни; H – критерий Краскела-Уоллиса; df – степень свободы; мес. – месяц.								

Сравнительная эпидемиологическая характеристика в зависимости от степени тяжести COVID-19 в первую волну пандемии у детей представлена в таблице 7.

Пациенты с бессимптомной формой новой коронавирусной инфекции статистически значимо чаще находились в контакте с кем-то, у кого обнаружен положительный результат теста на SARS-CoV-2, по сравнению с группами при легкой и средней степени тяжести заболевания (соответственно p=0,002 и p=0,003). Дети с бессимптомной формой в 2,4 и 2,7 раза чаще могли предоставить информацию о точной дате контакта с лицами с подтвержденной или подозреваемой COVID-19 относительно пациентов с легкими и среднетяжелыми проявлениями заболевания соответственно (p<0,001).

При новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести точную дату контакта сообщили 10 (20,8%) детей. Не имели семейного анамнеза положительных контактов с заболевшими новой коронавирусной инфекцией или не уверены в своей эпидемиологической истории чаще пациенты с легкой (в 2,4 раза, p=0,002) и средней (в 2,7 раза, p=0,003) степенью тяжести COVID-19 по сравнению с детьми без клинических проявлений.

Обращают на себя внимание ранние сроки госпитализации детей с бессимптомной формой новой коронавирусной инфекции с полученными при обследовании по контакту в эпидемическом очаге положительными результатами ПЦР, чем у пациентов с клиническими проявлениями COVID-19 вне эпидемического очага (p=0,019), что обусловлено действием постановления Роспотребнадзора №2 «О дополнительных мероприятиях по недопущению завоза и распространению новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV» от 24.01.2020 г. [65].

Таблица 7 – Эпидемиологическая характеристика в зависимости от степени тяжести новой коронавирусной инфекции в первую волну пандемии у детей

Эпидемиологические данные	Степень тяжести COVID-19			Всего (n=230)	Тестовая статистика	
	Бессимптомная (n=61)	Легкая (n=121)	Средняя (n=48)		Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=2	Попарное сравнение (критерий Фишера)
	1	2	3			
Тесный контакт с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз COVID-19	83,6% (51/61)	61,2% (74/121)	56,3% (27/48)	66,1% (152/230)	χ^2=12,726 p=0,002	F_{1-2}=3,254, p_{1-2}=0,002 F_{1-3}=3,167, p_{1-3}=0,003 F_{2-3}=0,586, p_{2-3}=0,604
Точная дата контакта	55,7% (34/61)	23,1% (28/121)	20,8% (10/48)	31,3% (72/230)	χ^2=22,096 p<0,001	F_{1-2}=4,343, p_{1-2}<0,001 F_{1-3}=3,825, p_{1-3} p<0,001 F_{2-3}=0,328, p_{2-3}=0,840
Прибытие больного из эпидемиологически неблагополучной страны в течение 14 дней	0% (0/61)	0,8% (1/121)	2,1% (1/48)	0,9% (2/230)	χ^2=1,658 p=0,437	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{2-3}=0,657, p_{2-3}=0,489
Отсутствие эпидемиологических особенностей	16,4% (10/61)	38,8% (47/121)	43,8% (21/48)	33,9% (78/230)	χ^2=12,726 p=0,002	F_{1-2}=3,254, p_{1-2}=0,002 F_{1-3}=3,167, p_{1-3}=0,003 F_{2-3}=0,586, p_{2-3}=0,604

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие; F – критерий Фишера; df – степень свободы; NaN – расчет показателя невозможен из-за нулевых значений в исходных данных.

По информации таблицы 8, статистических различий в сроке пребывания в клинике среди детей с бессимптомной формой новой коронавирусной инфекции относительно легкой и средней степени тяжести COVID-19 не обнаружено (p=0,421 и p=0,411 соответственно). Длительность госпитализации детей при новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести не отличалась при легких проявлениях заболевания (p=0,964).

Время от даты контакта с лицами, инфицированными SARS-CoV-2, до поступления в стационар составило при легких формах – 3,0 [2,6; 3,2], средней степени тяжести новой коронавирусной инфекции – 4,0 [3,3; 4,5] дня (p<0,001). Увеличение времени от начала клинических симптомов до поступления в стационар у детей со средней степенью тяжести COVID-19 относительно пациентов с легкими проявлениями болезни, вероятно, обусловлено поздним подтверждением диагноза методом ПЦР. В этих случаях начальные признаки респираторно-катарального и интоксикационного синдромов расценены педиатрами как проявления ОРВИ и начато амбулаторное лечение (Таблица 3).

Таким образом, большая (66,1%) часть детей независимо от возраста находилась в близком контакте с людьми, у которых диагностирована новая коронавирусная инфекция. В 57,4% случаев семейные очаги служили основными контактами, где первыми в семье заболели взрослые родственники, проживающие с детьми на одной жилой площади, в 8,7% наблюдений дети инфицировались вне дома.

Точный эпидемиологический анамнез по контакту с больными или инфицированными SARS-CoV-2 выявлен у 31,3% детей. Родители детей от 1 года до 3 лет жизни чаще сообщали о точной дате контакта с подтвержденными случаями новой коронавирусной инфекции относительно семей с детьми 4-6 лет. Интересно, что при бессимптомной форме COVID-19 чаще указана точная дата контакта с заболевшими, чем при наличии клинически выраженных симптомов заболевания.

Эпидемиологическая связь с бытовыми/семейными/общественными контактами, где зарегистрированы случаи COVID-19, не выявлена у 33,9% детей.

Таблица 8 – Клинико-эпидемиологическая характеристика в зависимости от степени тяжести новой коронавирусной инфекции в первую волну пандемии у детей (Me [Q_{25}; Q_{75}])

Клинико-эпидемиологические данные	Степень тяжести COVID-19			Всего (n=230)	Тестовая статистика	
	Бессимптомная (n=61)	Легкая (n=121)	Средняя (n=48)		Критерий Краскела-Уоллиса, df=2	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)
	1	2	3			
Длительность госпитализации	11,0 [10,0; 13,0]	11,0 [9,0; 13,0]	11,0 [9,0; 13,0]	11,0 [9,0; 13,0]	H=0,831 p=0,660	U_{1-2}=3423,0, p_{1-2}=0,421 U_{1-3}=1330,0, p_{1-3}=0,411 U_{2-3}=2891,0, p_{2-3}=0,964
Время от появления симптомов до госпитализации	–	3,0 [2,6; 3,2]	4,0 [3,3; 4,5]	3,0 [2,0; 4,0]	–	U_{2-3}=2005,5, p_{2-3}<0,001
Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; U – критерий Манна-Уитни; H – критерий Краскела-Уоллиса; df – степень свободы.						

Время от появления клинических признаков новой коронавирусной инфекции до госпитализации всех детей оказалось 3,0 [2,0; 4,0] дня, удлиняясь при среднетяжелых формах заболевания. Не установлено статистически значимых различий длительности стационарного лечения пациентов разного возраста в зависимости от степени тяжести заболевания.

В период пандемического подъема заболеваемости в апреле-июле 2020 года дети с начальными признаками ОРВИ, имеющие в анамнезе указания на контакт с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз новая коронавирусная инфекция, в первую очередь, обследовались на наличие SARS-CoV-2 методом ПЦР, и, тем самым, быстрее госпитализировались в стационары при получении положительного результата теста, что подтверждается выводами статистической обработки данных. Напротив, низкая настороженность вследствие отсутствия данных о контакте с больными новой коронавирусной инфекцией приводила к отдалению сроков дообследования пациентов на выявление SARS-CoV-2 и увеличению времени до момента госпитализации.

3.2 Сравнительная клиническая характеристика новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста

Возрастные особенности клинической картины новой коронавирусной инфекции у детей обобщены и представлены в таблице 9.

Основным клиническим проявлением новой коронавирусной инфекции служила лихорадка, наблюдаемая у 134 (79,3%) детей, с максимальной температурой 39,5°С и средней продолжительностью 2,3±1,1 дня, в 16 (9,5%) случаях лихорадка оказалась единственным симптомом. Субфебрилитет до 37,9°С выявлен у 72 (42,6%) пациентов, умеренная фебрильная температура в пределах 38-39°С отмечена у 58 (34,3%) детей, высокая фебрильная лихорадка 39,1-40°С определена в 4 (2,4%) случаях. Температуры тела выше 40°С не установлено. Лихорадка зафиксирована одинаково часто в возрастных группах 1-12 месяцев, 1-3 года, 4-6 лет ($p>0,05$).

Таблица 9 – Клиническая характеристика новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста

Клинические симптомы COVID-19	Возраст детей					Всего (n=169)	Тестовая статистика	
	1-12 месяцев (n=8)	1-3 года (n=9)	4-6 лет (n=25)	7-11 лет (n=52)	12-17 лет (n=75)		Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение (критерий Фишера) возрастных групп
	1	2	3	4	5			
Синдром интоксикации								
Лихорадка	100,0% (8/8)	88,9% (8/9)	72,0% (18/25)	67,3% (35/52)	86,7% (65/75)	79,3% (134/169)	χ^2=11,857 p=0,018	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}=NaN, p_{1-5}>0,05 F_{2-3}=1,122, p_{2-3}=0,403 F_{2-4}=1,49, p_{2-4}=0,259 F_{2-5}=0,19, p_{2-5}=1,000 F_{3-4}=0,419, p_{3-4}=0,795 F_{3-5}=1,598, p_{3-5}=0,123 F_{4-5}=2,61, p_{4-5}=0,014
Слабость	37,5% (3/8)	44,4% (4/9)	24,0% (6/25)	28,8% (15/52)	53,3% (40/75)	40,2% (68/169)	χ^2=11,176 p=0,025	F_{1-2}=0,29, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=0,724, p_{1-3}=0,651 F_{1-4}=0,487, p_{1-4}=0,686 F_{1-5}=0,858, p_{1-5}=0,473 F_{2-3}=1,119, p_{2-3}=0,395 F_{2-4}=0,903, p_{2-4}=0,441 F_{2-5}=0,505, p_{2-5}=0,730 F_{3-4}=0,448, p_{3-4}=0,787 F_{3-5}=2,654, p_{3-5}=0,012 F_{4-5}=2,793, p_{4-5}=0,007
Снижение аппетита	37,5% (3/8)	33,3% (3/9)	12,0% (3/25)	9,6% (5/52)	10,7% (8/75)	13,1% (22/169)	χ^2=6,480 p=0,166	F_{1-2}=0,181, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=1,504, p_{1-3}=0,137 F_{1-4}=1,812, p_{1-4}=0,065 F_{1-5}=1,753, p_{1-5}=0,068 F_{2-3}=1,345, p_{2-3}=0,306 F_{2-4}=1,662, p_{2-4}=0,087 F_{2-5}=1,599, p_{2-5}=0,091 F_{3-4}=0,316, p_{3-4}=0,710 F_{3-5}=0,178, p_{3-5}=1,000 F_{4-5}=0,199, p_{4-5}=1,000

Продолжение таблицы 9

Клинические симптомы COVID-19	Возраст детей					Всего (n=169)	Тестовая статистика	
	1-12 месяцев (n=8)	1-3 года (n=9)	4-6 лет (n=25)	7-11 лет (n=52)	12-17 лет (n=75)		Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение (критерий Фишера) возрастных групп
	1	2	3	4	5			
Синдром интоксикации								
Миалгия	–	–	8,0% (2/25)	0% (0/52)	13,3% (10/75)	7,1% (12/169)	χ^2=11,122 p=0,004	F_{3-4}=NaN, p_{3-4}>0,05 F_{3-5}=0,749, p_{3-5}=0,725 F_{4-5}=NaN, p_{4-5}>0,05
Артралгии	–	–	4,0% (1/25)	0% (0/52)	2,7% (2/75)	1,8% (3/169)	χ^2=3,293 p=0,510	F_{3-4}= NaN, p_{3-4}>0,05 F_{3-5}=0,316, p_{3-5}=1,000 F_{4-5}= NaN, p_{4-5}>0,05
Головная боль	–	–	0% (0/25)	3,8% (2/52)	8,0% (6/75)	4,7% (8/169)	χ^2=5,653 p=0,227	F_{3-4}= NaN, p_{3-4}>0,05 F_{3-5}= NaN, p_{3-5}>0,05 F_{4-5}=1,009, p_{4-5}=0,470
Утомляемость	12,5% (1/8)	0% (0/9)	8,0% (2/25)	0% (0/52)	10,7% (8/75)	6,5% (11/169)	χ^2=10,482 p=0,033	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=0,367, p_{1-3}=1,000 F_{1-4}=NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}=0,153, p_{1-5}=1,000 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05 F_{2-4}=NaN, p_{2-4}>0,05 F_{2-5}=NaN, p_{2-5}>0,05 F_{3-4}= NaN, p_{3-4}>0,05 F_{3-5}=0,398, p_{3-5}=1,000 F_{4-5}= NaN, p_{4-5}>0,05
Респираторно-катаральный синдром								
Кашель	62,5% (5/8)	66,7% (6/9)	32,0% (8/25)	50,0% (26/52)	66,7% (50/75)	56,2% (95/169)	χ^2=10,717 p=0,030	F_{1-2}=0,181, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=1,526, p_{1-3}=0,125 F_{1-4}=0,664, p_{1-4}=0,708 F_{1-5}=0,237, p_{1-5}=1,000 F_{2-3}=1,821, p_{2-3}=0,116 F_{2-4}=0,942, p_{2-4}=0,478 F_{2-5}=0, p_{2-5}=1,000 F_{3-4}=1,512, p_{3-4}=0,151 F_{3-5}=3,066, p_{3-5}=0,004 F_{4-5}=1,884, p_{4-5}=0,068

Продолжение таблицы 9

Клинические симптомы COVID-19	Возраст детей					Всего (n=169)	Тестовая статистика	
	1-12 месяцев (n=8)	1-3 года (n=9)	4-6 лет (n=25)	7-11 лет (n=52)	12-17 лет (n=75)		Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение (критерий Фишера) возрастных групп
	1	2	3	4	5			
Респираторно-катаральный синдром								
Боль в горле	–	–	4,0% (1/25)	25,0% (13/52)	24,0% (18/75)	18,9% (32/169)	χ^2=14,614 p=0,006	F_{3-4}=2,646, p_{3-4}=0,029 F_{3-5}=2,689, p_{3-5}=0,037 F_{4-5}=0,127, p_{4-5}=1,000
Назальные симптомы	50,0% (4/8)	55,6% (5/9)	36,0% (9/25)	42,3% (22/52)	45,3% (34/75)	43,8% (74/169)	χ^2=1,372 p=0,849	F_{1-2}=0,23, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=0,699, p_{1-3}=0,681 F_{1-4}=0,408, p_{1-4}=0,717 F_{1-5}=0,253, p_{1-5}=1,000 F_{2-3}=1,019, p_{2-3}=0,435 F_{2-4}=0,74, p_{2-4}=0,492 F_{2-5}=0,584, p_{2-5}=0,727 F_{3-4}=0,53, p_{3-4}=0,629 F_{3-5}=0,823, p_{3-5}=0,488 F_{4-5}=0,338, p_{4-5}=0,856
Сенсорные расстройства, патогномоничные для COVID-19								
Снижение/ потеря обоняния	–	–	8,0% (2/25)	5,8% (3/52)	21,3% (16/75)	12,4% (21/169)	χ^2=12,232 p=0,016	F_{3-4}=0,362, p_{3-4}=0,657 F_{3-5}=1,667, p_{3-5}=0,227 F_{4-5}=2,621, p_{4-5}=0,021
Снижение/ потеря вкуса	–	–	4,0% (1/25)	1,9% (1/52)	9,3% (7/75)	5,3% (9/169)	χ^2=5,492 p=0,240	F_{3-4}=0,518, p_{3-4}=0,547 F_{3-5}=0,94, p_{3-5}=0,675 F_{4-5}=1,901, p_{4-5}=0,140
Синдром поражения желудочно-кишечного тракта								
Тошнота	–	–	0% (0/25)	5,8% (3/52)	4,0% (3/75)	3,6% (6/169)	χ2=3,711 p=0,447	F_{3-4}= NaN, p_{3-4}>0,05 F_{3-5}= NaN, p_{3-5}>0,05 F_{4-5}=0,46, p_{4-5}=0,688

Продолжение таблицы 9

Клинические симптомы COVID-19	Возраст детей					Всего (n=169)	Тестовая статистика	
	1-12 месяцев (n=8)	1-3 года (n=9)	4-6 лет (n=25)	7-11 лет (n=52)	12-17 лет (n=75)		Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение (критерий Фишера) возрастных групп
	1	2	3	4	5			
Синдром поражения желудочно-кишечного тракта								
Боли в животе	0% (0/8)	0% (0/9)	12,0% (3/25)	15,4% (8/52)	2,7% (2/75)	7,7% (13/169)	χ^2=10,223 p=0,037	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}= NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}= NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}= NaN, p_{1-5}>0,05 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05 F_{2-4}=NaN, p_{2-4}>0,05 F_{2-5}=NaN, p_{2-5}>0,05 F_{3-4}=0,411, p_{3-4}=1,000 F_{3-5}=1,632, p_{3-5}=0,098 F_{4-5}=2,643, p_{4-5}=0,015
Разжижение стула	12,5% (1/8)	22,2% (2/9)	8,0% (2/25)	7,7% (4/52)	2,7% (2/75)	6,5% (11/169)	χ^2=5,223 p=0,265	F_{1-2}=0,531, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=0,367, p_{1-3}=1,000 F_{1-4}=0,424, p_{1-4}=0,524 F_{1-5}=1,057, p_{1-5}=0,265 F_{2-3}=1,047, p_{2-3}=0,281 F_{2-4}=1,161, p_{2-4}=0,212 F_{2-5}=1,845, p_{2-5}=0,055 F_{3-4}=0,049, p_{3-4}=1,000 F_{3-5}=1,057, p_{3-5}=0,260 F_{4-5}=1,286, p_{4-5}=0,226

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие; F – критерий Фишера; df – степень свободы; NaN – расчет показателя невозможен из-за нулевых значений в исходных данных.

При этом среди старших школьников 12-17 лет повышение температуры тела зарегистрировано в 1,3 раза чаще по сравнению с детьми 7-11 лет (p=0,014).

При постановке диагноза 95 (56,2%) детей жаловались на кашель. Среди пациентов с COVID-19 в возрасте 1-12 месяцев, 1-3 года, 7-11 и 12-17 лет кашель зарегистрирован в 62,5%, 66,7%, 50,0% и 66,7% случаях соответственно, статистически не различаясь (p>0,05). Тогда как дети 12-17 лет статистически значимо чаще предъявляли жалобы на кашель относительно возрастной группы 4-6 лет (в 2,1 раза, p=0,004).

Назальные симптомы беспокоили 43,8% детей в виде насморка, заложенности носового дыхания, выделений из носа, чихания, зуда, сухости и боли в носу, проявлялись с одинаковой частотой у пациентов разного возраста (p=0,849).

Среди зарегистрированных симптомов на слабость указывали 68 (40,2%) пациентов. В 2,2 и 1,9 раза чаще старшие школьники ощущали слабость по сравнению с возрастными группами детей 4-6 лет и 7-11 лет соответственно (p=0,012 и p=0,007).

Боль в горле возникла у 32 (18,9%) детей с новой коронавирусной инфекцией. Данный симптом зафиксирован у пациентов старше трех лет. Полагаем, что полученные результаты обусловлены сложностью выражения подобных жалоб детьми грудного и раннего возраста. Боль в горле чаще отмечали дети 7-11 лет и 12-17 лет, чем пациенты 4-6 лет в 6,3 и 6 раз соответственно (p=0,029 и p=0,037). Частота встречаемости жалоб на боль в горле оказалась сопоставима у детей 7-11 лет и 12-17 лет (p=1,000).

Снижение аппетита обнаружено в 13,1% случаев независимо от возраста детей (p=0,166). Аносмия и гипосмия, описанные как частые и ранние симптомы COVID-19 у взрослых [398], в нашем исследовании выявлены у 21 (12,4%) ребенка. О нарушении обоняния с одинаковой частотой сообщили дети 4-6 лет и 7-11 лет (8,0% и 5,8% соответственно, p=0,657). Аносмию и гипосмию в 3,7 раза чаще испытали дети 12-17 лет при сравнении с возрастной группой 7-11 лет (p=0,021).

Число детей с жалобами на потерю вкуса или снижение вкусовых ощущений составило 5,3% и не зависело от возраста (p=0,240). Среди пациентов грудного и

раннего возраста с новой коронавирусной инфекцией не зафиксированы случаи нарушения обоняния или вкуса, что, вероятно, обусловлено трудностями формулировки детьми данных возрастных групп.

Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта у детей служили распространенными внелегочными признаками новой коронавирусной инфекции [251]. Пищеварительные симптомы в виде болей в животе, диареи и тошноты отмечены в 17,8% случаев. Доля младших школьников, предъявлявших жалобы на абдоминальные боли, превышала аналогичный показатель у старших школьников в 5,7 раза (p=0,015). Разжижение стула, напротив, встречалось равномерно – у 11 (6,5%) человек независимо от возраста (p=0,265). Тошнота как клинический симптом встречалась только у пациентов, возраст которых превышал 6 лет. При этом сравнение частоты ее регистрации в подгруппах младших и старших школьников показало отсутствие статистически значимых отличий (p=0,688). Это может быть связано с ограниченной способностью детей раннего возраста дифференцировать и описывать собственные ощущения.

Миалгии отмечены у 12 (7,1%) участников исследования, межгрупповые различия статистически не значимы (p>0,05). Среди зарегистрированных жалоб при поступлении в клинику утомляемость присутствовала у 11 (6,5%) пациентов независимо от возраста (p>0,05). Детей разного возраста беспокоили головная боль (4,7%, p=0,227), одышка (3,6%, p=0,491), артралгии (1,8%, p=0,510).

Боль в грудной клетке (3,0%) и головокружение (2,4%) зарегистрированы только у лиц школьного возраста, статистически не различаясь у пациентов 7-11 и 12-17 лет (p>0,05). Редко сообщаемыми симптомами во всех исследуемых группах оказались озноб и сонливость. Озноб отмечен лишь у трех (4,0%) детей 12-17 лет (p>0,05).

Клинические характеристики COVID-19 у мальчиков и девочек статистически не различались (Таблица 10), в связи с чем дальнейшее описание полученных данных представлено без учета гендерной принадлежности.

Таблица 10 – Клиническая характеристика новой коронавирусной инфекции у детей разного пола

Клинические симптомы COVID-19	Девочки (n=78)	Мальчики (n=91)	Тестовая статистика (критерий Фишера)
	1	2	
Синдром интоксикации			
Лихорадка	80,8% (63/78)	78,0% (71/91)	F_{1-2}=0,447 p_{1-2}=0,706
Слабость	39,7% (31/78)	40,7% (37/91)	F_{1-2}=0,136 p_{1-2}=1,000
Снижение аппетита	15,4% (12/78)	11,0% (10/91)	F_{1-2}=0,849 p_{1-2}=0,493
Миалгия	11,5% (9/78)	3,3% (3/91)	F_{1-2}=2,119 p_{1-2}=0,068
Артралгии	3,8% (3/78)	0% (0/91)	F_{1-2}=NaN p_{1-2}>0,05
Головная боль	3,8% (3/78)	5,5% (5/91)	F_{1-2}=0,525 p_{1-2}=0,727
Утомляемость	3,8% (3/78)	8,8% (8/91)	F_{1-2}=1,361 p_{1-2}=0,227
Озноб	0% (0/78)	3,3% (3/91)	F_{1-2}=NaN p_{1-2}>0,05
Респираторно-катаральный синдром			
Кашель	51,3% (40/78)	60,4% (55/91)	F_{1-2}=1,186 p_{1-2}=0,277
Назальные симптомы	42,3% (33/78)	45,1% (41/91)	F_{1-2}=0,369 p_{1-2}=0,757
Боль в горле	17,9% (14/78)	19,8% (18/91)	F_{1-2}=0,311 p_{1-2}=0,845
Сенсорные расстройства, патогномоничные для COVID-19			
Снижение/потеря обоняния	17,9% (14/78)	7,7% (7/91)	F_{1-2}=2,022 p_{1-2}=0,060
Снижение/потеря вкуса	7,7% (6/78)	3,3% (3/91)	F_{1-2}=1,277 p_{1-2}=0,305
Синдром поражения желудочно-кишечного тракта			
Боли в животе	7,7% (6/78)	7,7% (7/91)	F_{1-2}=0 p_{1-2}=1,000
Разжижение стула	3,8% (3/78)	8,8% (8/91)	F_{1-2}=1,361 p_{1-2}=0,227
Тошнота	3,8% (3/78)	3,3% (3/91)	F_{1-2}=0,175 p_{1-2}=1,000

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; F – критерий Фишера; NaN – расчет показателя невозможен из-за нулевых значений в исходных данных.

В таблице 11 клиническая характеристика COVID-19 дана детям, имеющим клинические проявления легкой и средней степени тяжести (n=169).

Таблица 11 – Сравнительная клиническая характеристика в зависимости от степени тяжести новой коронавирусной инфекции у детей

Клинические симптомы COVID-19	Легкая степень тяжести (n=121)	Средняя степень тяжести (n=48)	Тестовая статистика (критерий Фишера)
	1	2	
Синдром интоксикации			
Лихорадка	75,2% (91/121)	89,6% (43/48)	F_{1-2}=2,263 p_{1-2}=0,057
Слабость	33,9% (41/121)	56,3% (27/48)	F_{1-2}=2,661 p_{1-2}=0,009
Снижение аппетита	9,1% (11/121)	22,9% (11/48)	F_{1-2}=2,257 p_{1-2}=0,022
Миалгия	6,6% (8/121)	8,3% (4/48)	F_{1-2}=0,375 p_{1-2}=0,743
Артралгии	0,8% (1/121)	4,2% (2/48)	F_{1-2}=1,372 p_{1-2}=0,195
Головная боль	5,8% (7/121)	2,1% (1/48)	F_{1-2}=1,143 p_{1-2}=0,443
Утомляемость	5,0% (6/121)	10,4% (5/48)	F_{1-2}=1,208 p_{1-2}=0,297
Озноб	1,7% (2/121)	2,1% (1/48)	F_{1-2}=0,17 p_{1-2}=1,000
Респираторно-катаральный синдром			
Кашель	46,3% (56/121)	81,3% (39/48)	F_{1-2}=4,397 p_{1-2}<0,001
Назальные симптомы	46,3% (56/121)	37,5% (18/48)	F_{1-2}=1,049 p_{1-2}=0,309
Боль в горле	21,5% (26/121)	12,5% (6/48)	F_{1-2}=1,413 p_{1-2}=0,198
Синдром поражения дыхательной системы			
Одышка	0,8% (1/121)	10,4% (5/48)	F_{1-2}=2,802 p_{1-2}=0,007
Боли в грудной клетке	0,8% (1/121)	8,3% (4/48)	F_{1-2}=2,374 p_{1-2}=0,023
Сенсорные расстройства, патогномоничные для COVID-19			
Снижение/потеря обоняния	13,2% (16/121)	10,4% (5/48)	F_{1-2}=0,51 p_{1-2}=0,797
Снижение/потеря вкуса	4,1% (5/121)	8,3% (4/48)	F_{1-2}=1,032 p_{1-2}=0,275
Синдром поражения желудочно-кишечного тракта			
Боли в животе	7,4% (9/121)	8,3% (4/48)	F_{1-2}=0,193 p_{1-2}=1,000
Разжижение стула	5,8% (7/121)	8,3% (4/48)	F_{1-2}=0,575 p_{1-2}=0,510
Тошнота	3,3% (4/121)	4,2% (2/48)	F_{1-2}=0,281 p_{1-2}=1,000
Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; F – критерий Фишера.			

Несмотря на высокую (79,3%) распространенность лихорадки в исследуемых группах, не получено статистически значимой разницы частоты симптома у детей с легкими и среднетяжелыми случаями заболевания (p=0,057).

У пациентов со средней степенью тяжести новой коронавирусной инфекции кашель отмечался в 1,8 раза чаще, чем у детей с легкими формами (81,3% против 46,3%, p<0,001).

Наличие назальных симптомов у детей не зависело от степени тяжести новой коронавирусной инфекции (p=0,309).

Дети с COVID-19 средней степени тяжести на 22,4% чаще отмечали слабость в отличие от лиц с легкими формами заболевания (p=0,009).

Жалобы на боль в горле при глотании дети предъявляли независимо степени тяжести новой коронавирусной инфекции (p=0,198).

Снижение аппетита в 2,5 раза чаще наблюдалось среди лиц, заболевших новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести по сравнению с пациентами с легкими проявлениями болезни (p=0,022).

Частота нарушений обоняния (временная потеря или снижение) и вкусовой чувствительности (снижение или утрата вкуса) у детей не зависела от степени тяжести COVID-19 (соответственно p=0,797 и p=0,275).

Наиболее сообщаемым симптомом поражения желудочно-кишечного тракта зарегистрирована боль в животе в 7,7% наблюдений, при этом статистической разницы с учетом степени тяжести новой коронавирусной инфекции не выявлено (p=1,000). Тошнота определялась одинаково часто в исследуемых группах разной степени тяжести заболевания (p=1,000). Разжижение стула наблюдалось в 5,8% и 8,3% случаях при легкой и средней степени тяжести новой коронавирусной инфекции соответственно (p=0,510).

Статистически значимых различий в частоте встречаемости миалгий у детей со средней и легкой степенью тяжести COVID-19 не установлено (p=0,743).

Число детей с утомляемостью сопоставимо при легких и среднетяжелых формах заболевания (p=0,297). У пациентов с легкими проявлениями новой коронавирусной инфекции наблюдалась более высокая частота головной боли, чем

при среднетяжелых формах, но статистической значимости не получено (p=0,443). Распространенность одышки составила 3,6%, чаще отмечаемая у пациентов со средней степенью тяжести COVID-19 (p=0,007).

С одинаковой частотой при разной степени тяжести новой коронавирусной инфекции зарегистрированы единичные случаи головокружения (p=0,319) и артралгий (p=0,195), тогда как при среднетяжелых формах COVID-19 жалобы на боли в грудной клетке регистрировались существенно чаще, чем при легком течении инфекции (p=0,023).

Не обнаружено статистической разницы в отношении жалоб на озноб в зависимости от степени тяжести заболевания (p=1,000). Сонливость отмечена лишь у одного ребенка с легкой степенью тяжести новой коронавирусной инфекции (p=1,000).

Всего 169 (73,5%) детей с новой коронавирусной инфекцией предъявляли жалобы. Лишь у 16,5% детей зарегистрирована одна жалоба, тогда как у 83,5% – две и более. Так, 23,1% пациентов высказывали две, 24,3% – три, в 36,1% случаев – 4 и более жалобы. При среднетяжелой форме COVID-19 два (1,2%) ребенка отмечали сочетание 11 разнообразных жалоб. Пациенты школьного возраста в 1,9 раза чаще излагали 4 и более жалобы по сравнению с младшими возрастными группами (54,2% против 28,9%; p=0,003).

По данным компьютерной томографии (КТ) в 121 (52,6%) случае отсутствовало поражение легких. Одностороннее повреждение с объемом менее 25% (КТ 1) легочной ткани диагностировано у 28 (12,2%) детей. Результаты КТ-сканирования продемонстрировали наличие типичных для вирусной инфекции изменений в легочной ткани (степень КТ-2) у 20 (8,7%) пациентов.

Динамическая оценка компьютерных томограмм грудной клетки выполнена всем детям после купирования клинических проявлений, патологических изменений легких не зарегистрировано.

Как представлено в таблице 12, по результатам пульсоксиметрии сатурация крови всех обследованных детей с новой коронавирусной инфекцией составила 98,0 [97,5; 99,0]%.

Таблица 12 – Характеристика SpO_2 (%) у детей в зависимости от степени тяжести новой коронавирусной инфекции

Показатель	Степень тяжести COVID-19			Всего (n=230)	Тестовая статистика	
	Бессимптомная (n=61)	Легкая (n=121)	Средняя (n=48)		Критерий Краскела-Уоллиса	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)
SpO_2 (%)	1	2	3			
	98,0 [98,0; 99,0]	98,0 [98,0; 99,0]	98,0 [97,0; 98,0]	98,0 [97,5; 99,0]	H=6,88 df=2 p=0,032	U_{1-2}=36,9,0; p_{1-2}=0,793 U_{1-3}=1124,0; p_{1-3}=0,025 U_{2-3}=2239,5; p_{2-3}=0,015
Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; U – критерий Манна-Уитни; H – критерий Краскела-Уоллиса; df – степень свободы; SpO_2 – сатурация.						

При сравнительном анализе показателей сатурации кислорода (SpO_2) выявлено статистически значимое снижение данного параметра у детей со среднетяжелой формой COVID-19 относительно групп пациентов с бессимптомным и легким вариантами заболевания (p=0,025 и p=0,015 соответственно).

Кроме того, по информации таблицы 13, установлена статистическая разница показателей сатурации крови у детей с наличием рентгенологической картины КТ 2 против пациентов с КТ 1 и с КТ 0 (соответственно p=0,042 и p=0,004).

Таблица 13 – Характеристика SpO_2 (%) у детей в зависимости от объема поражения легких при новой коронавирусной инфекции

Показатель	Объем поражения легочной ткани			Всего (n=169)	Тестовая статистика	
	КТ 0 (n=121)	КТ 1 (n=28)	КТ 2 (n=20)		Критерий Краскела-Уоллиса	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)
SpO_2 (%)	1	2	3			
	98,0 [98,0; 99,0]	98,0 [97,0; 99,0]	97,5 [97,0; 98,0]	98,0 [97,5; 99,0]	H=8,26 df=2 p=0,016	U_{1-2}=1102,5; p_{1-2}=0,499 U_{1-3}=1137,0; p_{1-3}=0,004 U_{2-3}=1129,0; p_{2-3}=0,042
Примечание: n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; U – критерий Манна-Уитни; H – критерий Краскела-Уоллиса; df – степень свободы; SpO_2 – сатурация; КТ – компьютерная томография.						

У детей при новой коронавирусной инфекции без рентгенологических признаков поражения легких (КТ 0) SpO_2 не отличалась от пациентов с изменениями в легких, типичными для легкой степени COVID-19 (p=0,499).

Таким образом, при новой коронавирусной инфекции основным клиническим проявлением зарегистрирован синдром интоксикации за счет жалоб на повышение температуры тела, слабость, снижение аппетита, утомляемость, головную боль, озноб, миалгии и артралгии. Лихорадка отмечена наиболее распространенным (79,3%) симптомом, встречаемым независимо от степени тяжести, преимущественно среди детей грудного, раннего и старшего школьного возраста. Вполне объяснимо, что дети 12-17 лет в 2 раза чаще жаловались на слабость, чем пациенты младшего возраста.

Клиническая картина респираторно-катарального синдрома у пациентов характеризовалась преобладанием кашля (56,2%), ринореи (43,8%) и болей в горле (18,9%). При межгрупповом сравнении установлено статистически значимое преобладание жалоб на боль при глотании у детей младшего и старшего школьного возраста по отношению к пациентам 4-6 лет независимо от тяжести COVID-19. Частота фиксации кашля существенно различалась в зависимости от возраста пациента: в когорте подростков 12-17 лет показатель оказался в 2 раза выше, чем среди детей 4-6 лет.

В структуре клинических проявлений COVID-19 поражение желудочно-кишечного тракта зафиксировано у 17,8% обследованных; при этом статистически значимой зависимости распространенности данного синдрома от степени тяжести инфекции не выявлено. Анализ возрастной специфики показал, что жалобы на абдоминальную боль чаще предъявляли дети 7-11 лет по сравнению с подростками 12-17 лет.

Сенсорные дисфункции, включающие нарушение обонятельной и вкусовой чувствительности, относятся к типичным проявлениям новой коронавирусной инфекции. При этом частота их выявления не зависела от степени тяжести болезни. В исследуемых группах аносмия и гипосмия зафиксированы у 21,3% детей, с максимальной встречаемостью в подгруппе старших подростков.

Среди респираторных проявлений одышка отмечена у 3,6% пациентов независимо от возраста со среднетяжелым течением COVID-19.

Сравнительный анализ симптоматики показал, что у пациентов со средней степенью тяжести болезни статистически значимо чаще, чем при легкой форме, встречались кашель, слабость, снижение аппетита, одышка и боль в грудной клетке.

Уровень SpO_2, соответствующий поражению легких КТ-2 при среднетяжелой форме, статистически значимо снижен относительно значений при бессимптомной и легкой формах.

3.3 Технология создания программы для ранней диагностики средней степени тяжести COVID-19 у детей на догоспитальном этапе

Применение встроенного модуля Neural Networks программы IBM SPSS Statistics позволило определить параметры, целесообразность включения которых в программу расчета не вызывает сомнения.

В рамках рассматриваемого модуля обучение нейронной сети реализуется посредством алгоритма обратного распространения ошибки, предполагающего оптимизацию весовых коэффициентов нейронов на основании минимизации функции потерь. Механизм обратного распространения ошибки базируется на итеративной процедуре, в ходе которой осуществляется последовательная корректировка весов нейронов на всех слоях сети с целью снижения величины отклонения прогнозных значений модели от фактических. Расчет величины ошибки производится как разность между выходными значениями, генерируемыми нейронной сетью, и соответствующими эмпирическими данными.

Процедура актуализации весовых параметров реализуется с применением метода градиентного спуска, обеспечивающего адаптацию значений весов в направлении, антипараллельном вектору градиента функции потерь. Данная стратегия оптимизации способствует повышению точности прогнозирования зависимой переменной. Следовательно, весовые коэффициенты нейронов, отражающие их относительную значимость в формировании прогнозного значения

зависимой переменной, подвергаются итеративному уточнению в процессе обучения модели (Рисунок 6).

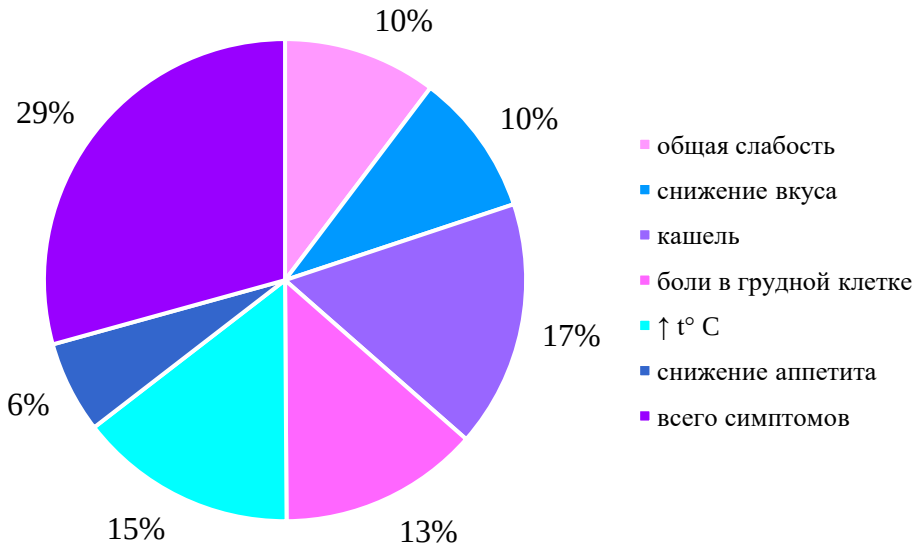


Рисунок 6 – Вклад исследуемых параметров в формирование структуры нейросетевой модели

Примечание – ↑ t°C – повышение температуры тела

В результате нейросетевого анализа наибольшую значимость (Таблица 14) показали следующие параметры: общее количество клинических симптомов, общая слабость, кашель, боль в грудной клетке, температура тела. Такой метод помогает определить минимальное количество переменных, необходимых для достижения желаемого результата.

Таблица 14 – Показатели, показавшие наибольший вклад для диагностики средней степени тяжести COVID-19 у детей

Показатель	B	Вальд	Exp (B) (95% Cl)	p
Константа	- 3,601	25,782	0,027	0,001
Общее количество клинических симптомов	- 0,066	0,158	0,936 [0,675; 0,987]	0,007
Общая слабость	1,053	2,766	2,867 [1,029; 9,919]	0,001
Кашель	1,951	8,493	7,033 [1,894; 26,112]	0,004
Боль в грудной клетке	1,323	1,173	3,754 [1,342; 41,157]	0,003
Температура тела	0,702	4,315	2,018 [1,04; 3,912]	0,004
Примечание: p – уровень статистической значимости; B – расчетный показатель; Вальд – критерий Вальда (Wald test); Exp (B) – отношение шансов; 95% CI – 95%-й доверительный интервал.				

Учитывая необходимость создания технологии, доступной для широкой клинической практики, решено на основании выделенных закономерностей создать расчетную модель.

Путем бинарной логистической регрессии, в уравнение которой внесены указанные показатели, определена их значимость в структуре модели. В результате чего получено уравнение логистической регрессии следующего вида:

$$FC = \frac{1}{1+e^{3,601+0,066\times ЧС-1,053\times ОС-1,951\times K-1,323\times БГК-0,702\times Т}}, \quad (1)$$

где FC – условный коэффициент, отражающий вероятность развития средней степени тяжести новой коронавирусной инфекции у детей;

e – экспонента (основание натурального логарифма~2,72);

3,601 – константа (регрессионный коэффициент b_0);

0,066; 1,053; 1,951; 1,323 и 0,702 – нестандартизованные коэффициенты b;

ЧС – общее количество клинических симптомов (абс. число);

ОС – общая слабость (наличие / отсутствие);

К – кашель (наличие / отсутствие);

БГК – боль в грудной клетке (наличие / отсутствие);

Т – температура тела (в норме – 0 / субфебрильная – 1 / умеренная фебрильная – 1 / высокая фебрильная – 1).

При значении FC ≥ 0,235 диагностируют COVID-19 средней степени тяжести у детей. Чувствительность разработанной диагностической модели составляет 0,85, специфичность – 0,75, площадь под ROC-кривой – 0,84 (95% ДИ 0,76-0,93), p<0,001 (Рисунок 7). Таким образом, информативность модели можно считать хорошей. Для верификации оптимальности разработанной модели применена процедура кросс-валидации, позволяющая провести оценку производительности модели при варьировании количества задействованных параметров. В ходе эмпирической проверки модели на тестовой выборке, сформированной методом случайного разделения (random split) и включавшей 36 пациентов детского возраста, зафиксирована доля ошибочных прогнозов на уровне 30,5% (11 из 36 случаев).

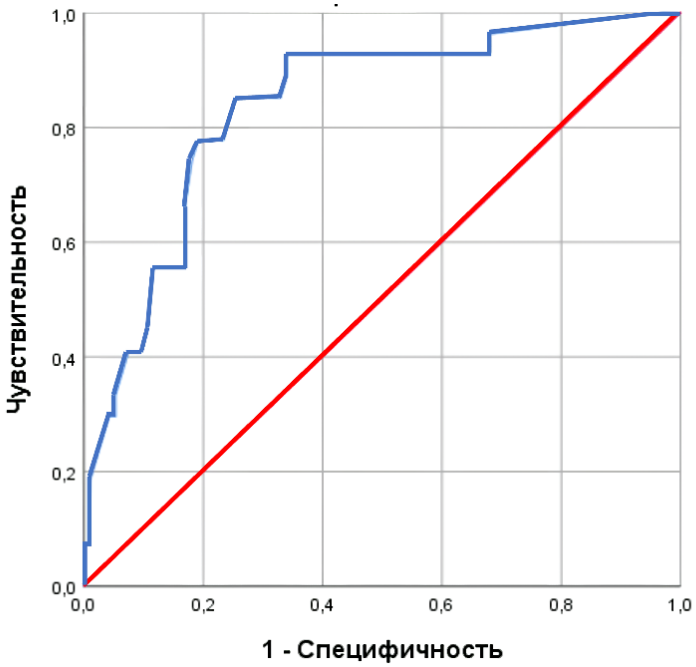


Рисунок 7 – Площадь под ROC-кривой для разработанной диагностической модели

Указанный уровень погрешности обусловлен относительно небольшим объемом тестовой выборки. На основании разработанной модели создана программа для ранней диагностики новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести у детей, включающая комплексный анализ таких параметров, как: общее количество клинических симптомов (абс. число), общая слабость (наличие / отсутствие), кашель (наличие / отсутствие), боль в грудной клетке (наличие / отсутствие), температура тела (в норме / субфебрильная / умеренная фебрильная / высокая фебрильная).

Разработанная программа ориентирована на практическое применение и обеспечивает раннее распознавание среднетяжелой формы новой коронавирусной инфекции у детей, позволяя тем самым скорректировать тактику наблюдения и терапии.

Клинический пример №1.

Мальчик А. 7 лет, 28 мая 2020 г. доставлен на приемный покой. В числе основных жалоб отмечались субфебрильная лихорадка, ощущение слабости и кашель, длительность которых к моменту осмотра составила 4 дня.

В предшествующие две недели пациент не выезжал за пределы страны и не контактировал с лицами, имеющими лабораторно подтвержденный диагноз «новая коронавирусная инфекция». Против сезонного гриппа в текущем году не вакцинирован.

Данные объективного обследования свидетельствуют о нарушении общего состояния за счет проявлений интоксикационного и респираторно-катарального синдромов. Температура тела – 37,7°С. Кожные покровы бледные, чистые, умеренно увлажненные. Слизистые оболочки без патологических изменений. Носовое дыхание не нарушено. При сравнительной перкуссии легких определяется ясный легочный звук. Аускультативная картина легких: жесткое дыхание по всем полям, хрипов нет. Дыхание – 20 в минуту, SpO_2 – 96%. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс – 90 ударов в минуту, артериальное давление – 112/68 мм рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления не нарушены.

Лабораторные методы обследования:

Общий анализ крови: гемоглобин – 131 г/л, гематокрит – 33%, лейкоциты – $5,9\times10^9$/л, эритроциты – $4,7\times10^{12}$/л, лимфоциты – 43%, нейтрофилы – 45%, эозинофилы – 1%, моноциты – 11%, тромбоциты – 199×10^9/л, СОЭ – 6 мм/час.

Биохимия крови: общий белок – 74 г/л, глюкоза – 4,9 ммоль/л, общий билирубин – 10,8 мкмоль/л, прямой билирубин – 1,3 мкмоль/л, АСТ – 9 ед/л, АЛТ – 22 ед/л, креатинин – 47 мкмоль/л, мочевина – 4,7 ммоль/л, прокальцитонин – 0 нг/мл, С-реактивный белок – 0,4 мг/л – все показатели в пределах референсных значений.

Коагулограмма: ПТВ – 12 сек., D-димер – 110 нг/мл, ПТИ по Квику – 89%, фибриноген – 2,9 г/л, АЧТВ – 27 сек., МНО – 1,0, тромбиновое время – 13 сек. – все показатели в пределах референсных значений.

Результат ПЦР на обнаружение РНК SARS-CoV-2 в мазках из слизистой носоглотки и ротоглотки – положительный.

Исследование крови с помощью проточной флюориметрии на определение иммунологических показателей: IL-8 (CXCL8) 12,18 пг/мл, Eotaxin (CCL11) 98,5 пг/мл, I-TAC (CXCL11) 9,6 пг/мл, RANTES (CCL5) 24654,0 пг/мл.

Выявление антител к SARS-CoV-2: IgM 0,24 S/CO, IgG 0,25 S/CO

Результат исследования общего 25-OH витамина D: 22,2 нг/мл (недостаточность витамина D).

Электрокардиография: синусовый ритм.

После обследования выставлен клинический диагноз:

Основной: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, легкой степени тяжести (U07.1).

Сопутствующий диагноз: Недостаточность витамина D неуточненная (E55.9).

Через 2 суток состояние мальчика ухудшилось за счет усиления кашля, повышения температуры тела до фебрильных цифр.

Проведена компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением (препараты: «Ультравист» – 50 мл, «Омнипак» – 50 мл). По данным томографического исследования: легкие находятся в расправленном состоянии. Трахея и бронхиальное дерево визуализируются полноценно, утолщения стенок не отмечено. Легочные корни сохраняют свою структуру. В легочной паренхиме определяются умеренно выраженные интерстициальные изменения, единичные периферические участки по типу «матового стекла» диаметром до 15 мм с минимальными зонами уплотнения. Патологические изменения носят двусторонний характер, локализуются преимущественно в средних сегментах и распределяются по периваскулярному и периферическому типу. Выпота в плевральных полостях не выявлено. Средостение не расширено. Жидкости в перикардиальной полости не обнаружено. Признаков костной деструкции либо патологических изменений мягких тканей грудной стенки не выявлено.

Заключение: рентгенологическая картина соответствует двусторонней вирусно-бактериальной пневмонии, стадия КТ-1. Отмечается высокая вероятность инфицирования SARS-CoV-2 (COVID-19).

Клинический диагноз изменен:

Основной: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, средней степени тяжести (U07.1). Двухсторонняя полисегментарная пневмония, внебольничная, вирусно-бактериальной этиологии, нетяжелая.

Сопутствующий диагноз: Недостаточность витамина D неуточненная (E55.9).

На фоне проводимого лечения пациент полностью выздоровел без остаточных симптомов, выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра по II группе здоровья.

Для оценки вероятности развития новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести в уравнение (1) внесены необходимые параметры:

$$FC = \frac{1}{1+e^{3,601+0,066\times3-1,053\times1-1,951\times1-1,323\times0-0,702\times1}}, \quad (2)$$

В итоге значение FC=0,48 соответствует коэффициенту регрессии, свидетельствующему о высокой вероятности развития средней степени тяжести новой коронавирусной инфекции.

Для оценки вероятности развития COVID-19 средней степени тяжести в пользовательское окно программы внесены необходимые показатели. При нажатии кнопки «оценить» появилось «красное окно», что свидетельствует о высокой вероятности развития средней степени тяжести новой коронавирусной инфекции, это в дальнейшем подтверждено результатами компьютерной томографии органов грудной клетки.

Пример высокой вероятности развития средней степени тяжести COVID-19 с помощью разработанной программы представлен на рисунке 8.

Клинический пример №2.

Мальчик А. 9 лет, 2 июня 2020 г. доставлен на приемный покой. В числе основных жалоб отмечались умеренная фебрильная лихорадка до 38,2°С, общую слабость. Считает себя больным в течение 2 дней.

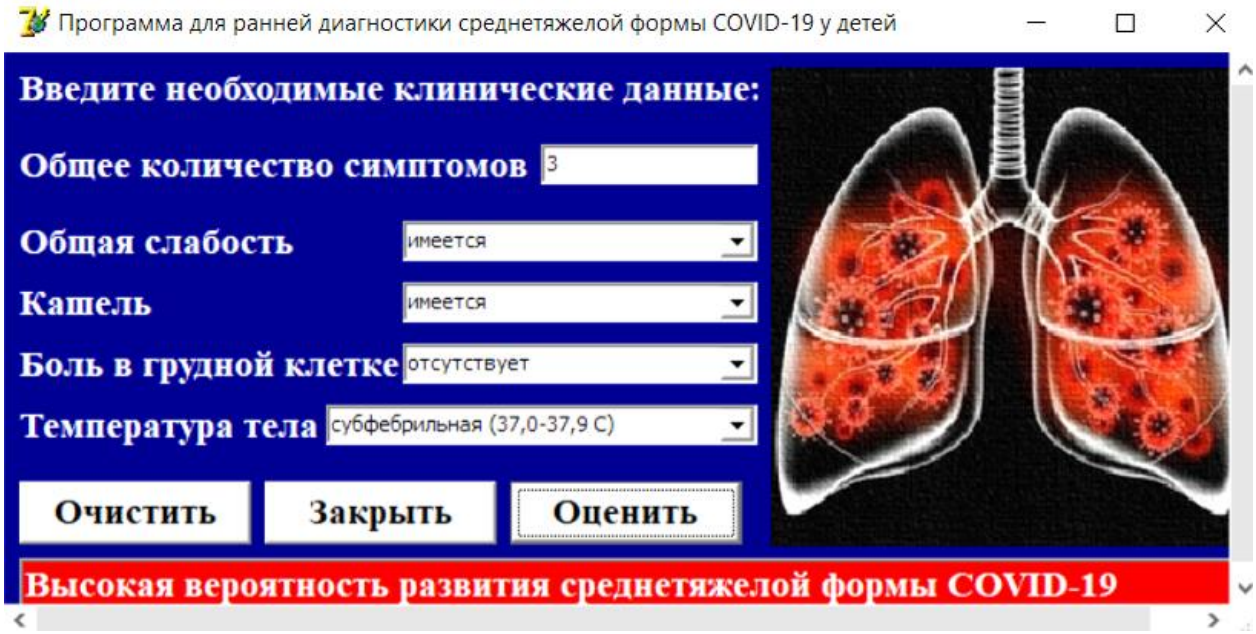


Рисунок 8 – Демонстрация работы программы: ранняя диагностика средней степени тяжести COVID-19 у детей на догоспитальном этапе (пример №1)

Эпидемиологический анамнез: находился в тесном контакте с больной матерью, у которой лабораторно подтвержден диагноз новая коронавирусная инфекция. От гриппа не привит.

При объективном обследовании состояние пациента расценивалось как среднетяжелое, обусловленное проявлениями интоксикационного синдрома. Температура тела составляла 38,0°С. Кожа бледно-розовая, чистая, умеренно влажная, эластичная. Грудная клетка симметрично участвует в дыхании, пальпация безболезненна, перкуторный звук легочный. Аускультативно – везикулярное дыхание без хрипов; ЧДД 20/мин, SpO_2 99%. Тоны сердца ритмичные, громкие; пульс 90/мин, АД 112/68 мм.рт.ст. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный; печень и селезенка не увеличены. Стул ежедневный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Дополнительное обследование:

Клинический анализ крови: лейкоциты $5{,}4\times10^9$/л, эритроциты $4{,}9\times10^{12}$/л, гемоглобин 135 г/л, гематокрит 36%, тромбоциты 391×10^9/л, лимфоциты 53%, сегментоядерные нейтрофилы 38%, эозинофилы 2%, моноциты 7%, СОЭ 3 мм/час.

Биохимический анализ крови: глюкоза 4,3 ммоль/л, общий белок 69 г/л, общий билирубин 17,3 мкмоль/л, прямой – 0,94 мкмоль/л, АСТ 12 ед/л, АЛТ 27 ед/л, креатинин 61 мкмоль/л, мочевина 3,9 ммоль/л, прокальцитонин отрицательно, СРБ отрицательно – все показатели в пределах референсных значений.

Коагулограмма: ПТВ 14 сек., D-димер 87 нг/мл, ПТИ по Квику 102%, фибриноген 2,7 г/л, АЧТВ 27 сек., МНО 1,0, тромбиновое время 16 сек. – все показатели в пределах референсных значений.

Положительный результат ПЦР на обнаружение РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки и ротоглотки.

Исследование крови с помощью проточной флюориметрии на определение иммунологических показателей: IL-8 (CXCL8) 26,74 пг/мл, Eotaxin (CCL11) 136,17 пг/мл, I-TAC (CXCL11) 11,64 пг/мл, RANTES (CCL5) 20873,47 пг/мл.

Выявление антител к SARS-CoV-2: IgM 1,09 S/CO, IgG 10,4 S/CO.

Результат исследования общего 25-ОН витамина D: 26,2 нг/мл.

Электрокардиография: синусовый ритм.

После обследования выставлен клинический диагноз:

Основной: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, легкой степени тяжести (U07.1).

Сопутствующий диагноз: Недостаточность витамина D неуточненная (E55.9).

На фоне проводимого лечения пациент полностью выздоровел без остаточных симптомов, выписан домой под наблюдение участкового педиатра по II группе здоровья.

Для оценки вероятности развития средней степени тяжести COVID-19 в уравнение (1) внесены необходимые параметры:

$$FC = \frac{1}{1+e^{3,601+0,066\times2-1,053\times1-1,951\times0-1,323\times0-0,702\times1}}, \quad (3)$$

В итоге значение FC=0,12 соответствует коэффициенту регрессии, свидетельствует о низкой вероятности развития средней степени тяжести новой коронавирусной инфекции у детей.

Помимо этого, анализируемые показатели загружали в программу для ранней диагностики средней степени тяжести новой коронавирусной инфекции. На интерфейсе отображался индикатор низкой вероятности среднетяжелого течения COVID-19 (Рисунок 9). Достоверность модели верифицирована данными проспективного наблюдения за группой пациентов.

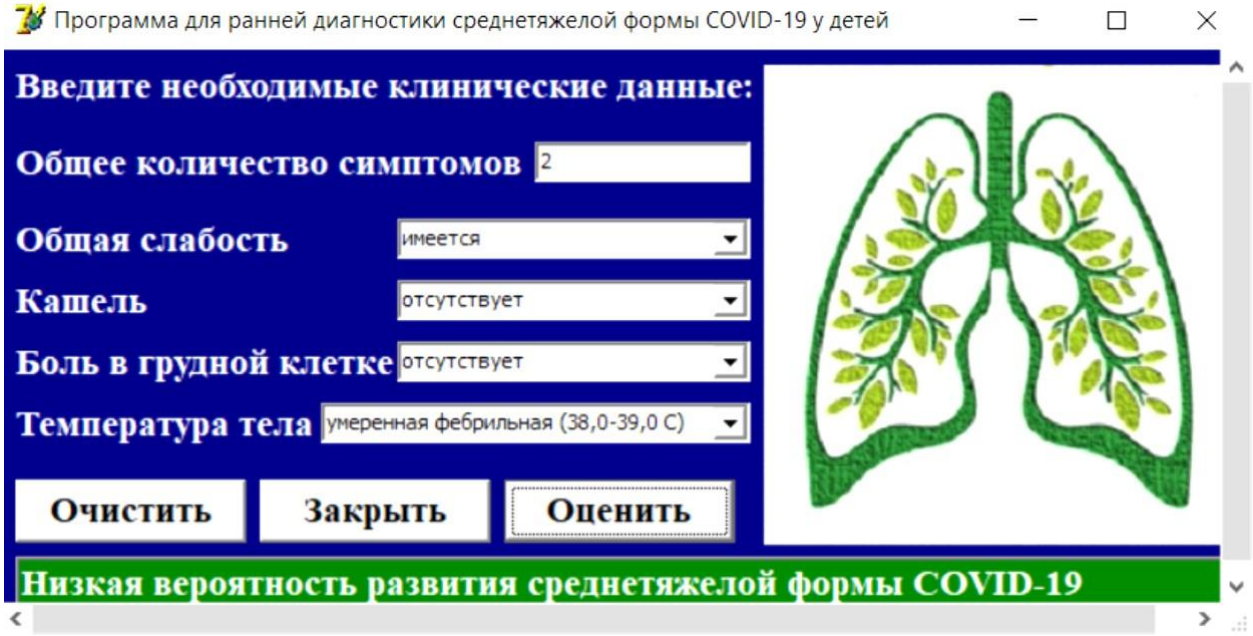


Рисунок 9 – Демонстрация работы программы: ранняя диагностика средней степени тяжести COVID-19 у детей на догоспитальном этапе (пример №2)

В конечном итоге, доля детей, имевших близкий контакт с инфицированными, составила 66,1%, тогда как подтвержденный эпидемиологический анамнез зафиксирован лишь у 31,3% пациентов. Преобладающим (57,4%) механизмом передачи инфекции оказались семейные контакты, причем первичным источником заболевания в очаге выступал взрослый родственник. Заражение через контакты вне дома зарегистрировано в 8,7% наблюдений [8, 15, 55, 69].

Данные о дате контакта отличались в разных возрастных группах. Родители детей от 1 до 3 лет предоставляли более полные сведения, чем семьи пациентов дошкольного возраста. Одновременно установлено, что у детей с бессимптомным течением новой коронавирусной инфекции дата контакта фиксировалась чаще, чем у больных с легкой или среднетяжелой формой заболевания [8, 55, 69]. Для 33,9%

пациентов не удалось подтвердить наличие связи с известными очагами инфекции в окружении.

Период от манифестации клинических признаков до госпитализации составил 3,0 [2,0; 4,0] дня и удлинялся при средней степени тяжести COVID-19. В свою очередь, продолжительность пребывания в стационаре не различалась между возрастными группами и сопоставима независимо от степени тяжести заболевания.

Клиническая картина новой коронавирусной инфекции характеризовалась преобладанием синдрома интоксикации вне зависимости от степени тяжести заболевания. Лихорадочный синдром, отмеченный у 79,3% больных, чаще диагностировался у подростков по сравнению с младшими школьниками [8, 15, 55, 69].

Респираторно-катаральные проявления при COVID-19 у детей включали кашель (56,2%), назальные симптомы (43,8%) и дискомфорт в горле (18,9%). Установлена связь между частотой выявления кашля и средней степенью тяжести новой коронавирусной инфекции ($p<0,001$) [8, 15, 55, 69]. Кроме того, кашель статистически значимо чаще отмечен среди детей 12-17 лет, преимущественно со среднетяжелой формой COVID-19, относительно младших школьников. Жалобы на боль в горле при глотании чаще предъявляли дети старше 7-летнего возраста, чем пациенты 4-6 лет ($p<0,05$). Слабость (53,3%) у подростков со среднетяжелой формой новой коронавирусной инфекции встречалась заметно чаще, чем у дошкольников и младших школьников ($p<0,05$).

Распространенность сенсорных нарушений оставалась сопоставимой вне зависимости от степени тяжести инфекции ($p>0,05$). Наиболее отчетливо расстройства проявлялись у старших школьников (21,3%), тогда как у детей раннего и грудного возраста случаи не выявлены, что, вероятно, обусловлено трудностями формулировки ощущений детьми данных возрастных групп.

Независимо от степени тяжести новой коронавирусной инфекции у 17,8% детей диагностирован синдром поражения желудочно-кишечного тракта. Жалобы на боли в животе преобладали у младших школьников в сравнении с подростками.

Частота таких симптомов, как кашель, слабость, снижение аппетита, одышка и боль в груди, оказалась существенно выше при средней степени тяжести COVID-19 относительно легкой формы.

Наличие поражения легких по данным визуализации (стадия КТ2) на фоне среднетяжелой формы COVID-19 ассоциировалось со статистически значимым снижением SpO_2. При этом у пациентов с бессимптомным или легким течением инфекции подобные изменения оксигенации не регистрировались.

С целью повышения эффективности раннего выявления среднетяжелых форм новой коронавирусной инфекции у детей на амбулаторном этапе разработана и предложена к внедрению в повседневную практику врача-педиатра специализированная диагностическая программа. Алгоритм программы базируется на совокупной оценке следующих показателей: общее число клинических симптомов, выраженность общей слабости, наличие кашля и болей в грудной клетке, значения температуры тела. Программа, ориентированная на практическое применение, позволяет выявлять среднетяжелое течение новой коронавирусной инфекции на ранних этапах у детей, тем самым способствуя рационализации лечебно-тактических решений [29].

ГЛАВА 4. ДИНАМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ COVID-19

4.1 Сравнительный анализ и динамика содержания цитокинов и хемокинов сыворотки крови при COVID-19 в зависимости от возраста

Инфицирование SARS-CoV-2 инициирует каскад патофизиологических реакций, сопровождающихся активацией множества биомолекул, в первую очередь иммунного профиля [12, 29, 435].

В реализации ранней противовирусной защиты решающее значение имеют врожденные пути иммунного распознавания, секреция цитокинов и активация миелоидных популяций и лейкоцитов, позволяющие оперативно идентифицировать вирусный агент [29]. Одним из значимых патогенетических звеньев при SARS-CoV-2 выступает истощение иммунной защиты, которое может развиваться на фоне сниженной активности врожденного иммунитета и чрезмерного синтеза воспалительных медиаторов [29, 284].

Модуляция провоспалительной реакции реализуется посредством активности противовоспалительных цитокинов, а сбалансированность этих двух направлений трактуется как показатель физиологической регуляции иммунного статуса [406]. Возрастная динамика концентраций цитокинов и хемокинов в сыворотке крови у детей с COVID-19 наглядно отражена в таблице 15.

IL-1β является мощным провоспалительным цитокином, участвует в иммунной регуляции и воспалительной реакции на инфекцию, а его основными источниками являются активированные моноциты и макрофаги [388]. Концентрация IL-1β у детей обеих возрастных групп значимо превышала контрольную ($p<0,001$) и оставалась повышенной в стационарном и постковидном периодах. Повторное измерение, проведенное через 30 дней после разрешения болезни, не показало значимой динамики ($p>0,05$), что подтверждает неизменность показателя в ранние сроки реконвалесценции.

Таблица 15 – Динамика содержания цитокинов и хемокинов сыворотки крови после перенесенной новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста (Me [Q_{25}; Q_{75}])

Параметры исследования (пг/мл)		Группа контроля (n=118)		Основная группа (n=55)		Тестовая статистика		
		1 месяц-6 лет (n=24)	7-17 лет (n=94)	1 месяц-6 лет (n=13)	7-17 лет (n=42)	Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
							внутри групп	между группами
		1	2	3	4			
Провоспалительные цитокины								
IL-1β	Точка 0	5,85 [4,70; 7,25]	5,00 [3,94; 7,49]	79,50 [48,81; 140,87]	64,49 [44,71; 97,87]	H=112,21 p<0,001	U_{1-2}=1060,5, p_{1-2}=0,502 U_{3-4}=222,0, p_{3-4}=0,312	U_{1-3}=0,0, p_{1-3}<0,001 U_{2-4}=53,5, p_{2-4}<0,001
	Точка 1			79,28 [52,06; 129,88]	74,39 [63,05; 94,92]	H=111,76 p<0,001	U_{1-2}=1060,5, p_{1-2}=0,502 U_{3-4}=271,0, p_{3-4}=0,968	U_{1-3}=0,0, p_{1-3}<0,001 U_{2-4}=15,5, p_{2-4}<0,001
Динамика изменения уровня IL-1β				z =-0,11; p=0,917	z =-1,47; p=0,142	–		
IL-2	Точка 0	4,94 [4,11; 7,40]	4,78 [3,93; 6,46]	9,6 [7,28; 12,23]	6,52 [4,90; 13,30]	H=34,12 p<0,001	U_{1-2}=1070,0, p_{1-2}=0,542 U_{3-4}=193,0, p_{3-4}=0,113	U_{1-3}=37,0, p_{1-3}<0,001 U_{2-4}=1104,5, p_{2-4}<0,001
	Точка 1			6,54 [3,22; 9,99]	5,23 [4,32; 8,09]	H=4,159 p=0,245	U_{1-2}=1070,0, p_{1-2}=0,542 U_{3-4}=272,0, p_{3-4}=0,984	U_{1-3}=136,0, p_{1-3}=0,415 U_{2-4}=1567,5, p_{2-4}=0,067
Динамика изменения уровня IL-2				z =-1,99; p=0,046	z =-1,54; p=0,123	–		
IL-6	Точка 0	7,62 [5,55; 11,14]	8,98 [5,65; 10,52]	16,19 [10,80; 21,97]	11,83 [8,86; 20,66]	H=34,69 p<0,001	U_{1-2}=1102,0, p_{1-2}=0,690 U_{3-4}=207,0, p_{3-4}=0,191	U_{1-3}=43,0, p_{1-3}<0,001 U_{2-4}=983,0, p_{2-4}<0,001
	Точка 1			14,64 [7,52; 39,23]	11,05 [5,82; 19,15]	H=16,40 p<0,001	U_{1-2}=1102,0, p_{1-2}=0,690 U_{3-4}=230,5, p_{3-4}=0,400	U_{1-3}=89,0, p_{1-3}=0,024 U_{2-4}=1294,0, p_{2-4}=0,002
Динамика изменения уровня IL-6				z =-0,18; p=0,861	z =-0,74; p=0,457	–		
IL-12p70	Точка 0	13,01 [12,21; 13,42]	12,54 [11,71; 13,39]	3,4 [1,49; 13,10]	2,65 [1,69; 12,41]	H=38,12 p<0,001	U_{1-2}=916,0, p_{1-2}=0,104 U_{3-4}=243,5, p_{3-4}=0,559	U_{1-3}=81,0, p_{1-3}=0,012 U_{2-4}=799,0, p_{2-4}<0,001
	Точка 1			13,19 [12,28; 46,72]	13,01 [12,45; 13,48]	H=8,15 p=0,043	U_{1-2}=916,0, p_{1-2}=0,104 U_{3-4}=243,5, p_{3-4}=0,559	U_{1-3}=129,5, p_{1-3}=0,310 U_{2-4}=149,0, p_{2-4}=0,329
Динамика изменения уровня IL-12p70				z =-2,90; p=0,004	z =-4,40; p<0,001	–		

Продолжение таблицы 15

Параметры исследования (пг/мл)		Группа контроля (n=118)		Основная группа (n=55)		Тестовая статистика		
		1 месяц-6 лет (n=24)	7-17 лет (n=94)	1 месяц-6 лет (n=13)	7-17 лет (n=42)	Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
							внутри групп	между группами
		1	2	3	4			
Провоспалительные цитокины								
IL-17A	Точка 0	11,22 [8,40; 13,79]	11,20 [7,35; 14,17]	9,00 [2,54; 13,72]	8,74 [2,84; 14,06]	H=5,28 p=0,152	U_{1-2}=1135,5, p_{1-2}=0,859 U_{3-4}=264,0, p_{3-4}=0,858	U_{1-3}=128,5, p_{1-3}=0,295 U_{2-4}=1543,5, p_{2-4}=0,052
	Точка 1			13,50 [7,99; 30,60]	11,10 [7,23; 16,94]	H=3,45 p=0,328	U_{1-2}=1135,5, p_{1-2}=0,859 U_{3-4}=204,0, p_{3-4}=0,172	U_{1-3}=112,0, p_{1-3}=0,120 U_{2-4}=1866,5, p_{2-4}=0,681
Динамика изменения уровня IL-17A				z =-2,27; p=0,023	z =-1,58; p=0,114	–		
IFN-γ	Точка 0	12,88 [10,59; 18,31]	13,85 [10,43; 16,94]	25,18 [15,83; 36,11]	25,99 [18,38; 36,06]	H=55,30 p<0,001	U_{1-2}=1124,0, p_{1-2}=0,800 U_{3-4}=254,5, p_{3-4}=0,714	U_{1-3}=61,0, p_{1-3}=0,002 U_{2-4}=539,5, p_{2-4}<0,001
	Точка 1			35,42 [22,76; 157,06]	28,46 [16,40; 47,06]	H=46,36 p<0,001	U_{1-2}=1124,0, p_{1-2}=0,800 U_{3-4}=224,0, p_{3-4}=0,332	U_{1-3}=47,5, p_{1-3}<0,001 U_{2-4}=741,5, p_{2-4}<0,001
Динамика изменения уровня IFN-γ				z =-1,57; p=0,116	z =-1,81; p=0,070	–		
TNF-α	Точка 0	10,40 [6,04; 16,99]	9,13 [6,33; 13,66]	12,22 [7,57; 16,14]	8,65 [5,13; 12,34]	H=5,45 p=0,142	U_{1-2}=1000,0, p_{1-2}=0,285 U_{3-4}=177,0, p_{3-4}=0,057	U_{1-3}=152,0, p_{1-3}=0,747 U_{2-4}=1688,0, p_{2-4}=0,208
	Точка 1			10,40 [8,74; 16,89]	9,22 [6,01; 14,67]	H=3,41 p=0,332	U_{1-2}=1000,0, p_{1-2}=0,285 U_{3-4}=210,0, p_{3-4}=0,212	U_{1-3}=142,5, p_{1-3}=0,538 U_{2-4}=1903,0, p_{2-4}=0,812
Динамика изменения уровня TNF-α				z =-0,25; p=0,807	z =-1,78; p=0,076	–		
Противовоспалительные цитокины								
IL-4	Точка 0	12,32 [2,88; 17,14]	6,92 [3,85; 15,30]	15,83 [12,96; 46,22]	16,03 [11,73; 21,28]	H=29,09 p<0,001	U_{1-2}=1067,5, p_{1-2}=0,532 U_{3-4}=208,0, p_{3-4}=0,198	U_{1-3}=77,0, p_{1-3}=0,009 U_{2-4}=1003,0, p_{2-4}<0,001
	Точка 1			33,04 [19,10; 122,18]	22,31 [10,95; 30,76]	H=38,46 p<0,001	U_{1-2}=1067,5, p_{1-2}=0,532 U_{3-4}=183,0, p_{3-4}=0,075	U_{1-3}=53,0, p_{1-3}<0,001 U_{2-4}=885,0, p_{2-4}<0,001
Динамика изменения уровня IL-4				z =-1,85; p=0,064	z =-2,52; p=0,012	–		
IL-10	Точка 0	11,59 [10,92; 16,40]	12,24 [10,39; 16,05]	9,49 [5,75; 13,93]	7,38 [4,80; 11,58]	H=33,80 p<0,001	U_{1-2}=1050,0, p_{1-2}=0,459 U_{3-4}=227,5, p_{3-4}=0,367	U_{1-3}=91,0, p_{1-3}=0,028 U_{2-4}=833,0, p_{2-4}<0,001
	Точка 1			13,38 [11,56; 64,05]	11,82 [11,42; 15,18]	H=3,27 p=0,353	U_{1-2}=1050,0, p_{1-2}=0,459 U_{3-4}=212,5, p_{3-4}=0,231	U_{1-3}=115,5, p_{1-3}=0,148 U_{2-4}=1840,5, p_{2-4}=0,593
Динамика изменения уровня IL-10				z =-2,97; p=0,003	z =-4,12; p<0,001	–		

Продолжение таблицы 15

Параметры исследования (пг/мл)		Группа контроля (n=118)		Основная группа (n=55)		Тестовая статистика		
		1 месяц-6 лет (n=24)	7-17 лет (n=94)	1 месяц-6 лет (n=13)	7-17 лет (n=42)	Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
							внутри групп	между группами
		1	2	3	4			
TGF-β1	Точка 0	10,92 [7,14; 24,14]	7,96 [6,66; 20,50]	1418,0 [1077,37; 2824,09]	1335,51 [705,83; 1767,30]	H=107,34 p<0,001	U_{1-2}=1046,5, p_{1-2}=0,445 U_{3-4}=225,0, p_{3-4}=0,342	U_{1-3}=17,0, p_{1-3}<0,001 U_{2-4}=0,00, p_{2-4}<0,001
	Точка 1			9,86 [7,57; 84,97]	9,82 [7,21; 43,80]	H=5,92 p=0,115	U_{1-2}=1046,5, p_{1-2}=0,445 U_{3-4}=231,0, p_{3-4}=0,405	U_{1-3}=124,0, p_{1-3}=0,236 U_{2-4}=157,50, p_{2-4}=0,069
Динамика изменения уровня TGF-β1				z =-2,97; p=0,003	z =-5,20; p<0,001	–		
Хемокины								
MCP-1 (CCL2)	Точка 0	65,87 [48,88; 90,39]	75,69 [60,20; 101,16]	147,76 [93,24; 289,86]	135,38 [85,94; 210,12]	H=43,64 p<0,001	U_{1-2}=917,0, p_{1-2}=0,106 U_{3-4}=257,0, p_{3-4}=0,751	U_{1-3}=35,0, p_{1-3}<0,001 U_{2-4}=865,0, p_{2-4}<0,001
	Точка 1			140,12 [97,62; 449,33]	124,73 [91,07; 194,13]	H=41,34 p<0,001	U_{1-2}=917,0, p_{1-2}=0,106 U_{3-4}=226,5, p_{3-4}=0,357	U_{1-3}=49,0, p_{1-3}<0,001 U_{2-4}=847,0, p_{2-4}<0,001
Динамика изменения уровня MCP-1 (CCL2)				z =-0,45; p=0,650	z =-0,77; p=0,442	–		
MIP-1α (CCL3)	Точка 0	30,94 [29,79; 34,48]	29,89 [26,42; 34,94]	40,91 [39,15; 44,35]	40,80 [39,26; 43,52]	H=70,89 p<0,001	U_{1-2}=861,0, p_{1-2}=0,074 U_{3-4}=272,0, p_{3-4}=0,984	U_{1-3}=20,0, p_{1-3}<0,001 U_{2-4}=448,0, p_{2-4}<0,001
	Точка 1			41,02 [39,82; 52,20]	41,04 [38,96; 45,35]	H=72,69 p<0,001	U_{1-2}=861,0, p_{1-2}=0,074 U_{3-4}=235,0, p_{3-4}=0,452	U_{1-3}=15,0, p_{1-3}<0,001 U_{2-4}=451,0, p_{2-4}<0,001
Динамика изменения уровня MIP-1α (CCL3)				z =-0,80; p=0,422	z =-0,19; p=0,851	–		
MIP-1β (CCL4)	Точка 0	20,93 [19,50; 22,24]	20,19 [18,65; 21,43]	27,89 [26,93; 29,22]	27,44 [26,47; 30,60]	H=103,68 p<0,001	U_{1-2}=842,0, p_{1-2}=0,056 U_{3-4}=255,0, p_{3-4}=0,721	U_{1-3}=13,0, p_{1-3}<0,001 U_{2-4}=78,0, p_{2-4}<0,001
	Точка 1			29,26 [26,94; 30,99]	27,92 [26,63; 29,37]	H=104,86 p<0,001	U_{1-2}=842,0, p_{1-2}=0,056 U_{3-4}=213,5, p_{3-4}=0,238	U_{1-3}=11,0, p_{1-3}<0,001 U_{2-4}=68,0, p_{2-4}<0,001
Динамика изменения уровня MIP-1β (CCL4)				z =-1,29; p=0,196	z =-0,24; p=0,807	–		
RANTES (CCL5)	Точка 0	1443,07 [1131,94; 5370,30]	1402,80 [671,25; 2308,90]	61540,20 [17524,45; 66704,27]	62357,44 [23706,62; 70123,36]	H=111,23 p<0,001	U_{1-2}=960,5, p_{1-2}=0,263 U_{3-4}=239,0, p_{3-4}=0,501	U_{1-3}=0,0, p_{1-3}<0,001 U_{2-4}=13,0, p_{2-4}<0,001
	Точка 1			20216,61 [8671,20; 52730,47]	11621,70 [1384,78; 19167,62]	H=54,22 p<0,001	U_{1-2}=960,5, p_{1-2}=0,263 U_{3-4}=177,0, p_{3-4}=0,057	U_{1-3}=7,0, p_{1-3}<0,001 U_{2-4}=819,0, p_{2-4}<0,001
Динамика изменения уровня RANTES (CCL5)				z =-1,78; p=0,075	z =-4,41; p<0,001	–		

Продолжение таблицы 15

Параметры исследования (пг/мл)		Группа контроля (n=118)		Основная группа (n=55)		Тестовая статистика		
		1 месяц-6 лет (n=24)	7-17 лет (n=94)	1 месяц-6 лет (n=13)	7-17 лет (n=42)	Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
							внутри групп	между группами
		1	2	3	4			
Eotaxin (CCL11)	Точка 0	42,76 [30,92; 59,29]	43,64 [31,68; 77,23]	106,20 [68,95; 156,35]	83,60 [53,43; 128,03]	H=32,66 p<0,001	U_{1-2}=1095,5, p_{1-2}=0,828 U_{3-4}=238,5, p_{3-4}=0,494	U_{1-3}=51,0, p_{1-3}=0,001 U_{2-4}=974,0, p_{2-4}<0,001
	Точка 1			54,50 [33,85; 73,80]	50,05 [41,55; 75,10]	H=4,51 p=0,211	U_{1-2}=1095,5, p_{1-2}=0,828 U_{3-4}=234,50, p_{3-4}=0,446	U_{1-3}=136,0, p_{1-3}=0,525 U_{2-4}=1560,0, p_{2-4}=0,051
Динамика изменения уровня Eotaxin (CCL11)				z =-2,41; p=0,016	z =-3,21; p=0,001	–		
TARC (CCL17)	Точка 0	102,16 [11,87; 506,27]	137,48 [30,08; 396,22]	449,60 [223,15; 692,00]	543,50 [250,83; 729,95]	H=33,00 p<0,001	U_{1-2}=1121,5, p_{1-2}=0,965 U_{3-4}=245,0, p_{3-4}=0,579	U_{1-3}=93,0, p_{1-3}=0,046 U_{2-4}=827,0, p_{2-4}<0,001
	Точка 1			158,60 [96,15; 408,40]	118,10 [12,69; 364,83]	H=0,58 p=0,902	U_{1-2}=1121,5, p_{1-2}=0,965 U_{3-4}=243,0, p_{3-4}=0,552	U_{1-3}=140,0, p_{1-3}=0,626 U_{2-4}=1859,0, p_{2-4}=0,588
Динамика изменения уровня TARC (CCL17)				z =-2,20; p=0,028	z =-3,77; p<0,001	–		
MIP-3α (CCL20)	Точка 0	19,02 [18,58; 101,97]	19,89 [16,31; 65,91]	41,60 [24,11; 165,45]	59,15 [24,07; 150,58]	H=28,43 p<0,001	U_{1-2}=954,5, p_{1-2}=0,246 U_{3-4}=271,5, p_{3-4}=0,976	U_{1-3}=83,0, p_{1-3}=0,020 U_{2-4}=973,0, p_{2-4}<0,001
	Точка 1			25,32 [24,51; 125,70]	40,85 [24,94; 128,32]	H=21,73 p<0,001	U_{1-2}=954,5, p_{1-2}=0,246 U_{3-4}=247,5, p_{3-4}=0,613	U_{1-3}=87,0, p_{1-3}=0,028 U_{2-4}=1122,0, p_{2-4}<0,001
Динамика изменения уровня MIP-3α (CCL20)				z =-0,25; p=0,807	z =-0,91; p=0,365	–		
GROα (CXCL1)	Точка 0	34,51 [19,18; 51,40]	29,33 [15,70; 39,95]	75,40 [57,85; 145,15]	107,70 [76,05; 188,45]	H=57,94 p<0,001	U_{1-2}=909,5, p_{1-2}=0,144 U_{3-4}=206,0, p_{3-4}=0,184	U_{1-3}=68,0, p_{1-3}=0,005 U_{2-4}=507,0, p_{2-4}<0,001
	Точка 1			57,0 [42,1; 228,05]	42,25 [20,08; 71,48]	H=16,83 p=0,001	U_{1-2}=909,5, p_{1-2}=0,144 U_{3-4}=194,5, p_{3-4}=0,120	U_{1-3}=87,0, p_{1-3}=0,028 U_{2-4}=1376,0, p_{2-4}=0,005
Динамика изменения уровня GROα (CXCL1)				z =-0,04; p=0,972	z =-3,55; p<0,001	–		
ENA-78 (CXCL5)	Точка 0	104,07 [42,06; 160,48]	106,78 [44,78; 165,60]	979,50 [463,45; 1656,76]	817,67 [417,50; 1358,10]	H=93,71 p<0,001	U_{1-2}=1063,5, p_{1-2}=0,666 U_{3-4}=263,0, p_{3-4}=0,843	U_{1-3}=2,0, p_{1-3}<0,001 U_{2-4}=203,0, p_{2-4}<0,001
	Точка 1			147,90 [83,40; 2123,30]	137,80 [55,95; 799,44]	H=8,83 p=0,032	U_{1-2}=1063,5, p_{1-2}=0,666 U_{3-4}=216,0, p_{3-4}=0,259	U_{1-3}=93,0, p_{1-3}=0,046 U_{2-4}=1543,0, p_{2-4}=0,042
Динамика изменения уровня ENA-78 (CXCL5)				z =-0,66; p=0,507	z =-2,57; p=0,010	–		

Продолжение таблицы 15

Параметры исследования (пг/мл)		Группа контроля (n=118)		Основная группа (n=55)		Тестовая статистика		
		1 месяц-6 лет (n=24)	7-17 лет (n=94)	1 месяц-6 лет (n=13)	7-17 лет (n=42)	Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
							внутри групп	между группами
		1	2	3	4			
IL-8 (CXCL8)	Точка 0	11,20 [8,78; 11,86]	10,79 [9,71; 11,80]	18,00 [12,46; 36,16]	31,24 [16,83; 65,18]	H=87,23 p<0,001	U_{1-2}=1044,5, p_{1-2}=0,437 U_{3-4}=200,5, p_{3-4}=0,151	U_{1-3}=10,6, p_{1-3}<0,001 U_{2-4}=249,0, p_{2-4}<0,001
	Точка 1			25,40 [11,60; 120,76]	12,47 [11,90; 56,54]	H=60,50 p<0,001	U_{1-2}=1044,5, p_{1-2}=0,437 U_{3-4}=271,0, p_{3-4}=0,968	U_{1-3}=57,0, p_{1-3}=0,001 U_{2-4}=499,0, p_{2-4}<0,001
Динамика изменения уровня IL-8 (CXCL8)				z =-0,80; p=0,422	z =-1,38; p=0,167	–		
MIG (CXCL9)	Точка 0	12,64 [10,15; 16,03]	12,05 [9,12; 18,96]	14,20 [9,75; 17,55]	13,40 [10,28; 16,84]	H=0,29 p=0,963	U_{1-2}=1122,5, p_{1-2}=0,971 U_{3-4}=271,5, p_{3-4}=0,976	U_{1-3}=137,5, p_{1-3}=0,561 U_{2-4}=1902,0, p_{2-4}=0,734
	Точка 1			14,70 [11,75; 18,10]	14,30 [10,15; 17,05]	H=2,02 p=0,567	U_{1-2}=1122,5, p_{1-2}=0,971 U_{3-4}=242,0, p_{3-4}=0,539	U_{1-3}=115,0, p_{1-3}=0,200 U_{2-4}=1836,5, p_{2-4}=0,517
Динамика изменения уровня MIG (CXCL9)				z =-0,63; p=0,529	z =-0,56; p=0,578	–		
IP-10 (CXCL10)	Точка 0	73,36 [57,17; 93,23]	71,56 [55,51; 91,96]	165,10 [137,90; 203,70]	173,84 [137,32; 273,16]	H=105,53 p<0,001	U_{1-2}=1120,0, p_{1-2}=0,780 U_{3-4}=241,0, p_{3-4}=0,521	U_{1-3}=2,0, p_{1-3}<0,001 U_{2-4}=66,5, p_{2-4}<0,001
	Точка 1			145,46 [110,66; 224,26]	154,12 [116,57; 195,42]	H=78,75 p<0,001	U_{1-2}=1120,0, p_{1-2}=0,780 U_{3-4}=266,0, p_{3-4}=0,890	U_{1-3}=15,0, p_{1-3}<0,001 U_{2-4}=360,5, p_{2-4}<0,001
Динамика изменения уровня IP-10 (CXCL10)				z =-0,59; p=0,552	z =-2,41; p=0,016	–		
I-TAC (CXCL11)	Точка 0	7,99 [3,58; 11,11]	7,58 [3,38; 13,43]	13,98 [9,55; 29,15]	12,25 [7,11; 34,38]	H=18,79 p<0,001	U_{1-2}=1124,5, p_{1-2}=0,981 U_{3-4}=250,0, p_{3-4}=0,649	U_{1-3}=66,0, p_{1-3}=0,004 U_{2-4}=1254,0, p_{2-4}=0,001
	Точка 1			16,80 [9,55; 26,50]	10,87 [5,10; 16,73]	H=11,47 p=0,009	U_{1-2}=1124,5, p_{1-2}=0,981 U_{3-4}=202,0, p_{3-4}=0,160	U_{1-3}=72,0, p_{1-3}=0,008 U_{2-4}=1519,0, p_{2-4}=0,032
Динамика изменения уровня I-TAC (CXCL11)				z =-0,04; p=0,972	z =-1,14; p=0,253	Критерий Уилкоксона преобразован в величину z (z-score)		

Примечание: n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; U – критерий Манна-Уитни; H – критерий Краскела-Уоллиса; df – степень свободы; z – величина z-score; IL-1β – интерлейкин 1β; IL-2 – интерлейкин 2; IL-6 – интерлейкин 6; IL-12p70 – интерлейкин 12p70; IL-17A – интерлейкин 17A; IFN-γ – интерферон-гамма; TNF-α – фактор некроза опухоли; IL-4 – интерлейкин 4; IL-10 – интерлейкин 10; TGF-β1 – трансформирующий ростовой фактор бета-β1; MCP-1 (CCL2) – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; MIP-1α (CCL3) и MIP-1β (CCL4) – воспалительные белки макрофагов; RANTES (CCL5) – хемокин, обладающий активирующими свойствами в отношении базофилов, эозинофилов и NK-клеток; Eotaxin (CCL11) – хемотаксический белок эозинофилов; TARC (CCL17) – хемокин тимуса, который индуцирует развитие Т-клеток; MIP-3α (CCL20) – макрофагальный воспалительный белок 3α; GROα (CXCL1) – хемокин, продуцируемый альвеолярными макрофагами; ENA-78 (CXCL5) – хемокин, регулирует гомеостаз и рекрутирование нейтрофилов; IL-8 (CXCL8) – интерлейкин 8; MIG (CXCL9) – монокин, индуцированный гамма-интерфероном; IP-10 (CXCL10) – индуцируемый гамма-интерфероном белок 10; I-TAC (CXCL11) – индуцируемый интерфероном альфа-хемоаттрактант Т-клеток.

IL-2 играет важную роль в активации и регулировании клеточного иммунитета, размножении Т-лимфоцитов – главных маркеров борьбы с инфекциями [442]. Медиана уровня IL-2 пациентов от 1 месяца до 6 лет и 7-17 лет в острый период превышала показатели группы контроля в 1,9 и 1,4 раза соответственно ($p<0,001$). В ходе динамического наблюдения установлено, что содержание IL-2 в сыворотке крови достигло контрольных значений у детей всех возрастных групп ($p>0,05$). Ни в острую фазу заболевания, ни через 1 месяц после реконвалесценции статистически значимой связи между концентрацией IL-2 и возрастом пациентов не обнаружено ($p>0,05$).

Медианный уровень плейотропной биомолекулы IL-6, регулирующей широкий спектр физиологических процессов, иммунного ответа, оказывающего провоспалительные эффекты поражения вирусами, при госпитализации и через 1 месяц после COVID-19 не демонстрировал возрастных различий среди детей и статистически превышал значения в контрольной группе ($p<0,001$). При повторной оценке содержания IL-6 установлено, что его концентрация оставалась неизменной по сравнению с исходными данными как у детей 1 месяц-6 лет, так и у пациентов 7-17 лет ($p>0,05$).

Независимо от возраста детей ($p>0,05$) при остром течении новой коронавирусной инфекции концентрация IL-12p70, контролирующего продукцию IFN-γ, находилась на более низком уровне по сравнению с показателями группы контроля ($p<0,05$). По результатам динамического наблюдения через 1 месяц в обеих возрастных подгруппах установлено повышение IL-12p70 ($p<0,05$) с нормализацией до контрольных значений ($p>0,05$).

Значения провоспалительного цитокина IL-17A, воздействующего на респираторный эпителий с развитием гиперреактивности бронхов, у детей в первые дни заболевания и через 1 месяц после COVID-19 соответствовали показателям группы контроля и не связаны с возрастом пациентов ($p>0,05$).

IFN-γ – медиатор воспалительных реакций в организме, мобилизует иммунные клетки и усиливает воспалительный ответ, что помогает бороться с инфекциями и повреждениями тканей [442].

Сывороточный уровень IFN-γ у детей с новой коронавирусной инфекцией повышен по сравнению с контрольной группой как на раннем этапе заболевания, так и в постковидном периоде ($p<0,05$) независимо от возраста ($p>0,05$).

TNF-α – пирогенный цитокин, секретируемый иммунными клетками в острой фазе воспалительного и инфекционного процесса, выступает ключевым медиатором при вирусных инфекциях [210]. Уровень TNF-α, продуцируемый различными типами клеток и связанный с воспалительными реакциями, независимо от возраста детей с COVID-19 в период стационарного лечения не отличался от показателей группы контроля ($p>0,05$). При контрольном обследовании детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, не зафиксировано изменений количества TNF-α относительно исходных параметров ($p>0,05$).

Цитокин IL-4 характеризуется тканеспецифической противовоспалительной активностью и принимает участие в механизмах адаптивного иммунитета, выполняя ключевую функцию в регуляции иммунного ответа [442]. Независимо от возраста ($p>0,05$) показатели цитокина IL-4 превышали контрольные значения ($p<0,05$) в обеих точках наблюдения – при госпитализации и через 1 месяц в постковидном периоде. При этом у пациентов старше 7 лет зафиксировано статистически значимое увеличение уровня IL-4 в сыворотке крови через 1 месяц после выздоровления по сравнению с исходными значениями ($p=0,012$).

IL-10 выступает в роли ингибирующего цитокина, подавляя продукцию провоспалительных медиаторов (IL-1β, IL-6, IFN-γ, TNF-α) в различных клеточных популяциях, а также препятствуя созреванию дендритных клеток за счет блокирования синтеза IL-12 [19, 442]. Количество IL-10 сыворотки крови в острый период COVID-19 сопоставимо между изучаемыми возрастными группами ($p>0,05$), но ниже уровня контроля ($p<0,05$). В динамике содержание IL-10 увеличилось относительно показателей в первые дни заболевания ($p<0,05$) до контрольного уровня независимо от возраста детей ($p>0,05$).

SARS-CoV-2 способствует усиленной инфильтрации иммунных клеток в легкие, приводя к выбросу в кровоток TGF-β1. Этот плейотропный цитокин

характеризуется выраженной регуляторной и провоспалительной активностью и участвует в формировании сбалансированного иммунного ответа [441]. Содержание TGF-β1 в сыворотке крови в острый период COVID-19 независимо от возраста детей значительно превышало контрольные значения ($p<0,001$). Сывороточная концентрация TGF-β1 через 1 месяц постковидного периода снизилась до контрольных показателей во всех возрастных группах ($p>0,05$).

Сравнительный анализ сывороточной концентрации хемокинов в разных возрастных группах относительно контроля свидетельствует о некоторых различных закономерностях. Уровни MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), RANTES (CCL5), MIP-3α (CCL20), GROα (CXCL1), ENA-78 (CXCL5), IL-8 (CXCL8), IP-10 (CXCL10) и I-TAC (CXCL11) независимо от возраста повышены при новой коронавирусной инфекции по сравнению с группой контроля как в первые дни заболевания, так и через 1 месяц после выздоровления ($p<0,05$).

В острый период течения COVID-19 у обследованных пациентов отмечалось статистически значимое повышение уровней хемокинов Eotaxin (CCL11) и TARC (CCL17) относительно контрольных параметров ($p<0,05$). В ходе контрольного обследования через 1 месяц постковидного периода установлено, что концентрации исследуемых медиаторов снизились и достигли величин, характерных для контрольной группы ($p<0,05$).

При сопоставлении сывороточных уровней хемокинов у реконвалесцентов 7-17 лет установлено, что через 1 месяц после выздоровления концентрации ENA-78 (CXCL5), GROα (CXCL1), IP-10 (CXCL10) и RANTES (CCL5) избирательно снижались относительно исходных показателей, зарегистрированных в острый период заболевания ($p<0,05$).

При этом содержание MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), MIP-3α (CCL20), IL-8 (CXCL8), MIG (CXCL9) и I-TAC (CXCL11) через 1 месяц после COVID-19 не отличалось от аналогичных показателей в первые дни заболевания ($p>0,05$).

Содержание RANTES (CCL5) независимо от возраста детей в острый период новой коронавирусной инфекции значительно превышало параметры контрольной

группы ($p<0,001$). Вне зависимости от возраста реконвалесцентов COVID-19 через 1 месяц концентрация RANTES (CCL5) снизилась, но продолжала превышать контрольные значения ($p<0,001$).

Уровни GROα (CXCL1) повышены у детей и в первые дни COVID-19, и через 1 месяц после перенесенного заболевания по сравнению с группой контроля без возрастных различий ($p>0,05$). Статистически значимое снижение уровня GROα (CXCL1) с 107,70 [76,05; 188,45] до 42,25 [20,08; 71,48] пг/мл ($p<0,001$) наблюдалось у детей 7-17 лет через 1 месяц постковидного периода, в то время как подобных изменений не отмечено в возрастной группе младше 6 лет ($p=0,972$).

Не установлено статистически значимых различий содержания MIG (CXCL9) у пациентов в острый период заболевания при сопоставлении с детьми контрольной группы ($p>0,05$). Подобная картина отмечена при динамическом сравнении сывороточной концентрации MIG (CXCL9) у детей разного возраста.

Повышенный уровень IP-10 (CXCL10) у детей, завершивших острую фазу новой коронавирусной инфекции, расценивается как маркер продолжающегося иммунного реагирования на этапе реконвалесценции. Превышение контрольных значений подтверждено как в стационаре, так и через 30 дней после выписки ($p<0,05$) независимо от возраста ($p>0,05$).

Следует отметить, что значения I-TAC (CXCL11) в ходе динамического наблюдения оставались сопоставимыми с исходными показателями, статистически значимой зависимости от возраста пациентов не выявлено ($p>0,05$).

Таким образом, независимо от возраста у детей с новой коронавирусной инфекцией отмечен противоположно направленный характер сдвигов в системе цитокинов. Содержание IL-1β, IL-2, IL-6, IFN-γ, IL-4 и TGF-β1 повышено, тогда как концентрация IL-12p70 и IL-10 снижена относительно значений контрольной группы. Уровень хемокинов MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), TARC (CCL17), MIP-3α (CCL20), GROα (CXCL1), ENA-78 (CXCL5), IL-8 (CXCL8), IP-10 (CXCL10) и I-TAC (CXCL11) сыворотки крови превышал контрольные и не различался у пациентов разного возраста ($p<0,05$).

Независимо от возраста детей уровни IL-17A, TNF-α и MIG (CXCL9) как в острый период, так и через 1 месяц динамического наблюдения не отличались от показателей группы контроля (p>0,05).

Сывороточная концентрация цитокинов (IL-1β, IL-6, IFN-γ, IL-4) и хемокинов (MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), RANTES (CCL5), MIP-3α (CCL20), ENA-78 (CXCL5), IL-8 (CXCL8), IP-10 (CXCL10), I-TAC (CXCL11)) в постковидном периоде, по-прежнему, оставалась выше группы контроля (p<0,05) и не зависела от возраста детей (p>0,05), тогда как показатели цитокинов IL-2, IL-12p70, IL-10, TGF-β1, Eotaxin (CCL11) и TARC (CCL17) достигли контрольных значений.

4.2 Сравнительный анализ и динамика содержания цитокинов и хемокинов сыворотки крови в зависимости от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции

Результаты динамической оценки цитокинового и хемокинового профиля детей с разной степенью тяжести COVID-19 представлены в таблице 16.

Таблица 17 содержит сведения об уровнях цитокинов и хемокинов в сыворотке крови детей с новой коронавирусной инфекцией в зависимости от объема поражения легочной ткани.

Независимо от степени тяжести новой коронавирусной инфекции и распространенности поражения легких уровень IL-1β оставался статистически значимо выше показателей контрольной группы как на этапе острого периода, так и через 1 месяц по завершении заболевания (p<0,001).

Сывороточная концентрация IL-1β при легкой степени COVID-19 через 1 месяц постковидного периода увеличилась в 1,5 раза (p=0,038) в отличие от первоначальных измерений.

Независимо от степени КТ статистически значимые различия концентрации IL-2 в начале заболевания наблюдались у пациентов с новой коронавирусной инфекцией относительно контрольных показателей (p<0,001).

Таблица 16 – Динамика содержания цитокинов и хемокинов сыворотки крови в зависимости от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции у детей (Me [Q_{25}; Q_{75}])

Показатель (пг/мл)		Группа контроля (n=118)	Степень тяжести перенесенной COVID-19 (n=55)			Тестовая статистика		
			Бессимптомная (n=13)	Легкая (n=31)	Средняя (n=11)	Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
							с группой контроля	между группами
		к	1	2	3			
Провоспалительные цитокины								
IL-1β	Точка 0	5,21 [4,00; 7,35]	43,33 [36,71; 53,37]	50,42 [35,98; 101,51]	70,42 [42,69; 133,65]	H=108,29 p<0,001	$U_{к-1}$=8,0, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=49,5, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=0,0, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=181,0, p_{1-2}=0,377 U_{1-3}=44,0, p_{1-3}=0,128 U_{2-3}=115,0, p_{2-3}=0,225
	Точка 1		78,12 [42,66; 156,63]	73,82 [57,50; 107,84]	63,08 [38,31; 71,70]	H=111,08 p<0,001	$U_{к-1}$=5,0, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=10,5, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=0,0, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=212,0, p_{1-2}=0,902 U_{1-3}=50,0, p_{1-3}=0,242 U_{2-3}=101,0, p_{2-3}=0,101
Динамика изменения уровня IL-1β			z =-1,48; p=0,140	z =-2,08; p=0,038	z =-1,27; p=0,203	–		
IL-2	Точка 0	4,90 [3,96; 6,63]	6,51 [5,44; 10,69]	8,22 [5,80; 13,88]	9,00 [4,58; 16,36]	H=30,60 p<0,001	$U_{к-1}$=443,5, $p_{к-1}$=0,005 $U_{к-2}$=792,5, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=326,0, $p_{к-3}$=0,019	U_{1-2}=180,0, p_{1-2}=0,364 U_{1-3}=65,0, p_{1-3}=0,770 U_{2-3}=151,5, p_{2-3}=0,915
	Точка 1		4,32 [2,58; 5,29]	5,24 [4,14; 7,90]	5,51 [4,13; 7,33]	H=4,33 p=0,228	$U_{к-1}$=654,5, $p_{к-1}$=0,205 $U_{к-2}$=1554,5, $p_{к-2}$=0,199 $U_{к-3}$=494,5, $p_{к-3}$=0,396	U_{1-2}=147,0, p_{1-2}=0,086 U_{1-3}=42,5, p_{1-3}=0,107 U_{2-3}=153,5, p_{2-3}=0,964
Динамика изменения уровня IL-2			z =-1,73; p=0,084	z =-3,45; p<0,001	z =-1,07; p=0,285	–		
IL-6	Точка 0	8,93 [5,62; 10,71]	16,39 [8,19; 20,89]	11,78 [8,80; 17,98]	13,05 [10,72; 27,64]	H=34,05 p<0,001	$U_{к-1}$=376,5, $p_{к-1}$=0,001 $U_{к-2}$=930,5, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=175,0, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=185,0, p_{1-2}=0,433 U_{1-3}=70,0, p_{1-3}=1,000 U_{2-3}=121,0, p_{2-3}=0,302
	Точка 1		11,04 [6,75; 17,46]	12,36 [5,76; 20,82]	13,23 [9,04; 22,74]	H=16,37 p<0,001	$U_{к-1}$=556,0, $p_{к-1}$=0,046 $U_{к-2}$=1207,0, $p_{к-2}$=0,004 $U_{к-3}$=272,5, $p_{к-3}$=0,005	U_{1-2}=205,0, p_{1-2}=0,769 U_{1-3}=56,50, p_{1-3}=0,429 U_{2-3}=138,0, p_{2-3}=0,606
Динамика изменения уровня IL-6			z =-0,97; p=0,331	z =-0,39; p=0,695	z =-0,15; p=0,878	–		
IL-12p70	Точка 0	12,29 [11,53; 13,17]	8,55 [1,73; 12,98]	2,63 [1,53; 12,58]	3,11 [1,98; 12,37]	H=36,18 p<0,001	$U_{к-1}$=460,0, $p_{к-1}$=0,007 $U_{к-2}$=769,5, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=188,5, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=197,5, p_{1-2}=0,633 U_{1-3}=60,0, p_{1-3}=0,558 U_{2-3}=145,5, p_{2-3}=0,773
	Точка 1		12,91 [12,41; 14,80]	12,86 [11,47; 13,25]	12,94 [11,83; 43,39]	H=2,38 p=0,497	$U_{к-1}$=728,5, $p_{к-1}$=0,471 $U_{к-2}$=1665,0, $p_{к-2}$=0,443 $U_{к-3}$=455,5, $p_{к-3}$=0,232	U_{1-2}=186,0, p_{1-2}=0,447 U_{1-3}=67,0, p_{1-3}=0,861 U_{2-3}=117,5, p_{2-3}=0,255
Динамика изменения уровня IL-12p70			z =-2,67; p=0,008	z =-2,53; p=0,011	z =-2,40; p=0,017	–		

Продолжение таблицы 16

Показатель (пг/мл)		Группа контроля (n=118)	Степень тяжести перенесенной COVID-19 (n=55)			Тестовая статистика		
						Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
			Бессимптомная (n=13)	Легкая (n=31)	Средняя (n=11)		с группой контроля	между группами
		к	1	2	3			
IL-17A	Точка 0	11,21 [7,59; 14,12]	12,57 [2,72; 15,01]	9,77 [8,08; 12,18]	9,32 [4,83; 12,88]	H=3,94 p=0,268	$U_{к-1}$=825,5, $p_{к-1}$=0,997 $U_{к-2}$=1499,0, $p_{к-2}$=0,123 $U_{к-3}$=430,5, $p_{к-3}$=0,157	U_{1-2}=176,0, p_{1-2}=0,315 U_{1-3}=56,0, p_{1-3}=0,412 U_{2-3}=141,0, p_{2-3}=0,671
	Точка 1		10,0 [7,50; 17,59]	12,36 [7,80; 17,40]	9,77 [6,16; 22,61]	H=2,02 p=0,569	$U_{к-1}$=781,5, $p_{к-1}$=0,742 $U_{к-2}$=1519,0, $p_{к-2}$=0,147 $U_{к-3}$=583,5, $p_{к-3}$=0,954	U_{1-2}=200,0, p_{1-2}=0,677 U_{1-3}=68,0, p_{1-3}=0,907 U_{2-3}=135,0, p_{2-3}=0,544
Динамика изменения уровня IL-17A			z =-0,60; p=0,551	z =-2,21; p=0,027	z =-0,87; p=0,386	–		
IFN-γ	Точка 0	13,81 [10,48; 17,08]	26,91 [14,95; 36,06]	26,61 [19,76; 43,54]	21,62 [15,78; 28,56]	H=56,59 p<0,001	$U_{к-1}$=299,5, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=418,0, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=250,5, $p_{к-3}$=0,003	U_{1-2}=192,0, p_{1-2}=0,540 U_{1-3}=52,0, p_{1-3}=0,292 U_{2-3}=102,0, p_{2-3}=0,108
	Точка 1		23,99 [11,73; 42,72]	36,44 [19,40; 66,98]	32,19 [20,12; 43,01]	H=47,07 p<0,001	$U_{к-1}$=411,5, $p_{к-1}$=0,002 $U_{к-2}$=586,5, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=171,5, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=162,0, p_{1-2}=0,178 U_{1-3}=55,0, p_{1-3}=0,380 U_{2-3}=140,0, p_{2-3}=0,649
Динамика изменения уровня IFN-γ			z =-0,53; p=0,594	z =-1,86; p=0,063	z =-1,89; p=0,059	–		
TNF-α	Точка 0	9,63 [6,29; 14,71]	7,57 [4,79; 10,80]	10,06 [6,10; 14,52]	8,16 [5,88; 13,41]	H=3,72 p=0,294	$U_{к-1}$=578,0, $p_{к-1}$=0,067 $U_{к-2}$=1763,5, $p_{к-2}$=0,759 $U_{к-3}$=548,5, $p_{к-3}$=0,713	U_{1-2}=145,0, p_{1-2}=0,078 U_{1-3}=56,0, p_{1-3}=0,412 U_{2-3}=140,0, p_{2-3}=0,649
	Точка 1		9,78 [7,62; 13,68]	9,60 [6,16; 14,82]	9,54 [8,23; 13,64]	H=0,48 p=0,923	$U_{к-1}$=814,5, $p_{к-1}$=0,932 $U_{к-2}$=1706,0, $p_{к-2}$=0,565 $U_{к-3}$=542,5, $p_{к-3}$=0,673	U_{1-2}=197,0, p_{1-2}=0,624 U_{1-3}=66,5, p_{1-3}=0,838 U_{2-3}=151,0, p_{2-3}=0,903
Динамика изменения уровня TNF-α			z =-2,29; p=0,022	z =-0,39; p=0,695	z =-0,36; p=0,721	–		
Противовоспалительные цитокины								
IL-4	Точка 0	7,22 [3,73; 15,86]	16,03 [9,57; 21,28]	16,98 [12,62; 24,76]	14,26 [12,34; 25,41]	H=28,02 p<0,001	$U_{к-1}$=483,0, $p_{к-1}$=0,011 $U_{к-2}$=847,0, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=305,0, $p_{к-3}$=0,011	U_{1-2}=191,0, p_{1-2}=0,524 U_{1-3}=69,0, p_{1-3}=0,953 U_{2-3}=133,0, p_{2-3}=0,504
	Точка 1		25,35 [22,19; 34,63]	28,08 [17,14; 45,60]	24,67 [14,17; 98,21]	H=62,63 p<0,001	$U_{к-1}$=63,0, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=562,0, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=211,0, $p_{к-3}$=0,001	U_{1-2}=214,0, p_{1-2}=0,941 U_{1-3}=67,0, p_{1-3}=0,861 U_{2-3}=154,0, p_{2-3}=0,976
Динамика изменения уровня IL-4			z =-2,29; p=0,022	z =-2,67; p=0,008	z =-2,09; p=0,037	–		

Продолжение таблицы 16

Показатель (пг/мл)		Группа контроля (n=118)	Степень тяжести перенесенной COVID-19 (n=55)			Тестовая статистика		
						Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
			Бессимптомная (n=13)	Легкая (n=31)	Средняя (n=11)		с группой контроля	между группами
		к	1	2	3			
Противовоспалительные цитокины								
IL-10	Точка 0	12,18 [10,65; 16,03]	9,70 [5,29; 13,16]	7,28 [5,36; 11,41]	8,17 [4,62; 14,85]	H=33,08 p<0,001	$U_{к-1}$=427,5, $p_{к-1}$=0,003 $U_{к-2}$=736,0, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=329,5, $p_{к-3}$=0,021	U_{1-2}=198,0, p_{1-2}=0,641 U_{1-3}=69,0, p_{1-3}=0,953 U_{2-3}=155,0, p_{2-3}=1,000
	Точка 1		11,84 [11,44; 15,65]	11,64 [11,42; 15,02]	15,73 [11,59; 20,05]	H=2,75 p=0,432	$U_{к-1}$=785,5, $p_{к-1}$=0,765 $U_{к-2}$=1709,0, $p_{к-2}$=0,575 $U_{к-3}$=410,0, $p_{к-3}$=0,110	U_{1-2}=216,5, p_{1-2}=0,990 U_{1-3}=50,0, p_{1-3}=0,242 U_{2-3}=117,0, p_{2-3}=0,249
Динамика изменения уровня IL-10			z =-1,98; p=0,048	z =-3,74; p<0,001	z =-2,60; p=0,009	–		
TGF-β1	Точка 0	8,68 [6,68; 21,47]	1054,33 [656,58; 1915,92]	1485,06 [1190,74; 1759,54]	1066,83 [721,72; 2602,11]	H=107,13 p<0,001	$U_{к-1}$=0,0, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=71,0, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=0,0, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=164,0, p_{1-2}=0,194 U_{1-3}=62,0, p_{1-3}=0,639 U_{2-3}=136,0, p_{2-3}=0,564
	Точка 1		9,22 [7,36; 76,82]	8,72 [7,22; 25,62]	6,53 [5,90; 43,94]	H=4,15 p=0,246	$U_{к-1}$=626,5, $p_{к-1}$=0,140 $U_{к-2}$=1586,0, $p_{к-2}$=0,256 $U_{к-3}$=494,5, $p_{к-3}$=0,396	U_{1-2}=188,0, p_{1-2}=0,477 U_{1-3}=43,0, p_{1-3}=0,114 U_{2-3}=115,0, p_{2-3}=0,225
Динамика изменения уровня TGF-β1			z =-2,54; p=0,011	z =-4,84; p<0,001	z =-2,80; p=0,005	–		
Хемокины								
MCP-1 (CCL2)	Точка 0	85,39 [62,06; 112,05]	208,61 [111,75; 370,58]	119,79 [86,91; 180,92]	136,01 [72,40; 318,07]	H=30,73 p<0,001	$U_{к-1}$=287,0, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=931,0, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=374,0, $p_{к-3}$=0,045	U_{1-2}=142,0, p_{1-2}=0,066 U_{1-3}=57,0, p_{1-3}=0,446 U_{2-3}=144,0, p_{2-3}=0,738
	Точка 1		139,72 [114,01; 161,82]	108,14 [92,46; 210,73]	171,63 [82,81; 433,07]	H=27,59 p<0,001	$U_{к-1}$=303,0, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=1131,0, $p_{к-2}$=0,001 $U_{к-3}$=255,0, $p_{к-3}$=0,003	U_{1-2}=182,0, p_{1-2}=0,391 U_{1-3}=53,0, p_{1-3}=0,320 U_{2-3}=118,0, p_{2-3}=0,261
Динамика изменения уровня MCP-1 (CCL2)			z =-1,66; p=0,096	z =-0,18; p=0,861	z =-0,76; p=0,445	–		
MIP-1α (CCL3)	Точка 0	29,84 [29,57; 33,84]	41,34 [39,29; 55,17]	40,80 [39,51; 44,48]	40,57 [38,28; 41,28]	H=76,17 p<0,001	$U_{к-1}$=122,0, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=324,0, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=128,5, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=191,0, p_{1-2}=0,524 U_{1-3}=44,0, p_{1-3}=0,138 U_{2-3}=115,5, p_{2-3}=0,235
	Точка 1		42,34 [39,64; 51,38]	41,02 [39,20; 46,40]	39,91 [38,55; 41,82]	H=77,07 p<0,001	$U_{к-1}$=123,0, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=316,5, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=118,0, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=177,0, p_{1-2}=0,327 U_{1-3}=40,0, p_{1-3}=0,084 U_{2-3}=116,0, p_{2-3}=0,247
Динамика изменения уровня MIP-1α (CCL3)			z =-0,22; p=0,826	z =-0,80; p=0,422	z =-0,15; p=0,878	–		

Продолжение таблицы 16

Показатель (пг/мл)		Группа контроля (n=118)	Степень тяжести перенесенной COVID-19 (n=55)			Тестовая статистика		
						Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
			Бессимптомная (n=13)	Легкая (n=31)	Средняя (n=11)		с группой контроля	между группами
		к	1	2	3			
MIP-1β (CCL4)	Точка 0	19,52 [19,38; 20,39]	26,83 [26,47; 29,69]	28,05 [26,86; 30,68]	27,03 [25,61; 28,04]	H=103,22 p<0,001	$U_{к-1}$=34,0, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=72,0, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=28,0, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=183,0, p_{1-2}=0,404 U_{1-3}=59,5, p_{1-3}=0,546 U_{2-3}=103,5, p_{2-3}=0,119
	Точка 1		27,05 [25,39; 28,78]	27,97 [26,94; 29,73]	29,56 [26,40; 31,82]	H=104,23 p<0,001	$U_{к-1}$=36,0, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=64,0, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=19,0, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=156,5, p_{1-2}=0,138 U_{1-3}=39,0, p_{1-3}=0,074 U_{2-3}=125,0, p_{2-3}=0,376
Динамика изменения уровня MIP-1β (CCL4)			z =-0,72; p=0,470	z =-0,35; p=0,724	z =-1,58; p=0,114	–		
RANTES (CCL5)	Точка 0	1402,80 [1402,80; 2445,70]	50905 [17385,55; 68333,31]	61635,99 [20013,70; 67191,74]	76110,36 [61676,74; 87507,78]	H=37,27 p<0,001	$U_{к-1}$=0,00, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=0,00, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=0,00, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=193,0, p_{1-2}=0,556 U_{1-3}=31,0, p_{1-3}=0,022 U_{2-3}=60,0, p_{2-3}=0,004
	Точка 1		9160,20 [4284,5; 14295,43]	12350,74 [3924,70; 23131,50]	30837,70 [19393,16; 54359,95]	H=20,13 p<0,001	$U_{к-1}$=219,0, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=529,0, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=0,00, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=177,0, p_{1-2}=0,327 U_{1-3}=5,0, p_{1-3}<0,001 U_{2-3}=60,0, p_{2-3}=0,004
Динамика изменения уровня RANTES (CCL5)			z =-3,11; p=0,002	z =-3,86; p<0,001	z =-2,80; p=0,005	–		
Eotaxin (CCL11)	Точка 0	43,64 [42,31; 65,40]	79,45 [72,00; 101,45]	81,10 [54,60; 120,01]	129,85 [94,45; 226,13]	H=13,49 p<0,001	$U_{к-1}$=329,0, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=964,0, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=109,0, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=208,0, p_{1-2}=0,825 U_{1-3}=28,0, p_{1-3}=0,014 U_{2-3}=66,5, p_{2-3}=0,007
	Точка 1		51,80 [42,28; 62,40]	45,60 [32,10; 62,80]	111,25 [48,08; 155,85]	H=1,25 p=0,264	$U_{к-1}$=675,0, $p_{к-1}$=0,264 $U_{к-2}$=1810,0, $p_{к-2}$=0,925 $U_{к-3}$=230,0, $p_{к-3}$=0,001	U_{1-2}=185,5, p_{1-2}=0,440 U_{1-3}=28,0, p_{1-3}=0,014 U_{2-3}=49,0, p_{2-3}=0,001
Динамика изменения уровня Eotaxin (CCL11)			z =-3,30; p=0,001	z =-4,19; p<0,001	z =-2,29; p=0,022	–		
TARC (CCL17)	Точка 0	130,84 [114,12; 301,06]	629,52 [241,18; 793,45]	530,30 [332,30; 785,20]	631,80 [254,58; 836,90]	H=39,98 p<0,001	$U_{к-1}$=327,0, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=737,0, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=242,0, $p_{к-3}$=0,002	U_{1-2}=200,0, p_{1-2}=0,677 U_{1-3}=68,0, p_{1-3}=0,907 U_{2-3}=148,0, p_{2-3}=0,832
	Точка 1		97,50 [12,82; 166,03]	134,60 [74,90; 194,80]	85,26 [11,42; 145,90]	H=1,57 p=0,667	$U_{к-1}$=684,0, $p_{к-1}$=0,294 $U_{к-2}$=1809,0, $p_{к-2}$=0,925 $U_{к-3}$=524,0, $p_{к-3}$=0,558	U_{1-2}=161,0, p_{1-2}=0,170 U_{1-3}=65,0, p_{1-3}=0,770 U_{2-3}=140,0, p_{2-3}=0,649
Динамика изменения уровня TARC (CCL17)			z =-2,79; p=0,005	z =-4,33; p<0,001	z =-1,99; p=0,047	–		

Продолжение таблицы 16

Показатель (пг/мл)		Группа контроля (n=118)	Степень тяжести перенесенной COVID-19 (n=55)			Тестовая статистика		
						Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
			Бессимптомная (n=13)	Легкая (n=31)	Средняя (n=11)		с группой контроля	между группами
		к	1	2	3			
MIP-3α (CCL20)	Точка 0	18,95 [18,24; 51,13]	33,00 [24,07; 112,24]	28,03 [23,97; 129,00]	65,25 [24,69; 141,88]	H=34,56 p<0,001	$U_{к-1}$=267,0, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=912,0, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=276,0, $p_{к-3}$=0,005	U_{1-2}=152,0, p_{1-2}=0,111 U_{1-3}=53,0, p_{1-3}=0,341 U_{2-3}=133,0, p_{2-3}=0,520
	Точка 1		25,37 [24,14; 99,53]	37,40 [24,74; 124,60]	93,95 [21,18; 200,50]	H=28,50 p<0,001	$U_{к-1}$=500,0, $p_{к-1}$=0,016 $U_{к-2}$=934,0, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=205,0, $p_{к-3}$=0,001	U_{1-2}=178,0, p_{1-2}=0,339 U_{1-3}=38,0, p_{1-3}=0,064 U_{2-3}=107,5, p_{2-3}=0,151
Динамика изменения уровня MIP-3α (CCL20)			z =-1,48; p=0,140	z =-0,26; p=0,799	z =-0,05; p=0,959	–		
GROα (CXCL1)	Точка 0	29,64 [26,54; 59,53]	144,95 [79,53; 215,40]	91,20 [67,40; 153,90]	94,60 [69,45; 191,98]	H=57,35 p<0,001	$U_{к-1}$=149,0, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=667,0, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=136,0, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=152,0, p_{1-2}=0,111 U_{1-3}=58,0, p_{1-3}=0,482 U_{2-3}=139,0, p_{2-3}=0,627
	Точка 1		47,35 [35,03; 113,27]	50,70 [32,70; 77,40]	67,35 [17,44; 251,18]	H=23,04 p<0,001	$U_{к-1}$=435,0, $p_{к-1}$=0,004 $U_{к-2}$=1058,0, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=291,0, $p_{к-3}$=0,008	U_{1-2}=213,0, p_{1-2}=0,922 U_{1-3}=59,0, p_{1-3}=0,520 U_{2-3}=121,0, p_{2-3}=0,302
Динамика изменения уровня GROα (CXCL1)			z =-2,17; p=0,030	z =-2,55; p=0,011	z =-1,07; p=0,285	–		
ENA-78 (CXCL5)	Точка 0	106,78 [101,03; 182,58]	1053,00 [714,23; 1346,18]	636,30 [409,10; 1607,31]	1085,05 [505,60; 1919,60]	H=94,29 p<0,001	$U_{к-1}$=24,0, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=208,0, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=47,0, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=145,0, p_{1-2}=0,078 U_{1-3}=69,0, p_{1-3}=0,953 U_{2-3}=118,0, p_{2-3}=0,261
	Точка 1		159,65 [144,28; 268,79]	171,00 [62,30; 245,60]	179,25 [151,03; 242,90]	H=18,21 p<0,001	$U_{к-1}$=433,5, $p_{к-1}$=0,004 $U_{к-2}$=1260,0, $p_{к-2}$=0,008 $U_{к-3}$=277,0, $p_{к-3}$=0,005	U_{1-2}=212,0, p_{1-2}=0,902 U_{1-3}=58,0, p_{1-3}=0,482 U_{2-3}=140,0, p_{2-3}=0,649
Динамика изменения уровня ENA-78 (CXCL5)			z =-3,23; p=0,001	z =-1,65; p=0,100	z =-2,40; p=0,017	–		
IL-8 (CXCL8)	Точка 0	10,94 [9,63; 11,79]	16,90 [12,29; 38,19]	19,32 [12,59; 36,12]	44,82 [26,52; 57,67]	H=20,46 p<0,001	$U_{к-1}$=214,0, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=499,0, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=2,00, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=197,0, p_{1-2}=0,624 U_{1-3}=30,5, p_{1-3}=0,021 U_{2-3}=81,0, p_{2-3}=0,025
	Точка 1		12,94 [11,76; 18,26]	12,14 [11,65; 37,48]	40,58 [27,06; 48,38]	H=14,23 p<0,001	$U_{к-1}$=315,5, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=767,5, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=0,00, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=190,0, p_{1-2}=0,508 U_{1-3}=2,00, p_{1-3}<0,001 U_{2-3}=67,0, p_{2-3}=0,008
Динамика изменения уровня IL-8 (CXCL8)			z =-1,98; p=0,048	z =-1,18; p=0,240	z =-0,87; p=0,386	–		

Продолжение таблицы 16

Показатель (пг/мл)		Группа контроля (n=118)	Степень тяжести перенесенной COVID-19 (n=55)			Тестовая статистика		
			Бессимптомная (n=13)	Легкая (n=31)	Средняя (n=11)	Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
							с группой контроля	между группами
		к	1	2	3			
MIG (CXCL9)	Точка 0	12,06 [12,03; 15,13]	13,30 [9,73; 17,25]	14,20 [10,30; 17,20]	15,55 [11,33; 17,52]	H=1,46 p=0,691	$U_{к-1}$=802,0, $p_{к-1}$=0,859 $U_{к-2}$=1685,0, $p_{к-2}$=0,501 $U_{к-3}$=466,0, $p_{к-3}$=0,271	U_{1-2}=209,0, p_{1-2}=0,844 U_{1-3}=58,0, p_{1-3}=0,482 U_{2-3}=137,5, p_{2-3}=0,595
	Точка 1		13,10 [11,88; 16,30]	14,80 [10,30; 17,00]	14,98 [11,65; 17,05]	H=2,73 p=0,436	$U_{к-1}$=725,5, $p_{к-1}$=0,458 $U_{к-2}$=1555,5, $p_{к-2}$=0,201 $U_{к-3}$=474,0, $p_{к-3}$=0,303	U_{1-2}=186,0, p_{1-2}=0,447 U_{1-3}=61,5, p_{1-3}=0,619 U_{2-3}=154,5, p_{2-3}=0,988
Динамика изменения уровня MIG (CXCL9)			z =-0,47; p=0,638	z =-0,63; p=0,531	z =-0,05; p=0,959	–		
IP-10 (CXCL10)	Точка 0	71,88 [56,18; 91,65]	169,63 [145,19; 219,38]	189,28 [145,98; 301,80]	207,13 [150,83; 362,71]	H=105,69 p<0,001	$U_{к-1}$=37,0, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=45,5, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=11,0, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=188,0, p_{1-2}=0,477 U_{1-3}=53,0, p_{1-3}=0,319 U_{2-3}=144,0, p_{2-3}=0,738
	Точка 1		150,15 [113,52; 225,11]	155,24 [117,62; 222,82]	160,15 [129,48; 205,67]	H=79,65 p<0,001	$U_{к-1}$=117,0, $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=381,5, $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=16,0, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=208,0, p_{1-2}=0,825 U_{1-3}=65,0, p_{1-3}=0,770 U_{2-3}=148,0, p_{2-3}=0,832
Динамика изменения уровня IP-10 (CXCL10)			z =-0,91; p=0,363	z =-1,57; p=0,117	z =-1,07; p=0,285	–		
I-TAC (CXCL11)	Точка 0	7,58 [7,58; 15,55]	12,30 [9,90; 17,33]	11,20 [9,04; 15,60]	27,80 [15,04; 55,00]	H=7,04 p=0,008	$U_{к-1}$=467,0, $p_{к-1}$=0,008 $U_{к-2}$=1238,5, $p_{к-2}$=0,006 $U_{к-3}$=197,0, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=188,5, p_{1-2}=0,485 U_{1-3}=30,0, p_{1-3}=0,019 U_{2-3}=59,0, p_{2-3}=0,004
	Точка 1		11,95 [9,45; 15,55]	11,50 [7,70; 17,40]	24,17 [16,52; 32,23]	H=6,81 p=0,009	$U_{к-1}$=473,0, $p_{к-1}$=0,009; $U_{к-2}$=1321,0, $p_{к-2}$=0,018 $U_{к-3}$=167,0, $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=192,5, p_{1-2}=0,548 U_{1-3}=15,0, p_{1-3}=0,001 U_{2-3}=42,5, p_{2-3}=0,001
Динамика изменения уровня I-TAC (CXCL11)			z =-0,09; p=0,925	z =-0,59; p=0,557	z =-1,48; p=0,139	Критерий Уилкоксона преобразован в величину z (z-score)		

Примечание: n – число наблюдений; COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; p – уровень статистической значимости; к – группа контроля; U – критерий Манна-Уитни; H – критерий Краскела-Уоллиса; df – степень свободы; z – величина z-score; IL-1β – интерлейкин 1β; IL-2 – интерлейкин 2; IL-6 – интерлейкин 6; IL-12p70 – интерлейкин 12p70; IL-17A – интерлейкин 17A; IFN-γ – интерферон-гамма; TNF-α – фактор некроза опухоли; IL-4 – интерлейкин 4; IL-10 – интерлейкин 10; TGF-β1 – трансформирующий ростовой фактор бета-β1; MCP-1 (CCL2) – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; MIP-1α (CCL3) и MIP-1β (CCL4) – воспалительные белки макрофагов; RANTES (CCL5) – хемокин, обладающий активирующими свойствами в отношении базофилов, эозинофилов и NK-клеток; Eotaxin (CCL11) – хемотаксический белок эозинофилов; TARC (CCL17) – хемокин тимуса, который индуцирует развитие Т-клеток; MIP-3α (CCL20) – макрофагальный воспалительный белок 3α; GROα (CXCL1) – хемокин, продуцируемый альвеолярными макрофагами; ENA-78 (CXCL5) – хемокин, регулирует гомеостаз и рекрутирование нейтрофилов; IL-8 (CXCL8) – интерлейкин 8; MIG (CXCL9) – монокин, индуцированный гамма-интерфероном; IP-10 (CXCL10) – индуцируемый гамма-интерфероном белок 10; I-TAC (CXCL11) – индуцируемый интерфероном альфа-хемоаттрактант Т-клеток.

Таблица 17 – Динамика содержания цитокинов и хемокинов сыворотки крови в зависимости от объема поражения легких при новой коронавирусной инфекции у детей (Me [Q_{25}; Q_{75}])

Показатель (пг/мл)		Группа контроля (n=118)	Объем поражения легких			Тестовая статистика		
			КТ 0 (n=20)	КТ 1 (n=15)	КТ 2 (n=20)	Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
							С группой контроля	Между группами
		к	1	2	3			
Провоспалительные цитокины								
IL-1β	Точка 0	5,21 [4,00; 7,35]	84,69 [51,70; 111,44]	61,40 [40,35; 96,66]	57,58 [44,00; 86,31]	H=112,2 p<0,001	$U_{к-1}$=0,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=0,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=0,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=107,0; p_{1-2}=0,152 U_{1-3}=149,0; p_{1-3}=0,168 U_{2-3}=135,0; p_{2-3}=0,617
	Точка 1		76,85 [62,74; 129,58]	77,64 [68,10; 82,56]	70,66 [52,92; 97,50]	H=111,71 p<0,001	$U_{к-1}$=5,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=0,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=0,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=145,0; p_{1-2}=0,868 U_{1-3}=155,0; p_{1-3}=0,224 U_{2-3}=124,0; p_{2-3}=0,386
Динамика изменения уровня IL-1β			z =-0,49; p=0,627	z =-1,25; p=0,211	z =-0,30; p=0,765	–		
IL-2	Точка 0	4,90 [3,96; 6,63]	9,02 [6,31; 16,35]	6,44 [4,90; 11,74]	7,71 [5,22; 11,70]	H=32,13 p<0,001	$U_{к-1}$=418,5; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=540,0; $p_{к-2}$=0,014 $U_{к-3}$=603,5; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=101,5; p_{1-2}=0,106 U_{1-3}=164,0; p_{1-3}=0,330 U_{2-3}=130,0; p_{2-3}=0,505
	Точка 1		4,31 [3,16; 6,92]	4,64 [3,74; 6,54]	4,80 [3,59; 5,68]	H=1,24 p=0,744	$U_{к-1}$=1052,0; $p_{к-1}$=0,439 $U_{к-2}$=837,0; $p_{к-2}$=0,733 $U_{к-3}$=1033,5; $p_{к-3}$=0,376	U_{1-2}=140,0; p_{1-2}=0,739 U_{1-3}=199,0; p_{1-3}=0,978 U_{2-3}=140,0; p_{2-3}=0,739
Динамика изменения уровня IL-2			z =-3,58; p<0,001	z =-1,99; p=0,047	z =-2,88; p=0,004	–		
IL-6	Точка 0	8,92 [5,62; 10,71]	12,37 [9,92; 21,58]	11,78 [8,73; 17,19]	14,53 [8,83; 21,35]	H=33,60 p<0,001	$U_{к-1}$=484,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=483,5; $p_{к-2}$=0,004 $U_{к-3}$=514,5; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=131,0; p_{1-2}=0,527 U_{1-3}=188,0; p_{1-3}=0,745 U_{2-3}=123,0; p_{2-3}=0,368
	Точка 1		11,47 [7,56; 14,75]	11,45 [9,50; 15,76]	13,50 [10,46; 16,77]	H=35,06 p<0,001	$U_{к-1}$=693,0; $p_{к-1}$=0,003 $U_{к-2}$=438,5; $p_{к-2}$=0,001 $U_{к-3}$=364,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=135,5; p_{1-2}=0,629 U_{1-3}=138,5; p_{1-3}=0,096 U_{2-3}=120,5; p_{2-3}=0,325
Динамика изменения уровня IL-6			z =-1,38; p=0,167	z =-0,57; p=0,570	z =-1,08; p=0,279	–		
IL-12p70	Точка 0	12,29 [11,53; 13,17]	2,52 [1,22; 10,16]	2,52 [1,62; 12,29]	12,06 [4,96; 12,69]	H=37,01 p<0,001	$U_{к-1}$=396,5; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=365,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=656,5; $p_{к-3}$=0,002	U_{1-2}=131,5; p_{1-2}=0,537 U_{1-3}=157,5; p_{1-3}=0,250 U_{2-3}=124,5; p_{2-3}=0,395
	Точка 1		12,49 [10,98; 13,26]	12,46 [11,47; 13,25]	12,63 [10,01; 13,19]	H=0,30 p=0,960	$U_{к-1}$=1139,0; $p_{к-1}$=0,804 $U_{к-2}$=858,0; $p_{к-2}$=0,848 $U_{к-3}$=1096,0; $p_{к-3}$=0,611	U_{1-2}=149,0; p_{1-2}=0,973 U_{1-3}=192,0; p_{1-3}=0,829 U_{2-3}=144,5; p_{2-3}=0,855
Динамика изменения уровня IL-12p70			z =-2,80; p=0,005	z =-1,48; p=0,140	z =-2,35; p=0,019	–		

Продолжение таблицы 17

Показатель (пг/мл)		Группа контроля (n=118)	Объем поражения легких			Тестовая статистика		
			КТ 0 (n=20)	КТ 1 (n=15)	КТ 2 (n=20)	Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
							С группой контроля	Между группами
		к	1	2	3			
IL-17A	Точка 0	11,21 [7,59; 14,12]	9,38 [5,90; 12,69]	10,23 [8,56; 12,41]	11,93 [4,53; 14,06]	H=3,41 p=0,333	$U_{к-1}$=913,5; $p_{к-1}$=0,107 $U_{к-2}$=734,5; $p_{к-2}$=0,284 $U_{к-3}$=1108,0; $p_{к-3}$=0,663	U_{1-2}=146,5; p_{1-2}=0,907 U_{1-3}=165,0; p_{1-3}=0,344 U_{2-3}=130,0; p_{2-3}=0,505
	Точка 1		14,23 [7,63; 18,28]	8,94 [3,74; 13,30]	12,08 [8,51; 21,24]	H=5,46 p=0,141	$U_{к-1}$=915,0; $p_{к-1}$=0,109 $U_{к-2}$=729,0; $p_{к-2}$=0,267 $U_{к-3}$=943,0; $p_{к-3}$=0,152	U_{1-2}=107,0; p_{1-2}=0,152 U_{1-3}=199,0; p_{1-3}=0,978 U_{2-3}=105,0; p_{2-3}=0,134
Динамика изменения уровня IL-17A			z =-2,24; p=0,025	z =-0,00; p=1,000	z =-1,49; p=0,135	–		
IFN-γ	Точка 0	13,81 [10,48; 17,08]	30,92 [19,08; 46,04]	25,18 [19,76; 31,42]	25,11 [15,92; 34,05]	H=56,39 p<0,001	$U_{к-1}$=329,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=167,5; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=471,5; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=111,0; p_{1-2}=0,194 U_{1-3}=136,0; p_{1-3}=0,083 U_{2-3}=131,0; p_{2-3}=0,526
	Точка 1		41,96 [12,94; 62,23]	25,08 [12,60; 46,46]	29,59 [22,02; 44,48]	H=46,40 p<0,001	$U_{к-1}$=472,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=389,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=308,5; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=118,0; p_{1-2}=0,286 U_{1-3}=174,0; p_{1-3}=0,482 U_{2-3}=132,0; p_{2-3}=0,549
Динамика изменения уровня IFN-γ			z =-1,38; p=0,167	z =-0,74; p=0,460	z =-2,18; p=0,029	–		
TNF-α	Точка 0	9,63 [6,29; 14,71]	10,69 [6,50; 15,05]	6,74 [4,61; 10,26]	9,22 [5,86; 12,16]	H=2,82 p=0,420	$U_{к-1}$=1096,0; $p_{к-1}$=0,611 $U_{к-2}$=681,5; $p_{к-2}$=0,148 $U_{к-3}$=1075,5; $p_{к-3}$=0,527	U_{1-2}=110,5; p_{1-2}=0,188 U_{1-3}=167,0; p_{1-3}=0,372 U_{2-3}=125,0; p_{2-3}=0,405
	Точка 1		9,24 [5,07; 14,79]	11,32 [7,58; 13,26]	9,54 [8,14; 15,80]	H=0,66 p=0,882	$U_{к-1}$=1171,5; $p_{к-1}$=0,959 $U_{к-2}$=808,0; $p_{к-2}$=0,548 $U_{к-3}$=1066,5; $p_{к-3}$=0,492	U_{1-2}=136,0; p_{1-2}=0,641 U_{1-3}=189,0; p_{1-3}=0,766 U_{2-3}=145,5; p_{2-3}=0,881
Динамика изменения уровня TNF-α			z =-0,37; p=0,709	z =-1,96; p=0,050	z =-1,31; p=0,191	–		
IL-4	Точка 0	7,22 [3,73; 15,86]	18,75 [13,50; 26,54]	15,81 [11,82; 19,40]	15,14 [11,46; 21,51]	H=28,92 p<0,001	$U_{к-1}$=464,5; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=523,5; $p_{к-2}$=0,010 $U_{к-3}$=647,0; $p_{к-3}$=0,001	U_{1-2}=116,0; p_{1-2}=0,257 U_{1-3}=157,0; p_{1-3}=0,245 U_{2-3}=149,0; p_{2-3}=0,973
	Точка 1		30,78 [17,81; 67,72]	26,06 [12,32; 33,04]	24,04 [19,38; 34,63]	H=61,92 p<0,001	$U_{к-1}$=346,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=285,5; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=204,5; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=130,0; p_{1-2}=0,505 U_{1-3}=168,0; p_{1-3}=0,387 U_{2-3}=150,0; p_{2-3}=1,000
Динамика изменения уровня IL-4			z =-2,39; p=0,017	z =-1,87; p=0,061	z =-2,91; p=0,004	–		

Продолжение таблицы 17

Показатель (пг/мл)		Группа контроля (n=118)	Объем поражения легких			Тестовая статистика		
						Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
			КТ 0 (n=20)	КТ 1 (n=15)	КТ 2 (n=20)		С группой контроля	Между группами
		к	1	2	3			
Противовоспалительные цитокины								
IL-10	Точка 0	12,18 [10,65; 16,03]	7,38 [5,33; 11,25]	7,20 [4,64; 11,52]	10,98 [5,73; 13,69]	H=34,30 p<0,001	$U_{к-1}$=429,5; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=341,5; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=722,0; $p_{к-3}$=0,006	U_{1-2}=148,0; p_{1-2}=0,947 U_{1-3}=171,0; p_{1-3}=0,433 U_{2-3}=127,0; p_{2-3}=0,443
	Точка 1		12,16 [10,73; 15,29]	11,65 [9,57; 14,28]	12,61 [11,45; 17,74]	H=1,94 p=0,584	$U_{к-1}$=1159,5; $p_{к-1}$=0,901 $U_{к-2}$=742,0; $p_{к-2}$=0,309 $U_{к-3}$=1018,0; $p_{к-3}$=0,327	U_{1-2}=141,0; p_{1-2}=0,764 U_{1-3}=174,5; p_{1-3}=0,490 U_{2-3}=115,0; p_{2-3}=0,243
Динамика изменения уровня IL-10			z =-3,06; p=0,002	z =-2,27; p=0,023	z =-2,88; p=0,004	–		
TGF-β1	Точка 0	8,68 [6,68; 21,47]	1499,52 [684,92; 2006,14]	1354,00 [1190,74; 1726,20]	1046,55 [679,42; 2138,55]	H=107,27 p<0,001	$U_{к-1}$=71,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=0,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=0,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=147,0; p_{1-2}=0,920 U_{1-3}=170,0; p_{1-3}=0,417 U_{2-3}=99,0; p_{2-3}=0,089
	Точка 1		8,74 [7,22; 21,08]	8,36 [6,35; 10,14]	8,86 [7,30; 14,45]	H=2,11 p=0,550	$U_{к-1}$=1104,0; $p_{к-1}$=0,646 $U_{к-2}$=710,5; $p_{к-2}$=0,215 $U_{к-3}$=1137,0; $p_{к-3}$=0,795	U_{1-2}=108,0; p_{1-2}=0,162 U_{1-3}=178,0; p_{1-3}=0,552 U_{2-3}=119,0; p_{2-3}=0,301
Динамика изменения уровня TGF-β1			z =-3,88; p<0,001	z =-3,41; p=0,001	z =-3,92; p<0,001	–		
Хемокины								
MCP-1 (CCL2)	Точка 0	85,39 [62,05; 112,05]	113,00 [87,75; 164,65]	140,10 [78,02; 188,72]	202,77 [110,26; 363,32]	H=42,74 p<0,001	$U_{к-1}$=465,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=423,0; $p_{к-2}$=0,001 $U_{к-3}$=380,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=147,0; p_{1-2}=0,920 U_{1-3}=137,0; p_{1-3}=0,088 U_{2-3}=104,0; p_{2-3}=0,125
	Точка 1		113,08 [93,36; 165,84]	123,08 [94,32; 193,26]	143,72 [129,50; 178,98]	H=60,01 p<0,001	$U_{к-1}$=495,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=309,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=129,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=132,5; p_{1-2}=0,560 U_{1-3}=133,0; p_{1-3}=0,070 U_{2-3}=119,0; p_{2-3}=0,301
Динамика изменения уровня MCP-1 (CCL2)			z =-0,49; p=0,627	z =-0,34; p=0,733	z =-1,34; p=0,179	–		

Продолжение таблицы 17

Показатель (пг/мл)		Группа контроля (n=118)	Объем поражения легких			Тестовая статистика		
						Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
			КТ 0 (n=20)	КТ 1 (n=15)	КТ 2 (n=20)		С группой контроля	Между группами
		к	1	2	3			
MIP-1α (CCL3)	Точка 0	29,84 [26,42; 32,63]	40,99 [40,31; 45,79]	40,00 [38,82; 41,53]	41,07 [39,04; 41,76]	H=70,26 p<0,001	$U_{к-1}$=226,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=208,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=246,5; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=107,5; p_{1-2}=0,157 U_{1-3}=174,0; p_{1-3}=0,482 U_{2-3}=126,0; p_{2-3}=0,424
	Точка 1		40,87 [39,73; 49,70]	40,60 [38,80; 43,50]	41,51 [39,48; 49,03]	H=71,54 p<0,001	$U_{к-1}$=224,5; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=200,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=228,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=138,0; p_{1-2}=0,689 U_{1-3}=194,0; p_{1-3}=0,871 U_{2-3}=128,0; p_{2-3}=0,463
Динамика изменения уровня MIP-1α (CCL3)			z =-0,60; p=0,550	z =-0,57; p=0,955	z =-0,19; p=0,852	–		
MIP-1β (CCL4)	Точка 0	19,52 [17,78; 21,33]	26,96 [18,00; 30,79]	28,20 [24,85; 29,54]	28,08 [25,43; 29,16]	H=72,69 p<0,001	$U_{к-1}$=695,0; $p_{к-1}$=0,003 $U_{к-2}$=29,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=33,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=124,0; p_{1-2}=0,386 U_{1-3}=176,0; p_{1-3}=0,516 U_{2-3}=147,0; p_{2-3}=0,920
	Точка 1		26,99 [21,29; 28,67]	27,94 [22,60; 29,26]	27,96 [25,77; 29,83]	H=65,54 p<0,001	$U_{к-1}$=436,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=329,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=56,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=128,5; p_{1-2}=0,474 U_{1-3}=142,0; p_{1-3}=0,117 U_{2-3}=140,0; p_{2-3}=0,739
Динамика изменения уровня MIP-1β (CCL4)			z =-0,49; p=0,627	z =-0,85; p=0,394	z =-0,08; p=0,940	–		
RANTES (CCL5)	Точка 0	1402,80 [795,15; 2643,13]	51839,9 [32489,5; 2851,5]	61540,2 [28903,4; 72389,6]	76624,2 [59267,2; 93957]	H=112,85 p<0,001	$U_{к-1}$=0,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=0,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=0,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=149,0; p_{1-2}=0,973 U_{1-3}=100,0; p_{1-3}=0,007 U_{2-3}=76,0; p_{2-3}=0,014
	Точка 1		9622,3 [2241,0; 21216,8]	13131,5 [8378,6; 24954,5]	31293,5 [14295,4; 44040,4]	H=79,49 p<0,001	$U_{к-1}$=413,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=161,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=23,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=122,0; p_{1-2}=0,351 U_{1-3}=98,0; p_{1-3}=0,006 U_{2-3}=72,0; p_{2-3}=0,009
Динамика изменения уровня RANTES (CCL5)			z =-2,91; p=0,004	z =-3,29; p=0,001	z =-3,81; p<0,001	–		
Eotaxin (CCL11)	Точка 0	43,64 [31,62; 75,31]	78,71 [48,60; 97,83]	81,10 [65,30; 122,20]	132,25 [85,83; 172,65]	H=46,06 p<0,001	$U_{к-1}$=678,0; $p_{к-1}$=0,002 $U_{к-2}$=402,0; $p_{к-2}$=0,001 $U_{к-3}$=237,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=125,5; p_{1-2}=0,414 U_{1-3}=73,0; p_{1-3}=0,001 U_{2-3}=77,5; p_{2-3}=0,016
	Точка 1		50,55 [39,65; 67,75]	59,90 [36,90; 73,50]	120,71 [63,08; 143,95]	H=25,42 p<0,001	$U_{к-1}$=1004,0; $p_{к-1}$=0,287 $U_{к-2}$=730,0; $p_{к-2}$=0,270 $U_{к-3}$=386,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=140,0; p_{1-2}=0,739 U_{1-3}=53,0; p_{1-3}<0,001 U_{2-3}=65,5; p_{2-3}=0,005
Динамика изменения уровня Eotaxin (CCL11)			z =-2,76; p=0,006	z =-2,22; p=0,027	z =-2,05; p=0,040	–		

Продолжение таблицы 17

Показатель (пг/мл)		Группа контроля (n=118)	Объем поражения легких			Тестовая статистика		
			КТ 0 (n=20)	КТ 1 (n=15)	КТ 2 (n=20)	Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
							С группой контроля	Между группами
		к	1	2	3			
TARC (CCL17)	Точка 0	130,84 [29,57; 425,62]	586,98 [368,63; 777,68]	492,30 [255,50; 837,40]	631,80 [252,28; 796,03]	H=40,33 p<0,001	$U_{к-1}$=402,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=410,0; $p_{к-2}$=0,001 $U_{к-3}$=494,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=129,0; p_{1-2}=0,484 U_{1-3}=198,0; p_{1-3}=0,957 U_{2-3}=140,0; p_{2-3}=0,739
	Точка 1		127,84 [101,73; 161,80]	131,91 [101,10; 182,90]	130,66 [106,20; 157,96]	H=0,33 p=0,954	$U_{к-1}$=1102,0; $p_{к-1}$=0,637 $U_{к-2}$=876,0; $p_{к-2}$=0,949 $U_{к-3}$=1149,0; $p_{к-3}$=0,851	U_{1-2}=127,0; p_{1-2}=0,443 U_{1-3}=197,0; p_{1-3}=0,935 U_{2-3}=132,0; p_{2-3}=0,549
Динамика изменения уровня TARC (CCL17)			z =-3,92; p<0,001	z =-3,18; p=0,001	z =-3,70; p<0,001	–		
MIP-3α (CCL20)	Точка 0	18,95 [16,16; 59,86]	27,82 [24,03; 126,48]	88,90 [24,80; 167,20]	66,80 [24,04; 165,05]	H=28,83 p<0,001	$U_{к-1}$=692,0; $p_{к-1}$=0,003 $U_{к-2}$=353,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=584,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=109,0; p_{1-2}=0,172 U_{1-3}=181,0; p_{1-3}=0,607 U_{2-3}=137,0; p_{2-3}=0,665
	Точка 1		27,84 [24,92; 47,32]	46,80 [25,29; 73,40]	49,61 [25,06; 73,88]	H=32,13 p<0,001	$U_{к-1}$=656,0; $p_{к-1}$=0,002 $U_{к-2}$=388,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=497,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=103,0; p_{1-2}=0,117 U_{1-3}=141,0; p_{1-3}=0,110 U_{2-3}=148,0; p_{2-3}=0,947
Динамика изменения уровня MIP-3α (CCL20)			z =-1,42; p=0,156	z =-2,16; p=0,031	z =-1,57; p=0,117	–		
GROα (CXCL1)	Точка 0	29,64 [17,05; 41,44]	87,35 [49,93; 150,32]	90,20 [76,20; 153,90]	130,80 [78,95; 215,40]	H=57,68 p<0,001	$U_{к-1}$=476,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=242,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=234,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=137,5; p_{1-2}=0,677 U_{1-3}=133,0; p_{1-3}=0,070 U_{2-3}=113,0; p_{2-3}=0,217
	Точка 1		48,60 [37,58; 64,20]	53,50 [37,70; 65,20]	56,95 [36,88; 85,64]	H=29,50 p<0,001	$U_{к-1}$=574,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=419,0; $p_{к-2}$=0,001 $U_{к-3}$=588,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=132,0; p_{1-2}=0,548 U_{1-3}=168,0; p_{1-3}=0,387 U_{2-3}=139,0; p_{2-3}=0,714
Динамика изменения уровня GROα (CXCL1)			z =-3,02; p=0,002	z =-3,18; p=0,001	z =-2,88; p=0,004	–		
ENA-78 (CXCL5)	Точка 0	106,78 [44,78; 164,80]	817,67 [450,45; 1698,58]	771,30 [409,10; 1143,30]	1003,15 [496,08; 1513,30]	H=93,56 p<0,001	$U_{к-1}$=94,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=91,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=94,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=138,0; p_{1-2}=0,689 U_{1-3}=186,0; p_{1-3}=0,705 U_{2-3}=135,0; p_{2-3}=0,617
	Точка 1		150,55 [107,60; 194,30]	168,40 [147,40; 198,40]	173,50 [155,55; 232,43]	H=21,05 p<0,001	$U_{к-1}$=819,0; $p_{к-1}$=0,029 $U_{к-2}$=512,0; $p_{к-2}$=0,008 $U_{к-3}$=570,5; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=120,0; p_{1-2}=0,317 U_{1-3}=130,0; p_{1-3}=0,058 U_{2-3}=138,0; p_{2-3}=0,689
Динамика изменения уровня ENA-78 (CXCL5)			z =-3,92; p<0,001	z =-3,41; p=0,001	z =-3,85; p<0,001	–		

Продолжение таблицы 17

Показатель (пг/мл)		Группа контроля (n=118)	Объем поражения легких			Тестовая статистика		
			КТ 0 (n=20)	КТ 1 (n=15)	КТ 2 (n=20)	Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
							С группой контроля	Между группами
		к	1	2	3			
IL-8 (CXCL8)	Точка 0	10,94 [9,63; 11,80]	17,68 [12,89; 30,31]	20,22 [14,22; 32,10]	47,02 [26,19; 71,99]	H=84,76 p<0,001	$U_{к-1}$=332,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=118,5; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=36,5; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=131,5; p_{1-2}=0,537 U_{1-3}=84,0; p_{1-3}=0,002 U_{2-3}=74,0; p_{2-3}=0,011
	Точка 1		12,24 [11,92; 21,00]	12,48 [11,67; 22,40]	41,51 [12,23; 60,40]	H=65,15 p<0,001	$U_{к-1}$=340,5; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=327,5; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=164,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=144,0; p_{1-2}=0,841 U_{1-3}=96,0; p_{1-3}=0,005 U_{2-3}=72,0; p_{2-3}=0,009
Динамика изменения уровня IL-8 (CXCL8)			z =-1,23; p=0,218	z =-1,59; p=0,112	z =-1,20; p=0,232	–		
MIG (CXCL9)	Точка 0	12,07 [9,43; 18,68]	13,23 [9,10; 16,58]	15,90 [10,50; 18,60]	14,35 [10,50; 16,97]	H=23,39 p=0,495	$U_{к-1}$=1163,0; $p_{к-1}$=0,918 $U_{к-2}$=694,0; $p_{к-2}$=0,174 $U_{к-3}$=1062,0; $p_{к-3}$=0,475	U_{1-2}=110,5; p_{1-2}=0,188 U_{1-3}=175,5; p_{1-3}=0,507 U_{2-3}=129,0; p_{2-3}=0,484
	Точка 1		15,50 [12,55; 17,43]	13,90 [10,30; 17,00]	13,25 [12,00; 16,18]	H=3,70 p=0,296	$U_{к-1}$=898,0; $p_{к-1}$=0,088 $U_{к-2}$=831,5; $p_{к-2}$=0,704 $U_{к-3}$=1025,5; $p_{к-3}$=0,350	U_{1-2}=116,5; p_{1-2}=0,264 U_{1-3}=152,0; p_{1-3}=0,194 U_{2-3}=146,0; p_{2-3}=0,894
Динамика изменения уровня MIG (CXCL9)			z =-1,68; p=0,093	z =-0,80; p=0,427	z =-0,19; p=0,852	–		
IP-10 (CXCL10)	Точка 0	71,98 [56,18; 91,65]	169,50 [147,46; 264,27]	189,28 [145,98; 266,80]	196,58 [151,18; 211,27]	H=106,71 p<0,001	$U_{к-1}$=38,5; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=2,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=36,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=145,0; p_{1-2}=0,868 U_{1-3}=194,0; p_{1-3}=0,871 U_{2-3}=146,0; p_{2-3}=0,894
	Точка 1		158,81 [104,68; 202,15]	150,26 [120,52; 211,38]	147,48 [116,86; 195,86]	H=79,44 p<0,001	$U_{к-1}$=357,5; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=41,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=129,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=146,0; p_{1-2}=0,894 U_{1-3}=197,0; p_{1-3}=0,935 U_{2-3}=141,0; p_{2-3}=0,764
Динамика изменения уровня IP-10 (CXCL10)			z =-1,23; p=0,218	z =-1,99; p=0,047	z =-2,43; p=0,015	–		
I-TAC (CXCL11)	Точка 0	7,58 [3,38; 13,11]	12,17 [9,58; 15,20]	13,79 [9,30; 16,50]	31,45 [15,75; 71,13]	H=39,11 p<0,001	$U_{к-1}$=709,5; $p_{к-1}$=0,004 $U_{к-2}$=538,0; $p_{к-2}$=0,014 $U_{к-3}$=284,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=139,0; p_{1-2}=0,714 U_{1-3}=59,0; p_{1-3}<0,001 U_{2-3}=62,0; p_{2-3}=0,003
	Точка 1		12,20 [9,58; 14,95]	12,40 [8,10; 15,40]	24,17 [14,52; 39,05]	H=34,82 p<0,001	$U_{к-1}$=731,0; $p_{к-1}$=0,007 $U_{к-2}$=607,5; $p_{к-2}$=0,048 $U_{к-3}$=331,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=147,0; p_{1-2}=0,920 U_{1-3}=61,0; p_{1-3}<0,001 U_{2-3}=48,0; p_{2-3}=0,001
Динамика изменения уровня I-TAC (CXCL11)			z =-0,67; p=0,502	z =-0,34; p=0,733	z =-1,61; p=0,108	Критерий Уилкоксона преобразован в величину z (z-score)		

Примечание: n – число наблюдений; к – группа контроля; p – уровень статистической значимости; U – критерий Манна-Уитни; H – критерий Краскела-Уоллиса; df – степень свободы; КТ – компьютерная томография; z – величина z-score; IL-1β – интерлейкин 1β; IL-2 – интерлейкин 2; IL-6 – интерлейкин 6; IL-12p70 – интерлейкин 12p70; IL-17A – интерлейкин 17A; IFN-γ – интерферон-гамма; TNF-α – фактор некроза опухоли; IL-4 – интерлейкин 4; IL-10 – интерлейкин 10; TGF-β1 – трансформирующий ростовой фактор бета-β1; MCP-1 (CCL2) – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; MIP-1α (CCL3) и MIP-1β (CCL4) – воспалительные белки макрофагов; RANTES (CCL5) – хемокин, обладающий активирующими свойствами в отношении базофилов, эозинофилов и NK-клеток; Eotaxin (CCL11) – хемотаксический белок эозинофилов; TARC (CCL17) – хемокин тимуса, который индуцирует развитие Т-клеток; MIP-3α (CCL20) – макрофагальный воспалительный белок 3α; GROα (CXCL1) – хемокин, продуцируемый альвеолярными макрофагами; ENA-78 (CXCL5) – хемокин, регулирует гомеостаз и рекрутирование нейтрофилов; IL-8 (CXCL8) – интерлейкин 8; MIG (CXCL9) – монокин, индуцированный гамма-интерфероном; IP-10 (CXCL10) – индуцируемый гамма-интерфероном белок 10; I-TAC (CXCL11) – индуцируемый интерфероном альфа-хемоаттрактант Т-клеток.

В первые дни заболевания концентрация IL-2 в сыворотке крови детей превышала показатели контрольной группы: при бессимптомной – в 1,3 раза, легкой – в 1,7 раза, средней степени тяжести – в 1,8 раза ($p<0,001$).

Через 1 месяц после перенесенной COVID-19 уровень IL-2 соответствовал контрольным параметрам независимо от степени тяжести заболевания и объема поражения легких ($p>0,05$).

Высокие медианные значения IL-6 и IFN-γ не различались у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию разной степени тяжести и объема поражения легочной ткани, существенно превышали параметры контроля при динамическом мониторинге ($p<0,05$).

Низкая сывороточная концентрация IL-12p70 у пациентов в острый период новой коронавирусной инфекции относительно контрольных значений ($p<0,05$) увеличилась независимо от степени тяжести перенесенной COVID-19 и объема поражения легочной ткани ($p<0,05$), через 1 месяц после выздоровления достигла параметров группы контроля ($p>0,05$).

Статистически значимых различий содержания IL-17A и TNF-α в зависимости от степени КТ и тяжести перенесенной COVID-19 по сравнению с группой контроля в динамике наблюдения не выявлено ($p>0,05$).

Концентрация IL-4 в зависимости от степени тяжести новой коронавирусной инфекции и поражения легких в острый период COVID-19 и через 1 месяц постковидного периода статистически не различалась ($p>0,05$), но превышала параметры контроля ($p<0,001$).

В острый период новой коронавирусной инфекции уровень IL-10 у детей с разным объемом поражения легочной ткани и степенью тяжести болезни статистически значимо ниже аналогичного параметра группы контроля ($p<0,001$). Содержание IL-10 через 1 месяц после новой коронавирусной инфекции возросло независимо от степени КТ и тяжести перенесенного заболевания до контрольных значений ($p<0,05$).

Сопоставление уровней TGF-β1 показало многократное превышение показателя в острый период заболевания относительно контрольных значений

(p<0,001) во всех обследуемых группах. Статистически значимой разницы между выраженностью нарастания TGF-β1 и такими параметрами, как объем поражения легких и степень тяжести COVID-19, не (p>0,05). Через 1 месяц постковидного периода отмечено существенное (в 114 раз; p=0,011) снижение концентрации TGF-β1 у пациентов, перенесших бессимптомную, легкую (в 82 раза; p<0,001) и среднетяжелую (в 163 раза; p=0,005) форму заболевания, по сравнению с показателями острого периода до контрольных значений.

Моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) выполняет важную роль в иммунной системе, привлекая моноциты и другие лейкоциты в очаг воспаления, а также осуществляет функции фагоцитоза [356]. Концентрация MCP-1 (CCL2) сыворотки крови детей в острый период бессимптомной, легкой и средней степени тяжести новой коронавирусной инфекции выше параметров группы контроля в 2,4; 1,4 и 1,6 раза соответственно (p<0,001). Повышенный уровень MCP-1 (CCL2) сохранился и через 1 месяц постковидного периода (p<0,001) независимо от объема поражения легких на КТ (p>0,05).

Аналогичная картина зарегистрирована в содержании хемокина MIP-1α (CCL3) (p<0,001), который привлекает и активирует другие типы клеток иммунной системы к месту воспаления, усиливает воспалительные процессы [315].

Прослеживались схожие результаты как в острый период, так и при динамическом измерении сывороточной концентрации MIP-1β (CCL4) и MIP-3α (CCL20), не установлено статистических различий при разной степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции и объему поражения легочной ткани. MIP-1β (CCL4) – это хемокин с моноцитарно-макрофагальной специфичностью, притягивает и активирует моноциты и макрофаги для реализации иммунного ответа, тогда как белок-хемокин MIP-3α (CCL20) обеспечивает привлечение дендритных и Т-клеток в участки воспаления, обладает противомикробными свойствами [315].

Уровни RANTES (CCL5) у детей с COVID-19 демонстрировали статистически значимые отличия от контрольной группы вне зависимости от выраженности клинических проявлений как в ранние сроки болезни, так и через 1

месяц после выздоровления (p<0,001). Наряду с этим, при средней степени тяжести концентрация хемокина RANTES (CCL5) статистически значимо выше по сравнению с бессимптомной и легкой формами заболевания как на этапе поступления в стационар, так и через 1 месяц постковидного периода (p<0,05). Медиана уровня RANTES (CCL5) в динамике снизилась в 5,6 раза после бессимптомной, в 5 раз – легкой и 2,5 раза – средней степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции (p<0,05). Сывороточная концентрация RANTES (CCL5) определялась объемом поражения легких, демонстрируя более высокие значения при КТ 2 относительно степени КТ 0 и КТ 1 в 1,5 и 1,2 раза соответственно (p<0,05).

Сывороточное содержание хемотаксического белка эозинофилов – Eotaxin (CCL11) при бессимптомной, легкой и средней степени тяжести заболевания статистически значимо выше группы контроля (p<0,001). В динамике повышенная концентрация Eotaxin (CCL11) снизилась до контрольных значений у детей после бессимптомных и легких форм COVID-19, тогда как у пациентов, перенесших среднюю степень тяжести заболевания, показатель сохранялся повышенным (p=0,001). Концентрация Eotaxin (CCL11) в сыворотке крови у детей со средней степенью поражения легочной ткани (КТ-2) статистически превышала показатели пациентов с КТ-0 и КТ-1 – как в дебюте заболевания, так через 1 месяц после выздоровления (p<0,05).

При инфицировании SARS-CoV-2 перемещение моноцитов в легочную ткань опосредовано TARC (CCL17) и обусловлено вирусной нагрузкой на уровне бронхиальных ворсинок [452]. Пациенты с бессимптомной формой, легкими и среднетяжелыми проявлениями новой коронавирусной инфекции в острый период продемонстрировали высокие цифры TARC (CCL17) сыворотки крови по сравнению с группой контроля (p<0,05). Сывороточное содержание TARC (CCL17) значимо не различалось в зависимости от объема поражения легких (p>0,05). Через 1 месяц после перенесенной COVID-19 во всех наблюдаемых группах содержание TARC (CCL17) соответствовало контрольным (p=0,667).

Медианный показатель GROα (CXCL1), продуцируемого макрофагами и эпителиальными клетками для привлечения нейтрофилов к месту инфекции [162], не зависел от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции ($p>0,05$). Исходная концентрация GROα (CXCL1) в острый период выше контроля ($p<0,001$), через 1 месяц – снизилась независимо от степени тяжести перенесенного заболевания, но не достигла контрольных параметров ($p>0,05$). Как в острый период заболевания, так и у реконвалесцентов COVID-19 при динамическом обследовании показатели GROα (CXCL1) превышали значения контрольной группы, статистически не различаясь у лиц с разным объемом поражения легких ($p>0,05$).

Сывороточные концентрации хемокина ENA-78 (CXCL5), стимулирующего противовоспалительную активность нейтрофилов и моноцитов, в первые дни заболевания значительно повышены при среднетяжелых, легких и бессимптомных формах новой коронавирусной инфекции относительно контрольной группы ($p<0,001$). Не установлено статистической разницы в содержании ENA-78 (CXCL5) у пациентов в зависимости от степени тяжести поражения легких ($p>0,05$). Медиана уровня ENA-78 (CXCL5) у реконвалесцентов среднетяжелой ($p=0,001$), легкой ($p=0,100$) и бессимптомной ($p=0,017$) форм COVID-19 относительно первоначальных данных выше в 6, 3,7 и 6,6 раза соответственно. Через 1 месяц постковидного периода содержание ENA-78 (CXCL5) сыворотки крови также превышало показатели контроля ($p<0,05$) во всех исследуемых группах.

Одним из наиболее изученных хемокинов является IL-8 (CXCL8) – критический медиатор воспаления, первоначально идентифицированный из-за его роли в хемоаттрактации нейтрофилов, в связи с чем назван фактором хемотаксиса нейтрофилов и белком, активирующим нейтрофилы [210]. В острый период новой коронавирусной инфекции сывороточная концентрация хемокина IL-8 (CXCL8) статистически значимо выше данных контрольной группы ($p<0,001$). Высокие уровни IL-8 (CXCL8) выше у детей с КТ 2 по сравнению с КТ 0 и КТ 1 ($p<0,05$). В динамике наблюдения медианное значение IL-8 (CXCL8) сыворотки крови у реконвалесцентов снизилось, но сохранялось на высоких цифрах относительно

контрольных значений (p>0,05). Обращает на себя внимание, что содержание IL-8 (CXCL8) как в острый период, так и через месяц после среднетяжелого заболевания выше, чем у лиц, перенесших бессимптомные и легкие формы COVID-19 (p<0,05).

У пациентов с разной степенью тяжести COVID-19 и различным объемом поражения легких, выявленном при проведении компьютерной томографии, как в острый период, так и при контрольном обследовании после выздоровления показатели MIG (CXCL9), выполняющие важную роль в воспалительных процессах и координировании иммунного ответа, не отличались от таковых группы контроля (p>0,05).

В ответ на инфекцию IP-10 (CXCL10) вырабатывается в высоких концентрациях активированными бронхиальными и альвеолярными эпителиальными клетками [442]. Медиана уровня IP-10 (CXCL10) детей с бессимптомной формой новой коронавирусной инфекции во время пребывания в стационаре превышала контрольные величины в 2,4 раза, у пациентов с легкими и среднетяжелыми проявлениями заболевания – в 2,6 и 2,9 раза соответственно (p<0,001). Количество IP-10 (CXCL10) выше параметров группы контроля (p<0,05), при этом не выявлено статистически значимых различий уровня хемокина в зависимости от объема поражения легочной ткани (p>0,05). Динамика показателя характеризовалась стабильностью: значения IP-10 (CXCL10) в первые дни заболевания не отличались от данных, полученных через 1 месяц постковидного периода, независимо от степени тяжести перенесенной инфекции (p>0,05).

Сравнение измерений I-TAC (CXCL11) как при поступлении в стационар, так и через 1 месяц после перенесенной COVID-19 показало, что пациенты имели более высокие значения I-TAC (CXCL11), чем дети группы контроля (p<0,05). Концентрация I-TAC (CXCL11) ассоциирована с тяжестью COVID-19 и объемом поражения легочной ткани: содержание хемокина значимо выше при среднетяжелом течении (p<0,05) и наиболее часто регистрировалось у детей с КТ-2, превосходя по частоте группы без поражения и с легким поражением в 2,6 и 2,3 раза соответственно (p<0,05).

Таким образом, независимо от степени тяжести и объема поражения легких новая коронавирусная инфекция характеризовалась гипервоспалительным профилем с повышением уровня таких провоспалительных, как IL-1β, IL-2, IL-6, IFN-γ и противовоспалительных цитокинов, включая IL-4 и TGF-β1, по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). Примечательно, что в исследуемых группах зафиксировано снижение концентрации IL-10 и IL-12p70 ($p<0,05$) при отсутствии значимых различий в содержании IL-17A и TNF-α по сравнению с контрольными значениями ($p>0,05$). У всех детей независимо от объема поражения легких наблюдались высокие показатели хемокинов MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), TARC (CCL17), MIP-3α (CCL20), GROα (CXCL1), ENA-78 (CXCL5) и IP-10 (CXCL10), как при бессимптомной, так и легкой и среднетяжелой формах новой коронавирусной инфекции относительно контрольной группы ($p<0,05$). Исключение составило содержание хемокина MIG (CXCL9), уровень которого независимо от степени тяжести COVID-19, а также объема поражения легких соответствовал контрольным значениям ($p=0,691$).

Динамика концентраций RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11) отражала тяжесть инфекционного процесса и степень вовлечения легочной паренхимы: максимальные показатели зафиксированы у пациентов со средней степенью тяжести COVID-19 и КТ-2 ($p<0,05$).

При динамическом обследовании через 1 месяц постковидного периода уровни цитокинов (IL-1β, IL-6, IFN-γ, IL-4) и хемокинов (MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), MIP-3α (CCL20), GROα (CXCL1), ENA-78 (CXCL5), IP-10 (CXCL10)) превышали параметры контрольной группы ($p<0,05$) независимо от степени тяжести перенесенной COVID-19 и объема поражения легких ($p>0,05$).

Сывороточная концентрация IL-6, IFN-γ, MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), MIP-3α (CCL20), MIG (CXCL9), IP-10 (CXCL10) и I-TAC (CXCL11) через 1 месяц после выздоровления, по-прежнему, соответствовала показателям острого периода ($p>0,05$).

Только медиана уровней IL-2, IL-12p70, IL-10, TGF-β1 и TARC (CCL17) достигла контрольных параметров через 1 месяц после перенесенной COVID-19

($p<0,05$). Содержание IL-17A, TNF-α и MIG (CXCL9) сыворотки крови в динамике не изменилось и продолжало соответствовать показателям группы контроля независимо от степени тяжести перенесенной COVID-19 ($p>0,05$).

У детей через 1 месяц после COVID-19 средней степени тяжести количество RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11) сыворотки крови выше, чем после бессимптомных и легких форм заболеваниях ($p<0,05$).

В динамике постковидного наблюдения концентрация IL-12p70, IL-4 и IL-10 возросла, а уровень TGF-β1, RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11) и TARC (CCL17) статистически значимо снизился у реконвалесцентов бессимптомной, легкой и средней степени тяжести COVID-19 относительно первоначальных результатов ($p<0,05$).

Согласно полученным результатам, течение новой коронавирусной инфекции в первую волну пандемии, независимо от степени тяжести клинических проявлений, объема поражения легких и возраста детей характеризовалось дисбалансом ряда цитокинов и хемокинов сыворотки крови за счет увеличения продукции провоспалительных (IL-1β, IL-2, IL-6, IFN-γ) и противовоспалительных (IL-4, TGF-β1) цитокинов, хемокинов (MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), TARC (CCL17), MIP-3α (CCL20), GROα (CXCL1), ENA-78 (CXCL5), IP-10 (CXCL10)) и снижения концентрации IL-12p70 и IL-10 сыворотки крови относительно аналогичных показателей группы контроля ($p<0,05$). Исключение составили IL-17A, TNF-α и MIG (CXCL9), содержание которых в сыворотке крови соответствовало контрольным показателям, независимо от степени тяжести COVID-19, объема поражения легких и возраста детей ($p>0,05$).

В острый период повышенная сывороточная концентрация RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11) достигала максимальных значений при новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести, соответствующей КТ 2 ($p<0,05$) во всех возрастных группах ($p>0,05$).

Содержание IL-1β, IL-6, IFN-γ, IL-4, MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), MIP-3α (CCL20), GROα (CXCL1), ENA-78 (CXCL5), IP-10 (CXCL10) при динамическом обследовании в постковидном периоде сохранялось выше

контрольных значений ($p<0,05$) и не связано со степенью тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции, объемом поражения легочной ткани и возрастом детей ($p>0,05$).

Через 1 месяц после заболевания до контрольных значений увеличилось количество IL-12p70 и IL-10 и снизилось содержание TGF-β1 сыворотки крови по сравнению с первоначальными результатами независимо от степени КТ, тяжести заболевания и возраста детей ($p<0,05$).

Сывороточная концентрация IL-6, IFN-γ, MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), MIP-3α (CCL20), MIG (CXCL9) и I-TAC (CXCL11) через 1 месяц постковидного периода не изменилась, по-прежнему, соответствовала показателям острого заболевания, не различаясь по степени тяжести болезни, объему поражения легких и возрасту пациентов ($p>0,05$).

Независимо от степени КТ, тяжести COVID-19 и возраста детей через 1 месяц после выздоровления показатели ряда цитокинов IL-2, IL-12p70, IL-10, TGF-β1 и TARC (CCL17) достигли контрольных значений ($p>0,05$).

У детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести, соответствующей КТ 2, зарегистрированы более высокие показатели RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11) по сравнению с бессимптомными и легкими формами заболевания ($p<0,05$). Медиана уровня IL-17A, TNF-α и MIG (CXCL9) сыворотки крови через 1 месяц постковидного периода не изменилась и соответствовала показателям контролю независимо от степени тяжести COVID-19, объема поражения легких и возраста детей ($p>0,05$).

Таким образом, клиническая значимость мультиплексного анализа для одновременного измерения сывороточной концентрации ряда цитокинов и хемокинов в качестве биомаркеров COVID-19 помогает оценивать воспалительный статус, контролировать прогрессирование заболевания, мониторировать динамику изменений и стратифицировать пациентов, используя при этом уменьшенный объем крови, что облегчает сбор образцов для лабораторных исследований у такой особой группы пациентов, как дети. Кроме того, динамический комплексный анализ обеспечивает точное понимание иммунопатогенеза не только в острую фазу

COVID-19, но и отдаленные временные точки постковидного периода. Зарубежные эксперты рекомендуют проводить расширенные лабораторные тесты на иммунологические биомаркеры для мониторинга нарастающего воспаления [134, 145]. В ответ на инвазию коронавируса SARS-CoV-2 иммунная система ребенка мобилизует комплекс защитных механизмов. Распознавание вирусного агента, даже при бессимптомном течении, осуществляют ключевые клетки врожденного и адаптивного иммунитета: макрофаги, дендритные клетки и Т-лимфоциты. Этот процесс запускает интенсивный каскад воспалительных цитокинов и хемокинов, предназначенных для ограничивания распространения вируса и его уничтожения.

Бессимптомная и легкая формы COVID-19 характеризуются тем, что иммунный ответ достаточно эффективен для подавления вируса без избыточного воспаления. Повышение концентрации цитокинов при этом – часть защитной реакции, которая позволяет организму контролировать инфекцию без развития опасных воспалительных процессов. В тяжелых случаях, наоборот, увеличение уровня цитокинов часто связано с гипервоспалением, известным как «цитокиновый шторм», приводящим к повреждению тканей и органам.

Благодаря иммунной активности организм способен контролировать вирус без развивающихся симптомов или тяжелых проявлений болезни, что объясняет выявленный нами факт, что даже при отсутствии клинических признаков у детей зарегистрирован повышение уровня цитокинов, аналогичное при легких и средней степени тяжести COVID-19.

ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСТКОВИДНОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ

5.1 Комплексная оценка состояния здоровья детей, заболевших в первую волну пандемии новой коронавирусной инфекции

Как представлено в таблице 18, средний рост выявлен у половины (48,3%) обследованных детей с новой коронавирусной инфекцией.

Рост ниже среднего диагностирован в 11,7%, Z-score длины тела <–2SD – в 9,1% наблюдений.

Показатели роста каждого четвертого (23,5%) ребенка выше среднего, Z-score длины тела> +2SD зарегистрирован в 17 (7,4%) случаях.

Таблица 18 – Характеристика физического развития обследованных детей

Показатели	Z-score длины тела / роста	Z-score ИМТ
–1SD +1SD	48,3% (111/230)	57,4% (132/230)
–1SD –2SD	11,7% (27/230)	13,0% (30/230)
< –2SD	9,1% (21/230)	8,7% (20/230)
+1SD +2SD	23,5% (54/230)	13,5% (31/230)
> +2SD	7,4% (17/230)	7,4% (17/230)
Примечание: z – величина z-score; SD – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела.		

У 57,4% обследованных детей индекс массы тела соответствовал средним значениям (от –1SD до +1SD). Избыточная масса тела (от +1SD до +2SD) выявлена у 30 (13,0%) пациентов, а в 7,4% случаев показатель ИМТ превышал +2SD (Таблица 18).

До перенесенной новой коронавирусной инфекции гармоничное физическое развитие, оцененное по Z-score роста и индексу массы тела одновременно, установлено у 155 (67,4%) детей.

Отклонения в физическом развитии выявлены у 75 (32,6%) пациентов. Среди обследованных у 8,7% отмечались средние значения Z-score роста в сочетании с признаками недостаточности питания.

Дети, заболевшие новой коронавирусной инфекцией, со средним ростом и паратрофией или ожирением (в зависимости от возраста) составили 7,4% случаев.

Совокупно средние значения ИМТ и Z-score длины тела <–2SD зафиксированы у 9,1% обследуемых, средний Z-score ИМТ и Z-score длины тела> +2SD – 7,4% детей.

Распределение показателей Z-score длины тела/роста и Z-score ИМТ в зависимости от возраста представлено в таблице 19.

Не установлено статистически значимых различий между возрастными группами по доле детей, у которых Z-score длины тела/роста в пределах –1SD до +1SD (p=0,447).

Значения Z-score длины тела/роста <–2SD, ниже (–1SD –2SD) и выше (+1SD +2SD) среднего не отличались у обследованных детей разного возраста (p>0,05), заболевших новой коронавирусной инфекцией.

Не получено статистически значимых различий между возрастными группами показателя Z-score длины тела/роста> +2SD (p=0,448).

Средние значения Z-score ИМТ (–1SD +1SD), зарегистрированные у 57,4% пациентов, одинаково часто отмечены среди детей грудного, раннего, дошкольного, младшего и старшего школьного возраста (p=0,682).

Количество детей с Z-score ИМТ (–1SD –2SD), заболевших новой коронавирусной инфекцией, сопоставимо в сравниваемых возрастных группах (p=0,848).

Показатели Z-score ИМТ (<–2SD) в группах детей разного возраста также статистически не имели различий (p=0,946).

Не выявлено статистически значимой разницы в числе пациентов 1-12 месяцев, 1-3 лет, 4-6 лет, младшего и старшего школьного возраста с Z-score ИМТ (+1SD +2SD) и> +2SD (p>0,05).

Таблица 19 – Характеристика физического развития детей разного возраста, заболевших в первую волну новой коронавирусной инфекции

Показатели		Возраст детей					Всего (n=230)	Тестовая статистика	
		1-12 мес. (n=19)	1-3 года (n=24)	4-6 лет (n=31)	7-11 лет (n=66)	12-17 лет (n=90)		Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение (критерий Фишера) возрастных групп
		1	2	3	4	5			
Z-score длины тела / роста	–1SD +1SD	31,6% (6/19)	41,7% (10/24)	51,6% (16/31)	47,0% (31/66)	53,3% (48/90)	48,3% (111/230)	χ^2=3,707 p=0,447	F_{1-2}=0,684, p_{1-2}=0,541 F_{1-3}=1,404, p_{1-3}=0,242 F_{1-4}=1,218, p_{1-4}=0,298 F_{1-5}=1,755, p_{1-5}=0,129 F_{2-3}=0,732, p_{2-3}=0,588 F_{2-4}=0,449, p_{2-4}=0,811 F_{2-5}=1,014, p_{2-5}=0,362 F_{3-4}=0,423, p_{3-4}=0,828 F_{3-5}=0,163, p_{3-5}=1,000 F_{4-5}=0,778, p_{4-5}=0,518
	–1SD –2SD	21,1% (4/19)	12,5% (3/24)	6,5% (2/31)	13,6% (9/66)	10,0% (9/90)	11,7% (27/230)	χ^2=2,815 p=0,589	F_{1-2}=0,756, p_{1-2}=0,680 F_{1-3}=1,507, p_{1-3}=0,184 F_{1-4}=0,768, p_{1-4}=0,475 F_{1-5}=1,232, p_{1-5}=0,236 F_{2-3}=0,761, p_{2-3}=0,643 F_{2-4}=0,134, p_{2-4}=1,000 F_{2-5}=0,344, p_{2-5}=0,714 F_{3-4}=1,098, p_{3-4}=0,494 F_{3-5}=0,615, p_{3-5}=0,727 F_{4-5}=0,685, p_{4-5}=0,613
	< –2SD	10,5% (2/19)	8,3% (2/24)	6,5% (2/31)	7,6% (5/66)	11,1% (10/90)	9,1% (21/230)	χ2=0,961 p=0,916	F_{1-2}=0,247, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=0,494, p_{1-3}=0,629 F_{1-4}=0,388, p_{1-4}=0,650 F_{1-5}=0,075, p_{1-5}=1,000 F_{2-3}=0,25, p_{2-3}=1,000 F_{2-4}=0,105, p_{2-4}=1,000 F_{2-5}=0,414, p_{2-5}=1,000 F_{3-4}=0,197, p_{3-4}=1,000 F_{3-5}=0,783, p_{3-5}=0,729 F_{4-5}=0,74, p_{4-5}=0,586

Продолжение таблицы 19

Показатели		Возраст детей					Всего (n=230)	Тестовая статистика	
		1-12 мес. (n=19)	1-3 года (n=24)	4-6 лет (n=31)	7-11 лет (n=66)	12-17 лет (n=90)		Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение (критерий Фишера) возрастных групп
		1	2	3	4	5			
Z-score длины тела / роста	+1SD +2SD	31,6% (6/19)	33,3% (8/24)	19,4% (6/31)	24,2% (16/66)	20,0% (18/90)	23,5% (54/230)	χ^2=2,800 p=0,592	F_{1-2}=0,117, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=0,968, p_{1-3}=0,496 F_{1-4}=0,634, p_{1-4}=0,559 F_{1-5}=1,058, p_{1-5}=0,359 F_{2-3}=1,17, p_{2-3}=0,350 F_{2-4}=0,843, p_{2-4}=0,425 F_{2-5}=1,319, p_{2-5}=0,179 F_{3-4}=0,537, p_{3-4}=0,795 F_{3-5}=0,072, p_{3-5}=1,000 F_{4-5}=0,629, p_{4-5}=0,560
	> +2SD	5,3% (1/19)	4,2% (1/24)	16,1% (5/31)	7,6% (5/66)	5,6% (5/90)	7,4% (17/230)	χ^2=3,702 p=0,448	F_{1-2}=0,169, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=1,239, p_{1-3}=0,387 F_{1-4}=0,361, p_{1-4}=1,000 F_{1-5}=0,051, p_{1-5}=1,000 F_{2-3}=1,519, p_{2-3}=0,216 F_{2-4}=0,613, p_{2-4}=1,000 F_{2-5}=0,283, p_{2-5}=1,000 F_{3-4}=1,226, p_{3-4}=0,282 F_{3-5}=1,671, p_{3-5}=0,122 F_{4-5}=0,5, p_{4-5}=0,744
Z-score ИМТ	–1SD +1SD	68,4% (13/19)	62,5% (15/24)	58,1% (18/31)	59,1% (39/66)	52,2% (47/90)	57,4% (132/230)	χ^2=2,294 p=0,682	F_{1-2}=0,407, p_{1-2}=0,755 F_{1-3}=0,734, p_{1-3}=0,556 F_{1-4}=0,745, p_{1-4}=0,596 F_{1-5}=1,319, p_{1-5}=0,217 F_{2-3}=0,327, p_{2-3}=0,787 F_{2-4}=0,289, p_{2-4}=0,812 F_{2-5}=0,905, p_{2-5}=0,490 F_{3-4}=0,092, p_{3-4}=1,000 F_{3-5}=0,571, p_{3-5}=0,677 F_{4-5}=0,858, p_{4-5}=0,419

Продолжение таблицы 19

Показатели		Возраст детей					Всего (n=230)	Тестовая статистика	
		1-12 мес. (n=19)	1-3 года (n=24)	4-6 лет (n=31)	7-11 лет (n=66)	12-17 лет (n=90)		Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение (критерий Фишера) возрастных групп
		1	2	3	4	5			
Z-score ИМТ	–1SD –2SD	10,5% (2/19)	8,3% (2/24)	9,7% (3/31)	15,1% (10/66)	14,4% (13/90)	13,0% (30/230)	χ^2=1,376 p=0,848	F_{1-2}=0,247, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=0,093, p_{1-3}=1,000 F_{1-4}=0,542, p_{1-4}=1,000 F_{1-5}=0,467, p_{1-5}=1,000 F_{2-3}=0,18, p_{2-3}=1,000 F_{2-4}=0,91, p_{2-4}=0,504 F_{2-5}=0,844, p_{2-5}=0,734 F_{3-4}=0,772, p_{3-4}=0,541 F_{3-5}=0,696, p_{3-5}=0,759 F_{4-5}=0,142, p_{4-5}=1,000
	< –2SD	5,3% (1/19)	8,3% (2/24)	6,5% (2/31)	9,1% (6/66)	10,0% (9/90)	8,7% (20/230)	χ^2=0,740 p=0,946	F_{1-2}=0,388, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=0,175, p_{1-3}=1,000 F_{1-4}=0,568, p_{1-4}=1,000 F_{1-5}=0,709, p_{1-5}=1,000 F_{2-3}=0,25, p_{2-3}=1,000 F_{2-4}=0,122, p_{2-4}=1,000 F_{2-5}=0,261, p_{2-5}=1,000 F_{3-4}=0,445, p_{3-4}=1,000 F_{3-5}=0,615, p_{3-5}=0,727 F_{4-5}=0,191, p_{4-5}=1,000
	+1SD +2SD	10,5% (2/19)	12,5% (3/24)	16,1% (5/31)	10,6% (7/66)	15,6% (14/90)	13,5% (31/230)	χ^2=1,167 p=0,883	F_{1-2}=0,205, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=0,57, p_{1-3}=0,695 F_{1-4}=0,012, p_{1-4}=1,000 F_{1-5}=0,602, p_{1-5}=0,733 F_{2-3}=0,379, p_{2-3}=1,000 F_{2-4}=0,252, p_{2-4}=0,723 F_{2-5}=0,387, p_{2-5}=1,000 F_{3-4}=0,749, p_{3-4}=0,513 F_{3-5}=0,067, p_{3-5}=1,000 F_{4-5}=0,919, p_{4-5}=0,478

Продолжение таблицы 19

Показатели		Возраст детей					Всего (n=230)	Тестовая статистика	
		1-12 мес. (n=19)	1-3 года (n=24)	4-6 лет (n=31)	7-11 лет (n=66)	12-17 лет (n=90)		Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение (критерий Фишера) возрастных групп
		1	2	3	4	5			
Z-score ИМТ	> +2SD	5,3% (1/19)	8,3% (2/24)	9,7% (3/31)	6,1% (4/66)	7,8% (7/90)	7,4% (17/230)	χ^2=0,586 p=0,965	F_{1-2}=0,388, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=0,577, p_{1-3}=1,000 F_{1-4}=0,131, p_{1-4}=1,000 F_{1-5}=0,4, p_{1-5}=1,000 F_{2-3}=0,18, p_{2-3}=1,000 F_{2-4}=0,357, p_{2-4}=0,656 F_{2-5}=0,078, p_{2-5}=1,000 F_{3-4}=0,615, p_{3-4}=0,677 F_{3-5}=0,322, p_{3-5}=0,715 F_{4-5}=0,413, p_{4-5}=0,761

Примечание: n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие; F – критерий Фишера; df – степень свободы; мес. – месяц; z – величина z-score; SD – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела.

Распределение показателей физического развития детей в зависимости от пола представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Характеристика физического развития детей разного пола

Показатели		Девочки (n=103)	Мальчики (n=127)	Тестовая статистика (критерий χ^2 Пирсона)
Z-score длины тела / роста	–1SD +1SD	51,5% (53/103)	45,7% (58/127)	χ^2=0,763 p=0,382
	–1SD –2SD	13,6% (14/103)	10,2% (13/127)	χ^2=0,618 p=0,432
	< –2SD	5,8% (6/103)	11,8% (15/127)	χ^2=2,456 p=0,117
	+1SD +2SD	20,4% (21/103)	26,0% (33/127)	χ^2=0,991 p=0,319
	> +2SD	8,7% (9/103)	6,3% (8/127)	χ^2=0,494 p=0,482
Z-score ИМТ	–1SD +1SD	55,4% (57/103)	59,0% (75/127)	χ^2=1,109 p=0,292
	–1SD –2SD	14,6% (15/103)	11,8% (15/127)	χ^2=0,380 p=0,538
	< –2SD	8,7% (9/103)	8,7% (11/127)	χ^2=0,001 p=0,538
	+1SD +2SD	12,6% (13/103)	14,2% (18/127)	χ^2=0,117 p=0,984
	> +2SD	8,7% (9/103)	6,3% (8/127)	χ^2=0,494 p=0,482

Примечание: n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат; z – величина z-score; SD – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела.

По показателям физического развития мальчики и девочки с COVID-19 сопоставимы (p>0,05).

По информации таблицы 21, частота встречаемости среднего роста (в диапазоне –1SD +1SD) у детей сопоставима при разных формах новой коронавирусной инфекции: 47,5% – при бессимптомной, 48,8% – легкой и 48,0% – средней степени тяжести (p=0,987).

Таблица 21 – Характеристика физического развития детей в зависимости от степени тяжести перенесенной COVID-19

Показатели		Степень тяжести перенесенной COVID-19 (n=230)			Тестовая статистика	
		бессимптомная (n=61)	легкая (n=121)	средняя (n=48)	Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие (df=2)	Попарное сравнение (критерий Фишера)
		1	2	3		
Z-score длины тела / роста	–1SD +1SD	47,5% (29/61)	48,8% (59/121)	48,0% (23/48)	χ^2=0,027 p=0,987	F_{1-2}=0,166; p_{1-2}=0,877 F_{1-3}=0,041; p_{1-3}=0,969 F_{2-3}=0,106; p_{2-3}=0,922
	–1SD –2SD	11,5% (7/61)	11,6% (14/121)	12,5% (6/48)	χ^2=0,034 p=0,983	F_{1-2}=0,019; p_{1-2}=0,985 F_{1-3}=0,161; p_{1-3}=0,870 F_{2-3}=0,164; p_{2-3}=0,867
	< –2SD	9,8% (6/61)	9,0% (11/121)	8,3% (4/48)	χ^2=0,074 p=0,964	F_{1-2}=0,153; p_{1-2}=0,871 F_{1-3}=0,275; p_{1-3}=0,788 F_{2-3}=0,17; p_{2-3}=0,876
	+1SD +2SD	24,6% (15/61)	23,2% (28/121)	22,9% (11/48)	χ^2=0,058 p=0,972	F_{1-2}=0,223; p_{1-2}=0,828 F_{1-3}=0,207; p_{1-3}=0,839 F_{2-3}=0,029; p_{2-3}=0,976
	> +2SD	6,6% (4/61)	7,4% (9/121)	8,3% (4/48)	χ^2=0,125 p=0,940	F_{1-2}=0,197; p_{1-2}=0,828 F_{1-3}=0,332; p_{1-3}=0,725 F_{2-3}=0,193; p_{2-3}=0,844
Z-score ИМТ	–1SD +1SD	60,7% (37/61)	61,1% (74/121)	43,8% (21/48)	χ^2=4,575 p=0,102	F_{1-2}=0,07; p_{1-2}=0,948 F_{1-3}=1,762; p_{1-3}=0,080 F_{2-3}=2,058; p_{2-3}=0,060
	–1SD –2SD	13,1% (8/61)	14,1% (17/121)	10,4% (5/48)	χ^2=0,417 p=0,812	F_{1-2}=0,166; p_{1-2}=0,863 F_{1-3}=0,435; p_{1-3}=0,667 F_{2-3}=0,645; p_{2-3}=0,527
	< –2SD	9,8% (6/61)	9,0% (11/121)	6,3% (3/48)	χ^2=0,517 p=0,772	F_{1-2}=0,153; p_{1-2}=0,871 F_{1-3}=0,674; p_{1-3}=0,500 F_{2-3}=0,621; p_{2-3}=0,546
	+1SD +2SD	14,8% (9/61)	14,1% (17/121)	10,4% (5/48)	χ^2=0,530 p=0,767	F_{1-2}=0,146; p_{1-2}=0,898 F_{1-3}=0,689; p_{1-3}=0,502 F_{2-3}=0,645; p_{2-3}=0,527
	> +2SD	1,6% (1/61)	1,7% (2/121)	29,1% (14/48)	χ^2=32,745 p<0,001	F_{1-2}=0,051; p_{1-2}=0,995 F_{1-3}=4,602; p_{1-3}<0,001 F_{2-3}=5,159; p_{2-3}<0,001

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие; F – критерий Фишера; df – степень свободы; z – величина z-score; SD – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела.

Значения Z-score длины тела / роста ниже среднего (–1SD –2SD) не отличались у детей, заболевших новой коронавирусной инфекцией разной степени тяжести (p=0,983).

У детей с бессимптомной, легкой и средней степенью тяжести COVID-19 показатели роста выше среднего (+1SD +2SD) отмечены в 24,6%, 23,2% и 22,9% случаях соответственно (p=0,972).

Количество детей с отклонением Z-score длины тела / роста (<–2SD и> +2SD) одинаково часто (p>0,05) установлено при разной степени тяжести новой коронавирусной инфекции.

У детей, заболевших новой коронавирусной инфекцией, Z-score ИМТ –1SD +1SD, –1SD –2SD и +1SD +2SD не зависят от степени тяжести заболевания (p>0,05)

Несмотря на преобладание числа детей с Z-score ИМТ (<–2SD) в 1,6 и 1,4 раза при бессимптомной и легкой формах относительно лиц со средней степенью тяжести COVID-19, статистической разницы не установлено (p=0,772). Тогда как при средней степени тяжести новой коронавирусной инфекции в 18,2 (p<0,001) и 17,1 (p<0,001) раза чаще у детей отмечен Z-score ИМТ (> +2SD), чем у пациентов без клинических симптомов и с легкими проявлениями болезни.

Таким образом, у детей, заболевших в первую волну пандемии новой коронавирусной инфекции, в большинстве случаев установлены средние значения Z-score роста (48,3%) и ИМТ (57,4%). Сравнительная оценка параметров физического развития у детей с COVID-19 в разных возрастных группах, а также между мальчиками и девочками не выявила статистически значимых различий.

Дети с Z-score ИМТ (> +2SD) чаще болели COVID-19 средней степени тяжести. Среди 17 (7,4%) детей с Z-score ИМТ (> +2SD), заболевших новой коронавирусной инфекцией средней степени тяжести, большую (82,4%) часть составили лица в возрасте от 4 до 17 лет.

В группах детей грудного возраста Z-score ИМТ (> +2SD) зарегистрирована при бессимптомной форме COVID-19. Среди пациентов от 1 до 3 лет Z-score ИМТ (> +2SD) диагностирована при легкой степени тяжести новой коронавирусной инфекции.

Таблица 22 отражает частоту функциональных нарушений, острых и хронических заболеваний у детей разного возраста в допандемийный период.

Таблица 22 – Частота функциональных нарушений, острых и хронических заболеваний у детей разного возраста в допандемийный период

Показатели	Возраст детей					Всего (n=230)	Тестовая статистика	
	1-12 мес. (n=19)	1-3 года (n=24)	4-6 лет (n=31)	7-11 лет (n=66)	12-17 лет (n=90)		Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение возрастных групп (критерий Фишера)
	1	2	3	4	5			
Острые заболевания								
Вирусные инфекции	21,1% (4/19)	37,5% (9/24)	25,8% (8/31)	15,2% (10/66)	21,1% (19/90)	21,7% (50/230)	χ^2=5,215 p=0,266	F_{1-2}=1,182, p_{1-2}=0,324 F_{1-3}=0,381, p_{1-3}=0,748 F_{1-4}=0,592, p_{1-4}=0,505 F_{1-5}=0, p_{1-5}=1,000 F_{2-3}=0,927, p_{2-3}=0,391 F_{2-4}=2,169, p_{2-4}=0,038 F_{2-5}=1,58, p_{2-5}=0,113 F_{3-4}=1,217, p_{3-4}=0,264 F_{3-5}=0,533, p_{3-5}=0,621 F_{4-5}=0,95, p_{4-5}=0,408
Бактериальные инфекции	0% (0/19)	8,3% (2/24)	3,2% (1/31)	3,0% (2/66)	4,4% (4/90)	3,9% (9/230)	χ^2=2,723 p=0,605	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}=NaN, p_{1-5}>0,05 F_{2-3}=0,824, p_{2-3}=0,575 F_{2-4}=0,99, p_{2-4}=0,288 F_{2-5}=0,701, p_{2-5}=0,605 F_{3-4}=0,055, p_{3-4}=1,000 F_{3-5}=0,303, p_{3-5}=1,000 F_{4-5}=0,463, p_{4-5}=1,000

Продолжение таблицы 22

Показатели	Возраст детей					Всего (n=230)	Тестовая статистика	
	1-12 мес. (n=19)	1-3 года (n=24)	4-6 лет (n=31)	7-11 лет (n=66)	12-17 лет (n=90)		Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение возрастных групп (критерий Фишера)
	1	2	3	4	5			
Функциональные нарушения								
Функциональные нарушения ЖКТ	5,3% (1/19)	12,5% (3/24)	3,2% (1/31)	7,6% (5/66)	15,6% (14/90)	10,4% (24/230)	χ^2=5,915 p=0,206	F_{1-2}=0,84, p_{1-2}=0,618 F_{1-3}=0,36, p_{1-3}=1,000 F_{1-4}=0,361, p_{1-4}=1,000 F_{1-5}=1,374, p_{1-5}=0,462 F_{2-3}=1,335, p_{2-3}=0,307 F_{2-4}=0,688, p_{2-4}=0,435 F_{2-5}=0,387, p_{2-5}=1,000 F_{3-4}=0,914, p_{3-4}=0,661 F_{3-5}=2,17, p_{3-5}=0,147 F_{4-5}=1,561, p_{4-5}=0,112
Хронические заболевания								
Хронические заболевания, в том числе	31,6% (6/19)	37,5% (9/24)	29,0% (9/31)	27,3% (18/66)	35,6% (32/90)	32,2% (74/230)	χ^2=1,662 p=0,798	F_{1-2}=0,404, p_{1-2}=0,755 F_{1-3}=0,196, p_{1-3}=1,000 F_{1-4}=0,361, p_{1-4}=0,775 F_{1-5}=0,337, p_{1-5}=0,798 F_{2-3}=0,666, p_{2-3}=0,570 F_{2-4}=0,915, p_{2-4}=0,436 F_{2-5}=0,17, p_{2-5}=1,000 F_{3-4}=0,17, p_{3-4}=1,000 F_{3-5}=0,682, p_{3-5}=0,661 F_{4-5}=1,105, p_{4-5}=0,301
– Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-90)	10,5% (2/19)	20,8% (5/24)	16,1% (5/31)	16,7% (11/66)	17,8% (16/90)	17,0% (39/230)	χ^2=0,933; p=0,920	F_{1-2}=0,935, p_{1-2}=0,437 F_{1-3}=0,57, p_{1-3}=0,695 F_{1-4}=0,699, p_{1-4}=0,723 F_{1-5}=0,836, p_{1-5}=0,734 F_{2-3}=0,445, p_{2-3}=0,733 F_{2-4}=0,44, p_{2-4}=0,756 F_{2-5}=0,331, p_{2-5}=0,769 F_{3-4}=0,073, p_{3-4}=1,000 F_{3-5}=0,216, p_{3-5}=1,000 F_{4-5}=0,179, p_{4-5}=1,000

Продолжение таблицы 22

Показатели	Возраст детей					Всего (n=230)	Тестовая статистика	
	1-12 мес. (n=19)	1-3 года (n=24)	4-6 лет (n=31)	7-11 лет (n=66)	12-17 лет (n=90)		Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение возрастных групп (критерий Фишера)
	1	2	3	4	5			
– Хронические болезни органов дыхания (J00-47)	15,8% (3/19)	8,3% (2/24)	3,2% (1/31)	7,6% (5/66)	7,8% (7/90)	7,8% (18/230)	χ^2=2,484 p=0,648	F_{1-2}=0,762, p_{1-2}=0,640 F_{1-3}=1,572, p_{1-3}=0,147 F_{1-4}=0,995, p_{1-4}=0,370 F_{1-5}=0,998, p_{1-5}=0,374 F_{2-3}=0,824, p_{2-3}=0,575 F_{2-4}=0,105, p_{2-4}=1,000 F_{2-5}=0,078, p_{2-5}=1,000 F_{3-4}=0,914, p_{3-4}=0,661 F_{3-5}=0,989, p_{3-5}=0,678 F_{4-5}=0,043, p_{4-5}=1,000
– Болезни нервной системы (G00-99)	15,8% (3/19)	8,3% (2/24)	6,5% (2/31)	1,5% (1/66)	4,4% (4/90)	5,2% (12/230)	χ^2=5,973 p=0,201	F_{1-2}=0,762, p_{1-2}=0,640 F_{1-3}=1,037, p_{1-3}=0,355 F_{1-4}=2,197, p_{1-4}=0,034 F_{1-5}=1,565, p_{1-5}=0,100 F_{2-3}=0,25, p_{2-3}=1,000 F_{2-4}=1,418, p_{2-4}=0,172 F_{2-5}=0,701, p_{2-5}=0,605 F_{3-4}=1,24, p_{3-4}=0,239 F_{3-5}=0,447, p_{3-5}=0,646 F_{4-5}=1,092, p_{4-5}=0,397
– Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-59)	0% (0/19)	0% (0/24)	3,2% (1/31)	1,5% (1/66)	6,7% (6/90)	3,5% (8/230)	χ^2=6,170 p=0,187	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}=NaN, p_{1-5}>0,05 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05 F_{2-4}=NaN, p_{2-4}>0,05 F_{2-5}=NaN, p_{2-5}>0,05 F_{3-4}=0,524, p_{3-4}=0,539 F_{3-5}=0,788, p_{3-5}=0,676 F_{4-5}=1,715, p_{4-5}=0,240

Продолжение таблицы 22

Показатели	Возраст детей					Всего (n=230)	Тестовая статистика	
	1-12 мес. (n=19)	1-3 года (n=24)	4-6 лет (n=31)	7-11 лет (n=66)	12-17 лет (n=90)		Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение возрастных групп (критерий Фишера)
	1	2	3	4	5			
– Болезни органов пищеварения (K00-93)	0% (0/19)	4,2% (1/24)	3,2% (1/31)	1,5% (1/66)	2,2% (2/90)	2,2% (5/230)	χ^2=1,482 p=0,830	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}=NaN, p_{1-5}>0,05 F_{2-3}=0,195, p_{2-3}=1,000 F_{2-4}=0,701, p_{2-4}=0,464 F_{2-5}=0,501, p_{2-5}=0,511 F_{3-4}=0,524, p_{3-4}=0,539 F_{3-5}=0,298, p_{3-5}=1,000 F_{4-5}=0,321, p_{4-5}=1,000
– Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00-99)	0% (0/19)	0% (0/24)	6,5% (2/31)	1,5% (1/66)	2,2% (2/90)	2,2% (5/230)	χ^2=3,800 p=0,434	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}=NaN, p_{1-5}>0,05 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05 F_{2-4}=NaN, p_{2-4}>0,05 F_{2-5}=NaN, p_{2-5}>0,05 F_{3-4}=1,24, p_{3-4}=0,239 F_{3-5}=1,047, p_{3-5}=0,271 F_{4-5}=0,321, p_{4-5}=1,000
– Болезни системы кровообращения (I00-I99)	5,3% (1/19)	4,2% (1/24)	0% (0/31)	1,5% (1/66)	1,1% (1/90)	1,7% (4/230)	χ^2=2,843 p=0,584	F_{1-2}=0,169, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=0,841, p_{1-4}=0,399 F_{1-5}=1,01, p_{1-5}=0,320 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05 F_{2-4}=0,701, p_{2-4}=0,464 F_{2-5}=0,884, p_{2-5}=0,378 F_{3-4}=NaN, p_{3-4}>0,05 F_{3-5}=NaN, p_{3-5}>0,05 F_{4-5}=0,222, p_{4-5}=1,000

Продолжение таблицы 22

Показатели	Возраст детей					Всего (n=230)	Тестовая статистика	
	1-12 мес. (n=19)	1-3 года (n=24)	4-6 лет (n=31)	7-11 лет (n=66)	12-17 лет (n=90)		Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение возрастных групп (критерий Фишера)
	1	2	3	4	5			
– Болезни мочеполовой системы (N00-99)	0% (0/19)	0% (0/24)	3,2% (1/31)	1,5% (1/66)	1,1% (1/90)	1,3% (3/230)	χ^2=1,810 p=0,771	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}=NaN, p_{1-5}>0,05 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05 F_{2-4}=NaN, p_{2-4}>0,05 F_{2-5}=NaN, p_{2-5}>0,05 F_{3-4}=0,524, p_{3-4}=0,539 F_{3-5}=0,72, p_{3-5}=0,448 F_{4-5}=0,222, p_{4-5}=1,000
– Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89)	0% (0/19)	0% (0/24)	0% (0/31)	0% (0/66)	2,2% (2/90)	0,9% (2/230)	p=1,000	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}=NaN, p_{1-5}>0,05 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05 F_{2-4}=NaN, p_{2-4}>0,05 F_{2-5}=NaN, p_{2-5}>0,05 F_{3-4}=NaN, p_{3-4}>0,05 F_{3-5}=NaN, p_{3-5}>0,05 F_{4-5}=NaN, p_{4-5}>0,05

Примечание: n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие; F – критерий Фишера; df – степень свободы; мес. – месяц; NaN – расчет показателя невозможен из-за нулевых значений в исходных данных; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Анализ заболеваемости вирусными инфекциями до пандемии показал, что доля детей с подтвержденными случаями ОРВИ и ветряной оспы составила 21,7%. При этом частота острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста превышала аналогичный показатель у младших школьников в 2,5 раза, что указывает на более высокий риск инфицирования в раннем возрасте (p=0,038).

До начала новой коронавирусной инфекции 3,9% детей перенесли бактериальные заболевания респираторного тракта и ЛОР-органов (пневмония, отит, тонзиллит) независимо от возраста (p=0,605). Следует отметить, что у пациентов грудного возраста не зарегистрировано случаев бактериальных инфекций.

На протяжении одного года до пандемии COVID-19 у каждого десятого (10,4%) ребенка вне зависимости от возраста наблюдались разнообразные функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (p=0,206). Среди функциональных нарушений пищеварительной системы диагностированы запор (3,5%), дисфункция сфинктера Одди (2,6%), синдром раздраженного кишечника (1,7%), дисфункция желчного пузыря (1,7%) и функциональная диспепсия (0,9%).

Статистически значимых различий в частоте функциональных изменений между возрастными группами не выявлено (p>0,05), при этом наибольшая доля случаев (15,6%) зарегистрирована у пациентов 12-17 лет.

Хронические заболевания в допандемийный период отмечены у 74 (32,2%) детей разного возраста (p=0,798). Одно хроническое заболевание диагностировано у 81,0%, два –14,9%, три – 4,1% пациентов.

В структуре хронических заболеваний лидирующие (17,0%) позиции занимали болезни эндокринной системы, включая расстройства питания, независимо от возраста (p=0,920). Из 230 детей, включенных в исследование, 2 (0,9%) ребенка имели нетоксический диффузный зоб.

Ранее существовавшие хронические заболевания органов дыхания (7,8%) включали хронический ринит (5,2%), бронхиальную астму (1,3%), гипертрофию миндалин (1,3%) независимо от возраста (p=0,648).

До пандемии новой коронавирусной инфекции наиболее частыми (6,1%) заболеваниями нервной системы зарегистрированы расстройства вегетативной нервной системы, головная боль напряжения, доброкачественная внутричерепная гипертензия. Среди детей грудного возраста заболевания нервной системы, преимущественно за счет наличия перинатальных поражений центральной нервной системы, статистически значимо чаще встречались, чем у дошкольников (p=0,034). Распространенность ранее существовавших хронических заболеваний нервной системы (5,2%), таких как эпилепсия и энцефалопатия, одинакова у пациентов разного возраста (p=0,201).

Различные нарушения рефракции глаз у детей до COVID-19 диагностированы в 3,5% наблюдений независимо от возраста (p=0,187). Распространенность миопии, гиперметропии и астигматизма на протяжении одного года до пандемии новой коронавирусной инфекции составила 2,2%, 0,9% и 0,4% соответственно. В возрастных группах 1-12 месяцев и 1-3 года болезни глаза и его придаточного аппарата не зарегистрированы.

При оценке распространенности хронических заболеваний органов пищеварения до пандемии установлено, что апикальный периодонтит регистрировался с частотой 1,3%, гастродуоденит – 0,9%, межвозрастные различия статистически незначимы (p=0,830).

На момент госпитализации 5 (2,2%) детей с COVID-19 разного возраста сообщили о наличии каких-либо болезней кожи в анамнезе (p=0,434). В 3 (1,3%) случаях диагностирован атопический дерматит, у 2 (0,9%) детей – крапивница.

До новой коронавирусной инфекции у детей от 1 до 12 месяцев жизни распространенность болезней системы кровообращения составила 5,3%, в возрасте 1-3 года – 4,2%, 7-11 лет – 1,5%, среди лиц 7-17 лет – 1,1% (p=0,584).

Поражения мочеполовой системы зарегистрированы с частотой 1,3% вне зависимости от возраста детей (p=0,771): 2 (0,9%) детей страдали хроническим тубулоинтерстициальным нефритом, 1 (0,4%) ребенок – необструктивным хроническим пиелонефритом.

Распространенность неуточненных иммунодефицитных состояний у детей до новой коронавирусной инфекции составила 0,9%, встречаемых лишь у 2 лиц старшего школьного возраста (p=1,000).

У 26,1% детей зарегистрировано одно хроническое заболевание, у 4,8% – два, 1,8% – 3 и более.

Установленный менструальный цикл зафиксирован у 41 (39,8%) девочки из общего числа (103/230) пациенток в возрасте 12-17 лет. Сведений о нарушениях регулярности, частоты, длительности или объема менструальных выделений не получено.

В ходе исследования установлено отсутствие значимой связи между наличием у пациентов функциональных нарушений и хронических заболеваний в допандемийный период и последующей степенью тяжести COVID-19 (p>0,05).

У половины (52,6%) детей зарегистрировано не более трех эпизодов ОРВИ на протяжении одного года до COVID-19, что свидетельствовало о хорошей резистентности. Доля детей со сниженной резистентностью в допандемийный период составила 26,1% случаев. До заболевания новой коронавирусной инфекцией 27 (11,7%) детей демонстрировали низкую резистентность, 22 (9,6%) ребенка с очень низкой резистентностью болели ОРВИ более 8 раз за год, предшествующий пандемии. За 12 месяцев до пандемии COVID-19 хороший, сниженный, низкий и очень низкий уровни резистентности зафиксированы с одинаковой частотой у детей независимо от степени тяжести COVID-19 (p>0,05).

С учетом данных о физическом развитии, уровне общей резистентности, функциональных нарушениях и хронической заболеваемости проведена стратификация детей по группам здоровья в допандемийном периоде.

На основании комплексной оценки состояния здоровья из 230 обследованных в течение года до заражения SARS-CoV-2 I группа здоровья установлена у 63 (27,4%) детей, ко II группе отнесены 124 (53,9%) пациента. По результатам диспансеризации в допандемийное время дети по остальным группам здоровья поделены следующим образом: III группа – 30 (13,0%); IV – 8 (3,5%) и V группы – 5 (2,2%) человек. По результатам профилактических осмотров число детей,

относящихся к I, IV и V группам здоровья, не зависело от степени тяжести COVID-19 ($p>0,05$), II группа здоровья статистически значимо чаще зарегистрирована у пациентов с бессимптомной и легкой формами новой коронавирусной инфекции, чем при средней степени тяжести заболевания ($p<0,05$). Численность детей с III группой здоровья выше среди лиц, в дальнейшем заболевших COVID-19 средней степени тяжести ($p=0,003$).

Таким образом, до заболевания новой коронавирусной инфекцией независимо от возраста у каждого десятого (10,4%) и третьего (32,2%) ребенка диагностированы функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта и хронические заболевания соответственно. В течение года, предшествовавшего пандемии COVID-19, среди заболеваний, перенесенных детьми, преобладала эндокринная патология, включая расстройства питания, хронические болезни дыхательной и нервной систем, нарушения рефракций глаз, а также поражения желудочно-кишечного тракта. У большинства (52,6%) детей наблюдалась хорошая резистентность. Подавляющая (81,3%) часть детей в допандемийное время относились к I и II группам здоровья.

5.2 Характеристика состояния здоровья детей в постковидном периоде: результаты 12 месяцев наблюдения

После перенесенной новой коронавирусной инфекции могут возникнуть постоянные, новые или возвращающиеся проблемы со здоровьем, так называемые состояния после COVID-19 [67].

Как представлено в таблице 23, в течение первого месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции у 160 (69,6%) реконвалесцентов II группы наблюдения, выписанных из стационара на основании двух отрицательных результатов ПЦР-теста на выявление SARS-CoV-2, полностью купированы симптомы заболевания.

Несмотря на отрицательный тест микробиологического исследования на SARS-CoV-2, 70 (30,4%) детей I группы наблюдения сообщили о различных

сохраняющихся симптомах, что расценено как острый период COVID-19 – временной интервал, ограниченный сроком до 4 недель от момента появления первых симптомов, в течение которых у пациентов продолжали регистрироваться характерные клинические проявления и субъективные жалобы, обусловленные инфекцией [201].

Таблица 23 – Сравнительная характеристика групп наблюдения детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Показатели		Исследуемые группы (n=230)		Тестовая статистика (критерий χ^2 Пирсона)
		I группа наблюдения (n=70)	II группа наблюдения (n=160)	
Степень тяжести перенесенной COVID-19	Бессимптомная	21,4% (15/70)	28,8% (46/160)	χ^2=1,339; p=0,248
	Легкая	50,0% (35/70)	54,4% (87/160)	χ^2=0,374; p=0,541
	Средняя	28,6% (20/70)	16,8% (27/160)	χ^2=4,097; p=0,043
Возраст	1-12 мес.	11,4% (8/70)	6,9% (11/160)	χ^2=1,332; p=0,249
	1-3 года	12,9% (9/70)	9,3% (15/160)	χ^2=0,632; p=0,427
	4-6 лет	12,9% (9/70)	13,8% (22/160)	χ^2=0,033; p=0,856
	7-11 лет	21,4% (15/70)	31,9% (51/160)	χ^2=2,597; p=0,108
	12-17 лет	41,4% (29/70)	38,1% (61/160)	χ^2=0,223; p=0,637

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие; мес. – месяц.

Среди обследованных пациентов у 70 (30,4%) человек в отдаленном периоде сохранялись абдоминальные боли, астенический синдром, нарушения обоняния и вкусовой чувствительности, а также стойкий непродуктивный кашель.

В последующие 30 дней постковидного периода у 68 (29,6%) реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции наблюдали увеличение частоты развития астенического синдрома и вегетативной дисфункции за счет недомогания, повышенной потребности во сне, головной боли и головокружения.

Тройку наиболее встречаемых проблем со стороны зубочелюстной системы, перечисленных 20 (8,7%) пациентами, составили жалобы в виде острой боли в зубе по поводу кариеса, болезненности и припухлости десен, отека мягких тканей щеки. У одного (0,4%) ребенка впервые появились повторные носовые кровотечения.

Доля детей с персистирующими жалобами (Таблица 23) в 1,7 раза выше среди пациентов, перенесших среднюю степень тяжести новой коронавирусной инфекции, относительно группы реконвалесцентов с полным купированием симптоматики ($p=0,043$). Анализ возрастной характеристики обследованных лиц также не выявил межгрупповых различий ($p>0,05$).

Из 230 пациентов, выписанных после перенесенной новой коронавирусной инфекции, через 3 месяца катамнестического наблюдения у 178 (77,4%) констатирована полная ликвидация клинических проявлений. У 52 детей (22,6%; $p<0,001$), относившихся преимущественно к подростковой группе (12-17 лет), персистенция отдельных симптомов сохранялась на протяжении 4-12 недель, что соответствовало принятым критериям длительного COVID (long-COVID) [201]. В структуре постковидной симптоматики доминировали астенические проявления (повышенная утомляемость, мышечная слабость), а также расстройства обонятельной и вкусовой чувствительности (аносмия/гипосмия, дисгевзия). Миалгии и головокружение регистрировались реже. Обращает на себя внимание, что у 17 (41,5%) девочек-подростков в период long-COVID впервые возникли нарушения менструального цикла, которые не фиксировались ни до, ни в острой фазе заболевания.

Результаты 6-месячного наблюдения продемонстрировали благоприятную динамику у большинства детей: у 202 (87,8%) пациентов клинические проявления полностью регрессировали. Вместе с тем у 28 (12,2%) обследованных в возрасте 12-17 лет сохранялся симптомокомплекс, квалифицированный как постковидный синдром (post-COVID). Критерием отнесения к данной категории служило развитие признаков во время или после инфекции с продолжительностью свыше 12 недель, что отражает затяжной характер восстановления у определенной части пациентов [201]. В структуре жалоб значимое место занимали признаки

астенического синдрома: слабость, повышенная утомляемость, изменения обоняния и вкуса. У 9 (30,0%) девочек выявлены нарушения менструального цикла (по частоте, регулярности, продолжительности и объему менструаций).

По итогам 12-месячного периода наблюдения полное купирование симптомов зафиксировано у 215 (93,5%) пациентов. У 15 (6,5%) детей в возрасте 12-17 лет сохранялись различные жалобы: в 11 (4,8%) случаях симптоматика прослеживалась с первых дней заболевания, в 4 (1,7%) случаях– дебютировала в период long-COVID.

В таблице 24 приведены данные, характеризующие динамику функциональных нарушений, острых и хронических заболеваний у детей разных возрастных групп в отдаленном периоде после новой коронавирусной инфекции.

Возрастные различия не оказывали значимого влияния на частоту вирусных инфекций среди обследованных детей (p=0,519). Напротив, в постковидном периоде наблюдалось увеличение числа вирусных инфекций в 1,9 раза (p<0,001) по сравнению с показателями, зарегистрированными до COVID-19.

Спектр вирусных заболеваний, зафиксированных в течение года наблюдения, включал 4 (1,7%) случая ветряной оспы, 2 (0,9%,) случая инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барра и 1 (0,4%) случай цитомегаловирусной инфекции. Отдельно отмечено, что 6 (2,6%) детей госпитализированы в связи с повторным эпизодом COVID-19 спустя 6 месяцев от начала первого инфицирования независимо от возраста (p=0,271).

В постковидном периоде болели различными бактериальными инфекциями, требующими назначения 1-2 курсов антибактериальных препаратов 19 (8,3%) человек независимо от возраста. Так, 5 (2,2%) детей перенесли отит, 4 (1,7%) ребенка – тяжелую пневмонию, 2 (0,9%) пациента – флегмону пальцев кисти, по 1 (0,4%) случаю зарегистрированы такие состояния бактериальной природы, как лимфаденит, сальпингит, цервицит, вульвит, сальмонеллез, гордеолум и другие.

Тогда как до заражения коронавирусом SARS-CoV-2 зарегистрировано в 2 раза меньше детей с подобными заболеваниями бактериальной этиологии (p=0,002).

Таблица 24 – Динамика частоты функциональных нарушений, острых и хронических заболеваний через 12 месяцев постковидного периода у детей разного возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Показатели		Возраст детей, перенесших COVID-19					Тестовая статистика		
		1-12 мес. (n=19)	1-3 года (n=24)	4-6 лет (n=31)	7-11 лет (n=66)	12-17 лет (n=90)	Всего (n=230)	Критерий χ2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение (критерий Фишера)
		1	2	3	4	5			
Острые заболевания									
Вирусные инфекции	до COVID-19	21,1% (4/19)	37,5% (9/24)	25,8% (8/31)	15,2% (10/66)	21,1% (19/90)	21,7% (50/230)	χ^2=5,215 p=0,266	F_{1-2}=1,182, p_{1-2}=0,324 F_{1-3}=0,381, p_{1-3}=0,748 F_{1-4}=0,592, p_{1-4}=0,505 F_{1-5}=0, p_{1-5}=1,000 F_{2-3}=0,927, p_{2-3}=0,391 F_{2-4}=2,169, p_{2-4}=0,038 F_{2-5}=1,58, p_{2-5}=0,113 F_{3-4}=1,217, p_{3-4}=0,264 F_{3-5}=0,533, p_{3-5}=0,621 F_{4-5}=0,95, p_{4-5}=0,408
	в течение 1 года после COVID-19	57,9% (11/19)	45,8% (11/24)	38,7% (12/31)	39,4% (26/66)	36,7% (33/90)	40,4% (93/230)	χ^2=3,238 p=0,519	F_{1-2}=0,788, p_{1-2}=0,543 F_{1-3}=1,325, p_{1-3}=0,247 F_{1-4}=1,429, p_{1-4}=0,192 F_{1-5}=1,691, p_{1-5}=0,122 F_{2-3}=0,53, p_{2-3}=0,783 F_{2-4}=0,545, p_{2-4}=0,633 F_{2-5}=0,805, p_{2-5}=0,482 F_{3-4}=0,064, p_{3-4}=1,000 F_{3-5}=0,197, p_{3-5}=0,833 F_{4-5}=0,339, p_{4-5}=0,741
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=0,016	p=0,500	p=0,125	p<0,001	p<0,001	p<0,001	–	
Повторная COVID-19		0% (0/19)	8,3% (2/24)	0% (0/31)	1,5% (1/66)	3,3% (3/90)	2,6% (6/230)	χ^2=5,160 p=0,271	F_{2-4}=1,418, p_{2-4}=0,172 F_{2-5}=0,953, p_{2-5}=0,283 F_{3-4}=NaN, p_{3-4}>0,05 F_{3-5}=NaN, p_{3-5}>0,05 F_{4-5}=0,734, p_{4-5}=0,638

Продолжение таблицы 24

Показатели		Возраст детей, перенесших COVID-19					Тестовая статистика		
		1-12 мес. (n=19)	1-3 года (n=24)	4-6 лет (n=31)	7-11 лет (n=66)	12-17 лет (n=90)	Всего (n=230)	Критерий χ2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение (критерий Фишера)
		1	2	3	4	5			
Бактериальные инфекции	до COVID-19	0% (0/19)	8,3% (2/24)	3,2% (1/31)	3,0% (2/66)	4,4% (4/90)	3,9% (9/230)	χ^2=2,723 p=0,605	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}=NaN, p_{1-5}>0,05 F_{2-3}=0,824, p_{2-3}=0,575 F_{2-4}=0,99, p_{2-4}=0,288 F_{2-5}=0,701, p_{2-5}=0,605 F_{3-4}=0,055, p_{3-4}=1,000 F_{3-5}=0,303, p_{3-5}=1,000 F_{4-5}=0,463, p_{4-5}=1,000
	в течение 1 года после COVID-19	5,3% (1/19)	16,7% (4/24)	6,5% (2/31)	7,6% (5/66)	7,8% (7/90)	8,3% (19/230)	χ^2=2,241 p=0,692	F_{1-2}=1,228, p_{1-2}=0,363 F_{1-3}=0,175, p_{1-3}=1,000 F_{1-4}=0,361, p_{1-4}=1,000 F_{1-5}=0,4, p_{1-5}=1,000 F_{2-3}=1,199, p_{2-3}=0,387 F_{2-4}=1,187, p_{2-4}=0,240 F_{2-5}=1,201, p_{2-5}=0,240 F_{3-4}=0,197, p_{3-4}=1,000 F_{3-5}=0,24, p_{3-5}=1,000 F_{4-5}=0,043, p_{4-5}=1,000
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=1,000	p=0,500	p=1,000	p=0,250	p=0,250	p=0,002	–	
Функциональные нарушения, диагностированные	до COVID-19	5,3% (1/19)	12,5% (3/24)	3,2% (1/31)	7,6% (5/66)	15,6% (14/90)	10,4% (24/230)	χ^2=5,915 p=0,206	F_{1-2}=0,84, p_{1-2}=0,618 F_{1-3}=0,36, p_{1-3}=1,000 F_{1-4}=0,361, p_{1-4}=1,000 F_{1-5}=1,374, p_{1-5}=0,462 F_{2-3}=1,335, p_{2-3}=0,307 F_{2-4}=0,688, p_{2-4}=0,435 F_{2-5}=0,387, p_{2-5}=1,000 F_{3-4}=0,914, p_{3-4}=0,661 F_{3-5}=2,17, p_{3-5}=0,147 F_{4-5}=1,561, p_{4-5}=0,112

Продолжение таблицы 24

Показатели		Возраст детей, перенесших COVID-19					Тестовая статистика		
		1-12 мес. (n=19)	1-3 года (n=24)	4-6 лет (n=31)	7-11 лет (n=66)	12-17 лет (n=90)	Всего (n=230)	Критерий χ2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение (критерий Фишера)
		1	2	3	4	5			
Функциональные нарушения, диагностированные	в течение 1 года после COVID-19	26,3% (5/19)	25,0% (6/24)	9,7% (3/31)	22,7% (15/66)	27,8% (25/90)	23,5% (54/230)	χ^2=4,993 p=0,288	F_{1-2}=0,098, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=1,524, p_{1-3}=0,232 F_{1-4}=0,323, p_{1-4}=0,764 F_{1-5}=0,135, p_{1-5}=1,000 F_{2-3}=1,523, p_{2-3}=0,157 F_{2-4}=0,227, p_{2-4}=0,786 F_{2-5}=0,279, p_{2-5}=1,000 F_{3-4}=1,653, p_{3-4}=0,165 F_{3-5}=2,295, p_{3-5}=0,048 F_{4-5}=0,728, p_{4-5}=0,578
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=0,125	p=0,250	p=0,500	p=0,002	p=0,001	p<0,001	–	
Хронические заболевания									
Хронические заболевания, диагностированные	до COVID-19	31,6% (6/19)	37,5% (9/24)	29,0% (9/31)	27,3% (18/66)	35,6% (32/90)	32,2% (74/230)	χ^2=1,662 p=0,798	F_{1-2}=0,404, p_{1-2}=0,755 F_{1-3}=0,196, p_{1-3}=1,000 F_{1-4}=0,361, p_{1-4}=0,775 F_{1-5}=0,337, p_{1-5}=0,798 F_{2-3}=0,666, p_{2-3}=0,570 F_{2-4}=0,915, p_{2-4}=0,436 F_{2-5}=0,17, p_{2-5}=1,000 F_{3-4}=0,17, p_{3-4}=1,000 F_{3-5}=0,682, p_{3-5}=0,661 F_{4-5}=1,105, p_{4-5}=0,301
	в течение 1 года после COVID-19	36,8% (7/19)	58,3% (14/24)	45,2% (14/31)	34,8% (23/66)	42,2% (38/90)	41,7% (96/230)	χ^2=4,328 p=0,363	F_{1-2}=1,413, p_{1-2}=0,223 F_{1-3}=0,587, p_{1-3}=0,768 F_{1-4}=0,161, p_{1-4}=1,000 F_{1-5}=0,436, p_{1-5}=0,799 F_{2-3}=0,967, p_{2-3}=0,418 F_{2-4}=1,997, p_{2-4}=0,055 F_{2-5}=1,41, p_{2-5}=0,174 F_{3-4}=0,978, p_{3-4}=0,374 F_{3-5}=0,293, p_{3-5}=0,835 F_{4-5}=0,938, p_{4-5}=0,408
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=1,000	p=0,063	p=0,063	p=0,180	p=0,070	p<0,001	–	

Продолжение таблицы 24

Показатели		Возраст детей, перенесших COVID-19					Тестовая статистика		
		1-12 мес. (n=19)	1-3 года (n=24)	4-6 лет (n=31)	7-11 лет (n=66)	12-17 лет (n=90)	Всего (n=230)	Критерий χ2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение (критерий Фишера)
		1	2	3	4	5			
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-90)	до COVID-19	10,5% (2/19)	20,8% (5/24)	16,1% (5/31)	16,7% (11/66)	17,8% (16/90)	17,0% (39/230)	χ^2=0,933; p=0,920	F_{1-2}=0,935, p_{1-2}=0,437 F_{1-3}=0,57, p_{1-3}=0,695 F_{1-4}=0,699, p_{1-4}=0,723 F_{1-5}=0,836, p_{1-5}=0,734 F_{2-3}=0,445, p_{2-3}=0,733 F_{2-4}=0,44, p_{2-4}=0,756 F_{2-5}=0,331, p_{2-5}=0,769 F_{3-4}=0,073, p_{3-4}=1,000 F_{3-5}=0,216, p_{3-5}=1,000 F_{4-5}=0,179, p_{4-5}=1,000
	в течение 1 года после COVID-19	15,8% (3/19)	45,8% (11/24)	29,0% (9/31)	16,7% (11/66)	18,9% (17/90)	22,2% (51/230)	χ^2=9,653 p=0,047	F_{1-2}=2,179, p_{1-2}=0,052 F_{1-3}=1,095, p_{1-3}=0,332 F_{1-4}=0,092, p_{1-4}=1,000 F_{1-5}=0,325, p_{1-5}=1,000 F_{2-3}=1,287, p_{2-3}=0,262 F_{2-4}=2,706, p_{2-4}=0,011 F_{2-5}=2,555, p_{2-5}=0,014 F_{3-4}=1,355, p_{3-4}=0,184 F_{3-5}=1,138, p_{3-5}=0,310 F_{4-5}=0,358, p_{4-5}=0,834
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=1,000	p=0,031	p=0,125	p=1,000	p=1,000	p=0,031	–	
Хронические болезни органов дыхания (J00-47)	до COVID-19	15,8% (3/19)	8,3% (2/24)	3,2% (1/31)	7,6% (5/66)	7,8% (5/90)	7,8% (18/230)	χ^2=2,484 p=0,648	F_{1-2}=0,762, p_{1-2}=0,640 F_{1-3}=1,572, p_{1-3}=0,147 F_{1-4}=0,995, p_{1-4}=0,370 F_{1-5}=0,998, p_{1-5}=0,374 F_{2-3}=0,824, p_{2-3}=0,575 F_{2-4}=0,105, p_{2-4}=1,000 F_{2-5}=0,078, p_{2-5}=1,000 F_{3-4}=0,914, p_{3-4}=0,661 F_{3-5}=0,989, p_{3-5}=0,678 F_{4-5}=0,043, p_{4-5}=1,000

Продолжение таблицы 24

Показатели		Возраст детей, перенесших COVID-19					Тестовая статистика		
		1-12 мес. (n=19)	1-3 года (n=24)	4-6 лет (n=31)	7-11 лет (n=66)	12-17 лет (n=90)	Всего (n=230)	Критерий χ2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение (критерий Фишера)
		1	2	3	4	5			
Хронические болезни органов дыхания (J00-47)	в течение 1 года после COVID-19	15,8% (3/19)	16,7% (4/24)	3,2% (1/31)	10,6% (7/66)	8,9% (8/90)	10% (23/230)	χ^2=3,867 p=0,424	F_{1-2}=0,078, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=1,572, p_{1-3}=0,147 F_{1-4}=0,595, p_{1-4}=0,686 F_{1-5}=0,84, p_{1-5}=0,402 F_{2-3}=1,773, p_{2-3}=0,156 F_{2-4}=0,751, p_{2-4}=0,475 F_{2-5}=1,027, p_{2-5}=0,275 F_{3-4}=1,392, p_{3-4}=0,430 F_{3-5}=1,181, p_{3-5}=0,445 F_{4-5}=0,352, p_{4-5}=0,787
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=1,000	p=0,500	p=1,000	p=0,500	p=1,000	p=0,063	–	
Болезни нервной системы (G00-99)	до COVID-19	15,8% (3/19)	8,3% (2/24)	6,5% (2/31)	1,5% (1/66)	4,4% (4/90)	5,2% (12/230)	χ^2=5,973 p=0,201	F_{1-2}=0,762, p_{1-2}=0,640 F_{1-3}=1,037, p_{1-3}=0,355 F_{1-4}=2,197, p_{1-4}=0,034 F_{1-5}=1,565, p_{1-5}=0,100 F_{2-3}=0,25, p_{2-3}=1,000 F_{2-4}=1,418, p_{2-4}=0,172 F_{2-5}=0,701, p_{2-5}=0,605 F_{3-4}=1,24, p_{3-4}=0,239 F_{3-5}=0,447, p_{3-5}=0,646 F_{4-5}=1,092, p_{4-5}=0,397
	в течение 1 года после COVID-19	15,8% (3/19)	8,3% (2/24)	6,5% (2/31)	1,5% (1/66)	4,4% (4/90)	5,2% (12/230)	χ^2=5,973 p=0,201	F_{1-2}=0,762, p_{1-2}=0,640 F_{1-3}=1,037, p_{1-3}=0,355 F_{1-4}=2,197, p_{1-4}=0,034 F_{1-5}=1,565, p_{1-5}=0,100 F_{2-3}=0,25, p_{2-3}=1,000 F_{2-4}=1,418, p_{2-4}=0,172 F_{2-5}=0,701, p_{2-5}=0,605 F_{3-4}=1,24, p_{3-4}=0,239 F_{3-5}=0,447, p_{3-5}=0,646 F_{4-5}=1,092, p_{4-5}=0,397
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	–	

Продолжение таблицы 24

Показатели		Возраст детей, перенесших COVID-19					Тестовая статистика		
		1-12 мес. (n=19)	1-3 года (n=24)	4-6 лет (n=31)	7-11 лет (n=66)	12-17 лет (n=90)	Всего (n=230)	Критерий χ2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение (критерий Фишера)
		1	2	3	4	5			
Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-59)	до COVID-19	0% (0/19)	0% (0/24)	3,2% (1/31)	1,5% (1/66)	6,7% (6/90)	3,5% (8/230)	χ^2=6,170 p=0,187	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}=NaN, p_{1-5}>0,05 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05 F_{2-4}=NaN, p_{2-4}>0,05 F_{2-5}=NaN, p_{2-5}>0,05 F_{3-4}=0,524, p_{3-4}=0,539 F_{3-5}=0,788, p_{3-5}=0,676 F_{4-5}=1,715, p_{4-5}=0,240
	в течение 1 года после COVID-19	0% (0/19)	0% (0/24)	6,5% (2/31)	4,5% (3/66)	12,2% (11/90)	7,0% (16/230)	χ^2=10,077 p=0,039	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}=NaN, p_{1-5}>0,05 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05 F_{2-4}=NaN, p_{2-4}>0,05 F_{2-5}=NaN, p_{2-5}>0,05 F_{3-4}=0,404, p_{3-4}=0,653 F_{3-5}=0,951, p_{3-5}=0,512 F_{4-5}=1,765, p_{4-5}=0,155
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		–	–	p=1,000	p=0,500	p=0,063	p=0,008	–	
Болезни органов пищеварения (K00-93)	до COVID-19	0% (0/19)	4,2% (1/24)	3,2% (1/31)	1,5% (1/66)	2,2% (2/90)	2,2% (5/230)	χ^2=1,482 p=0,830	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}=NaN, p_{1-5}>0,05 F_{2-3}=0,195, p_{2-3}=1,000 F_{2-4}=0,701, p_{2-4}=0,464 F_{2-5}=0,501, p_{2-5}=0,511 F_{3-4}=0,524, p_{3-4}=0,539 F_{3-5}=0,298, p_{3-5}=1,000 F_{4-5}=0,321, p_{4-5}=1,000

Продолжение таблицы 24

Показатели		Возраст детей, перенесших COVID-19					Тестовая статистика		
		1-12 мес. (n=19)	1-3 года (n=24)	4-6 лет (n=31)	7-11 лет (n=66)	12-17 лет (n=90)	Всего (n=230)	Критерий χ2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение (критерий Фишера)
		1	2	3	4	5			
Болезни органов пищеварения (K00-93)	в течение 1 года после COVID-19	0% (0/19)	4,2% (1/24)	12,9% (4/31)	4,5% (3/66)	4,4% (4/90)	5,2% (12/230)	χ^2=4,948 p=0,293	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}=NaN, p_{1-5}>0,05 F_{2-3}=1,184, p_{2-3}=0,373 F_{2-4}=0,063, p_{2-4}=1,000 F_{2-5}=0,044, p_{2-5}=1,000 F_{3-4}=1,41, p_{3-4}=0,205 F_{3-5}=1,498, p_{3-5}=0,201 F_{4-5}=0,031, p_{4-5}=1,000
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		–	p=1,000	p=0,250	p=0,500	p=0,500	p=0,016	–	
Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00-99)	до COVID-19	0% (0/19)	0% (0/24)	6,5% (2/31)	1,5% (1/66)	2,2% (2/90)	2,2% (5/230)	χ^2=3,800 p=0,434	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}=NaN, p_{1-5}>0,05 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05 F_{2-4}=NaN, p_{2-4}>0,05 F_{2-5}=NaN, p_{2-5}>0,05 F_{3-4}=1,24, p_{3-4}=0,239 F_{3-5}=1,047, p_{3-5}=0,271 F_{4-5}=0,321, p_{4-5}=1,000
	в течение 1 года после COVID-19	0% (0/19)	0% (0/24)	13,3% (4/31)	4,5% (3/66)	5,6% (5/90)	5,2% (12/230)	χ^2=7,546 p=0,110	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}=NaN, p_{1-5}>0,05 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05 F_{2-4}=NaN, p_{2-4}>0,05 F_{2-5}=NaN, p_{2-5}>0,05 F_{3-4}=1,41, p_{3-4}=0,205 F_{3-5}=1,234, p_{3-5}=0,232 F_{4-5}=0,309, p_{4-5}=1,000
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		–	–	p=0,500	p=0,500	p=0,250	p=0,016	–	

Продолжение таблицы 24

Показатели		Возраст детей, перенесших COVID-19					Тестовая статистика		
		1-12 мес. (n=19)	1-3 года (n=24)	4-6 лет (n=31)	7-11 лет (n=66)	12-17 лет (n=90)	Всего (n=230)	Критерий χ2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение (критерий Фишера)
		1	2	3	4	5			
Болезни мочеполовой системы (N00-99)	до COVID-19	0% (0/19)	0% (0/24)	3,2% (1/31)	1,5% (1/66)	1,1% (1/90)	1,3% (3/230)	χ^2=1,810 p=0,771	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}=NaN, p_{1-5}>0,05 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05 F_{2-4}=NaN, p_{2-4}>0,05 F_{2-5}=NaN, p_{2-5}>0,05 F_{3-4}=0,524, p_{3-4}=0,539 F_{3-5}=0,72, p_{3-5}=0,448 F_{4-5}=0,222, p_{4-5}=1,000
	в течение 1 года после COVID-19	0% (0/19)	0% (0/24)	3,2% (1/31)	3,0% (2/66)	3,3% (5/90)	2,6% (6/230)	χ^2=2,532 p=0,639	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}=NaN, p_{1-5}>0,05 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05 F_{2-4}=NaN, p_{2-4}>0,05 F_{2-5}=NaN, p_{2-5}>0,05 F_{3-4}=0,055, p_{3-4}=1,000 F_{3-5}=0,567, p_{3-5}=1,000 F_{4-5}=0,802, p_{4-5}=0,700
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		–	–	p=1,000	p=1,000	p=0,500	p=0,250	–	
Болезни системы кровообращения (I00-I99)	до COVID-19	5,3% (1/19)	4,2% (1/24)	0% (0/31)	1,5% (1/66)	1,1% (1/90)	1,7% (4/230)	χ^2=2,843 p=0,584	F_{1-2}=0,169, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=0,841, p_{1-4}=0,399 F_{1-5}=1,01, p_{1-5}=0,320 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05 F_{2-4}=0,701, p_{2-4}=0,464 F_{2-5}=0,884, p_{2-5}=0,378 F_{3-4}=NaN, p_{3-4}>0,05 F_{3-5}=NaN, p_{3-5}>0,05 F_{4-5}=0,222, p_{4-5}=1,000

Продолжение таблицы 24

Показатели		Возраст детей, перенесших COVID-19					Тестовая статистика		
		1-12 мес. (n=19)	1-3 года (n=24)	4-6 лет (n=31)	7-11 лет (n=66)	12-17 лет (n=90)	Всего (n=230)	Критерий χ2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=4	Попарное сравнение (критерий Фишера)
		1	2	3	4	5			
Болезни системы кровообращения (I00-I99)	в течение 1 года после COVID-19	5,3% (1/19)	4,2% (1/24)	0% (0/31)	1,5% (1/66)	1,1% (1/90)	1,7% (4/230)	χ^2=2,843 p=0,584	F_{1-2}=0,169, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=0,841, p_{1-4}=0,399 F_{1-5}=1,01, p_{1-5}=0,320 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05 F_{2-4}=0,701, p_{2-4}=0,464 F_{2-5}=0,884, p_{2-5}=0,378 F_{3-4}=NaN, p_{3-4}>0,05 F_{3-5}=NaN, p_{3-5}>0,05 F_{4-5}=0,222, p_{4-5}=1,000
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	–	
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89)	до COVID-19	0% (0/19)	0% (0/24)	0% (0/31)	0% (0/66)	2,2% (2/90)	0,9% (2/230)	p=1,000	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}=NaN, p_{1-5}>0,05 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05 F_{2-4}=NaN, p_{2-4}>0,05 F_{2-5}=NaN, p_{2-5}>0,05 F_{3-4}=NaN, p_{3-4}>0,05 F_{3-5}=NaN, p_{3-5}>0,05 F_{4-5}=NaN, p_{4-5}>0,05
	в течение 1 года после COVID-19	0% (0/19)	0% (0/24)	0% (0/31)	0% (0/66)	3,3% (3/90)	1,3% (3/230)	χ^2=5,691 p=0,223	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{1-4}=NaN, p_{1-4}>0,05 F_{1-5}=NaN, p_{1-5}>0,05 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05 F_{2-4}=NaN, p_{2-4}>0,05 F_{2-5}=NaN, p_{2-5}>0,05 F_{3-4}=NaN, p_{3-4}>0,05 F_{3-5}=NaN, p_{3-5}>0,05 F_{4-5}=NaN, p_{4-5}>0,05
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		–	–	–	–	p=1,000	p=1,000	–	

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие; F – критерий Фишера; df – степень свободы; мес. – месяц; NaN – расчет показателя невозможен из-за нулевых значений в исходных данных.

В допандемийный период функциональные нарушения отмечены у 24 (10,4%) детей, после перенесенной новой коронавирусной инфекции – в 54 (23,5%) случаях ($p<0,001$). Желудочно-кишечные симптомы зарегистрированы в виде болей в животе, отрыжки, склонности к задержке стула, снижения аппетита. У реконвалесцентов COVID-19 дисфункция сфинктера Одди и желчного пузыря отмечены у 18 (7,8%) и 11 (4,8%) пациентов соответственно, функциональный запор диагностирован в 16 (7,0%) случаях, синдром раздраженного кишечника выявлен у 5 (2,2%), функциональная диспепсия – 4 (1,7%) детей. У старших школьников, перенесших новую коронавирусную инфекцию, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта зарегистрированы в 2,9 раза чаще, чем у детей дошкольного возраста ($p=0,048$).

Кроме того, в динамике наблюдения у реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции младшего и старшего школьного возраста отмечено статистически значимое увеличение частоты регистрации функциональных расстройств по сравнению с показателями допандемийного периода ($p<0,001$).

В постковидном периоде в 1,3 раза возросло число детей с хроническими заболеваниями независимо от возраста ($p<0,001$).

После перенесенной новой коронавирусной инфекции количество пациентов с впервые выявленными эндокринными нарушениями, включая расстройства питания, возросло в 1,3 раза (до 22,2%; $p=0,031$). В течение 1 года после заболевания патология щитовидной железы впервые выявлена у 4 (1,7%) больных ($p<0,001$).

У 1 (0,4%) ребенка спустя 3 месяца после COVID-19 манифестировал инсулинзависимый сахарный диабет 1 типа. У детей раннего возраста в 2,7 и 2,4 раза чаще диагностированы заболевания эндокринной системы, преимущественного за счет нарушений питания, относительно младших и старших школьников соответственно ($p<0,05$).

Поражения дыхательной системы хронического характера в постковидном периоде развились еще у пяти пациентов разного возраста ($p=0,063$). Данные спирометрии, полученные через 6 месяцев после COVID-19, выявили

обструктивные нарушения у 2 детей, что, наряду с жалобами, анамнезом заболевания, результатами объективного осмотра и обследования, послужило основанием выставить диагноз бронхиальной астмы.

Следует отметить, что частота встречаемости ранее существовавших хронических заболеваний нервной системы (в частности, эпилепсии и энцефалопатии) у детей не продемонстрировала статистически значимых различий до и после перенесенной новой коронавирусной инфекции ($p>0,05$). При этом выявлены статистически значимые различия в частоте неврологических заболеваний, обусловленных высокой долей перинатального поражения центральной нервной системы у пациентов грудного возраста по сравнению с детьми 4-6 лет; указанная закономерность прослеживалась как в допандемийный, так и в постковидный период ($p=0,034$). Астено-невротический синдром и расстройства вегетативной нервной системы оказались частыми последствиями на протяжении 12 месяцев наблюдения.

За период наблюдения за детьми, перенесшими новую коронавирусную инфекцию, отмечено увеличение доли пациентов с ухудшением здоровья зрения в 2 раза (3,5% в допандемийное время против 7,0% после COVID-19; $p=0,008$). Частота миопии, гиперметропии и астигматизма составила 3,0%, 0,4% и 0,4% соответственно, возросло число жалоб на сухость глаз и зрительное утомление, а также признаков нарушения аккомодации.

Выявлены статистически значимые различия в частоте распространенности хронических болезней органов пищеварения до (2,2%) и после (5,2%) COVID-19 ($p=0,016$), независимо от возраста пациентов. Так, в постковидном периоде значительно чаще выставлен диагноз хронического апикального периодонтита при сопоставлении с допандемийным периодом (3,0% против 1,3%; $p<0,001$).

Вновь возникшие кожные проявления у детей после установления диагноза COVID-19, а также случаи сохранения сыпи после клинического выздоровления и подтверждения элиминации коронавируса посредством отрицательных результатов ПЦР-тестов на SARS-CoV-2, определены как новые кожные заболевания (5,2%, $p=0,016$). Основными кожными проявлениями у детей,

перенесших COVID-19, зарегистрированы атопический дерматит (2,6%), с одинаковой (1,3%) частотой хроническая крапивница и контактный дерматит независимо от возраста (p>0,05).

На протяжении года катамнестического наблюдения после перенесенной новой коронавирусной инфекции количество хронических болезней мочеполовой системы возросло в 2 раза, но статистической разницы не получено (1,3% против 2,6%; p=0,250) за счет появления таких состояний, как хронический тубулоинтерстициальный нефрит и необструктивный хронический пиелонефрит.

Частота болезней системы кровообращения до и после перенесенной новой коронавирусной инфекции не различалась в зависимости от возраста детей (p>0,05). Вне зависимости от возраста детей распространенность неуточненных иммунодефицитных состояний у детей до новой коронавирусной инфекции составила 0,9%, после COVID-19 – 1,3% (p=1,000).

К патологии костно-мышечной системы и соединительной ткани в постковидном периоде отнесены такие заболевания как постинфекционная артропатия, дорсопатия, миопатия, составившие в целом 10,0% случаев, что в 2 раза превышало аналогичные показатели допандемийного периода (p<0,001) независимо от возраста детей (p>0,05).

Как представлено в таблице 25, статистически значимых различий динамики частоты функциональных нарушений, острых и хронических заболеваний через 12 месяцев наблюдения в зависимости от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции у детей не установлено (p>0,05).

В итоге по завершении годового наблюдения за детьми, перенесшими COVID-19, различные клинические проявления сохранялись независимо от возраста у 30,4% реконвалесцентов (p>0,05): один симптом длительностью более 4 недель отмечали 25 (10,9%) пациентов, сочетание двух симптомов – 27 (11,8%) детей, а три и более жалобы предъявляли 18 (7,8%) обследованных.

Таблица 25 – Динамика частоты функциональных нарушений, острых и хронических заболеваний через 12 месяцев постковидного периода в зависимости от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции у детей

Показатели		Степень тяжести перенесенной COVID-19			Всего (n=230)	Критерий χ2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=2
		Бессимптомная (n=61)	Легкая (n=121)	Средняя (n=48)		
Острые заболевания						
Вирусные инфекции	до COVID-19	19,7% (12/61)	19,0% (23/121)	31,3% (15/48)	21,7% (50/230)	χ^2=3,040; p=0,219
	в течение 1 года после COVID-19	42,6% (26/61)	35,5% (43/121)	50,0% (24/48)	40,4% (93/230)	χ^2=3,133; p=0,209
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p<0,001	p<0,001	p=0,004	p<0,001	–
Повторная COVID-19		3,3% (2/61)	2,5% (3/121)	2,1% (1/48)	2,6% (6/230)	χ^2=0,164; p=0,921
Бактериальные инфекции	до COVID-19	1,6% (1/61)	5,0% (6/121)	4,2% (2/48)	3,9% (9/230)	χ^2=1,400; p=0,497
	в течение 1 года после COVID-19	6,6% (4/61)	8,3% (10/121)	10,4% (5/48)	8,3% (19/230)	χ^2=0,524; p=0,770
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=0,250	p=0,125	p=0,250	p=0,002	–
Функциональные нарушения						
Функциональные нарушения, диагностированные	до COVID-19	13,1% (8/61)	9,1% (11/121)	10,4% (5/48)	10,4% (24/230)	χ^2=0,681; p=0,712
	в течение 1 года после COVID-19	21,3% (13/61)	20,7% (25/121)	33,3% (16/48)	23,5% (54/230)	χ^2=3,105; p=0,212
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=0,063	p<0,001	p=0,001	p<0,001	–
Хронические заболевания						
Хронические заболевания, диагностированные	до COVID-19	34,4% (21/61)	30,6% (37/121)	33,3% (16/48)	32,2% (74/230)	χ^2=0,312; p=0,856
	в течение 1 года после COVID-19	45,9% (28/61)	43,0% (52/121)	33,3% (16/48)	41,7% (96/230)	χ^2=1,936; p=0,380
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=0,039	p<0,001	p=1,000	p<0,001	–

Продолжение таблицы 25

Показатели		Степень тяжести перенесенной COVID-19			Всего (n=230)	Критерий χ2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=2
		Бессимптомная (n=61)	Легкая (n=121)	Средняя (n=48)		
Хронические болезни органов дыхания (J00-47)	до COVID-19	8,2% (5/61)	8,3% (10/121)	6,3% (3/48)	7,8% (18/230)	χ^2=0,220; p=0,896
	в течение 1 года после COVID-19	13,1% (8/61)	9,9% (12/121)	6,3% (3/48)	10% (23/230)	χ^2=1,460; p=0,482
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=0,250	p=0,500	p=1,000	p=0,063	–
Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-59)	до COVID-19	0% (0/61)	4,1% (5/121)	6,3% (3/48)	3,5% (8/230)	χ^2=5,359; p=0,069
	в течение 1 года после COVID-19	1,6% (1/61)	5,8% (7/121)	16,7% (8/48)	7,0% (16/230)	χ^2=9,211; p=0,010
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=1,000	p=0,500	p=0,063	p=0,008	–
Болезни органов пищеварения (K00-93)	до COVID-19	3,3% (2/61)	1,7% (2/121)	2,1% (1/48)	2,2% (5/230)	χ^2=0,474; p=0,789
	в течение 1 года после COVID-19	4,9% (3/61)	5,8% (7/121)	4,2% (2/48)	5,2% (12/230)	χ^2=0,202; p=0,904
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=1,000	p=0,063	p=1,000	p=0,016	–
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-90)	до COVID-19	23,0% (14/61)	14,0% (17/121)	16,7% (8/48)	17,0% (39/230)	χ^2=;2,198; p=0,333
	в течение 1 года после COVID-19	29,5% (18/61)	22,3% (27/121)	12,5% (6/48)	22,2% (51/230)	χ^2=4,739; p=0,094
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=0,289	p=0,002	p=0,727	p=0,031	–
Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00-99)	до COVID-19	3,3% (2/61)	1,7% (2/121)	2,1% (1/48)	2,2% (5/230)	χ^2=0,474; p=0,789
	в течение 1 года после COVID-19	4,9% (3/61)	5,8% (7/121)	4,2% (2/48)	5,2% (12/230)	χ^2=0,215; p=0,898
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=1,000	p=0,063	p=1,000	p=0,016	–

Продолжение таблицы 25

Показатели		Степень тяжести перенесенной COVID-19			Всего (n=230)	Критерий χ2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=2
		Бессимптомная (n=61)	Легкая (n=121)	Средняя (n=48)		
Болезни мочеполовой системы (N00-99)	до COVID-19	0% (0/61)	0,8% (1/121)	4,2% (2/48)	1,3% (3/230)	χ^2=3,787; p=0,151
	в течение 1 года после COVID-19	1,6% (1/61)	2,5% (3/121)	4,2% (2/48)	2,6% (6/230)	χ^2=0,657; p=0,720
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=1,000	p=0,500	p=1,000	p=0,250	–
Болезни крови и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89)	до COVID-19	0% (0/61)	0,8% (1/121)	2,1% (1/48)	0,9% (2/230)	χ^2=1,658; p=0,437
	в течение 1 года после COVID-19	0% (0/61)	1,7% (2/121)	2,1% (1/48)	1,3% (3/230)	χ^2=1,899; p=0,387
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		–	p=1,000	p=1,000	p=1,000	–
Болезни нервной системы (G00-99)	до COVID-19	6,6% (4/61)	4,1% (5/121)	6,3% (3/48)	5,2% (12/230)	χ^2=0,612; p=0,736
	в течение 1 года после COVID-19	6,6% (4/61)	4,1% (5/121)	6,3% (3/48)	5,2% (12/230)	χ^2=0,612; p=0,736
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=1,000	p=1,000	p=1,000	p=1,000	–
Болезни системы кровообращения (I00-I99)	до COVID-19	3,3% (2/61)	1,7% (2/121)	0% (0/48)	1,7% (4/230)	χ^2=2,362; p=0,307
	в течение 1 года после COVID-19	3,3% (2/61)	1,7% (2/121)	0% (0/48)	1,7% (4/230)	χ^2=2,362; p=0,307
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=1,000	p=1,000	–	p=1,000	–

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие; df – степень свободы; NaN – расчет показателя невозможен из-за нулевых значений в исходных данных.

После перенесенной COVID-19 наиболее распространен астенический синдром, проявляющийся у 24 (10,4%) детей усталостью, общей слабостью, недомоганием, повышенной потребностью во сне, головной болью и головокружением.

Гинекологические проблемы, с которыми столкнулись 17 (41,5%) пациенток, проявлялись изменениями менструального цикла в виде отсутствия, болезненности, нерегулярности, выделениями из половых путей, зудом вульвы.

Сенсорные расстройства включали нарушения слуха или шум в ушах, нарушения зрения, потерю обоняния и вкуса, диагностируемые у 14 (6,1%) детей старше 4-летнего возраста. За весь период наблюдения 11 (4,8%) детей сообщили о поражении сердечно-сосудистой системы в виде лабильности артериального давления, болей в области сердца, обмороков [8, 15, 55, 69].

Неврологические симптомы (3,9%) включали нарушения памяти, трудности с концентрацией внимания, эмоциональную лабильность, раздражительность, навязчивые движения. К скелетно-мышечным нарушениям, выявляемым в 5 (2,2%) случаях, относились боли в суставах, миалгия, слабость в нижних конечностях.

В конечном итоге в течение 12 месяцев после COVID-19 у значительной (22,6%) части реконвалесцентов в возрасте 12-17 лет все еще сохранялись стойкие или появлялись новые симптомы. Среди них, 10,9% детей сообщили об одной, 11,8% – двух, 7,8% – трех и более жалобах. Наиболее частыми симптомами в постковидном периоде установлены астения, желудочно-кишечные и гинекологические симптомы, потеря/изменение обоняния и ощущения вкуса, стойкий, сухой кашель. Персистирующие жалобы в периоде реконвалесценции регистрировались преимущественно у пациентов со средней степенью тяжести COVID-19, превышая показатели в группах с бессимптомной и легкой формами инфекции ($p<0,05$). В 30,4% случаев продолжался острый COVID-19, в 22,6% наблюдений развился long-COVID, у 6,5% реконвалесцентов диагностирован постковидный синдром (U09.9 – Состояние после COVID-19) [8, 15, 55, 69].

После перенесенной COVID-19 у детей возросло число вирусных и бактериальных инфекций в 1,9 и 2,1 раза соответственно, функциональных

нарушений пищеварительной системы – 2,3 раза, хронических заболеваний – 1,3 раза. У 22,6% детей, перенесших COVID-19, диагностировано 1 постоянное, новое или повторяющееся нарушение здоровья в виде функциональных расстройств или хронических заболеваний. В структуре впервые диагностированных хронических диагнозов преобладали эндокринная патология, включая расстройства питания, болезни органов зрения, желудочно-кишечного тракта и кожные заболевания.

5.3 Технология создания программы для прогнозирования вероятности развития хронических заболеваний у детей в течение 1 года после новой коронавирусной инфекции

Для создания практически применимого клинического инструмента поставлена задача разработать расчетную модель, позволяющую прогнозировать вероятность развития хронических заболеваний у детей в течение 12 месяцев после перенесенной COVID-19. Модель разработана с использованием метода бинарной логистической регрессии, обеспечивающего возможность внедрения в широкую клиническую практику (Таблица 26).

Таблица 26 – Показатели, показавшие наибольший вклад для прогнозирования вероятности развития хронических заболеваний у детей в течение 1 года после новой коронавирусной инфекции

Показатель	B	Вальд	Exp (B) (95% Cl)	p
Константа	- 2,524	5,433	0,08	0,02
IL-8 (CXCL8), пг/мл	- 0,031	2,690	0,969 [0,934; 0,998]	0,01
Eotaxin (CCL11), пг/мл	0,009	2,357	1,009 [1,002; 1,02]	0,012
I-TAC (CXCL11), пг/мл	- 0,003	0,225	0,997 [0,986; 0,997]	0,006
RANTES (CCL5), пг/мл	0	2,013	1 [1; 1]	0,02
Общее количество клинических симптомов	0,304	4,327	1,355 [1,018; 1,803]	0,04

Примечание: p – уровень статистической значимости; B – расчетный показатель; Вальд – критерий Вальда (Wald test); Exp (B) – отношение шансов; 95% CI – 95%-й доверительный интервал; RANTES (CCL5) – хемокин, обладающий активирующими свойствами в отношении базофилов, эозинофилов и NK-клеток; Eotaxin (CCL11) – хемотаксический белок эозинофилов; IL-8 (CXCL8) – интерлейкин 8; I-TAC (CXCL11) – индуцируемый интерфероном альфа-хемоаттрактант Т-клеток.

Выведено уравнение следующего вида:

$$К = \frac{1}{1+e^{2,524+0,031\times IL8-0,009\times Eotaxin+0,003\times ITAC-0,001\times RANTES-0,304\times ЧС}}, \quad (4)$$

где К – условный коэффициент, отражающий вероятность развития у детей хронических заболеваний в течение 1 года после перенесенной COVID-19;

e – экспонента (основание натурального логарифма~2,72);

2,524 – константа (регрессионный коэффициент b_0);

0,031; 0,009; 0,003; 0,001 и 0,304 – нестандартизованные коэффициенты b;

IL-8 (CXCL8) – сывороточная концентрация интерлейкина 8 (пг/мл);

Eotaxin (CCL11) – уровень хемотаксического белка эозинофилов (пг/мл);

I-TAC (CXCL11) – количество хемокина CXCL11 сыворотки крови (пг/мл);

RANTES (CCL5) – содержание хемокина CCL5 сыворотки крови (пг/мл);

ЧС – общее количество клинических симптомов (абс. число).

Коэффициент K>0,305 позволяет прогнозировать высокую вероятность хронических заболеваний у детей на протяжении года после перенесенной коронавирусной инфекции. Эффективность такого критерия подтверждена валидацией: AUC=0,81 (95% ДИ: 0,70-0,92), чувствительность – 0,90, специфичность – 0,76 (p<0,001), что свидетельствует о приемлемой прогностической силе модели (Рисунок 10).

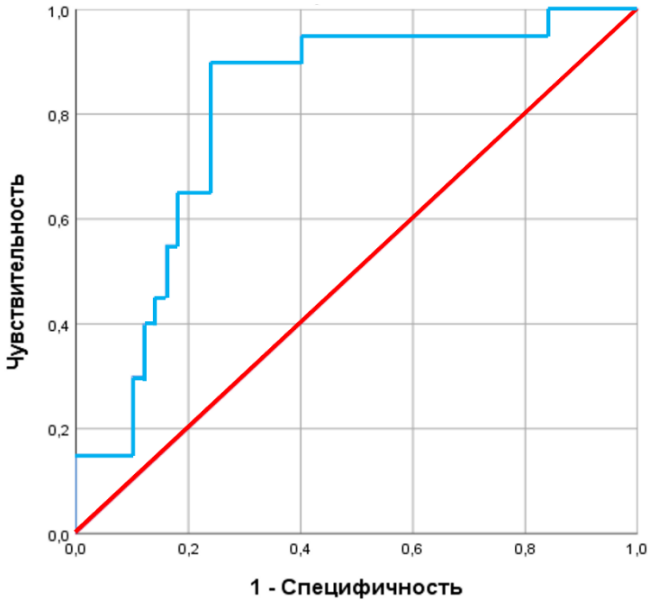


Рисунок 10 – Оценка качества прогностической модели посредством площади под ROC-кривой

Таким образом, на основании проведенного анализа диагностическая ценность разработанной прогностической модели может быть оценена как удовлетворительная. Для верификации рациональности выбранной структуры модели реализована процедура кросс-валидации, дающая возможность оценить устойчивость и эффективность модели при различных комбинациях используемых параметров. Тестирование модели выполнено на выборке пациентов (n=36), сформированной посредством метода случайного разделения (random split). В ходе валидации доля неверно предсказанных исходов составила 16,7% (6 из 36 наблюдений). Относительно высокий процент ошибок частично объясняется ограниченным размером тестовой выборки, что потенциально влияет на репрезентативность полученных оценок.

На основании разработанной модели создана программа для оценки вероятности ухудшения состояния здоровья детей, перенесших COVID-19, основываясь на комплексном анализе следующих параметров: общее количество клинических симптомов при поступлении (абс. число), результаты содержания в сыворотке крови IL-8 (CXCL8, пг/мл), Eotaxin (CCL11, пг/мл), I-TAC (CXCL11, пг/мл), RANTES (CCL5, пг/мл), полученных в первые двое суток после госпитализации, у конкретного больного. Программа носит прикладной характер, может использоваться при осуществлении скрининговых обследований, что позволит упростить и ускорить процедуру диагностики заболевания и снизить нагрузку на более сложные и инвазивные способы диагностики.

Клинический пример №3.

Девочка В. 11 лет, 7 июня 2020 г. доставлена на приемный покой с жалобами на повышение температуры тела до субфебрильных цифр, слабость.

Пациентка отрицает поездки и контакты с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз новая коронавирусная инфекция, в течение предшествующих 7 дней. Не установлена связь возникновения симптомов с приемом каких-либо продуктов питания или лекарственных средств. Вакцинация против сезонного гриппа в текущем эпидемиологическом сезоне не проводилась.

Данные объективного осмотра: общее состояние девочки нарушено за счет проявлений синдрома интоксикации. Телосложение правильное, питание удовлетворительное. Температура тела 37,8°С. Кожные покровы физиологической окраски, чистые, горячие, отмечается гиперемия щек. При осмотре ротоглотки – гиперемия. Носовое дыхание не нарушено. При сравнительной перкуссии легких определяется ясный легочный звук. Аускультативная картина характеризуется наличием жесткого дыхания над всей поверхностью легочных полей; дополнительные хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 23 в минуту, SpO_2 97%. Тоны сердца громкие, ритм правильный. Частота пульса 91 ударов в минуту. АД 112/70 мм рт. ст. Язык сухой, с белым налетом в области корня. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Физиологические отправления в норме.

Дополнительное обследование:

Клинический анализ крови: гемоглобин – 128 г/л, гематокрит – 37%, эритроциты – $3{,}8\times10^{12}$/л, лейкоциты – $5{,}9\times10^{9}$/л, сегментоядерные нейтрофилы – 35%, эозинофилы – 1%, моноциты – 5%, лимфоциты – 59%, тромбоциты – 299×10^{9}/л, СОЭ – 6 мм/час.

Биохимический анализ крови: общий белок 72 г/л, общий билирубин 11,3 мкмоль/л, прямой билирубин 2,1 мкмоль/л, глюкоза 4,6 ммоль/л, АСТ 18 ед/л, АЛТ 9 ед/л, креатинин 59 мкмоль/л, мочевина 3,3 ммоль/л, прокальцитонин 0 нг/мл, С-реактивный белок 0,4 мг/л – все показатели в пределах референсных значений.

Коагулограмма: ПТВ 13 сек., D-димер 114 нг/мл, ПТИ по Квику 90%, фибриноген 3,0 г/л, АЧТВ 29 сек., МНО 1,0, тромбиновое время 14 сек. – все показатели в пределах референсных значений.

Результат полимеразной цепной реакции на обнаружение РНК SARS-CoV-2 в мазках из слизистой носоглотки и ротоглотки положительный.

Исследование крови на определение иммунологических показателей: IL-8 (CXCL8) 25,1 пг/мл, Eotaxin (CCL11) 179,3 пг/мл, I-TAC (CXCL11) 7,4 пг/мл, RANTES (CCL5) 73071,8 пг/мл.

Выявление антител к SARS-CoV-2: IgM 0,27 S/CO, IgG 0,28 S/CO.

Результат исследования общего 25-ОН витамина D: 16,7 нг/мл (недостаточность витамина D).

Рентгенограмма ОГК: данных за патологический процесс нет.

Электрокардиография: синусовый ритм.

После обследования выставлен клинический диагноз:

Основной: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, легкой степени тяжести (U07.1).

Сопутствующий диагноз: Недостаточность витамина D неуточненная (E55.9).

В конечном итоге на фоне терапии пациентка полностью выздоровела без остаточных симптомов, выписана домой под наблюдение участкового педиатра по II группе здоровья с рекомендациями приема лечебной дозы колекальциферола 3000 МЕ на протяжении 1 месяца с последующим переходом на постоянный прием препарата в профилактической дозе 1000 МЕ в сутки.

В течение одного года после COVID-19 для исследования долгосрочных последствий проведено проспективное наблюдение и последующее обследование в рамках катамнеза. По истечении 3 месяцев с момента перенесенной новой коронавирусной инфекции у девочки впервые выявлен диагноз: Сахарный диабет 1 типа. В течение 12 месяцев постковидного периода девочка перенесла 3 эпизода ОРВИ. Получала лечение у стоматолога с диагнозом: Кариес зубов. Появление хронических заболеваний после COVID-19 явилось причиной перевода пациентки в III группу здоровья.

Для прогнозирования вероятности развития хронических заболеваний в течение 1 года после COVID-19 в уравнение (2) внесены необходимые показатели:

$$К = \frac{1}{1+e^{2,524+0,031\times25,1-0,009\times179,3+0,003\times7,4-0,001\times73071,8-0,304\times2}}, \quad (5)$$

Полученное значение прогностического коэффициента К>0,305 соответствует высокому уровню регрессионного показателя и указывает на значительную вероятность формирования хронических заболеваний в течение 12 месяцев после перенесенной COVID-19. Для расчета вероятности развития

хронических заболеваний в постковидном периоде в интерфейс пользовательского модуля введены требуемые параметры. При активации функции «оценить вероятность» на экране отобразился красный маркер, трактуемый как указание на высокую степень риска хронизации патологического процесса в течение первого года после новой коронавирусной инфекции (Рисунок 11). Прогностическое значение этого индикатора нашло подтверждение при катамнестическом обследовании ребенка, продолжавшемся 12 месяцев в постковидном периоде.

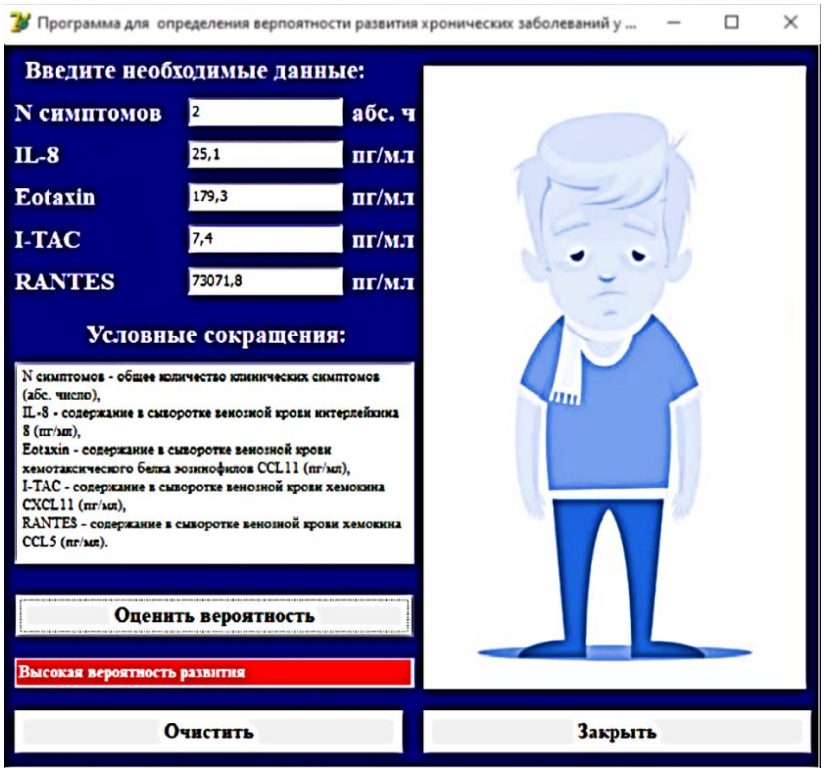


Рисунок 11 – Демонстрация работы программы: прогнозирование вероятности развития хронических заболеваний у детей в течение 1 года после новой коронавирусной инфекции (пример №3)

Примечание: N – общее количество клинических симптомов; абс. ч. – абсолютное число; IL-8 (CXCL8) – интерлейкин 8; Eotaxin (CCL11) – хемотаксический белок эозинофилов; I-TAC (CXCL11) – индуцируемый интерфероном альфа-хемоаттрактант Т-клеток; RANTES (CCL5) – хемокин, обладающий активирующими свойствами в отношении базофилов, эозинофилов и NK-клеток; пг/мл – пикограмм вещества на миллилитр

Клинический пример №4.

Девочка С. 10 лет, 19 июня 2020 г. поступила в детское отделение с жалобами на лихорадку до умеренных фебрильных цифр в течение 4-х дней.

Эпидемиологический анамнез: отрицает какие-либо контакты с известными случаями COVID-19 дома или в школе; за последние две недели не путешествовала. В текущем году против сезонного гриппа не привита.

Объективное обследование выявило нарушение общего состояния, обусловленное синдромом интоксикации. Температура тела в приемном покое 38,4°С. При осмотре кожные покровы обычной окраски, без патологических элементов, отмечается повышенная температура кожи на ощупь, нижние конечности холодные. Слизистые ротовой полости розовые, чистые. Носовое дыхание не затруднено. Аускультативно над легкими жесткое дыхание, хрипы не выслушиваются. ЧДД 24, SpO_2 96%. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Частота пульса 88 ударов в минуту, артериальное давление 118/73 мм.рт.ст. Язык сухой, налета нет. При пальпации живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не пальпируются. Физиологические отправления в норме.

Дополнительное обследование:

Клинический анализ крови: гемоглобин – 131 г/л, гематокрит – 36%, эритроциты – $4{,}0\times10^{12}$/л, лейкоциты – $6{,}2\times10^{9}$/л, моноциты – 5%, эозинофилы – 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 38%, лимфоциты – 55%, тромбоциты – 286×10^{9}/л, СОЭ – 7 мм/час.

Биохимический анализ крови: общий белок – 79 г/л, общий билирубин – 14,7 мкмоль/л, прямой билирубин – 2,4 мкмоль/л, глюкоза – 4,3 ммоль/л, АСТ – 12 ед/л, АЛТ – 16 ед/л, креатинин – 61 мкмоль/л, мочевина – 4,8 ммоль/л, прокальцитонин – 0 нг/мл, С-реактивный белок – 0,1 мг/л – все показатели в пределах нормы.

Коагулограмма: ПТВ 15 сек., D-димер 87 нг/мл, ПТИ по Квику 94%, фибриноген 3,0 г/л, АЧТВ 26 сек., МНО 1,0, тромбиновое время 13 сек. – все показатели в пределах референсных значений.

Результат ПЦР: обнаружена РНК SARS-CoV-2 в мазках из слизистой носоглотки и ротоглотки.

Исследование крови на определение иммунологических показателей: IL-8 (CXCL8) 37,6 пг/мл, Eotaxin (CCL11) 36,6 пг/мл, I-TAC (CXCL11) 4,03 пг/мл, RANTES (CCL5) 1458,3 пг/мл.

Выявление антител к SARS-CoV-2: IgM 0,23 S/CO, IgG 3,55 S/CO.

Результат исследования общего 25-OH витамина D: 24,9 нг/мл.

Результаты инструментальных исследований: на рентгенограмме органов грудной клетки патологических изменений не выявлено; по данным электрокардиографии – синусовый ритм.

На основании проведенного обследования установлен клинический диагноз: Основной диагноз: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, легкой степени тяжести (U07.1).

Сопутствующий диагноз: Недостаточность витамина D неуточненная (E55.9).

В конечном итоге на фоне терапии пациентка полностью выздоровела без остаточных симптомов, выписана домой под наблюдение педиатра по II группе здоровья с рекомендациями приема лечебной дозы колекальциферола 2000 МЕ 30 дней с дальнейшим переходом на профилактический прием 1000 МЕ постоянно.

С целью изучения отдаленных последствий COVID-19 на протяжении 1 года проведено наблюдение и обследование в катамнезе, в ходе которого не выявлено функциональных нарушений или хронических заболеваний. Постковидный период длительностью 12 месяцев у девочки протекал без жалоб, обращений за медицинской помощью и случаев ОРВИ.

В прогностическое уравнение (2) в качестве предикторов включены клинико-анамнестические параметры, позволяющие рассчитать вероятность формирования хронических заболеваний у пациентов в течение года после перенесенной новой коронавирусной инфекции:

$$К = \frac{1}{1+e^{2,524+0,031\times37,6-0,009\times36,6+0,003\times4,03-0,001\times1458,3-0,304\times2}}, \quad (6)$$

Значение показателя K<0,305, полученное в ходе анализа, отражает низкий уровень регрессионного коэффициента, свидетельствующего о низкой вероятности возникновения хронических заболеваний в течение года после перенесенной COVID-19.

Для оценки вероятности формирования хронических заболеваний в постковидном периоде в пользовательский интерфейс введены необходимые исходные данные. После запуска расчета система сформировала цветовой индикатор «зеленое окно», интерпретируемого маркером низкой вероятности развития хронических заболеваний в течение 1 года после COVID-19 (Рисунок 12). Прогноз, выданный программой, коррелирует с данными динамического наблюдения за ребенком на протяжении одного года постковидного периода.

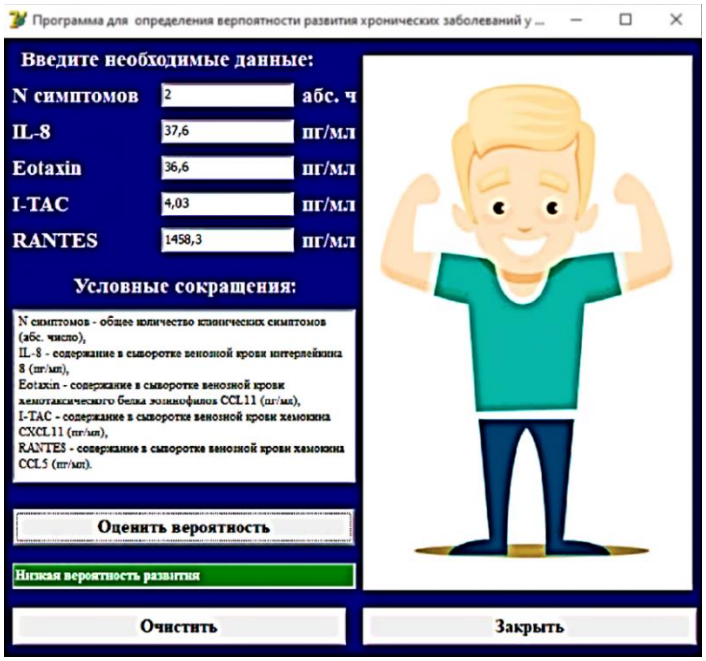


Рисунок 12 – Демонстрация работы программы: прогнозирование вероятности развития хронических заболеваний у детей в течение 1 года после новой коронавирусной инфекции (пример №4)

Примечание: N – общее количество клинических симптомов; абс. ч. – абсолютное число; IL-8 (CXCL8) – интерлейкин 8; Eotaxin (CCL11) – хемотаксический белок эозинофилов; I-TAC (CXCL11) – индуцируемый интерфероном альфа-хемоаттрактант Т-клеток; RANTES (CCL5) – хемокин, обладающий активирующими свойствами в отношении базофилов, эозинофилов и NK-клеток; пг/мл – пикограмм вещества на миллилитр

ГЛАВА 6. ХАРАКТЕРИСТИКА СОДЕРЖАНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К SARS-CoV-2 У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

6.1 Сравнительный анализ содержания специфических антител к коронавирусу SARS-CoV-2 при новой коронавирусной инфекции у детей

Серологическое тестирование на SARS-CoV-2 представляет собой доступный, экономичный и технически несложный метод диагностики, который служит дополнением к ПЦР-исследованию и позволяет эффективно выявлять наличие иммуноглобулинов (Ig), а также характеризовать их профиль против вируса как на индивидуальном, так и популяционном уровне.

Для понимания характера формирования иммунного ответа на внедрение SARS-CoV-2 проанализировано содержание IgM и IgG в зависимости от степени тяжести новой коронавирусной инфекции у детей с ПЦР+ результатами, данные представлены в таблице 27.

На момент госпитализации у подавляющей (86,6%) части детей с новой коронавирусной инфекцией зарегистрирован отрицательный серологический ответ (уровень КП S/CO <0,8) в виде отсутствия антител класса IgM на SARS-CoV-2. У пациентов с бессимптомной формой COVID-19 в 82,6% случаев отсутствовали антитела класса IgM. В группах с легкой и средней степенью тяжести заболевания доля детей с отрицательным IgM составила 88,5% и 85,7%, различия статистически незначимы (p=0,767).

Совокупная серологическая распространенность IgM (уровень КП S/CO >1,1) у детей при поступлении в стационар оказалась неоднородной в зависимости от степени тяжести новой коронавирусной инфекции.

Положительный результат обнаружен у 1 (4,3%) ребенка при бессимптомной форме заболевания, в 3 (4,9%) и 4 (11,4%) случаях легких и среднетяжелых проявлений COVID-19 соответственно.

Таблица 27 – Показатели серологической распространенности антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 у детей в зависимости от степени тяжести новой коронавирусной инфекции

Степень тяжести COVID-19	Ig	Уровень КП S/CO (точка 0)			Тестовая статистика	
		<0,8	≥0,8 и <1,1	>1,1	Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=2	Попарное сравнение (критерий Фишера)
		1	2	3		
Бессимптомная (n=23)	IgM	82,6% (19/23)	13,1% (3/23)	4,3% (1/23)	χ^2=38,09 p<0,001	F_{1-2}=5,23, p_{1-2}<0,001 F_{1-3}=6,32, p_{1-3}<0,001 F_{2-3}=1,09, p_{2-3}=0,608
	IgG	65,2% (15/23)	0% (0/23)	34,8% (8/23)	χ^2=22,04 p<0,001	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}<0,001 F_{1-3}=2,10, p_{1-3}=0,047 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}=0,002
Легкая (n=61)	IgM	88,5% (54/61)	6,6% (4/61)	4,9% (3/61)	χ^2=125,46 p<0,001	F_{1-2}=10,66; p_{1-2}<0,001 F_{1-3}=11,07, p_{1-3}<0,001 F_{2-3}=0,41, p_{2-3}=0,720
	IgG	57,4% (35/61)	1,6% (1/61)	41,0% (25/61)	χ^2=45,05 p<0,001	F_{1-2}=8,09, p_{1-2}<0,001 F_{1-3}=1,82, p_{1-3}=0,074 F_{2-3}=6,27, p_{2-3}<0,001
Средняя (n=35)	IgM	85,7% (30/35)	2,9% (1/35)	11,4% (4/35)	χ^2=65,40 p<0,001	F_{1-2}=8,47, p_{1-2}<0,001 F_{1-3}=7,02, p_{1-3}<0,001 F_{2-3}=1,45, p_{2-3}=0,205
	IgG	48,6% (17/35)	14,3% (5/35)	37,1% (13/35)	χ^2=9,60 p=0,009	F_{1-2}=3,21, p_{1-2}=0,002 F_{1-3}=0,98, p_{1-3}=0,348 F_{2-3}=2,23, p_{2-3}=0,333
Всего (n=119)	IgM	86,6% (103/119)	6,7% (8/119)	6,7% (8/119)	χ^2=227,52 p<0,001	F_{1-2}=14,41, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=14,41, p_{1-3}>0,05 F_{2-3}=0, p_{2-3}>0,05
	IgG	56,3% (67/119)	5,0% (6/119)	38,7% (46/119)	χ^2=76,63 p<0,001	F_{1-2}=9,61, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=2,73, p_{1-3}>0,05 F_{2-3}=6,88, p_{2-3}>0,05

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие; F – критерий Фишера; df – степень свободы; NaN – расчет показателя невозможен из-за нулевых значений в исходных данных; Ig – иммуноглобулин; IgM – иммуноглобулин класса M; IgG – иммуноглобулин класса G; КП – коэффициент позитивности; S/CO (Signal/Cut-off) – сигнал/критическое значение.

Не выявлено статистически значимых различий показателей распространенности IgM-положительных результатов (p=0,415), несмотря на превышение титра антител IgM при средней степени тяжести новой коронавирусной инфекции в 2,7 и 2,3 раза относительно параметров при бессимптомных и легких формах.

Среди 119 пациентов с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией на момент госпитализации антитела класса IgM к S-гликопротеину (Spike) коронавируса SARS-CoV-2 обнаружены лишь у 8 (6,7%) человек.

Доля ПЦР-положительных пациентов, у которых сформировались положительные антитела IgG при поступлении в стационар составила 38,7% (46/119). Уровень сероконверсии отмечен у 8 (34,8%) детей при бессимптомной, 25 (41%) – легкой и 13 (37,1%) пациентов при новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести (p=0,853).

В группе детей с бессимптомным течением новой коронавирусной инфекции доля серонегативных результатов IgG в 1,9 раза выше доли серопозитивных (65,2% против 34,8%; p=0,047). При легком течении COVID-19 IgG-отрицательный (57,4%) и IgG-положительный (41%) результаты встречались с одинаковой частотой (p=0,074). При новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести антитела класса G отсутствовали у 17 (48,6%) пациентов, при этом положительный уровень сероконверсии выявлен у 13 (37,1%) человек (p=0,348).

Количество детей с COVID-19, демонстрирующие положительные результаты IgG при поступлении, превышало число пациентов с положительными IgM в 5,8 раз (38,7% против 6,7%; p<0,001). В то же время уровень отрицательных IgM наблюдался в 1,5 раза чаще, чем серонегативные результаты IgG (p<0,001).

Таким образом, при поступлении в стационар у 8 (6,7%) детей выявлены положительные IgM, у 103 (86,6%) пациентов – отрицательные IgM (p<0,001). Всего IgG с уровнем КП S/CO >1,1 обнаружены у 46 (38,7%) детей, IgG с уровнем КП S/CO <0,8 зафиксированы в 67 (56,3%) случаях (p=0,007).

По информации таблицы 28, у части детей наряду с серопозитивными IgM выявлялись и серонегативные IgG, зарегистрированные лишь при бессимптомной (4,3%) и легкой (1,6%) формах COVID-19 без статистической разницы (p>0,05) [12].

Доля случаев с одновременным присутствием антител IgM и IgG к коронавирусу не различалась в зависимости от выраженности клинических проявлений (p=0,243) [12].

Таблица 28 – Частота встречаемости комбинации разного уровня специфических антител к SARS-CoV-2 в зависимости от степени тяжести новой коронавирусной инфекции у детей

Уровень КП S/CO (точка 0)	Степень тяжести COVID-19			Тестовая статистика	
	Бессимптомная (n=23)	Легкая (n=61)	Средняя (n=35)	Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие	Попарное сравнение (критерий Фишера)
	1	2	3		
IgM >1,1, IgG <0,8	4,3% (1/23)	1,6% (1/61)	0% (0/35)	χ^2= NaN p>0,05	F_{1-2}=0,67; p_{1-2}=0,475 F_{1-3}=NaN; p_{1-3}>0,05 F_{2-3}= NaN; p_{2-3}>0,05
IgM >1,1, IgG >1,1	4,3% (1/23)	3,3% (2/61)	11,4% (4/35)	χ^2=2,831 p=0,243	F_{1-2}=0,217; p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=1,01; p_{1-3}=0,639 F_{2-3}=1,528; p_{2-3}=0,186
IgM <0,8, IgG >1,1	21,7% (5/23)	32,8% (20/61)	22,9% (8/35)	χ^2=0,340 p=0,844	F_{1-2}=1,026; p_{1-2}=0,426 F_{1-3}=0,108; p_{1-3}=1,000 F_{2-3}=1,047; p_{2-3}=0,357
IgM <0,8, IgG <0,8	60,9% (14/23)	54,1% (33/61)	48,6% (17/35)	χ^2=1,594 p=0,451	F_{1-2}=0,564; p_{1-2}=0,629 F_{1-3}=0,924; p_{1-3}=0,426 F_{2-3}=0,519; p_{2-3}=0,673

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие; F – критерий Фишера; NaN – расчет показателя невозможен из-за нулевых значений в исходных данных; Ig – иммуноглобулин; IgM – иммуноглобулин класса M; IgG – иммуноглобулин класса G; КП – коэффициент позитивности; S/CO (Signal/Cut-off) – сигнал/критическое значение.

При динамическом наблюдении в стационаре удельный вес пациентов с серонегативными IgM при уже сформированном IgG ответе варьировал по группам тяжести, достигая при бессимптомной форме 21,7%, легкой – 32,8%, среднетяжелой – 22,9% (p=0,844).

Все указанные случаи подтверждались положительным результатом ПЦР-теста. Отсутствие антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 наблюдалось с равной частотой вне зависимости от степени тяжести COVID-19 (p=0,451).

При этом во всех анализируемых группах доля детей с серонегативными результатами (отсутствие IgM и IgG) превышала число пациентов с серопозитивными показателями: в 14,2 раза при бессимптомной форме, в 16,4 раза – легкой и в 4,3 раза – средней степени тяжести (p<0,001).

В таблице 29 отражены данные о серологическом ответе на SARS-CoV-2 у детей различных возрастных групп при новой коронавирусной инфекции на момент госпитализации.

Таблица 29 – Показатели серологической распространенности IgM и IgG к SARS-CoV-2 при новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста

Ig	Возраст детей		Уровень КП Ig S/CO (точка 0)			Тестовая статистика	
			<0,8	≥0,8 и <1,1	>1,1	Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=2	Попарное сравнение (критерий Фишера)
			1	2	3		
IgM	1-12 мес. (n=5)	1	100,0% (5/5)	0% (0/5)	0% (0/5)	χ^2=1,478 p=0,478	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}=0,002 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}=0,002 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}=1,000
	1-3 года (n=5)	2	40,0% (2/5)	40,0% (2/5)	20,0% (1/5)	χ^2=17,280 p=0,008	F_{1-2}=0, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=0,699, p_{1-3}=0,491 F_{2-3}=0,699, p_{2-3}=0,491
	4-6 лет (n=11)	3	72,7% (8/11)	18,2% (2/11)	9,1% (1/11)	χ^2=18,775 p=0,005	F_{1-2}=2,723, p_{1-2}=0,011 F_{1-3}=3,351, p_{1-3}=0,003 F_{2-3}=0,629, p_{2-3}=0,535
	7-11 лет (n=40)	4	82,5% (33/40)	5,0% (2/40)	12,5% (5/40)	χ^2=48,644 p<0,001	F_{1-2}=8,171, p_{1-2}<0,001 F_{1-3}=6,954, p_{1-3}<0,001 F_{2-3}=1,216, p_{2-3}=0,236
	12-17 лет (n=58)	5	94,8% (55/58)	3,5% (2/58)	1,7% (1/58)	χ^2=34,988 p<0,001	F_{1-2}=12,44, p_{1-2}<0,001 F_{1-3}=13,03, p_{1-3}<0,001 F_{2-3}=0,587, p_{2-3}=0,559
IgG	1-12 мес. (n=5)	1	60,0% (3/5)	0% (0/5)	40,0% (2/5)	χ^2=7,260 p=0,123	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}=0,039 F_{1-3}=0,637, p_{1-3}=0,528 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}=0,114
	1-3 года (n=5)	2	60,0% (3/5)	0% (0/5)	40,0% (2/5)	χ^2=7,260 p=0,123	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}=0,039 F_{1-3}=0,637, p_{1-3}=0,528 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}=0,114
	4-6 лет (n=11)	3	45,5% (5/11)	9,0% (1/11)	45,5% (5/11)	χ^2=21,298 p=0,002	F_{1-2}=2,036, p_{1-2}=0,056 F_{1-3}=0, p_{1-3}=1,000 F_{2-3}=2,036, p_{2-3}=0,056
	7-11 лет (n=40)	4	60,0% (24/40)	0% (0/40)	40,0% (16/40)	χ^2=58,930 p<0,001	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}<0,001 F_{1-3}=1,802, p_{1-3}=0,074 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}<0,001
	12-17 лет (n=58)	5	55,2% (32/58)	8,6% (5/58)	36,2% (21/58)	χ^2=108,558 p<0,001	F_{1-2}=5,816, p_{1-2}<0,001 F_{1-3}=2,068, p_{1-3}=0,041 F_{2-3}=3,748, p_{2-3}<0,001

Примечание: n – число наблюдений; мес. – месяц; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие; df – степень свободы; F – критерий Фишера; NaN – расчет показателя невозможен из-за нулевых значений в исходных данных; Ig – иммуноглобулин; IgM – иммуноглобулин класса M; IgG – иммуноглобулин класса G; КП – коэффициент позитивности; S/CO (Signal/Cut-off) – сигнал/критическое значение.

Возрастная группа от 1 до 12 месяцев характеризовалась отсутствием положительных IgM (>1,1); в остальных группах (ранний, дошкольный и старший

школьный возраст) выявлено по 1 случаю положительных IgM. В группе младших школьников 5 (12,5%) человек оказались серопозитивными в отношении IgM. При этом показатели серологической распространенности IgM к коронавирусу SARS-CoV-2 сопоставимы в разных возрастных группах (p>0,05). Пороговым критерием положительного результата теста на антитела к SARS-CoV-2 признан коэффициент позитивности IgG S/CO ≥1,1, в группе детей с COVID-19 этот показатель зафиксирован в 46 (38,7%) случаях независимо от возраста (p>0,05).

Таким образом, несмотря на положительный результат ПЦР-теста на выявление SARS-CoV-2 при поступлении в стационар, большинство (86,6%) детей с COVID-19 демонстрировали отсутствие антител класса IgM независимо от степени тяжести заболевания и возраста пациентов (p>0,05). В то же время 6,7% пациентов оказались серопозитивными в отношении IgM. У 38,7% госпитализированных пациентов с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией произошла сероконверсия с формированием IgG независимо от возраста пациентов или степени тяжести COVID-19 (p>0,05). Частота одновременного обнаружения антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 составила 6,3% (p=0,243), а доля детей, у которых антитела обоих классов отсутствовали, достигла 54,5% (p=0,451) независимо от степени тяжести новой коронавирусной инфекции [12].

6.2 Динамика содержания специфических антител к SARS-CoV-2 в постковидном периоде у детей

Установлено, что в подавляющем (более 95%) большинстве случаев уровень IgG остается детектируемым на протяжении 6-12 месяцев после COVID-19 [12, 140]. Положительные антитела IgG (уровень коэффициента позитивности >1,1) против SARS-CoV-2 выявлены у детей на 1, 4 и 5 визитах во время исследования после выздоровления независимо от возраста (Таблица 30).

Сероконверсия антител класса IgG при поступлении в стационар одинаковая во всех возрастных группах (p>0,05).

Таблица 30 – Показатели серологической распространенности положительных IgG к SARS-CoV-2 у детей разного возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию (Me [Q_{25}; Q_{75}])

Уровень КП IgG S/CO ≥ 1,1	Возраст детей, перенесших COVID-19					Тестовая статистика	
	1-12 мес. (n=5)	1-3 года (n=5)	4-6 лет (n=11)	7-11 лет (n=40)	12-17 лет (n=58)	Критерий Краскела-Уоллиса, df=4	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни) возрастных групп
	1	2	3	4	5		
Точка 0	0,49 [0,43; 2,97]	0,79 [0,32; 0,99]	0,46 [0,34; 1,58]	0,96 [0,65; 2,11]	0,87 [0,73; 1,13]	H=6,014 p=0,198	U_{1-2}=10,00, p_{1-2}=0,376 U_{1-3}=17,00, p_{1-3}=0,654 U_{1-4}=13,00, p_{1-4}=0,766 U_{1-5}=14,00, p_{1-5}=0,403 U_{2-3}=2,00, p_{2-3}=0,245 U_{2-4}=2,00, p_{2-4}=0,453 U_{2-5}=1,00, p_{2-5}=0,178 U_{3-4}=29,00, p_{3-4}=0,458 U_{3-5}=37,00, p_{3-5}=0,261 U_{4-5}=144,00, p_{4-5}=0,516
Точка 1	7,43 [3,16; 7,99]	10,71 [6,93; 12,28]	8,93 [7,47; 9,77]	6,94 [5,59; 8,50]	6,46 [3,95; 9,96]	H=4,311 p=0,366	U_{1-2}=1,00, p_{1-2}=0,439 U_{1-3}=5,00, p_{1-3}=1,000 U_{1-4}=14,00, p_{1-4}=0,881 U_{1-5}=18,00, p_{1-5}=0,676 U_{2-3}=2,00, p_{2-3}=0,245 U_{2-4}=2,00, p_{2-4}=0,053 U_{2-5}=8,00, p_{2-5}=0,144 U_{3-4}=19,00, p_{3-4}=0,106 U_{3-5}=41,00, p_{3-5}=0,382 U_{4-5}=162,5, p_{4-5}=0,938

Продолжение таблицы 30

Уровень КП IgG S/CO ≥ 1,1	Возраст детей, перенесших COVID-19					Тестовая статистика	
	1-12 мес. (n=5)	1-3 года (n=5)	4-6 лет (n=11)	7-11 лет (n=40)	12-17 лет (n=58)	Критерий Краскела-Уоллиса, df=4	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни) возрастных групп
	1	2	3	4	5		
Точка 4	8,54 [4,91; 7,91]	12,77 [8,24; 14,06]	8,99 [6,52; 12,89]	8,94 [7,69; 10,69]	9,64 [8,70; 10,99]	H=3,555 p=0,470	U_{1-2}=0,00, p_{1-2}=0,121 U_{1-3}=4,00, p_{1-3}=0,669 U_{1-4}=11,0, p_{1-4}=0,551 U_{1-5}=17,00, p_{1-5}=0,601 U_{2-3}=2,00, p_{2-3}=0,245 U_{2-4}=4,00, p_{2-4}=0,101 U_{2-5}=6,00, p_{2-5}=0,094 U_{3-4}=34,00, p_{3-4}=0,760 U_{3-5}=51,00, p_{3-5}=0,803 U_{4-5}=148,0, p_{4-5}=0,599
Точка 5	9,85 [5,36; 9,42]	8,53 [5,73; 10,21]	10,06 [6,23; 11,31]	9,96 [6,31; 11,84]	9,77 [3,89; 13,32]	H=0,551 p=0,968	U_{1-2}=2,00, p_{1-2}=1,000 U_{1-3}=3,50, p_{1-3}=0,558 U_{1-4}=14,00, p_{1-4}=0,881 U_{1-5}=21,00, p_{1-5}=0,917 U_{2-3}=4,00, p_{2-3}=0,699 U_{2-4}=9,00, p_{2-4}=0,371 U_{2-5}=18,00, p_{2-5}=0,676 U_{3-4}=35,00, p_{3-4}=0,827 U_{3-5}=53,00, p_{3-5}=0,901 U_{4-5}=153,00, p_{4-5}=0,710

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; U – критерий Манна-Уитни; H – критерий Краскела-Уоллиса; df – степень свободы; мес. – месяц; Ig – иммуноглобулин; IgG – иммуноглобулин класса G; КП – коэффициент позитивности; S/CO (Signal/Cut-off) – сигнал/критическое значение.

Медиана уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2 у 119 детей в динамике через 1 месяц после перенесенной новой коронавирусной инфекции составила 9,55 [8,15; 10,90], что выше аналогичных показателей во время нахождения в стационаре в 12 раз (0,81 [0,79; 3,74]; p<0,001).

Через 1 месяц после COVID-19 серопревалентность возросла в 2,4 раза (92,4%) относительно первых дней заболевания (p<0,05). Кроме того, катамнестическое наблюдение в течение 30 дней после новой коронавирусной инфекции подтвердило наличие положительных IgG (уровень коэффициента позитивности >1,1) к SARS-CoV-2 как у предъявлявших жалобы, так и у не имевших клинических проявлений детей (p=0,127).

В ходе динамического мониторинга уровня IgG к SARS-CoV-2 у 119 детей через 6 месяцев постковидного периода медиана содержания IgG соответствовала значениям 10,38 [8,97; 10,25], что статистически значимо выше показателей первоначального исследовании в 12,8 раз (p<0,001). Наличие IgG к SARS-CoV-2 подтверждено у 116 (97,5%) пациентов после перенесенной COVID-19. К шестому месяцу наблюдения во II группе зафиксировано более раннее формирование положительных IgG-антител к SARS-CoV-2 по сравнению с I группой (p=0,001), что свидетельствует об ускоренной сероконверсии.

К 12 месяцу постковидного периода количество IgG у 119 детей составило 10,12 [8,63; 10,34], что статистически значимо выше при сопоставлении с результатами, полученными во время стационарного лечения (0,81 [0,79; 3,74]; p<0,001). Через год серопревалентность IgG достигла 100%. В постковидном периоде к 12 месяцу наблюдения как реконвалесценты новой коронавирусной инфекции, не имеющие жалоб на изменения в самочувствии, так и дети, которые продолжали предъявлять жалобы после COVID-19, демонстрировали нарастание количества IgG до 100% случаев (p=0,005).

Динамика титров антител класса IgG к SARS-CoV-2 детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию разной степени тяжести, на протяжении 12 месяцев наблюдения представлена в таблице 31.

Таблица 31 – Динамика содержания специфических антител IgG к SARS-CoV-2 сыворотки крови в зависимости от степени тяжести перенесенной COVID-19 у детей (Me [Q_{25}; Q_{75}])

Показатель		Степень тяжести перенесенной COVID-19			Тестовая статистика (критерий Краскела-Уоллиса), df=2
		Бессимптомная	Легкая	Средняя	
IgG	Точка 0 (n=119)	0,24 [0,23; 3,97]	3,19 [3,19; 6,01]	0,81 [0,32; 0,99]	H=1,732 p=0,421
	Точка 1 (n=55)	8,97 [4,0; 8,99]	9,67 [8,73; 9,75]	5,86 [2,09; 9,53]	H=1,822 p=0,402
	Точка 4 (n=55)	10,28 [5,87; 10,79]	10,59 [9,42; 10,73]	11,86 [10,7; 12,16]	H=0,596 p=0,742
	Точка 5 (n=55)	11,84 [5,78; 13,28]	8,44 [8,44; 11,31]	11,99 [8,7; 15,26]	H=2,547 p=0,280
Динамика изменения уровня Ig G		χ^2=10,68 df=3 p=0,014	χ^2=15,37 df=3 p=0,002	χ^2=8,2 df=3 p=0,042	критерий Фридмана

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий Фридмана; H – критерий Краскела-Уоллиса; df – степень свободы; Ig – иммуноглобулин; IgG – иммуноглобулин класса G.

Через 1 месяц после COVID-19 (точка 1) медианы уровней IgG у детей статистически не различались в зависимости от тяжести заболевания (p=0,402).

Через 6 месяцев постковидного периода динамика уровней IgG оставалась сопоставимой во всех исследуемых группах (p=0,742).

В ходе 12-месячного мониторинга установлено, что концентрация IgG-антител у детей с бессимптомным COVID-19 статистически не отличалась от таковой в группах пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания (p=0,280).

Отмечена значительная статистическая разница (p=0,014) по частоте определения IgG у детей, не имеющих клинических симптомов COVID-19: от значений медианы 0,24 [0,23; 3,97] в острый период до 8,97 [4,0; 8,99] через 1 месяц

(p=0,010), 10,28 [5,87; 10,79] 6 месяцев (p=0,012) и 11,84 [5,78; 13,28] через 12 месяцев после выздоровления (p=0,018).

Динамика уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2 у реконвалесцентов, перенесших COVID-19 легкой степени тяжести, характеризовалась статистически значимым ростом (p=0,002): по сравнению с исходными данными концентрация антител возрастала в 3,2 раза к концу первого месяца (p<0,001), в 3,5 раза спустя полгода (p<0,001) и в 2,6 раза по итогам годового мониторинга (p<0,001), что совпадает с литературой [12].

Концентрация IgG у детей, переболевших легкой степенью COVID-19, достигает максимальных цифр к 6 месяцу и начинает постепенно снижаться к 12 месяцу (p=0,002). Анализ напряженности гуморального иммунитета в отдаленном постковидном периоде (через 12 месяцев) выявил более выраженный уровень IgG у пациентов, изначально имевших среднетяжелое течение инфекции (p=0,042).

После достижения максимального титра IgG к SARS-CoV-2 (10,59 [9,42; 10,73]) у детей после легких форм новой коронавирусной инфекции к 6 месяцу с момента выписки из стационара, постепенное снижение уровня IgG до показателей 8,44 [8,44; 11,31] наблюдалось к концу года, но статистически значимой разницы не получено (p=0,530).

В ходе анализа динамики иммунного ответа установлено, что у детей со среднетяжелой формой COVID-19 уровень IgG через год значительно выше по сравнению с титром, выявленным при первом положительном тесте на IgG (p=0,028) и спустя 1 месяц постковидного периода (p=0,018), что не противоречит литературным данным [12]. К 12 месяцу после COVID-19 у 100% детей определяются антитела IgG к коронавирусу SARS-CoV-2. Содержание серопозитивных антител класса IgG нарастает, начиная с момента госпитализации и сохраняется в течение 12 месяцев после COVID-19 у детей.

Таким образом, содержание специфических антител класса IgG в постковидном периоде не зависит от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции, но меняется в динамике наблюдения. Реконвалесценты COVID-19, начиная от момента выписки из стационара, демонстрируют нарастание

титра антител IgG к SARS-CoV-2 до 6 месяца динамического наблюдения, а к 12 месяцу – медленное снижение. Сероконверсия IgG в постковидном периоде реконвалесцентов COVID-19 на протяжении одного года достигла 100%. Дети через 12 месяцев после выздоровления от COVID-19 обладают устойчивым гуморальным иммунитетом.

На основании вышеизложенного, результаты серологического обследования на этапе госпитализации демонстрируют характерные особенности иммунного профиля у пациентов с COVID-19. В подавляющем (86,6%) большинстве случаев при поступлении в стационар антитела класса IgM к SARS-CoV-2 не выявлялись, при этом лишь у 6,7% детей фиксировался положительный результат по данному классу иммуноглобулинов. Серопозитивность по IgG отмечалась у 38,7% обследованных вне зависимости от степени тяжести COVID-19 и возраста обследуемых. По итогам годичного мониторинга сероконверсия IgG после новой коронавирусной инфекции зафиксирована у 100% наблюдаемых детей. Реконвалесценты COVID-19 демонстрируют устойчивый гуморальный иммунитет через 12 месяцев после COVID-19.

Уровни IgG к SARS-CoV-2 в острой фазе и постковидном периоде существенно не различались у пациентов с разной степенью тяжести COVID-19.

ГЛАВА 7. ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗАИМОСВЯЗИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D И КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

7.1 Характеристика обеспеченности витамином D детей разного возраста в зависимости от степени тяжести перенесенной COVID-19

Медиана концентрации 25-гидроксивитамина D3 всех обследованных детей (n=119), инфицированных SARS-CoV-2, составила 24,90 [23,69; 26,11] нг/мл. Среди детей с новой коронавирусной инфекцией во время госпитализации достаточное содержание витамина D (>30 нг/мл) наблюдалось у 18 (15,1%) пациентов, недостаточное (от 21 до 30 нг/мл) выявлено в 79 (66,4%) случаях, дефицит (<20 нг/мл) отмечен у 22 (18,5%) больных.

Тяжелых дефицитных состояний в виде снижения концентрации витамина D менее 10 нг/мл сыворотки крови детей с новой коронавирусной инфекцией не зарегистрировано.

Как показано в таблице 32, медиана нормального статуса составила 33,04 [32,69; 38,34] нг/мл, недостаточности – 24,94 [24,46; 25,70], дефицита витамина D – 15,49 [14,39; 16,71] нг/мл (p<0,001).

Таблица 32 – Содержание витамина D сыворотки крови при новой коронавирусной инфекции у детей (Me [Q25; Q75])

Уровень 25(OH)D		25(OH)D, нг/мл	Тестовая статистика (Критерий Краскела-Уоллиса)	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)
Достаточность >30-100 нг/мл (n=18)	1	33,04 [32,69; 38,34]	H=82,33 df=2 p<0,001	U=0,00; p_{1-2}<0,001 U=0,00; p_{1-3}<0,001 U=0,00; p_{2-3}<0,001
Недостаточность 21-30 нг/мл (n=79)	2	24,94 [24,46; 25,70]		
Дефицит <20 нг/мл (n=22)	3	15,49 [14,39; 16,71]		

Примечание: n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; U – критерий Манна-Уитни; H – критерий Краскела-Уоллиса; df – степень свободы; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол).

Согласно данным таблицы 33, степень обеспеченности витамином D в целом не различалась у детей разного возраста при COVID-19 (p=0,427).

Таблица 33 – Структура обеспеченности витамином D детей разного возраста, заболевших новой коронавирусной инфекцией

Возраст детей	Уровень 25(OH)D, нг/мл			Тестовая статистика	
	Достаточность >30-100 нг/мл (n=18)	Недостаточность 21-30 нг/мл (n=79)	Дефицит <20 нг/мл (n=22)	Критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие	Попарное сравнение (критерий Фишера)
	1	2	3		
1-12 мес. (n=5)	0% (0/5)	100,0% (5/5)	0% (0/5)	χ^2=8,069 df=7 p=0,427	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}=1,000 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}=1,000
1-3 года (n=5)	20,0% (1/5)	80,0% (4/5)	0% (0/5)		F_{1-2}=2,035, p_{1-2}=0,050 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}=1,000 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}=1,000
4-6 лет (n=11)	18,2% (2/11)	45,5% (5/11)	36,3% (4/11)		F_{1-2}=1,407, p_{1-2}=0,165 F_{1-3}=0,971, p_{1-3}=0,335 F_{2-3}=0,436, p_{2-3}=0,665
7-11 лет (n=40)	7,5% (3/40)	80,0% (32/40)	12,5% (5/40)		F_{1-2}=7,419, p_{1-2}<0,001 F_{1-3}=0,751, p_{1-3}=0,454 F_{2-3}=6,668, p_{2-3}<0,001
12-17 лет (n=58)	20,7% (12/58)	56,9% (33/58)	22,4% (13/58)		F_{1-2}=4,114, p_{1-2}<0,001 F_{1-3}=0,221, p_{1-3}=0,822 F_{2-3}=3,893, p_{2-3}<0,001

Примечание: n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие; F – критерий Фишера; df – степень свободы; мес. – месяц; NaN – расчет показателя невозможен из-за нулевых значений в исходных данных; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол).

У детей от 7 до 11 и старше 12 лет при COVID-19 чаще регистрировалась недостаточность витамина D, достаточная обеспеченность и дефицит 25(OH)D выявлялись реже (p<0,001).

Согласно данным, представленным в таблице 34, медиана концентрации витамина D в сыворотке крови у детей грудного возраста статистически не отличалась от показателей в группах раннего, дошкольного, младшего и старшего школьного возрастов (p>0,05).

Тогда как среди пациентов раннего возраста уровень 25(OH)D при новой коронавирусной инфекции статистически значимо выше, чем у детей дошкольного, младшего и старшего школьного возраста (p<0,05).

Таблица 34 – Содержание витамина D сыворотки крови при новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста (Me [Q25; Q75])

Возраст детей		Уровень 25(OH)D, нг/мл	Тестовая статистика (Критерий Краскела-Уоллиса)	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)
1-12 мес. (n=5)	1	23,59 [20,33; 30,17]	H=6,098 df=4 p=0,192	U_{1-2}=6,00; p_{1-2}=0,175 U_{1-3}=19,00; p_{1-3}=0,335 U_{1-4}=97,00; p_{1-4}=0,914 U_{1-5}=136,00; p_{1-5}=0,867 U_{2-3}=7,00; p_{2-3}=0,020 U_{2-4}=59,00; p_{2-4}=0,035 U_{2-5}=65,00; p_{2-5}=0,045 U_{3-4}=157,00; p_{3-4}=0,149 U_{3-5}=262,00; p_{3-5}= 0,391 U_{4-5}=1063,00; p_{4-5}=0,573
1-3 года (n=5)	2	29,18 [26,02; 33,95]		
4-6 лет (n=11)	3	23,84 [20,90; 28,47]		
7-11 лет (n=40)	4	25,47 [21,29; 28,32]		
12-17 лет (n=58)	5	23,79 [20,35; 28,14]		
Примечание: n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; U – критерий Манна-Уитни; H – критерий Краскела-Уоллиса; df – степень свободы; мес. – месяц; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол).				

Медианные значения концентрации витамина D в возрастных группах 4-6, 7-11 и 12-17 лет оказались сопоставимы (p>0,05).

Данные о характеристиках физического развития в зависимости от обеспеченности витамином D приведены в таблице 35.

Преобладание детей со средним ростом (–1S +1SD) отмечено в группе с достаточной обеспеченностью 25(OH)D, составив 61,1%. Сравнение с группами недостаточности и дефицита витамина D выявило статистически значимые различия (p=0,046 и p=0,006 соответственно).

Распределение детей по категориям роста ниже (–1SD –2SD) и выше (+1SD +2SD) среднего оказалось сопоставимым во всех группах вне зависимости от обеспеченности витамином D (p>0,05).

Распространенность Z-score длины тела / роста (<–2SD) выше среди детей с дефицитом витамина D, чем у пациентов с нормальным статусом 25-гидроксивитамина D3 (40,9% против 5,6%; p=0,011).

Таблица 35 – Характеристика физического развития детей в зависимости от обеспеченности витамином D

Показатели		Уровень 25(OH)D			Тестовая статистика попарное сравнение (критерий Фишера)
		достаточность >30-100 нг/мл (n=18)	недостаточность 21-30 нг/мл (n=79)	дефицит <20 нг/мл (n=22)	
		1	2	3	
Z-score длины тела / роста	–1SD +1SD	61,1% (11/18)	35,4% (28/79)	18,2% (4/22)	F_{1-2}=1,995; p_{1-2}=0,046 F_{1-3}=2,876; p_{1-3}=0,006 F_{2-3}=1,63; p_{2-3}=0,124
	–1SD –2SD	11,1% (2/18)	27,8% (22/79)	31,8% (7/22)	F_{1-2}=1,654; p_{1-2}=0,138 F_{1-3}=1,633; p_{1-3}=0,119 F_{2-3}=0,361; p_{2-3}=0,716
	< –2SD	5,6% (1/18)	25,4% (20/79)	40,9% (9/22)	F_{1-2}=2,205; p_{1-2}=0,067 F_{1-3}=2,863; p_{1-3}=0,011 F_{2-3}=1,386; p_{2-3}=0,153
	+1SD +2SD	16,6% (3/18)	7,6% (6/79)	9,1% (2/22)	F_{1-2}=1,084; p_{1-2}=0,232 F_{1-3}=0,721; p_{1-3}=0,472 F_{2-3}=0,224; p_{2-3}=0,819
	> +2SD	5,6% (1/18)	3,8% (3/79)	0% (0/22)	F_{1-2}=0,329; p_{1-2}=0,735 F_{1-3}=NaN; p_{1-3}=0,263 F_{2-3}=NaN; p_{2-3}=0,354
Z-score ИМТ	–1SD +1SD	61,1% (11/18)	51,9% (41/79)	27,3% (6/22)	F_{1-2}=0,712; p_{1-2}=0,480 F_{1-3}=2,187; p_{1-3}=0,032 F_{2-3}=2,111; p_{2-3}=0,041
	–1SD –2SD	16,6% (3/18)	7,6% (6/79)	13,7% (3/22)	F_{1-2}=1,084; p_{1-2}=0,232 F_{1-3}=0,274; p_{1-3}=0,790 F_{2-3}=0,813; p_{2-3}=0,380
	< –2SD	5,6% (1/18)	3,8% (3/79)	4,5% (1/22)	F_{1-2}=0,329; p_{1-2}=0,735 F_{1-3}=0,157; p_{1-3}=0,885 F_{2-3}=0,149; p_{2-3}=0,874
	+1SD +2SD	11,1% (2/18)	8,9% (7/79)	22,7% (5/22)	F_{1-2}=0,28; p_{1-2}=0,767 F_{1-3}=0,988; p_{1-3}=0,337 F_{2-3}=1,605; p_{2-3}=0,076
	> +2SD	5,6% (1/18)	27,8% (22/79)	31,8% (7/22)	F_{1-2}=2,424; p_{1-2}=0,045 F_{1-3}=2,265; p_{1-3}=0,039 F_{2-3}=0,361; p_{2-3}=0,716

Примечание: n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; F – критерий Фишера; NaN – расчет показателя невозможен из-за нулевых значений в исходных данных; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол); z – величина z-score; SD – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела.

Z-score длины тела / роста (> +2SD) выявлен у 1 (5,6%) ребенка с нормальным статусом витамина D, в 3 (3,8%) случаях – при недостаточном содержании витамина D, при дефиците 25(OH)D не зарегистрирован (p>0,05).

Средние значения Z-score ИМТ (–1SD +1SD) отмечены в 2,2 (p=0,032) и 1,9 (p=0,041) раза чаще у детей соответственно с достаточностью и недостаточностью витамина D относительно пациентов с установленным дефицитом 25(OH)D.

Различий частоты встречаемости Z-score ИМТ (–1SD –2SD) детей в зависимости от наличия дефицита, недостаточной или нормальной концентрации витамина D не обнаружено (p>0,05). Z-score ИМТ < –2SD сопоставим в группах пациентов с достаточным и субоптимальным уровнем витамина D, включая недостаточность и дефицит (p>0,05). Распределение Z-score ИМТ (+1SD +2SD) не показало статистической разницы у детей с разной сывороточной концентрацией 25(OH)D (p>0,05). Среди детей с дефицитом или недостаточным уровнем 25(OH)D частота ожирения (> +2SD) выше, чем в группе с достаточной обеспеченностью витамином D (p=0,039 и p=0,045).

Таким образом, обеспеченность витамином D влияет на физическое развитие детей при COVID-19: оптимальный уровень 25(OH)D сопровождается преобладанием средних ростовых показателей (–1SD +1SD) и средних значений ИМТ. Снижение 25(OH)D до уровня дефицита связано с задержкой роста (Z-score < –2SD) и более частым формированием выраженного избытка массы тела (Z-score ИМТ > +2SD).

Уменьшение концентрации витамина D (p=0,029) в сыворотке крови зафиксировано при всех степенях тяжести новой коронавирусной инфекции (Таблица 36).

Обеспеченность витамином D у детей с бессимптомной и легкой формами COVID-19 характеризовалась схожими значениями 25(OH)D (p=0,229). В группе со средней степенью тяжести заболевания зафиксирована более низкая концентрация витамина D: в 1,2 раза меньше, чем при бессимптомном течении (p=0,020), и в 1,1 раза – по сравнению с легкой формой (p=0,039).

Минимальная концентрация витамина D зарегистрирована у пациентов средней степени тяжести COVID-19 и КТ-картиной, соответствующей 2-й категории поражения легких.

Таблица 36 – Содержание витамина D сыворотки крови в зависимости от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции у детей (Me [Q_{25}; Q_{75}])

Степень тяжести перенесенной COVID-19		Уровень 25(OH)D, нг/мл	Тестовая статистика (Критерий Краскела-Уоллиса)	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)
Бессимптомная (n=23)	1	27,73 [22,85; 30,32]	H=7,08 df=2 p=0,029	$U_{1\text{-}2}$=581,5; $p_{1\text{-}2}$=0,229 $U_{1\text{-}3}$=256,0; $p_{1\text{-}3}$=0,020 $U_{2\text{-}3}$=797,0; $p_{2\text{-}3}$=0,039
Легкая (n=61)	2	25,08 [23,74; 27,03]		
Средняя (n=35)	3	23,19 [21,16; 24,71]		
Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; U – критерий Манна-Уитни; H – критерий Краскела-Уоллиса; df – степень свободы; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол).				

Независимо от степени тяжести COVID-19 обеспеченность 25(OH)D у детей находилась в пределах 21-30 нг/мл (Таблица 37).

Таблица 37 – Структура обеспеченности витамином D детей в зависимости от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции

Уровень 25(OH)D	Степень тяжести перенесенной COVID-19			Тестовая статистика (критерий χ^2 Пирсона)
	Бессимптомная (n=23)	Легкая (n=61)	Средняя (n=35)	
>30-100 нг/мл (n=18)	21,7% (5/23)	16,4% (10/61)	8,6% (3/35)	χ^2=2,64 df=4 p=0,620
21-30 нг/мл (n=79)	56,6% (13/23)	67,2% (41/61)	71,4% (25/35)	
<20 нг/мл (n=22)	21,7% (5/23)	16,4% (10/61)	20% (7/35)	
Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона; df – степень свободы; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол).				

Статистическая оценка показала отсутствие связи между степенью тяжести COVID-19 и распределением уровней витамина D в сыворотке у детей (χ^2=2,64, p=0,620). У пациентов с бессимптомной формой COVID-19 достаточный уровень и дефицит витамина D диагностировались с равной частотой по 21,7%.

При среднетяжелой форме COVID-19 доля детей с дефицитом витамина D в 2,3 раза выше доли пациентов с достаточной концентрацией 25(OH)D, однако данное превышение не являлось статистически значимым (p=0,172).

Результаты, отраженные в таблице 38, свидетельствуют об отсутствии связи между уровнем обеспеченности витамином D и выраженностью рентгенологической картины поражения легочной ткани при новой коронавирусной инфекции (p=0,103).

Таблица 38 – Структура обеспеченности витамином D детей в зависимости от объема поражения легких при новой коронавирусной инфекции

Уровень 25(OH)D	Объем поражения легочной ткани			Тестовая статистика	
	КТ 0 (n=61)	КТ 1 (n=19)	КТ 2 (n=16)	Критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие	Попарное сравнение (критерий Фишера)
	1	2	3		
Достаточность >30-100 нг/мл (n=11)	90,9% (10/11)	0% (0/11)	9,1% (1/11)	χ^2=7,709 df=5 p=0,103	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}<0,001 F_{1-3}=4,493, p_{1-3}<0,001 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}=0,307
Недостаточность 21-30 нг/мл (n=72)	58,3% (42/72)	22,2% (16/72)	19,5% (14/72)		F_{1-2}=4,542, p_{1-2}<0,001 F_{1-3}=4,956, p_{1-3}<0,001 F_{2-3}=0,414, p_{2-3}=0,682
Дефицит <20 нг/мл (n=13)	69,2% (9/13)	23,1% (3/13)	7,7% (1/13)		F_{1-2}=2,453, p_{1-2}=0,019 F_{1-3}=3,577, p_{1-3}=0,002 F_{2-3}=1,124, p_{2-3}=0,277

Примечание: n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие; F – критерий Фишера; df – степень свободы; NaN – расчет показателя невозможен из-за нулевых значений в исходных данных; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол); КТ – компьютерная томография.

Таким образом, суммарная доля пациентов детского возраста с дефицитом и недостаточностью 25(OH)D на фоне новой коронавирусной инфекции достигла 84,9%. Случаев критически низкого содержания витамина D <10 нг/мл среди обследованных детей не обнаружено, что не противоречит другим результатам [16]. В 15,1% случаев у обследованных регистрировали нормальный статус витамина D. У детей раннего возраста обеспеченность витамином D статистически значимо выше по сравнению с дошкольниками, младшими и старшими школьниками (p<0,05), что совпадает с литературными данными [16].

Недостаточность и дефицит витамина D отмечены при разной степени тяжести COVID-19 независимо от возраста детей. Самая низкая обеспеченность витамином D (23,19 [21,16; 24,71] нг/мл) установлена при новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести.

При среднетяжелой форме новой коронавирусной инфекции содержание 25(OH)D сыворотки крови ниже по сравнению с бессимптомным (на 20%, p=0,020) и легким (на 9%, p=0,039) вариантами течения заболевания. Достаточность, недостаточность и дефицит витамина D детей, заболевших COVID-19, зарегистрированы одинаково часто при разной степени тяжести новой коронавирусной инфекции (p=0,620).

7.2 Сравнительный анализ и динамическая характеристика взаимосвязи обеспеченности витамином D и клинико-иммунологических показателей у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию

В таблице 39 отражены особенности клинических проявлений новой коронавирусной инфекции у пациентов детского возраста в зависимости от статуса витамина D. У детей с COVID-19 лихорадка выступала в качестве преобладающего клинического симптома независимо от обеспеченности витамином D (p=0,361).

Кашель у детей с новой коронавирусной инфекцией встречался одинаково часто независимо от статуса витамина D (p=0,900). При наличии дефицита витамина D у детей назальные симптомы отмечались в 2,5 и 3 раза чаще, чем при недостаточной и нормальной обеспеченности соответственно (p=0,004 и p=0,014).

Слабость встречалась с сопоставимой частотой у детей с разным уровнем 25(OH)D (p=0,341). Снижение аппетита зарегистрировано у 21,2% детей с недостаточностью витамина D, что в 3,6 раза чаще, чем в группе пациентов с дефицитом, при этом статистической разницы не получено (p=0,286). Частота встречаемости болей в горле при глотании у детей с COVID-19 не зависела от статуса витамина D, различия между группами не достигали уровня статистической значимости (p=0,792).

Таблица 39 – Сравнительная клиническая характеристика перенесенной новой коронавирусной инфекции в зависимости от обеспеченности витамином D детей

Клинические симптомы перенесенной COVID-19	Группы детей в зависимости от исходного уровня 25(OH)D нг/мл			Тестовая статистика	
	Достаточность (n=13)	Недостаточность (n=66)	Дефицит (n=17)	Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=2	Попарное сравнение (критерий Фишера)
	1	2	3		
Синдром интоксикации					
Лихорадка	76,9% (10/13)	62,1% (41/66)	76,5% (13/17)	χ^2=2,037 p=0,361	F_{1-2}=1,068, p_{1-2}=0,362 F_{1-3}=0,027, p_{1-3}=1,000 F_{2-3}=1,154, p_{2-3}=0,394
Слабость	15,4% (2/13)	34,8% (23/66)	29,4% (5/17)	χ^2=2,151 p=0,341	F_{1-2}=1,499, p_{1-2}=0,208 F_{1-3}=0,920, p_{1-3}=0,427 F_{2-3}=0,426, p_{2-3}=0,779
Снижение аппетита	0% (0/13)	21,2% (14/66)	5,9% (1/17)	χ^2=7,395 p=0,025	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{2-3}=1,713, p_{2-3}=0,286
Миалгия	0% (0/13)	6,1% (4/66)	0% (0/17)	χ^2=3,076 p=0,215	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05
Артралгии	0% (0/13)	3,0% (2/66)	0% (0/17)	χ^2=1,518 p=0,468	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05
Головная боль	0% (0/13)	1,5% (1/66)	23,5% (4/17)	χ^2=10,370 p=0,006	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{2-3}=2,816, p_{2-3}=0,006
Озноб	0% (0/13)	0% (0/66)	11,8% (2/17)	$\chi2$=7,128 p=0,028	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05
Сенсорные расстройства, патогномоничные для COVID-19					
Снижение/ потеря обоняния	0% (0/13)	13,6% (9/66)	17,6% (3/17)	χ^2=3,919 p=0,141	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{2-3}=0,408, p_{2-3}=0,704
Снижение/ потеря вкуса	0% (0/13)	7,6% (5/66)	11,8% (2/17)	χ^2=2,406 p=0,300	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{2-3}=0,522, p_{2-3}=0,628

Продолжение таблицы 39

Клинические симптомы перенесенной COVID-19	Группы детей в зависимости от исходного уровня 25(OH)D нг/мл			Тестовая статистика	
	Достаточность (n=13)	Недостаточность (n=66)	Дефицит (n=17)	Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, df=2	Попарное сравнение (критерий Фишера)
	1	2	3		
Респираторно-катаральный синдром					
Кашель	53,8% (7/13)	53,0% (35/66)	47,1% (8/17)	χ^2=0,212 p=0,900	F_{1-2}=0,053, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=0,364, p_{1-3}=0,731 F_{2-3}=0,434, p_{2-3}=0,787
Назальные симптомы	23,1% (3/13)	28,8% (19/66)	70,6% (12/17)	χ^2=10,923 p=0,004	F_{1-2}=0,428, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=2,692, p_{1-3}=0,014 F_{2-3}=3,169, p_{2-3}=0,004
Боль в горле	15,4% (2/13)	16,7% (11/66)	23,5% (4/17)	χ^2=0,466 p=0,792	F_{1-2}=0,115, p_{1-2}=1,000 F_{1-3}=0,556, p_{1-3}=0,672 F_{2-3}=0,625, p_{2-3}=0,496
Синдром поражения желудочно-кишечного тракта					
Тошнота	7,7% (1/13)	3,0% (2/66)	11,8% (2/17)	χ^2=1,993 p=0,369	F_{1-2}=0,705, p_{1-2}=0,421 F_{1-3}=0,377, p_{1-3}=1,000 F_{2-3}=1,298, p_{2-3}=0,184
Боли в животе	7,7% (1/13)	6,1% (4/66)	0% (0/17)	$\chi2$=2,054 p=0,358	F_{1-2}=0,208, $p_{1-2=}$1,000 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{2-3}=NaN, p_{2-3}>0,05
Разжижение стула	7,7% (1/13)	4,5% (3/66)	5,9% (1/17)	$\chi2$=0,219 p=0,896	F_{1-2}=0,442, p_{1-2}=0,520 F_{1-3}=0,193, p_{1-3}=1,000 F_{2-3}=0,232, p_{2-3}=1,000
Синдром поражения дыхательной системы					
Одышка	7,7% (1/13)	4,5% (3/66)	5,9% (1/17)	χ^2=0,219 p=0,896	F_{1-2}=0,442, p_{1-2}=0,520 F_{1-3}=0,193, p_{1-3}=1,000 F_{2-3}=0,232, p_{2-3}=1,000
Боли в грудной клетке	0% (0/13)	6,1% (4/66)	5,9% (1/17)	χ^2=1,498 p=0,473	F_{1-2}=NaN, p_{1-2}>0,05 F_{1-3}=NaN, p_{1-3}>0,05 F_{2-3}=0,029, p_{2-3}=1,000

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие; F – критерий Фишера; df – степень свободы; NaN – расчет показателя невозможен из-за нулевых значений в исходных данных; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол).

Изменение или потеря обоняния отмечены только в группах детей с недостаточностью и дефицитом 25-гидроксивитамина D (p=0,141). Снижение или потеря вкусовых ощущений определялись в 7,6% и 11,8% случаев у пациентов с недостаточностью и дефицитом витамина D соответственно (p=0,300).

Частота желудочно-кишечных симптомов у детей с COVID-19 не зависела от уровня обеспеченности витамином D (p>0,05).

В группе пациентов с недостаточностью витамина D зарегистрированы единичные случаи миалгий и артралгий. В группах с иным статусом витамина D данные симптомы не встречались.

Распространенность одышки среди детей сопоставима при разных уровнях витамина D (p=0,896), что совпадает с данными литературы [16].

Дети с нормальным уровнем 25(OH)D не предъявляли жалоб на боли в грудной клетке. Данный симптом отмечался только в группах с дефицитом (5,9%) и недостаточностью (6,1%) витамина D, при этом межгрупповые различия не достигли статистической значимости (p=0,473), что не противоречит другими результатам, опубликованным ранее [16].

Среди детей с дефицитом 25(OH)D чаще регистрировали головную боль (23,5%; p=0,006). Озноб (11,8%) выявлялся исключительно при дефиците витамина D (p=0,028). В то же время сонливость, утомляемость и головокружение не зависели от обеспеченности витамином D (p>0,05).

Таким образом, для детей с COVID-19 на фоне дефицита 25(OH)D характерна более высокая, чем при недостаточности и нормальном статусе витамина D, частота выявления назальных симптомов и головной боли. Озноб являлся маркером, специфичным для дефицитной обеспеченности витамином D.

По данным таблицы 40, у заболевших COVID-19 детей зарегистрирован достоверный рост содержания провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-2, IL-6, IFN-γ по отношению к контрольной группе (p<0,05) [19]. Вместе с тем, распределение уровней указанных медиаторов воспаления в группах с различным статусом витамина D не выявило значимых межгрупповых отличий (p>0,05).

Таблица 40 – Динамика содержания цитокинов и хемокинов сыворотки крови в зависимости от уровня витамина D детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (Me [Q_{25}; Q_{75}])

Показатель (пг/мл)		Группа контроля (n=118)	Группы детей в зависимости от исходного уровня 25(OH)D нг/мл			Тестовая статистика		
						Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
			Достаточность 25(OH)D (n=18)	Недостаточность 25(OH)D (n=18)	Дефицит 25(OH)D (n=19)		С группой контроля	Между группами
		к	1	2	3			
Провоспалительные цитокины								
IL-1β	Точка 0	5,21 [4,00; 7,35]	53,14 [35,70; 112,81]	60,83 [41,64; 129,74]	44,64 [36,42; 69,22]	H=108,13 p<0,001	$U_{к-1}$=0,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=31,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=26,5; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=143,0; p_{1-2}=0,741 U_{1-3}=155,0; p_{1-3}=0,465 U_{2-3}=129,5; p_{2-3}=0,217
	Точка 1		61,43 [46,38; 94,32]	82,56 [61,48; 156,39]	68,74 [48,84; 89,37]	H=111,12 p<0,001	$U_{к-1}$=5,5; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=5,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=5,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=107,0; p_{1-2}=0,129 U_{1-3}=165,0; p_{1-3}=0,661 U_{2-3}=126,0; p_{2-3}=0,180
Динамика изменения уровня IL-1β			z =-0,5; p=0,616	z =-1,21; p=0,227	z =-1,49; p=0,135	–		
IL-2	Точка 0	4,90 [3,96; 6,63]	7,27 [5,02; 12,46]	10,02 [5,38; 13,88]	6,74 [5,53; 12,85]	H=30,48 p<0,001	$U_{к-1}$=532,5; $p_{к-1}$=0,001 $U_{к-2}$=429,5; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=600,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=129,5; p_{1-2}=0,438 U_{1-3}=168,0; p_{1-3}=0,726 U_{2-3}=142,5; p_{2-3}=0,402
	Точка 1		5,94 [4,70; 8,77]	5,04 [4,35; 7,23]	4,86 [3,97; 10,08]	H=4,07 p=0,254	$U_{к-1}$=769,0; $p_{к-1}$=0,060 $U_{к-2}$=874,5; $p_{к-2}$=0,394 $U_{к-3}$=1067,5; $p_{к-3}$=0,496	U_{1-2}=122,5; p_{1-2}=0,314 U_{1-3}=152,5; p_{1-3}=0,421 U_{2-3}=166,5; p_{2-3}=0,915
Динамика изменения уровня IL-2			z =-0,37; p=0,711	z =-2,58; p=0,010	z =-1,08; p=0,279	–		
IL-6	Точка 0	8,92 [5,62; 10,71]	12,94 [8,92; 23,69]	12,16 [6,83; 18,66]	12,62 [10,18; 19,79]	H=33,97 p<0,001	$U_{к-1}$=510,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=558,0; $p_{к-2}$=0,003 $U_{к-3}$=414,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=125,0; p_{1-2}=0,355 U_{1-3}=175,0; p_{1-3}=0,884 U_{2-3}=147,5; p_{2-3}=0,493
	Точка 1		12,82 [5,81; 22,67]	13,78 [9,89; 17,64]	13,04 [9,99; 17,99]	H=32,26 p<0,001	$U_{к-1}$=650,5; $p_{к-1}$=0,008 $U_{к-2}$=370,5; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=505,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=144,0; p_{1-2}=0,766 U_{1-3}=173,0; p_{1-3}=0,838 U_{2-3}=165,5; p_{2-3}=0,891
Динамика изменения уровня IL-6			z =-0,89; p=0,372	z =-0,97; p=0,332	z =-0,75; p=0,455	–		
IL-12p70	Точка 0	12,29 [11,53; 13,17]	3,55 [2,18; 12,93]	2,40 [1,25; 12,39]	2,32 [1,55; 12,21]	H=30,06 p<0,001	$U_{к-1}$=689,5; $p_{к-1}$=0,017 $U_{к-2}$=435,5; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=501,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=100,5; p_{1-2}=0,083 U_{1-3}=131,0; p_{1-3}=0,152 U_{2-3}=166,0; p_{2-3}=0,903
	Точка 1		13,10 [12,26; 13,45]	12,29 [8,27; 13,52]	12,15 [9,82; 14,78]	H=4,25 p=0,236	$U_{к-1}$=768,5; $p_{к-1}$=0,059 $U_{к-2}$=854,5; $p_{к-2}$=0,325 $U_{к-3}$=1092,0; $p_{к-3}$=0,595	U_{1-2}=115,0; p_{1-2}=0,210 U_{1-3}=140,0; p_{1-3}=0,242 U_{2-3}=160,5; p_{2-3}=0,772
Динамика изменения уровня IL-12p70			z =-1,89; p=0,058	z =-3,05; p=0,002	z =-2,91; p=0,004	–		

Продолжение таблицы 40

Показатель (пг/мл)		Группа контроля (n=118)	Группы детей в зависимости от исходного уровня 25(OH)D нг/мл			Тестовая статистика		
						Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
			Достаточность 25(OH)D (n=18)	Недостаточность 25(OH)D (n=18)	Дефицит 25(OH)D (n=19)		С группой контроля	Между группами
		к	1	2	3			
IL-17A	Точка 0	11,21 [7,59; 14,12]	7,43 [2,72; 14,08]	9,64 [6,97; 15,15]	10,96 [5,16; 14,09]	H=3,37 p=0,337	$U_{к-1}$=784,5; $p_{к-1}$=0,075 $U_{к-2}$=910,5; $p_{к-2}$=0,540 $U_{к-3}$=1083,0; $p_{к-3}$=0,557	U_{1-2}=120,0; p_{1-2}=0,276 U_{1-3}=158,5; p_{1-3}=0,530 U_{2-3}=169,0; p_{2-3}=0,976
	Точка 1		10,62 [6,40; 16,60]	8,53 [6,26; 11,77]	9,78 [7,21; 19,33]	H=0,29 p=0,961	$U_{к-1}$=1042,5; $p_{к-1}$=0,900 $U_{к-2}$=951,5; $p_{к-2}$=0,733 $U_{к-3}$=1119,0; $p_{к-3}$=0,712	U_{1-2}=146,0; p_{1-2}=0,817 U_{1-3}=174,0; p_{1-3}=0,861 U_{2-3}=151,5; p_{2-3}=0,573
Динамика изменения уровня IL-17A			z =-1,07; p=0,286	z =-0,17; p=0,868	z =-1,01; p=0,313	–		
IFN-γ	Точка 0	13,81 [10,48; 17,08]	24,39 [16,03; 39,79]	26,61 [18,20; 37,11]	25,99 [18,81; 35,32]	H=55,88 p<0,001	$U_{к-1}$=427,5; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=300,5; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=240,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=136,0; p_{1-2}=0,575 U_{1-3}=162,0; p_{1-3}=0,599 U_{2-3}=162,5; p_{2-3}=0,819
	Точка 1		31,85 [19,30; 47,38]	30,4 [20,1; 57,0]	30,08 [12,41; 47,52]	H=46,3 p<0,001	$U_{к-1}$=336,5; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=305,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=528,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=146,0; p_{1-2}=0,817 U_{1-3}=171,0; p_{1-3}=0,792 U_{2-3}=154,0; p_{2-3}=0,626
Динамика изменения уровня IFN-γ			z =-1,46; p=0,145	z =-1,35; p=0,177	z =-1,36; p=0,170	–		
TNF-α	Точка 0	9,63 [6,29; 14,71]	12,35 [5,90; 15,69]	8,53 [6,26; 11,77]	8,51 [4,65; 11,92]	H=2,65 p=0,449	$U_{к-1}$=962,5; $p_{к-1}$=0,523 $U_{к-2}$=875,0; $p_{к-2}$=0,396 $U_{к-3}$=984,5; $p_{к-3}$=0,237	U_{1-2}=119,0; p_{1-2}=0,262 U_{1-3}=135,5; p_{1-3}=0,193 U_{2-3}=163,5; p_{2-3}=0,843
	Точка 1		14,44 [5,59; 21,48]	12,44 [7,49; 16,78]	9,99 [7,98; 14,30]	H=4,95 p=0,176	$U_{к-1}$=782,0; $p_{к-1}$=0,072 $U_{к-2}$=800,0; $p_{к-2}$=0,178 $U_{к-3}$=1031,0; $p_{к-3}$=0,367	U_{1-2}=132,0; p_{1-2}=0,488 U_{1-3}=147,0; p_{1-3}=0,335 U_{2-3}=152,0; p_{2-3}=0,583
Динамика изменения уровня TNF-α			z =-1,37; p=0,170	z =-1,82; p=0,068	z =-1,57; p=0,117	–		
IL-4	Точка 0	7,22 [3,73; 15,86]	18,27 [12,56; 21,51]	15,54 [9,07; 23,44]	15,21 [13,50; 31,89]	H=28,53 p<0,001	$U_{к-1}$=412,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=591,0; $p_{к-2}$=0,006 $U_{к-3}$=632,0; $p_{к-3}$=0,001	U_{1-2}=126,0; p_{1-2}=0,373 U_{1-3}=165,0; p_{1-3}=0,661 U_{2-3}=162,5; p_{2-3}=0,819
	Точка 1		26,15 [8,11; 44,21]	26,98 [8,33; 57,18]	20,96 [12,94; 32,70]	H=36,81 p<0,001	$U_{к-1}$=462,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=466,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=456,5; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=150,5; p_{1-2}=0,934 U_{1-3}=169,0; p_{1-3}=0,748 U_{2-3}=156,0; p_{2-3}=0,670
Динамика изменения уровня IL-4			z =-1,28; p=0,199	z =-1,63; p=0,102	z =-2,35; p=0,019	–		

Продолжение таблицы 40

Показатель (пг/мл)		Группа контроля (n=118)	Группы детей в зависимости от исходного уровня 25(OH)D нг/мл			Тестовая статистика		
						Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
			Достаточность 25(OH)D (n=18)	Недостаточность 25(OH)D (n=18)	Дефицит 25(OH)D (n=19)		С группой контроля	Между группами
		к	1	2	3			
Противовоспалительные цитокины								
IL-10	Точка 0	12,18 [10,65; 16,03]	9,55 [6,36; 13,64]	7,28 [5,27; 12,62]	7,11 [4,55; 11,57]	H=34,25 p<0,001	$U_{к-1}$=625,5; $p_{к-1}$=0,005 $U_{к-2}$=383,5; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=484,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=115,5; p_{1-2}=0,216 U_{1-3}=132,0; p_{1-3}=0,160 U_{2-3}=160,5; p_{2-3}=0,772
	Точка 1		11,60 [11,31; 16,26]	11,96 [11,57; 15,90]	13,99 [11,41; 17,73]	H=1,65 p=0,647	$U_{к-1}$=1024,5; $p_{к-1}$=0,810 $U_{к-2}$=883,5; $p_{к-2}$=0,428 $U_{к-3}$=996,5; $p_{к-3}$=0,267	U_{1-2}=131,0; p_{1-2}=0,468 U_{1-3}=164,0; p_{1-3}=0,640 U_{2-3}=170,0; p_{2-3}=1,000
Динамика изменения уровня IL-10			z =-2,07; p=0,039	z =-2,68; p=0,007	z =-3,66; p<0,001	–		
TGF-β1	Точка 0	8,68 [6,68; 21,47]	1422,0 [742,12; 1696,68]	1485,06 [738,65; 2821,96]	1149,38 [706,77; 1758,65]	H=107,10 p<0,001	$U_{к-1}$=0,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=71,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=0,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=134,0; p_{1-2}=0,531 U_{1-3}=158,0; p_{1-3}=0,520 U_{2-3}=128,5; p_{2-3}=0,206
	Точка 1		15,68 [7,04; 131,21]	11,34 [7,56; 52,22]	9,29 [7,30; 42,72]	H=5,05 p=0,168	$U_{к-1}$=826,5; $p_{к-1}$=0,130 $U_{к-2}$=745,0; $p_{к-2}$=0,087 $U_{к-3}$=1003,5; $p_{к-3}$=0,286	U_{1-2}=151,0; p_{1-2}=0,947 U_{1-3}=175,0; p_{1-3}=0,884 U_{2-3}=152,0; p_{2-3}=0,583
Динамика изменения уровня TGF-β1			z =-3,03; p=0,002	z =-3,57; p<0,001	z =-3,73; p<0,001	–		
Хемокины								
MCP-1 (CCL2)	Точка 0	85,39 [62,05; 112,05]	163,59 [99,60; 208,63]	117,30 [83,40; 125,79]	115,66 [82,69; 347,40]	H=29,8 p<0,001	$U_{к-1}$=412,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$= 504,0; $p_{к-2}$=0,001 $U_{к-3}$=676,0; $p_{к-3}$=0,002	U_{1-2}=133,0; p_{1-2}=0,509 U_{1-3}=160,0; p_{1-3}=0,559 U_{2-3}=159,5; p_{2-3}=0,749
	Точка 1		114,77 [83,35; 165,03]	131,60 [69,02; 355,34]	132,85 [105,84; 195,87]	H=26,6 p<0,001	$U_{к-1}$=610,0; $p_{к-1}$=0,004 $U_{к-2}$=594,0; $p_{к-2}$=0,007 $U_{к-3}$=485,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=134,0; p_{1-2}=0,531 U_{1-3}=147,0; p_{1-3}=0,335 U_{2-3}=168,5; p_{2-3}=0,964
Динамика изменения уровня MCP-1 (CCL2)			z =-1,2; p=0,231	z =-0,5; p=0,619	z =-0,04; p=0,970	–		
MIP-1α (CCL3)	Точка 0	29,84 [26,42; 32,63]	40,17 [38,80; 46,18]	40,45 [39,07; 42,85]	41,31 [39,97; 43,93]	H=76,02 p<0,001	$U_{к-1}$=196,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=188,5; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=190,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=152,0; p_{1-2}=0,974 U_{1-3}=147,5; p_{1-3}=0,342 U_{2-3}=135,5; p_{2-3}=0,293
	Точка 1		40,40 [39,11; 48,37]	41,32 [39,72; 42,19]	40,97 [38,85; 45,97]	H=76,8 p<0,001	$U_{к-1}$=175,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=161,5; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=221,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=149,0; p_{1-2}=0,895 U_{1-3}=171,0; p_{1-3}=0,792 U_{2-3}=160,0; p_{2-3}=0,761
Динамика изменения уровня MIP-1α (CCL3)			z =-0,81; p=0,420	z =-0,78; p=0,435	z =-0,48; p=0,627	–		

Продолжение таблицы 40

Показатель (пг/мл)		Группа контроля (n=118)	Группы детей в зависимости от исходного уровня 25(OH)D нг/мл			Тестовая статистика		
						Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
			Достаточность 25(OH)D (n=18)	Недостаточность 25(OH)D (n=18)	Дефицит 25(OH)D (n=19)		С группой контроля	Между группами
		к	1	2	3			
MIP-1β (CCL4)	Точка 0	19,51 [17,78; 21,33]	27,75 [26,55; 28,80]	27,78 [26,51; 30,12]	27,60 [26,16; 30,64]	H=102,86 p<0,001	$U_{к-1}$=40,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=42,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=52,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=146,0; p_{1-2}=0,817 U_{1-3}=178,0; p_{1-3}=0,953 U_{2-3}=163,5; p_{2-3}=0,843
	Точка 1		28,03 [27,17; 29,02]	27,62 [26,60; 30,12]	28,23 [26,18; 30,46]	H=103,85 p<0,001	$U_{к-1}$=38,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=36,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=45,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=149,0; p_{1-2}=0,895 U_{1-3}=180,0; p_{1-3}=1,000 U_{2-3}=164,5; p_{2-3}=0,867
Динамика изменения уровня MIP-1β (CCL4)			z =-0,59; p=0,557	z =-0,02; p=0,981	z =-0,34; p=0,737	–		
RANTES (CCL5)	Точка 0	1402,80 [795,15; 2643,13]	55351,12 [23491,68; 64853,54]	61635,99 [17653,80; 72907,08]	72744,39 [64475,69; 95807,35]	H=111,88 p<0,001	$U_{к-1}$=19,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=0,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=0,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=138,0; p_{1-2}=0,621 U_{1-3}=64,0; p_{1-3}=0,001 U_{2-3}=97,5; p_{2-3}=0,027
	Точка 1		14617,40 [5044,33; 20380,82]	14958,5 [4829,96; 30777,90]	25329,30 [14066,15; 60074,02]	H=81,90 p<0,001	$U_{к-1}$=276,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=215,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=30,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=140,0; p_{1-2}=0,668 U_{1-3}=97,0; p_{1-3}=0,015 U_{2-3}=105,0; p_{2-3}=0,048
Динамика изменения уровня RANTES (CCL5)			z =-2,9; p=0,004	z =-2,72; p=0,006	z =-3,25; p=0,001	–		
Eotaxin (CCL11)	Точка 0	43,64 [31,62; 75,31]	78,95 [43,85; 118,95]	82,80 [54,90; 118,95]	122,67 [74,73; 170,47]	H=37,76 p<0,001	$U_{к-1}$=636,0; $p_{к-1}$=0,006 $U_{к-2}$=540,0; $p_{к-2}$=0,002 $U_{к-3}$=305,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=145,5; p_{1-2}=0,804 U_{1-3}=97,0; p_{1-3}=0,015 U_{2-3}=103,5; p_{2-3}=0,043
	Точка 1		47,35 [31,98; 71,05]	41,00 [31,85; 63,50]	94,10 [62,25; 141,98]	H=16,91 p=0,001	$U_{к-1}$=1049,0; $p_{к-1}$=0,933 $U_{к-2}$=997,0; $p_{к-2}$=0,968 $U_{к-3}$=530,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=147,0; p_{1-2}=0,843 U_{1-3}=70,0; p_{1-3}=0,001 U_{2-3}=64,0; p_{2-3}=0,001
Динамика изменения уровня Eotaxin (CCL11)			z =-2,46; p=0,014	z =-2,72; p=0,006	z =-1,94; p=0,052	–		
TARC (CCL17)	Точка 0	130,84 [29,57; 425,62]	631,40 [452,30; 902,87]	521,80 [267,50; 850,35]	553,63 [218,65; 646,12]	H=40,60 p<0,001	$U_{к-1}$=320,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=435,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=571,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=126,0; p_{1-2}=0,373 U_{1-3}=124,0; p_{1-3}=0,102 U_{2-3}=143,5; p_{2-3}=0,419
	Точка 1		277,00 [35,93; 717,60]	251,00 [72,95; 616,10]	249,70 [11,81; 377,73]	H=4,79 p=0,188	$U_{к-1}$=853,0; $p_{к-1}$=0,180 $U_{к-2}$=833,0; $p_{к-2}$=0,260 $U_{к-3}$=992,0; $p_{к-3}$=0,255	U_{1-2}=148,0; p_{1-2}=0,869 U_{1-3}=123,0; p_{1-3}=0,096 U_{2-3}=110,0; p_{2-3}=0,067
Динамика изменения уровня TARC (CCL17)			z =-2,5; p=0,012	z =-1,54; p=0,124	z =-1,94; p=0,052	–		

Продолжение таблицы 40

Показатель (пг/мл)		Группа контроля (n=118)	Группы детей в зависимости от исходного уровня 25(OH)D нг/мл			Тестовая статистика		
						Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
			Достаточность 25(OH)D (n=18)	Недостаточность 25(OH)D (n=18)	Дефицит 25(OH)D (n=19)		С группой контроля	Между группами
		к	1	2	3			
MIP-3α (CCL20)	Точка 0	18,95 [16,16; 59,86]	26,47 [23,87; 137,82]	47,01 [24,02; 121,05]	110,59 [24,56; 204,13]	H=35,21 p<0,001	$U_{к-1}$=516,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=516,0; $p_{к-2}$=0,001 $U_{к-3}$=423,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=146,5; p_{1-2}=0,830 U_{1-3}=134,5; p_{1-3}=0,183 U_{2-3}=129,5; p_{2-3}=0,217
	Точка 1		48,97 [24,74; 154,30]	50,90 [24,40; 125,70]	31,34 [24,55; 90,32]	H=27,65 p<0,001	$U_{к-1}$=509,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=474,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=656,0; $p_{к-3}$=0,002	U_{1-2}=151,0; p_{1-2}=0,947 U_{1-3}=162,0; p_{1-3}=0,599 U_{2-3}=160,0; p_{2-3}=0,761
Динамика изменения уровня MIP-3α (CCL20)			z =-0,5; p=0,616	z =-0,21; p=0,830	z =-1,64; p=0,100	–		
GROα (CXCL1)	Точка 0	29,64 [17,05; 41,44]	99,70 [74,00; 246,95]	107,70 [72,35; 171,55]	94,95 [65,20; 138,26]	H=56,68 p<0,001	$U_{к-1}$=217,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=298,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=437,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=141,0; p_{1-2}=0,692 U_{1-3}=150,0; p_{1-3}=0,380 U_{2-3}=151,0; p_{2-3}=0,563
	Точка 1		49,55 [19,85; 103,60]	43,20 [28,90; 166,10]	49,45 [26,93; 70,23]	H=15,30 p=0,002	$U_{к-1}$=703,0; $p_{к-1}$=0,021 $U_{к-2}$=587,0; $p_{к-2}$=0,006 $U_{к-3}$= 760,0; $p_{к-3}$=0,011	U_{1-2}=150,5; p_{1-2}=0,934 U_{1-3}=177,0; p_{1-3}=0,930 U_{2-3}=159,5; p_{2-3}=0,749
Динамика изменения уровня GROα (CXCL1)			z =-2,59; p=0,010	z =-0,78; p=0,435	z =-2,95; p=0,003	–		
ENA-78 (CXCL5)	Точка 0	106,78 [44,78; 164,80]	608,43 [294,33; 1180,65]	771,30 [480,95; 1443,90]	1028,50 [695,43; 1777,82]	H=94,19 p<0,001	$U_{к-1}$=138,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=85,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=56,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=126,0; p_{1-2}=0,373 U_{1-3}=125,0; p_{1-3}=0,108 U_{2-3}=140,5; p_{2-3}=0,369
	Точка 1		162,15 [80,68; 1299,10]	199,10 [158,15; 1128,30]	177,85 [78,73; 278,08]	H=15,24 p=0,002	$U_{к-1}$=607,5; $p_{к-1}$=0,004 $U_{к-2}$=638,0; $p_{к-2}$=0,015 $U_{к-3}$=826,0; $p_{к-3}$=0,032	U_{1-2}=147,0; p_{1-2}=0,843 U_{1-3}=146,0; p_{1-3}=0,320 U_{2-3}=148,0; p_{2-3}=0,503
Динамика изменения уровня ENA-78 (CXCL5)			z =-0,67; p=0,500	z =-1,11; p=0,268	z =-3,40; p=0,001	–		
IL-8 (CXCL8)	Точка 0	10,94 [9,63; 11,80]	18,55 [14,14; 22,31]	20,30 [15,26; 42,28]	42,58 [20,38; 91,07]	H=97,24 p<0,001	$U_{к-1}$=131,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=50,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=63,5; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=118,0; p_{1-2}=0,248 U_{1-3}=77,5; p_{1-3}=0,003 U_{2-3}=100,0; p_{2-3}=0,033
	Точка 1		13,64 [11,63; 28,59]	12,06 [10,28; 15,18]	29,70 [12,10; 41,37]	H=52,82 p<0,001	$U_{к-1}$= 347,5; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=616,0; $p_{к-2}$=0,010 $U_{к-3}$=201,5; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=103,5; p_{1-2}=0,102 U_{1-3}=108,5; p_{1-3}=0,037 U_{2-3}=73,0; p_{2-3}=0,003
Динамика изменения уровня IL-8 (CXCL8)			z =-0,33; p=0,744	z =-2,96; p=0,003	z =-0,38; p=0,970	–		

Продолжение таблицы 40

Показатель (пг/мл)		Группа контроля (n=118)	Группы детей в зависимости от исходного уровня 25(OH)D нг/мл			Тестовая статистика		
						Критерий Краскела-Уоллиса, df=3	Попарное сравнение (критерий Манна-Уитни)	
			Достаточность 25(OH)D (n=18)	Недостаточность 25(OH)D (n=18)	Дефицит 25(OH)D (n=19)		С группой контроля	Между группами
		к	1	2	3			
MIG (CXCL9)	Точка 0	12,07 [9,43; 18,68]	11,30 [6,55; 18,08]	14,10 [9,30; 16,65]	10,80 [7,83; 16,45]	H=2,23 p=0,527	$U_{к-1}$=884,0; $p_{к-1}$=0,253 $U_{к-2}$=954,0; $p_{к-2}$=0,745 $U_{к-3}$=1039,0; $p_{к-3}$=0,394	U_{1-2}=117,5; p_{1-2}=0,241 U_{1-3}=166,5; p_{1-3}=0,693 U_{2-3}=137,0; p_{2-3}=0,314
	Точка 1		11,03 [7,44; 15,30]	10,10 [8,40; 15,30]	11,05 [7,20; 15,65]	H=3,45 p=0,327	$U_{к-1}$=888,5; $p_{к-1}$=0,265 $U_{к-2}$=845,0; $p_{к-2}$=0,295 $U_{к-3}$=949,5; $p_{к-3}$=0,163	U_{1-2}=138,5; p_{1-2}=0,632 U_{1-3}=176,0; p_{1-3}=0,907 U_{2-3}=153,0; p_{2-3}=0,604
Динамика изменения уровня MIG (CXCL9)			z =-0,28; p=0,777	z =-1,26; p=0,210	z =-0,71; p=0,478	–		
IP-10 (CXCL10)	Точка 0	71,98 [56,18; 91,65]	156,32 [126,60; 229,97]	193,78 [159,90; 422,42]	187,07 [151,30; 283,94]	H=105,81 p<0,001	$U_{к-1}$=22,0; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=9,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=62,5; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=108,0; p_{1-2}=0,137 U_{1-3}=150,0; p_{1-3}=0,380 U_{2-3}=150,5; p_{2-3}=0,552
	Точка 1		160,02 [123,45; 196,48]	155,24 [133,47; 249,82]	154,76 [112,86; 212,63]	H=80,49 p<0,001	$U_{к-1}$=151,5; $p_{к-1}$<0,001 $U_{к-2}$=35,0; $p_{к-2}$<0,001 $U_{к-3}$=328,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=134,0; p_{1-2}=0,531 U_{1-3}=176,0; p_{1-3}=0,907 U_{2-3}=143,0; p_{2-3}=0,411
Динамика изменения уровня IP-10 (CXCL10)			z =-0,59; p=0,557	z =-1,25; p=0,210	z =-1,31; p=0,191	–		
I-TAC (CXCL11)	Точка 0	7,58 [3,38; 13,11]	13,00 [9,60; 25,95]	11,50 [9,72; 16,55]	27,23 [17,28; 47,20]	H=39,61 p<0,001	$U_{к-1}$=601,0; $p_{к-1}$=0,003 $U_{к-2}$=593,0; $p_{к-2}$=0,007 $U_{к-3}$=294,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=129,0; p_{1-2}=0,428 U_{1-3}=91,0; p_{1-3}=0,009 U_{2-3}=45,5; p_{2-3}<0,001
	Точка 1		12,75 [6,68; 25,18]	11,90 [7,35; 16,95]	22,86 [15,75; 37,35]	H=29,98 p<0,001	$U_{к-1}$=700,5; $p_{к-1}$=0,020 $U_{к-2}$=670,0; $p_{к-2}$=0,027 $U_{к-3}$=378,0; $p_{к-3}$<0,001	U_{1-2}=152,0; p_{1-2}=0,974 U_{1-3}=91,0; p_{1-3}=0,009 U_{2-3}=73,0; p_{2-3}=0,003
Динамика изменения уровня I-TAC (CXCL11)			z =-0,64; p=0,523	z =-0,02; p=0,981	z =-1,05; p=0,296	Критерий Уилкоксона преобразован в величину z (z-score)		

Примечание: n – число наблюдений; к – группа контроля; p – уровень статистической значимости; U – критерий Манна-Уитни; H – критерий Краскела-Уоллиса; df – степень свободы; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол); z – величина z-score; IL-1β – интерлейкин 1β; IL-2 – интерлейкин 2; IL-6 – интерлейкин 6; IL-12p70 – интерлейкин 12p70; IL-17A – интерлейкин 17A; IFN-γ – интерферон-гамма; TNF-α – фактор некроза опухоли; IL-4 – интерлейкин 4; IL-10 – интерлейкин 10; TGF-β1 – трансформирующий ростовой фактор бета-β1; MCP-1 (CCL2) – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; MIP-1α (CCL3) и MIP-1β (CCL4) – воспалительные белки макрофагов; RANTES (CCL5) – хемокин, обладающий активирующими свойствами в отношении базофилов, эозинофилов и NK-клеток; Eotaxin (CCL11) – хемотаксический белок эозинофилов; TARC (CCL17) – хемокин тимуса, который индуцирует развитие Т-клеток; MIP-3α (CCL20) – макрофагальный воспалительный белок 3α; GROα (CXCL1) – хемокин, продуцируемый альвеолярными макрофагами; ENA-78 (CXCL5) – хемокин, регулирует гомеостаз и рекрутирование нейтрофилов; IL-8 (CXCL8) – интерлейкин 8; MIG (CXCL9) – монокин, индуцированный гамма-интерфероном; IP-10 (CXCL10) – индуцируемый гамма-интерфероном белок 10; I-TAC (CXCL11) – индуцируемый интерфероном альфа-хемоаттрактант Т-клеток.

У детей с COVID-19 выявлено статистически значимое снижение циркулирующих концентраций IL-12p70 по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$), причем данная закономерность сохранялась независимо от исходного уровня 25(OH)D в сыворотке крови. При этом содержание IL-17A при поступлении пациентов в стационар статистически не отличалось от контрольных значений вне зависимости от обеспеченности витамином D ($p=0,337$).

Статистически значимых различий сывороточной концентрации TNF-α от общего уровня 25(OH)D по сравнению с группой контроля не выявлено ($p=0,449$).

Независимо от статуса витамина D ($p>0,05$) у детей с COVID-19 сывороточное содержание IL-10 ниже ($p<0,05$), а уровни IL-4 и TGF-β1 – выше относительно контроля ($p<0,05$).

Сывороточная концентрация хемокинов MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), TARC (CCL17), MIP-3α (CCL20), GROα (CXCL1), ENA-78 (CXCL5) и IP-10 (CXCL10) у детей при новой коронавирусной инфекции статистически не различалась между группами с разным уровнем общего 25(OH)D ($p>0,05$), при этом превышала аналогичные показатели группы контроля ($p<0,05$).

Содержание RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11) сыворотки крови детей в острый период COVID-19 превышало контрольные параметры ($p<0,001$).

Наиболее высокие сывороточные концентрации RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11) и IL-8 (CXCL8) у детей с COVID-19 диагностированы в группе с дефицитом 25(OH)D, превышая соответствующие показатели пациентов с нормальной и недостаточной обеспеченностью витамином D ($p<0,05$), что совпадает с данными литературы [16].

У пациентов с дефицитом 25-гидроксивитамина D зарегистрированы значения I-TAC (CXCL11) в 2,1 и 2,4 раза выше по сравнению с достаточным и недостаточным уровнем 25(OH)D ($p=0,009$ и $p=0,003$) [16].

У детей с COVID-19 концентрация MIG (CXCL9) сыворотки крови независимо от обеспеченности витамином D соответствовала контролю ($p>0,05$).

При динамическом обследовании через 1 месяц после выздоровления сывороточные концентрации провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и IFN-γ у детей оставались сопоставимыми с исходными показателями, зарегистрированными в дебюте заболевания независимо от статуса витамина D ($p>0,05$).

Показатели IL-2 в динамике снизились до контрольных значений независимо от обеспеченности гидроксивитамином D ($p=0,254$).

Оценка изменений уровня IL-12p70 через 1 месяц продемонстрировала их нарастание до контрольных параметров ($p>0,05$).

Сывороточные значения IL-17A и TNF-α у пациентов детского возраста в постковидном периоде соответствовали контрольным величинам независимо от обеспеченности витамином D ($p>0,05$).

Высокий уровень IL-4 независимо от обеспеченности 25(OH)D сохранился и через 1 месяц после выздоровления ($p<0,001$). В группе пациентов с дефицитом витамина D медиана уровня противовоспалительного цитокина IL-4 повысилась в 1,4 раза при сопоставлении с исходными показателями ($p=0,019$), но не достигла контрольных параметров.

Динамика содержания IL-10 в отдаленном постковидном периоде характеризовалась нарастанием показателя относительно первоначальных результатов ($p<0,05$) во всех группах, достигнув уровня контрольных значений вне зависимости от статуса витамина D ($p>0,05$). С другой стороны, сывороточная концентрация TGF-β1 после выписки детей с COVID-19 из больницы снизилась в 90,7 раз при достаточном уровне ($p=0,002$), в 130,9 раза при недостаточности ($p<0,001$) и 123,7 раза при дефиците общего 25(OH)D ($p<0,001$) и достигло показателей контрольной группы ($p>0,05$).

Не наблюдалось статистически значимой разницы между концентрацией MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), MIP-3α (CCL20), IP-10 (CXCL10) при поступлении и через 1 месяц после выздоровления детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию независимо от обеспеченности витамином D ($p>0,05$). Кроме того, уровни хемокинов MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4),

MIP-3α (CCL20), GROα (CXCL1), ENA-78 (CXCL5), IP-10 (CXCL10) продолжали превышать аналогичные показатели группы контроля ($p<0,05$).

Положительная динамика в виде снижения концентрации RANTES (CCL5) прослеживалась у детей при динамическом обследовании ($p<0,05$), в то же время содержание RANTES (CCL5), по-прежнему, превышало значения контрольной группы во всех случаях ($p>0,05$). Пролонгированное повышение уровня RANTES (CCL5) выявлено у детей с дефицитом витамина D спустя 1 месяц постковидного периода. Уровень хемокина превышал значения в группах с достаточной ($p=0,015$) и недостаточной ($p=0,048$) обеспеченностью.

В постковидном периоде динамика Eotaxin (CCL11) у детей имела выраженную зависимость от уровня 25(OH)D. Нормализация концентрации хемокина через 1 месяц зафиксирована в группах с нормальной и недостаточной обеспеченностью витамином D ($p=0,014$ и $p=0,006$). В группе с дефицитом 25(OH)D уровень Eotaxin (CCL11) превышал контрольные значения на всем протяжении исследования ($p<0,001$).

У пациентов с недостаточностью ($p=0,124$) и дефицитом ($p=0,052$) 25(OH)D медианный уровень хемокина TARC (CCL17) оставался сопоставимым с показателями, полученными при поступлении в стационар. Выздоровевшие с нормальным содержанием витамина D сыворотки крови, через 1 месяц постковидного периода продемонстрировали снижение количества TARC (CCL17) в 2,3 раза при сопоставлении с исходными данными ($p=0,012$). Вместе с тем, независимо от уровня общего 25(OH)D медианное значение TARC (CCL17) в динамике снизилось до контрольных параметров ($p>0,05$).

В отсроченном периоде (через 1 месяц после COVID-19) у пациентов детского возраста с нормальным статусом витамина D выявлено двукратное уменьшение уровня GROα (CXCL1) относительно значений, зарегистрированных в остром периоде заболевания ($p=0,010$). Изменение сывороточного уровня GROα (CXCL1) у детей с недостаточностью витамина D при COVID-19 в динамике статистически не значимо ($p=0,435$). Содержание GROα (CXCL1) у пациентов с

дефицитом витамина D уменьшилось в 1,9 раза по сравнению с первоначальными данными ($p<0,001$), но не достигло контрольных параметров ($p=0,011$).

В динамике наблюдения через 1 месяц после новой коронавирусной инфекции концентрация ENA-78 (CXCL5) снизилась в 3,8 раза при нормальном статусе ($p=0,500$), в 3,9 раза при недостаточности ($p=0,268$) и 5,8 раза при дефиците общего 25(OH)D ($p=0,001$), но статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p<0,05$) и не связана с уровнем витамина D.

В периоде реконвалесценции у пациентов с COVID-19 уровень MIG (CXCL9) стабилизировался до значений контрольной группы независимо от обеспеченности витамином D ($p>0,05$).

Медианные уровни IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11) в динамике значительно выше параметров контрольной группы ($p<0,05$). Реконвалесценты COVID-19 с достаточным уровнем витамина D демонстрировали показатели IL-8 (CXCL8), I-TAC (CXCL11) аналогичные группе контроля ($p>0,05$), тогда как при дефиците 25(OH)D сохранялась высокая сывороточная концентрация изучаемых хемокинов относительно детей с нормальной и недостаточной обеспеченностью ($p<0,05$).

Таким образом, иммунный ответ при COVID-19 у детей независимо от обеспеченности витамином D характеризуется активацией широкого пула цитокинов и хемокинов за счет нарастания сывороточных концентраций провоспалительных и регуляторных цитокинов IL-1β, IL-2, IL-6, IFN-γ, IL-4, TGF-β1 в сочетании с повышением хемокинов MIP-1β (CCL4), TARC (CCL17), MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-3α (CCL20), GROα (CXCL1), ENA-78 (CXCL5), IP-10 (CXCL10) относительно контрольных значений ($p<0,05$) [19].

Снижение уровней IL-10 и IL-12p70 в сыворотке у детей в остром периоде COVID-19 относительно контроля ($p<0,001$) наблюдалось независимо от статуса обеспеченности витамином D ($p>0,05$). Содержание IL-17A, TNF-α и MIG (CXCL9) пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар не отличается от группы контроля независимо от содержания 25-гидроксивитамина D ($p>0,05$). В ходе динамического контроля значения IL-2, IL-12p70, IL-10, TGF-β1 и TARC (CCL17) независимо от обеспеченности витамином D нормализовались до показателей

контроля. Как в острый период, так при через 1 месяц после заболевания сывороточная концентрация RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8), I-TAC (CXCL11) зависела от содержания общего 25(OH)D, демонстрируя максимальные значения при дефиците витамина D, относительно нормальных и недостаточных показателей.

Итак, суммируя вышесказанное, у 84,9% детей с новой коронавирусной инфекцией выявлена низкая концентрация витамина D сыворотки крови, соответствующая недостаточности и дефициту. Нормальная обеспеченность витамином D при COVID-19 диагностирована в 15,1% наблюдений. У детей, заболевших в первую волну COVID-19, не зафиксировано случаев глубокого дефицита витамина D. При новой коронавирусной инфекции степень обеспеченности витамином D не различалась у детей разного возраста. Статус витамина D у детей с новой коронавирусной инфекцией характеризовался низкой обеспеченностью менее 30 нг/мл во всех возрастных группах и при всех вариантах тяжести течения болезни. Наименьшие концентрации 25(OH)D зарегистрированы у пациентов со среднетяжелой формой COVID-19, у которых КТ-картина соответствовала КТ-2 ($p<0,05$).

Средние ростовые значения от –1SD до +1SD чаще встречались среди детей, обеспеченность витамином D которых находилась в нормальных пределах (30-100 нг/мл). Недостаточная обеспеченность витамином D и, в особенности, дефицит приводили к тому, что ростовые параметры выходили за эти границы. Так, у детей с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией и дефицитом 25(OH)D чаще определялся Z-score ниже –2SD.

У пациентов с нормальной и недостаточной обеспеченностью витамином D зафиксирована высокая доля средних показателей Z-score ИМТ, чем у лиц с дефицитом 25(OH)D. Частота выявления Z-score ИМТ > +2SD существенно выше у детей с дефицитом и недостаточным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови по сравнению с пациентами с нормальным статусом витамина D.

Новая коронавирусная инфекция на фоне дефицита витамина D сопряжена с назальными симптомами в виде заложенности носового дыхания, насморка, отделяемого из носа, головной болью и ознобом у детей ($p<0,05$).

У детей при новой коронавирусной инфекции с дефицитом витамина D статистически значимо чаще регистрировалась головная боль по сравнению с пациентами, имеющими нормальный или недостаточный уровень витамина D ($p<0,05$). Озноб наблюдался исключительно в группе с дефицитом витамина D ($p<0,05$).

У детей при COVID-19 независимо от обеспеченности витамином D наблюдается повышение ряда цитокинов и хемокинов, таких как IL-1β, IL-2, IL-6, IFN-γ, IL-4, TGF-β1, MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), TARC (CCL17), MIP-3α (CCL20), GROα (CXCL1), ENA-78 (CXCL5), IP-10 (CXCL10) сыворотки крови в сравнении с группой контроля ($p<0,05$) [19]. У заболевших новой коронавирусной инфекцией детей IL-17A, TNF-α и MIG (CXCL9) находились в пределах контрольных значений независимо от концентрации витамина D ($p>0,05$).

Напротив, IL-10 и IL-12p70 демонстрировали значимое снижение относительно контроля ($p<0,05$), не зависящее от уровня 25(OH)D ($p>0,05$). В динамике через 1 месяц после COVID-19 независимо от статуса витамина D содержание IL-2, IL-12p70, IL-10, TGF-β1 и TARC (CCL17) достигло показателей контроля. Установлена связь уровня витамина D с концентрацией некоторых маркеров воспаления в острой фазе COVID-19 и постковидном периоде. У детей при COVID-19 наибольшее количество RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11) отмечено в группе с дефицитом витамина D относительно детей с достаточностью и недостаточностью 25(OH)D ($p<0,05$), что предположительно, может определять прогноз течения постковидного периода.

ГЛАВА 8. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА У ДЕТЕЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

8.1 Динамика уровня витамина D сыворотки крови на фоне терапии колекальциферолом у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию

До терапии колекальциферолом исходный уровень витамина D в сыворотке крови у 55 детей, госпитализированных с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией, составил 24,5 [23,9; 26,7] нг/мл.

Первичная оценка обеспеченности витамином D у пациентов с COVID-19 показала, что нормальный уровень наблюдался у 32,7% обследованных, доля детей с недостаточностью составила 32,7%, с дефицитом – 34,6%.

В результате лечения колекальциферолом сывороточная концентрация повысилась до 33,3 [32,4; 35,4] нг/мл ($p<0,001$).

На фоне 1 месяца терапии колекальциферолом в 2 раза увеличилось число детей с нормальным, более 30 нг/мл, уровнем 25(OH)D относительно исходных значений ($p<0,05$). Напротив, частота недостаточности и дефицита снизилась с 67,3% до 35,4% ($p<0,05$).

Результаты, представленные в таблице 41, позволяют оценить эффективность терапии колекальциферолом в восстановлении обеспеченности витамином D у реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции различной степени тяжести. Анализ медианы уровня 25(OH)D показал, что на фоне лечения произошло статистически значимое увеличение показателя во всех группах наблюдения. Так, у пациентов с бессимптомным течением концентрация 25(OH)D возросла в 1,3 раза ($p=0,005$); в группе с легкой формой прирост составил 1,5-кратное увеличение ($p<0,001$); у пациентов со среднетяжёлой формой – в 1,4 раза относительно первоначальных значений ($p=0,008$). Полученные результаты свидетельствуют о положительной динамике витаминного статуса вне зависимости от тяжести перенесенного заболевания, при этом наиболее выраженный эффект терапии наблюдался в группе пациентов с легкой формой инфекции.

Таблица 41 – Динамика содержания витамина D сыворотки крови детей на фоне применения колекальциферола в зависимости от степени тяжести перенесенной COVID-19

Изучаемые параметры, нг/мл		Степень тяжести перенесенной COVID-19			Тестовая статистика
		Бессимптомная (n=13)	Легкая (n=31)	Средняя (n=11)	
25(OH)D, нг/мл	До лечения	26,4 [22,7; 30,2]	23,4 [23,4; 27,3]	21,6 [20,6; 26,4]	H=0,51 df=2 p=0,775
	Через 1 месяц лечения	33,6 [31,4; 35,8]	35,0 [32,9; 37,7]	30,5 [28,2; 31,9]	H=2,66 df=2 p=0,265
Динамика изменения уровня 25(OH)D		z = - 2,83 p=0,005	z = - 4,41 p<0,001	z = - 2,67 p=0,008	Критерий Уилкоксона преобразован в величину z (z-score)

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; H – критерий Краскела-Уоллиса; df – степень свободы; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол); z – величина z-score Критерий Уилкоксона.

Согласно данным таблицы 42 не обнаружено статистически значимых различий уровня 25(OH)D в сыворотке крови от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции (p=0,929) и пола детей (p=0,846).

На фоне лечения зарегистрировано возрастание содержания общего 25-гидроксивитамина D в 1,1 раза относительно первоначальных показателей (p=0,078) у детей с нормальной обеспеченностью витамином D.

После приема колекальциферола детьми с недостаточным количеством витамина D уровень 25(OH)D сыворотки крови значительно увеличился с 25,3 [23,9; 25,5] до 33,6 [33,0; 40,3] нг/мл (p<0,001).

Анализ результатов терапии препаратом $Д_3$ показал, что в группе пациентов с дефицитом 25(OH)D медиана содержания витамина D увеличилась в 1,6 раза при сопоставлении с впервые выявленными показателями (p<0,001), но не достигла показателей достаточной обеспеченности (≥30 нг/мл).

Недостаточность витамина D чаще регистрировалась в группе лечения детей до 6 лет после новой коронавирусной инфекции по сравнению с пациентами 7-17 лет (61,5% (8/13) и 23,8% (10/42) соответственно, p=0,012).

Таблица 42 – Динамика структуры обеспеченности детей витамином D на фоне применения колекальциферола после новой коронавирусной инфекции

Изучаемые параметры		Исследуемые группы			Тестовая статистика
		25(OH)D >30-100 нг/мл (n=18)	25(OH)D 21-30 нг/мл (n=18)	25(OH)D <20 нг/мл (n=19)	
Степень тяжести COVID-19	Бессимптомная (n=13)	27,8% (5/18)	22,2% (4/18)	21,1% (4/19)	χ^2=0,872 df=4 p=0,929
	Легкая (n=31)	55,6% (10/18)	61,1% (11/18)	52,6% (10/19)	
	Средняя (n=11)	16,7% (3/18)	16,7% (3/18)	26,3% (5/19)	
Пол	Мужской (n=29)	55,6% (10/18)	55,6% (10/18)	47,4% (9/19)	χ^2=0,334 df=4 p=0,846
	Женский (n=26)	44,4% (8/18)	44,4% (8/18)	52,6% (10/19)	
25(OH)D, нг/мл	До лечения	33,0 [33,0; 33,9]	25,3 [23,9; 25,5]	15,9 [15,3; 17,1]	H=48,0 df=2 p<0,001
	Через 1 месяц лечения	35,7 [35,7; 39,1]	33,6 [33,0; 40,3]	26,6 [26,2; 29,2]	H=19,37 df=2 p<0,001
Динамика изменения уровня 25(OH)D		z = - 1,764 p=0,078	z = - 3,724 p<0,001	z = - 3,823 p<0,001	Критерий Уилкоксона преобразован в величину z (z-score)

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат; H – критерий Краскела-Уоллиса; df – степень свободы; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол); z – величина z-score Критерий Уилкоксона.

Коррекция недостаточности 25(OH)D колекальциферолом у детей в возрасте до 6 лет (таблица 43) сопровождалась ростом концентрации витамина D в 1,5 раза от исходных значений (p=0,012).

Применение колекальциферола у детей в возрасте от 1 месяца до 6 лет с дефицитом 25(OH)D обеспечило прирост концентрации витамина D (p=0,180), но итоговые показатели соответствовали недостаточности, что обосновывало целесообразность дальнейшего лечения [9, 10, 45].

Таблица 43 – Динамика обеспеченности витамином D на фоне применения колекальциферола после новой коронавирусной инфекции у детей в возрасте от 1 месяца до 6 лет

Изучаемые параметры		Исследуемые группы			Тестовая статистика
		25(OH)D >30-100 нг/мл (n=3)	25(OH)D 21-30 нг/мл (n=8)	25(OH)D <20 нг/мл (n=2)	
Степень тяжести перенесенной COVID-19	Бессимптомная (n=3)	33,3% (1/3)	25,0% (2/8)	0% (0/2)	χ^2=3,06 df=4 p=0,548
	Легкая (n=8)	66,7% (2/3)	62,5% (5/8)	50,0% (1/2)	
	Средняя (n=2)	0% (0/3)	12,5% (1/8)	50,0% (1/2)	
25(OH)D, нг/мл	До лечения	32,6 [29,8; 37,8]	26,2 [24,7; 26,9]	18,6 [14,5; 22,8]	H=9,07 df=2 p=0,011
	Через 1 месяц лечения	35,7 [33,6; 37,4]	39,8 [35,0; 49,3]	27,4 [20,4; 34,3]	H=4,32 df=2 p=0,116
Динамика изменения уровня 25(OH)D		z = - 0,54 p=0,593	z = - 2,52 p=0,012	z = - 1,31 p=0,180	Критерий Уилкоксона преобразован в величину z (z-score)

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат; H – критерий Краскела-Уоллиса; df – степень свободы; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол); z – величина z-score Критерий Уилкоксона.

Примечательно, что благоприятная динамика терапии наблюдалась не только в младшей возрастной группе, но и у детей старше 7 лет с новой коронавирусной инфекцией (таблица 44).

В группе детей с недостаточностью витамина D зафиксировано статистически значимое увеличение концентрации 25(OH)D в 1,4 раза (p=0,005) с переходом значений в диапазон достаточной обеспеченности.

Несмотря на статистически значимый прирост концентрации 25(OH)D до 26,6 [26,0; 29,4] нг/мл (p<0,001) у школьников с исходным дефицитом, достигнутые показатели не выходили за пределы категории «недостаточная обеспеченность». В соответствии с критериями Национальной программы [9, 10, 45] это расценивалось как незавершенная коррекция и обосновывало продолжение терапии колекальциферолом еще на 15 дней.

Таблица 44 – Динамика обеспеченности витамином D на фоне применения колекальциферола после новой коронавирусной инфекции у детей 7-17 лет

Изучаемые параметры		Исследуемые группы			Тестовая статистика
		25(OH)D >30-100 нг/мл (n=15)	25(OH)D 21-30 нг/мл (n=10)	25(OH)D <20 нг/мл (n=17)	
Степень тяжести перенесенной COVID-19	Бессимптомная (n=10)	26,7% (4/15)	20,0% (2/10)	23,5% (4/17)	χ^2=0,24 df=4 p=0,993
	Легкая (n=23)	53,5% (8/15)	60,0% (6/10)	52,9% (9/17)	
	Средняя (n=9)	20,0% (3/15)	20,0% (2/10)	23,5% (4/17)	
25(OH)D, нг/мл	До лечения	33,1 [33,0; 33,7]	22,2 [22,2; 25,0]	15,5 [14,9; 16,9]	H=35,88 df=2 p<0,001
	Через 1 месяц лечения	35,7 [35,7; 39,8]	30,6 [29,2; 35,3]	26,6 [26,0; 29,4]	H=16,62 df=2 p<0,001
Динамика изменения уровня 25(OH)D		z = - 1,76 p=0,078	z = - 2,80 p=0,005	z = - 6,62 p<0,001	Критерий Уилкоксона преобразован в величину z (z-score)

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат; H – критерий Краскела-Уоллиса; df – степень свободы; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол); z – величина z-score Критерий Уилкоксона.

Таким образом, в 67,3% случаев у детей, перенесших COVID-19, диагностированы недостаточность или дефицит витамина D, достаточный уровень зафиксирован у 32,7% пациентов. Терапия колекальциферолом детей, перенесших COVID-19, способствовала повышению медианы уровня 25(OH)D с 24,5 [23,9; 26,7] до 33,3 [32,4; 35,4] нг/мл (p<0,001).

В результате применения колекальциферола отмечено, что доля пациентов с достаточной обеспеченностью витамином D возросла вдвое, что сопровождалось

пропорциональным уменьшением числа детей, имеющих недостаточный или дефицитный уровень 25(OH)D (p<0,05).

До и после лечения колекальциферолом концентрация витамина D оставалась сопоставимой вне зависимости от степени тяжести COVID-19 (p=0,929) и пола пациентов (p=0,846).

Частота выявления недостаточности витамина D в группе 1 месяц-6 лет в 2,5 раза превышала показатель группы 7-17 лет (p=0,012).

Терапия препаратами $Д_3$ в рекомендованных дозах повышает уровень 25(OH)D сыворотки крови детей после COVID-19, но не достигает уровня достаточной обеспеченности при наличии дефицита витамина D, что является основанием продолжения курса фармакологической коррекции колекальциферолом.

8.2 Результаты проспективного исследования эффективности терапии колекальциферолом у детей в постковидном периоде

Согласно данным таблицы 45 во время первого визита исходные показатели 25-гидроксивитамина D3 в исследуемых группах сопоставимы, в группе лечения витамином D_3 составили 21,56 [22,42; 27,36] нг/мл, группе сравнения – 24,80 [23,62; 25,37] нг/мл (p=0,631).

На втором визите медиана уровня витамина D сыворотки крови детей после COVID-19, принимавших колекальциферол в течение 1 месяца (группа лечения), значительно увеличилась по сравнению с первоначальными показателями с 21,56 [22,42; 27,36] нг/мл до 33,33 [31,27; 36,45] нг/мл в отличие от пациентов, не получавших витамин D_3 (группа сравнения, с 24,80 [23,62; 25,37] нг/мл до 23,08 [22,05; 24,35] нг/мл; p<0,001).

Таким образом, применение колекальциферола в группе лечения привело к возрастанию концентрации витамина D на 35,3% (p<0,001), тогда как у пациентов группы сравнения содержание 25(OH)D снизилось на 6,9% (p=0,030).

Таблица 45 – Динамика содержания витамина D сыворотки крови на фоне применения колекальциферола у детей в постковидном периоде (Me [Q_{25}; Q_{75}])

Изучаемые параметры		Исследуемые группы		Тестовая статистика (критерий Манна-Уитни)
		Группа лечения (n=55)	Группа сравнения (n=64)	
25(OH)D, нг/мл	Точка 1	21,56 [22,42; 27,36]	24,80 [23,62; 25,37]	U=1670,00 p=0,631
	Точка 2	33,33 [31,27; 36,45]	23,08 [22,05; 24,35]	U=439,00 p<0,001
	Точка 3	35,93 [35,55; 39,64]	23,08 [22,05; 24,35]	U=0,00 p<0,001
	Точка 4	35,97 [35,41; 39,44]	22,36 [21,68; 23,75]	U=0,00 p<0,001
	Точка 5	36,50 [36,01; 39,49]	22,28 [21,46; 23,65]	U=0,00 p<0,001
Динамика изменения уровня 25(OH)D		χ^2=82,63 df=4 p<0,001	χ^2=32,30 df=4 p<0,001	Критерий Фридмана
Примечание: n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий Фридмана; U – критерий Манна-Уитни; df – степень свободы; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол).				

Контрольное определение концентрации 25(OH)D через 30 дней после начала приема витамина D3 показало, что уровень ≥30 нг/мл достигнут у 36 детей из 55 (65,5%), ранее выздоровевших от COVID-19.

В дальнейшем этим детям рекомендовано продолжить ежедневный прием витамина D_3 в профилактической дозе 1000 или 1500 МЕ в зависимости от возраста.

В группе из 19 детей показатель 25(OH)D не достиг целевых значений и сохранялся на уровне 21-30 нг/мл, что потребовало дополнительного курса колекальциферола в дозе 2000 МЕ в сутки 15 дней согласно рекомендациям Национальной программы [9, 10, 45].

По результатам повторного обследования, выполненного на третьем визите (через 2 недели пролонгированного приема витамина D3), у каждого из 19 пациентов группы лечения зафиксировано превышение концентрации 25(OH)D >30 нг/мл с достижением оптимального уровня обеспеченности витамином D. Данные показатели послужили основанием для назначения детям

профилактической дозы витамина D в соответствии с режимом, применяемым у остальных участников группы лечения.

Через 6 месяцев постковидного периода (на четвертом визите) у всех детей, получавших терапию, содержание витамина D в сыворотке крови достигло значений, свидетельствующих о нормальной обеспеченности 25(OH)D. У участников группы сравнения, напротив, регистрировалось продолжающееся снижение уровня витамина D ($p<0,001$).

На этапе пятого контрольного визита, через год после перенесенной новой коронавирусной инфекции, у всех участников группы сравнения выявлена недостаточность 25(OH)D. По данным лабораторного исследования, медиана концентрации витамина D в этой группе достигла 22,28 [21,46; 23,65] нг/мл, статистически значимо ($p<0,001$) уступая уровню витамина D пациентов группы лечения, принимавших колекальциферол. При этом по сравнению с исходными данными (первый визит) наблюдалось уменьшение показателя на 10,2% ($p<0,05$). У всех детей группы лечения после новой коронавирусной инфекции, которые принимали препарат колекальциферол, через 12 месяцев постковидного периода отмечен статистически значимый рост сывороточного содержания витамина D ($p<0,001$).

Таким образом, на разных сроках постковидного наблюдения выявлены межгрупповые различия в содержании витамина D: в группе сравнения недостаточность 25(OH)D диагностирована у 100% детей, в то время как наблюдалось стойкое повышение содержания витамина D сыворотки крови до нормативных значений и выше среди лиц, включенных в группу лечения ($p<0,001$). Прием лечебных доз колекальциферола с последующей профилактической дозой с учетом возраста способствует улучшению обеспеченности витамином D детей в постковидном периоде ($p<0,001$). У детей, реконвалесцентов средней степени тяжести новой коронавирусной инфекции, курс колекальциферола длительностью 30 дней недостаточен для достижения оптимального уровня обеспеченности 25(OH)D, что обосновывает продолжение лечения до 45 дней в соответствии с рекомендациями Национальной программы [9, 10, 45].

8.3 Результаты проспективного наблюдения за состоянием здоровья детей, получивших терапию колекальциферолом в постковидном периоде

Во время контрольных осмотров на протяжении 12 месяцев постковидного периода 31 (56,4%) ребенок группы лечения и 35 (54,7%) детей группы сравнения предъявляли различные жалобы (p=0,854). При первом визите через 1 месяц постковидного периода зафиксировано снижение клинических симптомов: у 7 (5,9%) реконвалесцентов отмечен респираторно-катаральный синдром в виде продолжающейся заложенности носового дыхания и сухого кашля, у 4 (3,3%) – сохранение субфебрилитета на протяжении от 17 до 28 дней. У 16 (13,4%) детей в постковидном периоде сформировался астенический синдром: родители и сами пациенты указывали на выраженную слабость, быструю утомляемость, вялость и заметное снижение повседневной и учебной работоспособности.

У 14 (11,8%) детей в клинической картине присутствовали симптомы со стороны пищеварительной системы. Потеря или изменение обоняния и ощущения вкуса установлены в 13 (10,9%) случаях. У 5 (4,2%) пациентов зарегистрирована неврологическая симптоматика: эмоциональная лабильность, раздражительность, когнитивные дисфункции, трудности с концентрацией внимания. У одного ребенка при первом обращении отмечались повторные носовые кровотечения. Эти отклонения разрешились к концу следующего месяца.

По данным таблицы 46 видно, что достаточный уровень витамина D в первые дни заболевания в 3 раза чаще отмечался у реконвалесцентов, которые в дальнейшем полностью выздоровели, чем у детей с сохраняющимися жалобами (p=0,002).

Недостаточность витамина D в сыворотке крови детей встречалась с одинаковой частотой независимо от наличия или отсутствия жалоб после перенесенного заболевания (p=0,371).

В то же время в I группе наблюдения дефицит 25-гидроксивитамина D3 регистрировался в 3 раза чаще, нежели у здоровых реконвалесцентов (p=0,022).

Таблица 46 – Сравнительная характеристика обеспеченности витамином D детей групп наблюдения в постковидном периоде

Показатели		Исследуемые группы (n=230)		Тестовая статистика (критерий χ^2 Пирсона)
		I группа наблюдения (n=70)	II группа наблюдения (n=160)	
Уровень 25(OH)D, нг/мл	Норма	20,6% (7/34)	61,9% (13/21)	χ^2=9,577; p=0,002
	Недостаточность	35,3% (12/34)	23,8% (5/21)	χ^2=0,802; p=0,371
	Дефицит	44,1% (15 /34)	14,3% (3/21)	χ^2=5,247; p=0,022
Примечание: n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол).				

Как представлено в таблице 47, медиана сывороточной концентрации 25-гидроксивитамина D3 детей с жалобами и без таковых в постковидном периоде в первые дни составила 25,29 [21,20; 29,98] и 23,39 [17,20; 27,22] нг/мл соответственно (p=0,007).

Таблица 47 – Динамика содержания витамина D детей групп наблюдения в постковидном периоде

Показатели		Исследуемые группы (n=230)		Тестовая статистика
		I группа наблюдения (n=70)	II группа наблюдения (n=160)	
Витамин D	Точка 0	25,29 [21,20; 29,98]	23,39 [17,20; 27,22]	U=1176,50; p=0,007
	Точка 1	27,71 [21,28; 34,03]	32,57 [26,96; 36,89]	U=1214,00; p=0,013
	Точка 4	26,44 [21,17; 31,63]	32,94 [26,22; 37,83]	U=1066,00; p=0,001
	Точка 5	25,11 [21,23; 35,64]	32,19 [26,44; 37,48]	U=1224,50; p=0,016
Динамика изменения уровня витамина D		χ^2=36,706; df=3; p<0,001	χ^2=10,391; df=3; p=0,034	Критерий Фридмана
Примечание: n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий Фридмана; U – критерий Манна-Уитни; df – степень свободы.				

Из 70 детей, сообщивших о различных сохраняющихся симптомах, лишь 8 (11,4%) пациентов с недостаточным и дефицитным содержанием витамина D согласились на лечение колекальциферолом. Отсутствие жалоб и патологических отклонений в состоянии здоровья зафиксировано у 23 (14,4%) обследованных реконвалесцентов COVID-19 (p=0,548).

Достаточная обеспеченность витамином D в группе детей без жалоб достигнута после 1 месяца приема колекальциферола в результате возрастания медианы 25(OH)D возросла в 1,4 раза ($p<0,05$).

Конечный уровень витамина D 27,71 [21,28; 34,03] нг/мл в I группе, несмотря на прирост относительно исходных значений, не достигал порога достаточной обеспеченности. Согласно критериям Национальной программы [9, 10, 45], это являлось показанием к продолжению терапии в течение 15 дней.

Во время второго визита через 2 месяца постковидного периода независимо от проводимого лечебно-профилактического приема колекальциферола у всех купировались явления интоксикации, но сохранялись такие симптомы астенизации (10,9%), как повышенная утомляемость, общая слабость, периодические головные боли и головокружение у 7 (12,7%) детей из группы лечения витамином D и 6 (9,4%) – группы сравнения ($p=0,559$).

Интересно, что спустя 2 месяца после выписки из стационара часть девочек (по 8 человек) и в группе лечения, и группе сравнения (14,5% и 12,5% соответственно; $p=0,745$) столкнулись с нарушениями менструального цикла, которые разрешились лишь в течение последующих 12 месяцев постковидного периода.

На продолжающуюся аносмию/гипосмию и дисгевзию указали 9,1% и 10,9% детей групп лечения и сравнения соответственно ($p=0,739$). О боли в животе и изменении стула сообщили по 3 ребенка в обеих группах (5,5% и 4,7% соответственно; $p=0,849$).

Через 15 дней дополнительного приема витамина D количество симптомов соответствовало предыдущему визиту. Исключение составили 2 ребенка из группы сравнения, сообщившие о новых жалобах в виде слабости в нижних конечностях и артралгиях ($p=0,187$).

На четвертом визите через 6 месяцев постковидного периода признаки астении беспокоили 3 (5,5%) детей из группы лечения и 5 (7,8%) – группы сравнения ($p=0,609$). Выявленные в ходе второго визита нарушения менструальной функции у девочек продолжались с прежней частотой независимо от дотации

витамина D (p=0,745). Гипосмия/дисгевзия отмечена лишь у 4 (3,6%) пациентов группы сравнения (p=0,060).

Через 6 месяцев после перенесенной COVID-19 уровень витамина D среди здоровых реконвалесцентов, получивших лечение колекальциферолом, достиг достаточной обеспеченности (32,94 [26,22; 37,83] нг/мл), у детей с сохраняющимися жалобами и не принимавших витамин D3 в необходимой дозировке, концентрация 25-гидроксивитамина D3 продолжала снижаться и соответствовать недостаточности – 26,44 [21,17; 31,63] нг/мл (p=0,001).

Через 12 месяцев постковидного периода большинство детей отметили исчезновение клинических симптомов. Только у 4 (6,3%) пациентов группы сравнения сохранялся астенический синдром, тогда как в группе лечения проявлений астенизации не зарегистрировано (p=0,060). Потерю/снижение обоняния и вкусовых ощущений продолжали испытывать 2 ребенка из группы сравнения (p=0,187). В дальнейшем, все дети вернулись к обычному состоянию.

Через 12 месяцев после COVID-19 более высокое содержание витамина D выявлено у реконвалесцентов, не имеющих жалоб, по сравнению с детьми с проявлениями постковидного синдрома (p=0,016).

Данные таблицы 48 характеризуют частоту впервые диагностированных функциональных нарушений и хронических заболеваний у детей с учетом приема колекальциферола. За год до начала пандемии новой коронавирусной инфекции доля детей с острыми респираторными заболеваниями составила 40,3% (p=0,412).

При динамическом наблюдении через год состояние здоровья детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, продемонстрировало рост в 1,8 раза вирусных инфекций (p<0,001) независимо от приема витамина D (p=0,473).

На протяжении 12 месяцев постковидного периода по 3 (5,5% против 4,7%; p=0,849) участника исследования обеих групп сообщили о повторном заражении SARS-CoV-2, двум из которых потребовалась госпитализация. При детальном анализе установлено, что детьми, требующими стационарного лечения по поводу реинфицирования, оказались пациенты, которые при первичном заражении перенесли заболевание в средней степени тяжести с развитием пневмонии.

Таблица 48 – Динамика частоты функциональных нарушений, острых и хронических заболеваний в зависимости от проведения терапии колекальциферолом у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Показатели		Группы детей, перенесших COVID-19		Всего (n=119)	Тестовая статистика (χ^2 Пирсона)
		Группа лечения колекальциферолом (n=55)	Группа сравнения (n=64)		
Острые заболевания					
Вирусные инфекции	до COVID-19	36,4% (20/55)	43,8% (28/64)	40,3% (48/119)	χ^2=0,67; p=0,412
	в течение 1 года после COVID-19	69,1% (38/55)	75,0% (48/64)	72,3% (86/119)	χ^2=0,52; p=0,473
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p<0,001	p<0,001	p<0,001	–
Повторная COVID-19		5,5% (3/55)	4,7% (3/64)	5,0% (6/119)	χ^2=0,04; p=0,849
Бактериальные инфекции	до COVID-19	7,3% (4/55)	7,8% (5/64)	7,6% (9/119)	χ^2=0,11; p=0,912
	в течение 1 года после COVID-19	14,5% (8/55)	14,1% (9/64)	14,3% (17/119)	χ^2=0,00; p=0,940
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=0,125	p=0,125	p=0,008	–
Функциональные нарушения					
Функциональные нарушения, диагностированные	до COVID-19	23,6% (13/55)	15,6% (10/64)	19,3% (23/119)	χ^2=1,22; p=0,270
	в течение 1 года после COVID-19	47,3% (26/55)	42,2% (27/64)	44,5% (53/119)	χ^2=0,31; p=0,578
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=0,053	p=0,003	p<0,001	–
Хронические заболевания					
Хронические заболевания, диагностированные	до COVID-19	38,2% (21/55)	29,7% (19/64)	33,6% (40/119)	χ^2=0,956; p=0,328
	в течение 1 года после COVID-19	54,5% (30/55)	40,6% (26/64)	47,1% (56/119)	χ^2=2,301; p=0,129
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		χ^2=0,250; p=0,618	χ^2=5,085; p=0,025	p=0,048	–
Хронические болезни органов дыхания (J00-47)	до COVID-19	12,7% (7/55)	15,6% (10/64)	14,3% (17/119)	χ^2=0,20; p=0,652
	в течение 1 года после COVID-19	16,4% (9/55)	20,3% (13/64)	18,5% (22/119)	χ^2=0,30; p=0,580
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=0,500	p=0,250	p=0,063	–
Болезни органов пищеварения (K00-93)	до COVID-19	7,3% (4/55)	1,6% (1/64)	4,2% (5/119)	χ^2=2,40; p=0,122
	в течение 1 года после COVID-19	14,5% (8/55)	6,3% (4/64)	10,1% (12/119)	χ^2=2,25; p=0,134
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=0,125	p=0,250	p=0,016	–
Болезни эндокринной системы (E00-90)	до COVID-19	10,9% (6/55)	17,2% (11/64)	14,3% (17/119)	χ^2=0,95; p=0,329
	в течение 1 года после COVID-19	18,2% (10/55)	21,9% (14/64)	20,2% (24/119)	χ^2=0,25; p=0,617
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=0,219	p=0,508	p=0,118	–

Продолжение таблицы 48

Показатели		Группы детей, перенесших COVID-19		Всего (n=119)	Тестовая статистика (χ^2 Пирсона)
		Группа лечения колекальциферолом (n=55)	Группа сравнения (n=64)		
Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-59)	до COVID-19	12,7% (7/55)	1,6% (1/64)	6,7% (8/119)	χ^2=5,88; p=0,015
	в течение 1 года после COVID-19	21,8% (12/55)	6,3% (4/64)	13,4% (16/119)	χ^2=6,16; p=0,013
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=0,063	p=0,250	p=0,008	–
Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00-99)	до COVID-19	7,3% (4/55)	1,6% (1/64)	4,2% (5/119)	χ^2=2,40; p=0,122
	в течение 1 года после COVID-19	14,5% (8/55)	6,3% (4/64)	10,1% (12/119)	χ^2=2,25; p=0,134
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=0,125	p=0,250	p=0,016	–
Болезни мочеполовой системы (N00-99)	до COVID-19	5,5% (3/55)	0% (0/64)	2,5% (3/119)	χ^2=3,58; p=0,058
	в течение 1 года после COVID-19	7,3% (4/55)	1,6% (1/64)	4,2% (5/119)	χ^2=2,40; p=0,122
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=1,000	p=1,000	p=0,500	–
Болезни крови и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89)	до COVID-19	0% (0/55)	3,1% (2/64)	1,7% (2/119)	χ^2=1,75; p=0,186
	в течение 1 года после COVID-19	1,8% (1/55)	3,1% (2/64)	2,5% (3/119)	χ^2=0,21; p=0,650
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=1,000	p=1,000	p=1,000	–
Болезни нервной системы (G00-99)	до COVID-19	9,1% (5/55)	7,8% (5/64)	8,4% (10/119)	χ^2=0,06; p=0,802
	в течение 1 года после COVID-19	9,1% (5/55)	7,8% (5/64)	8,4% (10/119)	χ^2=0,06; p=0,802
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=1,000	p=1,000	p=1,000	–
Болезни системы кровообращения (I00-I99)	до COVID-19	3,6% (2/55)	1,6% (1/64)	2,5% (3/119)	χ^2=0,52; p=0,472
	в течение 1 года после COVID-19	3,6% (2/55)	1,6% (1/64)	2,5% (3/119)	χ^2=0,52; p=0,472
Оценка динамических изменений (критерий χ^2 Мак-Немара)		p=1,000	p=1,000	p=1,000	–

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона.

Доля лиц, заболевших бактериальными инфекциями, не отличалась между группами, получавшими и не получавшими витамин D3, как в допандемийное время, так и в постковидном периоде (p>0,05). При этом в целом частота бактериальных инфекций после COVID-19 возросла в 1,9 раза (p=0,008).

В группах лечения и сравнения функциональными расстройствами до COVID-19 болели 23,6% и 15,6% детей соответственно (p=0,270). Примечательно, что при последующем наблюдении на протяжении одного года после перенесенной новой коронавирусной инфекции функциональные нарушения статистически значимо чаще выявлялись среди пациентов группы сравнения в отличие от группы лечения витамином D (p=0,003 и p=0,053 соответственно).

Часто встречаемыми нарушениями зарегистрированы функциональные расстройства кишечника с запорами, дисфункция желчного пузыря и сфинктера Одди независимо от приема препаратов колекальциферола (p>0,05).

Установлено увеличение в 2 раза числа детей с функциональными расстройствами нервной системы относительно допандемийного периода (25,2% против 11,8%; p<0,001). Нарушения со стороны нервной системы носили полиморфный характер и охватывали несколько функциональных сфер. Вегетативные проявления включали утомляемость, слабость, головную боль и недомогание. Эмоционально-поведенческий спектр представлен раздражительностью, плаксивостью и неустойчивостью настроения. Когнитивные расстройства проявлялись снижением концентрации внимания и нарушениями памяти. Хронобиологические нарушения выражались в трудностях засыпания, бессоннице и дневной сонливости. Не получено статистической разницы в распространенности болезней нервной системы в зависимости от терапии витамином D3 (p>0,05).

У детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции зарегистрирован рост в 3,9 раза функциональных нарушений мочеполовой системы (1,7% против 6,7%; p<0,001), с одинаковой частотой в группах лечения и сравнения (p=0,824). Среди заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани

(18,5%), развившихся за 12 месяцев постковидного периода, отмечены дорсопатия, миопатия и постинфекционная артропатия.

Распространенность ранее существовавших хронических заболеваний у участников группы лечения не отличалась от таковой группы сравнения (p=0,328). В то время, как число пациентов с впервые выявленной хронической патологией в группе сравнения без дотации колекальциферола возросло в 1,4 раза (29,7% против 40,6%, p=0,025), в группе лечения – осталось на прежнем уровне (p=0,618).

Хроническая патология органов дыхания одинаково часто диагностирована как до COVID-19 (12,7% и 15,6%; p=0,652), так и через год после перенесенного заболевания независимо от дотации колекальциферола (16,4% и 20,3%; p=0,580).

Хронические болезни органов пищеварения до COVID-19 зарегистрированы в 7,3% и 1,6% случаев независимо от дотации витамина D3 (p=0,122). Количество детей с впервые выявленными хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта после перенесенной новой коронавирусной инфекции увеличилось в 2,4 раза в группе лечения (p=0,016) относительно допандемийного периода независимо от дотации витамина D3 (p=0,134).

У реконвалесцентов COVID-19 с одинаковой частотой диагностирована патология эндокринной системы независимо от дотации колекальциферола (p=0,617). Среди эндокринопатий на 5,9% чаще выявлялись заболевания щитовидной железы по сравнению с допандемийным периодом (p<0,001).

В динамике (до и после COVID-19) зафиксировано значимое нарастание распространенности хронических болезней кожи и подкожной клетчатки с 6,7% до 13,4% (p=0,008). Вместе с тем различия между исследуемыми группами лечения и сравнения оказались статистически незначимыми (p>0,05).

Диспансерному наблюдению до пандемии COVID-19 по поводу хронических болезней мочеполовой системы подлежали 3 ребенка (2,5%), в постковидном периоде это число увеличилось на 2 ребенка независимо от лечения колекальциферолом (p=0,122). Неуточненные иммунодефицитные состояния отмечены как среди детей до заболевания новой коронавирусной инфекцией, так и после COVID-19 (p=1,000), и не зависели от приема колекальциферола (p>0,05).

Не зарегистрировано новых случаев хронических заболеваний нервной системы после перенесенной новой коронавирусной инфекции (p>0,05).

При проведении эхокардиографии у 2 (1,7%) детей до заболевания новой коронавирусной инфекцией независимо от исходного уровня витамина D и приема колекальциферола обнаружена кардиомиопатия, у одного (0,8%) – неуточненный перикардит. В течение года катамнестического наблюдения количество пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы не изменилось (p>0,05).

Таким образом, респираторно-катаральные проявления, желудочно-кишечные нарушения, сенсорные расстройства и астения наиболее часто зарегистрированы у переболевших новой коронавирусной инфекцией и не зависели от приема колекальциферола. У пациентов, входивших в группу сравнения, после COVID-19 чаще фиксировали функциональные нарушения и хронические заболевания по сравнению с лицами, получавшими терапию колекальциферолом.

До первой волны пандемии новой коронавирусной инфекции дети состояли на диспансерном учете с хроническими болезнями органов дыхания и эндокринной патологией (по 14,3%), глаз (6,7%), пищеварительной системы и кожи (по 4,2%), мочеполовой системы (2,5%) и отдельными нарушениями, вовлекающими иммунный механизм (1,7%). Независимо от дотации витамина D у детей в постковидном периоде впервые выявлены хронические болезни органов дыхания (18,5%), пищеварения (10,1%), нарушения со стороны эндокринной (20,2%) и мочеполовой систем (4,2%), поражения кожи и подкожной клетчатки (10,1%).

Зарегистрирована сопоставимая частота неврологической (8,4%) и кардиологической (2,5%) патологии до и после COVID-19. В постковидном периоде независимо от саплементации витамином D впервые возникли такие состояния, как нарушения менструального цикла, постинфекционная артропатия, миопатия, повторные носовые кровотечения, которые не зарегистрированы в остром периоде COVID-19.

В конечном итоге среди детей, заболевших в первую волну пандемии новой коронавирусной инфекции, продемонстрирована высокая (67,3%) доля недостаточности и дефицита витамина D. После выздоровления от COVID-19 и

проведения лечебной коррекции препаратом витамина D наблюдается положительная динамика в виде увеличения числа детей с нормальным статусом витамина D и уменьшения количества пациентов с недостаточной и дефицитной обеспеченностью витамина D ($p<0,05$). Отмечен положительный прирост содержания витамина D, медиана которого повысилась с 24,5 [23,9; 26,7] до 33,3 [32,4; 35,4] нг/мл в результате дотации колекальциферола в лечебных дозах ($p<0,001$). У детей, перенесших COVID-19 в возрасте от 1 месяца до 6 лет, чаще регистрируется недостаточная концентрация витамина D, чем у школьников ($p=0,012$). Лечение детей в постковидном периоде препаратами витамина D3 в соответствии с рекомендованными дозировками [9, 10, 45] способствует повышению уровня 25(OH)D в крови, однако у лиц с дефицитом витамина D 30-дневная продолжительность курса не обеспечивает достижения нормального статуса. В результате проведения курса саплементации колекальциферола отмечено стойкое повышение содержания витамина D сыворотки крови до нормативных значений и выше ($p<0,001$), тогда как у всех детей, не получавших дотацию витамина D3, диагностирована недостаточность 25(OH)D ($p<0,001$). Детям, перенесших среднюю степень тяжести COVID-19, недостаточно 30-дневного курса лечения дефицита витамина D, что указывает на необходимость продолжения терапии до 45 дней. Саплементация колекальциферола продемонстрировала свою эффективность применения в нормализации параметров витамина D сыворотки крови детей, перенесших COVID-19.

Сообщения о распространенности сохраняющихся симптомов у детей на протяжении годового катамнестического наблюдения после COVID-19 составляют диапазон от 24,6% до 56,4%. В группе пациентов, получавших терапию колекальциферолом, не выявлено динамики в числе функциональных нарушений и хронических заболеваний в постковидном периоде ($p>0,05$). В то же время на фоне стабильности показателей в группе терапии колекальциферолом в группе сравнения зафиксирован существенный рост впервые выявленных нарушений: количество функциональных расстройств увеличилось в 2,7 раза, хронических заболеваний – в 1,4 раза относительно допандемийного периода ($p<0,05$).

ГЛАВА 9. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И ОБОСНОВАНИЕ СИСТЕМЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

9.1 Динамическая характеристика результатов комплексной оценки состояния здоровья детей в постковидном периоде

В динамике до и после новой коронавирусной инфекции не зафиксировано значимого изменения доли детей с нормальным физическим развитием по критериям Z-score роста и ИМТ (67,4% против 68,7%, p=1,000). Отклонения в физическом развитии зарегистрированы с сопоставимой частотой 32,6% и 31,3% до COVID-19 и в постковидном периоде соответственно (p=1,000). С одинаковой частотой зафиксировано одновременное отклонение физического развития по росту и ИМТ до пандемии COVID-19 и в постковидном периоде (4,8% против 7,0%, p>0,05). Через год после перенесенной новой коронавирусной инфекции в 1,6 раза возросло число детей с ожирением, но имеющих средние показатели роста (p<0,001). При этом статистически значимо уменьшилась доля детей с недостаточностью питания и средними антропометрическими значениями роста (8,7% против 6,5%, p<0,001).

Как представлено в таблице 49, показатели Z-score роста спустя год после перенесенной COVID-19 соответствовал среднему уровню (–1SD +1SD) в 51,3% случаев, что в 1,1 раза больше, чем в допандемийное время (p=0,016). Зафиксированы отклонения антропометрических величин от средних параметров физического развития в сторону Z-score длины тела / роста ниже и выше среднего через 1 год постковидного периода (p>0,05). Показатели физического развития Z-score длины тела / роста спустя год после перенесенной COVID-19 у 7,0% детей находились в пределах < –2SD, не отличаясь от данных до пандемии (9,1%; p=0,063). Как до, так и после перенесенной новой коронавирусной инфекции значения показателя роста Z-score, превышающие +2 стандартных отклонения, установлены у 7,4% и 6,1% пациентов соответственно (p=0,250).

Таблица 49 – Динамическая характеристика результатов комплексной оценки состояния здоровья детей, переболевших новой коронавирусной инфекцией

Показатели		до COVID-19	Через 1 год после COVID-19	Критерий χ^2 Мак-Немара
Физическое развитие Z-score длины тела / роста	–1SD +1SD	48,3% (111/230)	51,3% (118/230)	p=0,016
	–1SD –2SD	11,7% (27/230)	12,6% (29/230)	p=0,754
	< –2SD	9,1% (21/230)	7,0% (16/230)	p=0,063
	+1SD +2SD	23,5% (54/230)	23,0% (53/230)	p=1,000
	> +2SD	7,4% (17/230)	6,1% (14/230)	p=0,250
Физическое развитие Z-score ИМТ	–1SD +1SD	57,4% (132/230)	49,6% (114/230)	p<0,001
	–1SD –2SD	13,0% (30/230)	10,9% (25/230)	p=0,063
	< –2SD	8,7% (20/230)	6,5% (15/230)	p=0,063
	+1SD +2SD	13,5% (31/230)	21,3% (49/230)	p<0,001
	> +2SD	7,4% (17/230)	11,7% (27/230)	p=0,002
Функциональные нарушения		10,4% (24/230)	23,5% (54/230)	p<0,001
Хронические заболевания		32,2% (74/230)	41,7% (96/230)	p<0,001
Уровень резистентности	хороший	52,6% (121/230)	33,1% (76/230)	p<0,001
	сниженный	26,1% (60/230)	40,0% (92/230)	p<0,001
	низкий	11,7% (27/230)	15,2% (35/230)	p=0,096
	очень низкий	9,6% (22/230)	11,7% (27/230)	p=0,063
Группа здоровья	I	27,4% (63/230)	12,2% (28/230)	p<0,001
	II	53,9% (124/230)	61,7% (142/230)	p=0,007
	III	13,0% (30/230)	20,4% (47/230)	p<0,001
	IV	3,5% (8/230)	3,5% (8/230)	p=1,000
	V	2,2% (5/230)	2,2% (5/230)	p=1,000

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; p – уровень статистической значимости; χ^2 – критерий хи-квадрат Мак-Немара; z – величина z-score; SD – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела.

В постковидном периоде средние показатели физического развития зафиксированы в половине (49,6%) случаев, что в 1,2 раза ниже по сравнению с аналогичными данными, зарегистрированными в допандемический период (p<0,001).

Распространенность недостаточности питания (Z-score < –2SD) и пониженного питания (Z-score –1SD до –2SD) не изменилась в постковидном периоде по сравнению с допандемийным (p=0,063).

Заслуживает внимания тот факт, что доля детей с избыточным питанием в постковидном периоде возросла в 1,6 раза по сравнению с показателями допандемийного периода (p<0,001).

Кроме того, зарегистрирован статистически значимый рост числа детей с ожирением Z-score ИМТ > +2SD (11,7%), по сравнению с периодом до распространения новой коронавирусной инфекции (7,4%, p=0,002).

Функциональные нарушения в допандемийный период распространены среди 24 (10,4%) детей, на протяжении 12 месяцев постковидного периода это число возросло в 2 раза (23,5%; p<0,001).

Во время госпитализации по поводу новой коронавирусной инфекции 74 (32,2%) ребенка сообщили, что имели одно или несколько хронических заболеваний. В течение года после COVID-19 у 41,7% детей диагностировано как минимум одно хроническое заболевание (p<0,001).

На основании полученной информации о числе ОРВИ за год проанализирована общая резистентность детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Так, 36 (15,7%) детей ни разу не отметили эпизодов ОРВИ. До пандемии COVID-19 у большинства (52,6%) детей наблюдалась хорошая резистентность (не более 3 эпизодов ОРВИ за год). Напротив, при катамнестическом наблюдении в постковидном периоде количество детей с хорошей резистентностью уменьшилось на 19,5% (p<0,001). Сниженная резистентность с зафиксированными 4-5 случаями ОРВИ на протяжении 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции диагностирована в 40% случаях, что в 1,5 раза чаще, чем в допандемийный период (p<0,001). Примечательно, что два ребенка, демонстрирующих сниженную резистентность, в течение одного года перенесли повторную новую коронавирусную инфекцию средней степени тяжести с развитием двусторонней пневмонии.

На протяжении одного года до пандемии COVID-19 у 27 (11,7%) детей зарегистрировано 6-7 эпизодов ОРВИ, что свидетельствовало о низкой резистентности, за 12 месяцев наблюдения после COVID-19 число таких пациентов увеличилось на 3,5% (p=0,096).

Очень низкая резистентность (8 и более ОРВИ за год) в допандемийный период установлена в 9,6% случаев, после перенесенной новой коронавирусной инфекции – у 11,7% реконвалесцентов (p=0,063), трое из которых болели острыми респираторными заболеваниями 9 раз за прошедший год.

До начала пандемии I группа здоровья, подразумевающая нормальное физическое развитие и отсутствие анатомических и функциональных отклонений [70], установлена у 27,4% детей (63/230). В постковидный период частота отнесения к I группе здоровья снизилась в 2,2 раза (p<0,001).

Наиболее распространенной как до пандемии(53,9%), так и в постковидном периоде (61,7%) оказалась II группа здоровья. В нее включали детей без хронических заболеваний, но с функциональными и морфофункциональными нарушениями, находящихся в стадии реконвалесценции после острых инфекций, с задержкой физического развития, дефицитом или избытком массы тела, склонностью к частым/длительным респираторным заболеваниям, а также с физическими недостатками либо последствиями травм/операций при условии сохранности функций органов и систем [70]. При этом численность детей, переместившихся во II группу после перенесенной COVID-19, увеличилась на 7,8% (p=0,007).

Через 12 месяцев постковидного периода III группа здоровья установлена у 20,4% детей, имевших хронические заболевания в стадии клинической ремиссии, превысив допандемический уровень в 1,6 раза (p<0,001).

Среди пациентов с хроническими заболеваниями в активной стадии и стадии нестойкой клинической ремиссии с частыми обострениями, с сохраненными или компенсированными функциональными возможностями или неполной компенсацией функциональных возможностей с одинаковой частотой до и после COVID-19 зарегистрирована IV группа здоровья (p=1,000).

К V группе здоровья с тяжелыми хроническими заболеваниями, редкими клиническими ремиссиями, частыми обострениями, непрерывно рецидивирующим течением, выраженной декомпенсацией функциональных возможностей организма, наличием осложнений основного заболевания, требующими постоянной терапии [70] отнесены 2,2% детей до и после перенесенной COVID-19 (p=1,000).

До пандемии новой коронавирусной инфекции статус «ребенок-инвалид» имели 5 детей. По итогам годового наблюдения после перенесенной COVID-19 число детей с установленной инвалидностью увеличилось на одного, статус присвоен в связи с диагностированным сахарным диабетом 1 типа.

Таким образом, после перенесенной новой коронавирусной инфекции распространенность как функциональных нарушений, так и хронических заболеваний статистически значимо возросла относительно допандемийного периода (p<0,05). К концу первого года наблюдения после COVID-19 нарушения в физическом развитии установлены у каждого третьего (31,2%) ребенка, преимущественно за счет увеличения числа пациентов с избыточным питанием и ожирением (p<0,05). Кроме того, в постковидном периоде уменьшилась доля детей с хорошей резистентностью (p<0,05), напротив, число пациентов со сниженной резистентностью возросло в 1,5 раза (p<0,001).

Комплексная оценка состояния здоровья показала, что через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции 12,2% детей признаны здоровыми (I группа), у 87,8% определены различные отклонения в состоянии здоровья разной степени выраженности. Наибольшее (61,7%) число детей приходилось на II группу здоровья. Хронические заболевания в стадии компенсации диагностированы у 20,4% детей (III группа здоровья), субкомпенсации (IV группа) – в 3,5% случаев, декомпенсации (V группа) – в 2,2% наблюдений.

9.2 Обоснование системы персонализированного ведения детей в постковидном периоде

Большое количество данных показывает, что часть детей, перенесших COVID-19, имеет долгосрочные последствия для многих органов и систем в виде развития постковидного синдрома, что, несомненно, представляет серьезную проблему для здоровья [94, 335, 397, 426].

Согласно регламенту ведения детей с острыми респираторными инфекциями, включая COVID-19, в амбулаторных условиях государственных медицинских организаций, срок диспансерного наблюдения составляет 3 месяца для пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в бессимптомной и легкой форме, 6 месяцев – для детей, у которых заболевание протекало в средней и тяжелой степени тяжести [64].

По данным литературы, наиболее часто сообщаемым симптомом постковидного синдрома независимо от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции зарегистрирована астения [100]. Согласно нашим результатам, высокая распространенность астении также наблюдалась или рецидивировала во время динамического наблюдения за детьми на протяжении одного года после перенесенного заболевания.

Развитие астенического синдрома обусловлено, вероятно, непосредственным воздействием возбудителя SARS-CoV-2, а также последствиями комплекса ограничительных факторов в виде изоляции, физического дистанцирования, неполного восстановления физического здоровья либо прессинга психологических факторов [260]. Учитывая, что максимальное количество детей, предъявивших жалобы на признаки астении, зафиксировано через 3 и 6 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции, целесообразно дополнительно рекомендовать консультацию невролога в указанные сроки для ранней диагностики и подбора лечебно-реабилитационных мероприятий.

Поперечное исследование школьников в Шаньдуне, Китай [409], показало, что по сравнению с 4 годами, предшествующими пандемии, распространенность

миопии увеличилась в 1,2-3 раза после пандемии COVID-19, преимущественно среди детей в возрасте от 6 до 8 лет. В Гонконге ежегодная заболеваемость миопией составила 29,7% после COVID-19 по сравнению с 11,6% до появления нового вируса SARS-CoV-2 [362]. В нашей работе после перенесенной новой коронавирусной инфекции доля детей с различными нарушениями рефракции глаз возросла в 2 раза ($p<0,001$). Более высокая распространенность миопии пропорционально возрасту ребенка является стадией быстрого прогрессирования близорукости [362], что согласуется с нашими данными.

Нарушение зрения возникает из-за меньшей активности на открытом воздухе, большего времяпрепровождения перед монитором компьютера [102]. Из-за уменьшения воздействия солнечного света секреция дофамина в глазу может повлиять на развитие близорукости [547]. Для оценки остроты зрения с целью предупреждения развития и прогрессирования нарушений рефракции глаз обоснована консультация офтальмолога через 6 месяцев после COVID-19.

Количество детей с впервые выявленными эндокринными нарушениями после перенесенной COVID-19 в настоящем исследовании возросло в 1,3 раза ($p=0,031$).

Международные базы цитирования фиксируют клинические и патофизиологические наблюдения, позволяющие рассматривать COVID-19 как фактор, потенциально нарушающий ось «гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа». Следствием такой дисрегуляции могут быть отклонения тиреоидного профиля и формирование заболеваний щитовидной железы [365]. Кроме того, исследования подтверждают более высокий уровень экспрессии ACE2 в щитовидной железе по сравнению с легочной тканью [365]. Анализ результатов настоящего исследования показал, что манифестация эндокринологической патологии приходилась на конец первого года постковидного периода, исходя из этого в качестве меры раннего выявления нарушений рекомендовано УЗИ щитовидной железы и консультация эндокринолога по истечении 12 месяцев с момента заболевания.

Новая коронавирусная инфекция способна провоцировать временные нарушения в функционировании женской репродуктивной системы. В постковидном периоде нередко регистрируют отклонения в параметрах менструального цикла и расстройства овуляторной функции. Подобные изменения обусловлены сбоями в работе системы гипоталамус-гипофиз-яичники, а также вторичными нарушениями функции щитовидной железы [386]. Согласно полученным в ходе настоящего исследования данным, у 17 (41,5%) девочек после перенесенной новой коронавирусной инфекции выявлены нарушения менструального цикла. Это обосновывает необходимость регулярного контроля репродуктивного здоровья девочек через 3 месяца постковидного периода.

В постковидном периоде отмечено нарастание в 2,4 раза доли детей с новыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта относительно допандемийного периода (p=0,016). Одним из центральных звеньев патогенеза желудочно-кишечных проявлений COVID-19 является экспрессия ACE2 на эпителиоцитах пищеварительной системы [250]. При появлении первых признаков поражения желудочно-кишечного тракта показана консультация гастроэнтеролога.

Результаты нашего исследования представляют основания для выработки рекомендаций по индивидуальному наблюдению за детьми после COVID-19. Полученные данные легли в основу прогностической модели, дающей возможность количественно оценивать вероятность развития хронических заболеваний у детей спустя год после новой коронавирусной инфекции. Ключевыми предикторами выступили хемокины RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11). Все пациенты, у которых значения этих молекул превышали установленные пороговые уровни, проявляли симптомы хронических заболеваний на протяжении 12 месяцев постковидного периода.

В случае выявления недостаточности или дефицита витамина D в сыворотке крови детей рекомендуется назначение терапии с использованием колекальциферола, продолжительностью адаптированной в зависимости от степени тяжести перенесенной инфекции.

Все дети, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, независимо от возраста, клинических проявлений и степени тяжести заболевания, должны пройти диспансерное обследование у педиатра. Подход к каждому конкретному случаю должен основываться на имеющихся симптомах. Дети без клинических признаков, указывающих на возможный длительный COVID, могут находиться под наблюдением без дополнительных обследований, с рекомендацией повторного визита в случае появления новых симптомов. Дети с жалобами должны быть оценены в соответствии с характером клинических проявлений, при этом глубина и тип необходимых исследований будут зависеть от клинической значимости и характера выявленных нарушений. Учитывая, что физические симптомы могут свидетельствовать о поражении нескольких органов и систем, возможны консультации врачей других специальностей. Эти случаи, после первичной оценки лечащим врачом-педиатром, должны сопровождаться индивидуальным подходом к диспансерному наблюдению, соответствующим конкретной клинической ситуации.

Таким образом, результаты проведенного исследования и данные об отдаленных последствиях COVID-19 у детей убедительно демонстрируют необходимость систематического медицинского наблюдения в постковидном периоде.

С целью своевременного обнаружения отклонений в состоянии здоровья наряду с осмотром педиатра рекомендованы консультации узких специалистов через 3 месяца – гинеколога (для девочек), гастроэнтеролога, невролога; через 6 месяцев – офтальмолога, невролога; через 12 месяцев – проведение УЗИ щитовидной железы с последующей консультацией эндокринолога.

ГЛАВА 10. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Значительное влияние новой коронавирусной болезни 2019 года COVID-19 на все аспекты жизни общества, экономики и здравоохранения обосновывает продолжение глубокого анализа накопленного опыта борьбы с COVID-19 и разработки стратегий восстановления и реабилитации, подготовки к возможным будущим эпидемиям и пандемиям [198]. Несмотря на официальное объявление о завершении пандемии, вирус SARS-CoV-2 продолжает циркулировать в популяции, в связи с чем представляет научный интерес разработка дифференцированных подходов к прогнозированию риска развития неблагоприятных последствий COVID-19 для детского здоровья.

Настоящее исследование проведено с целью совершенствования персонифицированных подходов к диспансерному наблюдению детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию в первую волну пандемии, на основании закономерностей клинико-иммунологических характеристик течения постковидного периода и комплексной оценки состояния здоровья.

Всего за 2020 год в стационарах г. Читы пролечено 357 детей с диагнозом «U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован», подтвержденным полимеразной цепной реакцией, в том числе с бессимптомной формой – 61 (17,1%) ребенок, легкой – 121 (33,9%), средней – 173 (48,5%) и тяжелой – 2 (0,5%) степенью тяжести.

В наше исследование включено 230 заболевших новой коронавирусной инфекцией в первую волну пандемии в возрасте от 1 месяца до 17 лет и находившихся на госпитализации с 15.04.2020 г. по 31.07.2020 г., из них с бессимптомной формой COVID-19 61 (26,5%) ребенок, легкой – 121 (52,6%) пациент, средней степенью тяжести – 48 (20,9%) детей.

Преобладание легкого течения заболевания у большинства педиатрических пациентов объясняется рядом анатомо-физиологических особенностей и образом жизни [23]. У детей менее активный врожденный иммунный ответ в отличие от взрослых, способных на развитие гиперэргических иммунных реакций вплоть до

острого респираторного дистресс-синдрома. Кроме того, детей отличает низкая частота коморбидных состояний, а также менее продолжительное воздействие загрязненного воздуха и сигаретного дыма [7, 39].

Самое большое (39,1%) число заболевших зарегистрировано среди детей в возрасте 12-17 лет, на возрастную группу от 7 до 11 лет пришлось 28,7%, пациенты 4-6 лет составили 13,5%, 1-3 лет – 10,4%, от 1 до 12 месяцев жизни – 8,3% случаев. Это согласуется с исследованиями, где наибольший процент заболевших установлен среди подростков 12-17 лет (39,1%), детей от 7 до 11 лет (28,7%) и пациентов 4-6 лет (13,5%). Частота госпитализаций детей раннего (от 1 до 3 лет) и грудного (до 1 года) возраста составила 9,1% и 9,6% соответственно [32].

По данным литературы [83, 234, 359, 380] среди лиц мужского пола отмечается наибольшее распространение новой коронавирусной инфекции, нами также установлено преобладание заболевших мальчиков (55,2% против 44,8% девочек; p=0,026). Это обусловлено тем, что двойные Х-хромосомы у женщин послужили своего рода защитой от коронавируса SARS-CoV-2. На Х-хромосоме расположены несколько генов, участвующих в воспалении и ответственных за врожденный и адаптивный иммунный ответ на инфекцию [191]. Успешное проникновение SARS-CoV-2 в клетку зависит от рецептора ACE2. Более высокая экспрессия и активность ACE2 у мужчин, чем женщин, способствует половым различиям в частоте заражения SARS-CoV-2 [359]. Таким образом, неравенство экспрессии рецептора ACE2 объясняет различия в уязвимости к COVID-19 лиц противоположного пола.

Детское население является непосредственным участником эпидемиологического процесса пандемии COVID-19, при этом четко выявить число заболевших детей затруднительно [42]. В большинстве случаев дети инфицируются в семьях [4, 167, 233, 267]. В ходе исследования установлено, что 66,1% детей заражались SARS-CoV-2 в результате тесного общения с инфицированными, включая 57,4% случаев внутрисемейного контактирования. Литературные данные показывают, что в 78-85% наблюдений передача вируса от взрослого к ребенку происходила внутри семей, 26,8% пациентов

взаимодействовали с лицами из эпидемического очага, у 71,2% детей установлен семейный анамнез инфекции [233].

В педиатрической популяции бессимптомные формы новой коронавирусной инфекции встречаются достаточно часто, что создает серьезные ограничения для корректной оценки эпидемиологической ситуации. Именно этот фактор затрудняет формирование достоверных представлений о закономерностях распространения SARS-CoV-2 у детей [266]. Нами установлено, что у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию бессимптомно, основным фактором заражения явился контактный путь передачи. В ходе проспективного наблюдения за данной когортой обнаружено, что риск последующей заболеваемости у этих пациентов статистически значимо выше по сравнению с детьми, у которых инфекция манифестировала в легкой ($p=0,002$) или среднетяжелой ($p=0,003$) форме.

Эпидемиологические данные продемонстрировали, что у детей при новой коронавирусной инфекции без клинических проявлений дата контакта с источником инфекции фиксировалась точнее, чем у больных с легким и среднетяжелым вариантом течения заболевания ($p<0,001$). Объяснение, по-видимому, можно объяснить стратегией выявления. Бессимптомные носители чаще принадлежали к группе высокого риска из-за частых контактов с зараженными и подлежали тестированию в первую очередь. Легкие и среднетяжелые случаи, напротив, реже попадали под приоритетный скрининг и поэтому реже сопровождались четко фиксированной датой контакта [234]. Аналогичным образом, можно объяснить короткие сроки госпитализации в стационар при положительном результате теста ($p=0,034$).

Низкие показатели заболеваемости у детей по сравнению со взрослыми наблюдались при бытовых контактах, что может свидетельствовать о недостаточном уровне тестирования детей на наличие SARS-CoV-2, а не реальную разницу в биологической восприимчивости. Кроме того, период выделения коронавируса SARS-CoV-2 у детей короче, чем у взрослых, реакция антител менее интенсивная, что влияет на результаты ПЦР-диагностики и серологического тестирования [274].

Предвзятость лабораторного исследования в части предпочтительного тестирования симптоматических случаев и контактов, по своей сути приводит к недостаточному выявлению и недооценке скорости передачи информации о педиатрических случаях [128]. Дефицит сведений о контактах с больными COVID-19 и, как следствие, низкая настороженность врача, выступают факторами риска поздней диагностики и отсроченной госпитализации, что подтверждалось результатами нашего исследования ($p<0,001$).

Наблюдаемые расхождения в показателях заболеваемости между возрастными группами целесообразно рассматривать как результат взаимодействия нескольких механизмов – от биологических (разная интенсивность выделения вируса, вариабельность симптомов) до социально-поведенческих факторов [128, 254].

В клинической картине COVID-19 описано 37 неспецифических симптомов, свидетельствующих о вовлечении дыхательной, иммунной, пищеварительной, нервной и прочих систем организма [471]. При этом тяжесть течения COVID-19 существенно варьирует от бессимптомного варианта до развития острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной дисфункции [170].

Синдром интоксикации, согласно опубликованным данным, относится к наиболее распространенным проявлениям COVID-19 и служит важным критерием скрининговой диагностики инфекции [268].

Лихорадка, зарегистрированная у 79,3% обследованных детей и выступающая в качестве ведущего клинического симптома, характеризовалась сопоставимой частотой в группах различной степени тяжести ($p=0,175$), что согласуется с данными Е. А. Дондурей [83]. Результаты наблюдения воронежской исследовательской группы свидетельствуют о том, что у 89,7% детей с COVID-19 отмечалась лихорадка. Из них у 47,1% температура соответствовала фебрильным, у 28,4% – субфебрильным, у 14,2% – гипертермическим значениям [24].

При новой коронавирусной инфекции взаимодействие вируса с иммунными клетками, повреждение тканей и гипоксия запускают каскад, в ходе которого моноциты и макрофаги активно секретируют провоспалительные цитокины IL-1,

IL-2, IL-6. Эти молекулы формируют системный воспалительный ответ и напрямую способствуют развитию лихорадочной реакции [138, 384, 417].

Среди клинических симптомов COVID-19 заметную долю составил респираторно-катаральный синдром. Наиболее часто регистрировались назальные проявления (43,8%) и признаки фарингита в виде болезненных ощущений в горле во время глотания (18,9%). Кашель наряду с лихорадкой отмечался распространенным симптомом COVID-19, начинался с первых дней заболевания, носил сухой характер и встречался у каждого второго (56,2%) ребенка. Так, в исследовании Разуваева О.А., кашель зафиксирован у 75,4% детей [73], в отличие от результатов Wang Z. et. al, где обнаружен лишь в 39% случаев [173]. Нами установлена большая частота кашля при средней степени тяжести заболевания, чем при легких формах ($p<0,001$). Старшие школьники чаще предъявляли жалобы на кашель по сравнению с возрастной группой 4-6 лет ($p=0,004$).

В доступных литературных источниках также описано преобладание катаральных проявлений в виде ринофарингита [78]. На боли в горле чаще жаловались дети старше 7-летнего возраста, чем пациенты 4-6 лет независимо от степени тяжести новой коронавирусной инфекции ($p=0,019$). Возможно, полученные результаты обусловлены сложностью в выражении подобных ощущений детьми младшего возраста.

Снижение аппетита чаще регистрировалось при среднетяжелом течении COVID-19, чем при легкой форме ($p=0,022$), не зависело от возраста пациентов ($p>0,05$).

Сенсорные расстройства, патогномоничные для COVID-19, зарегистрированы в 17,7% случаях. Аносмия, также известная как «обонятельная слепота», характеризовалась утратой способности обнаруживать один или несколько запахов. Во многих странах аносмию признали симптомом COVID-19, а в некоторых даже разработали «обонятельные тесты» в качестве потенциальных инструментов скрининга [459]. Примерно 40% людей теряли обоняние на ранних стадиях заболевания, отмечали изменения вкуса пищи (дисгевзию) или другие проблемы с нормальным обонянием и вкусовыми способностями [374].

Токсические воспалительные факторы, в частности TNF-α, разрушают обонятельный нейроэпителий, приводя к потере обоняния, особенно нейросенсорному варианту. Локальная экспрессия TNF-α вызывает воспалительную инфильтрацию, что способствует расширению обонятельной подслизистой оболочки, и объясняет механизм аносмии при COVID-19. У пациентов с COVID-19 в обонятельном эпителии обнаружены более высокие уровни воспалительного цитокина TNF-α, известного участием в развитии воспалительных заболеваний слизистой оболочки носа [410].

В нашей работе независимо от степени тяжести новой коронавирусной инфекции аносмия/гипосмия зарегистрирована в 12,4% случаев, преимущественно среди детей 12-17 лет (p=0,021). По информации Харитоновой Л.А., временная потеря или снижение обоняния наблюдались в 17,1% наблюдений, в основном, у детей старшего возраста [63].

Нарушения вкусовой чувствительности зарегистрированы у 5,3% детей, независимо от степени тяжести COVID-19 и возраста (p>0,05). Невозможность объективной оценки обонятельных и вкусовых ощущений у детей грудного и раннего возраста обусловлено отсутствием навыков вербализации подобных жалоб.

Диапазон неврологических симптомов, сопряженных с COVID-19, у детей включает сообщения о слабости, головной боли и утомляемости. На слабость указали 68 (40,2%) пациентов, преимущественно 12-17 лет, заболевших COVID-19 средней степени тяжести (p<0,05). Вероятно, в основе этого спектра проявлений лежат механизмы, включая нейроинвазивные или нейротропные эффекты вследствие прямого проникновения вируса через ACE2 и/или обонятельный тракт; нейровоспалительные воздействия, обусловленные усилением цитокинового/иммуноопосредованного ответа, ведущего к повреждению гематоэнцефалического барьера, постинфекционной иммунной дисрегуляции, и/или вторичного повреждения в результате осложнений системного воспаления или недостаточности других органов, не связанных с ЦНС [367, 463].

При новой коронавирусной инфекции у детей наблюдался синдром поражения желудочно-кишечного тракта. Нами описаны в 7,8% случаев такие проявления, как диарея, боли в животе, тошнота. В работе Alnajjar A.A. отмечены диарея (9,7%) и рвота (7,2%) наиболее частыми экстрареспираторными симптомами [169]. Научная литература подчеркивает, что SARS-CoV-2 способен передаваться через фекалии и диарея может быть первым симптомом COVID-19 [12, 425]. Другие авторы акцентируют внимание, что кишечный синдром, как раннее проявление новой коронавирусной инфекции, из-за неспецифичности симптоматики может быть пропущен [12, 58]. Частота вовлечения пищеварительной системы в инфекционный процесс у детей с COVID-19 составляет от 3 до 8%, что гораздо выше, чем у взрослых [12, 63].

У детей с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, ведущими респираторными жалобами выступали одышка и боли в грудной клетке. Данные симптомы чаще регистрировались у пациентов старше 7 лет со средней степенью тяжести COVID-19 ($p<0,05$), что совпадает с литературой [12].

Число детей с жалобами на мышечные боли не зависело от степени тяжести COVID-19 и возраста ($p>0,05$). Считается, что миалгия при COVID-19 обусловлена воздействием провоспалительных цитокинов на мышечную ткань. Bayrak H. et. al обнаружили, что миалгия чаще встречалась у пациентов с низким уровнем 25(OH)D ($p<0,048$) [126]. Нами выявлено, что у детей, заболевших COVID-19 на фоне дефицита витамина D, отмечена более выраженная представленность отдельных клинических проявлений: чаще встречались назальная симптоматика, головные боли и озноб, чем при нормальной и недостаточной обеспеченности 25(OH)D ($p<0,05$).

Таким образом, пациенты, заболевшие новой коронавирусной инфекцией, испытывают разнообразные симптомы. Врачи должны быть обеспечены инструментами, которые имеют неотъемлемый клинический смысл и просты в использовании для облегчения быстрого принятия решений, учитывая подавляющее количество пациентов в повседневной практике. Анализ наших данных помог сформулировать модель ранней диагностики средней степени

тяжести COVID-19 для сортировки пациентов на догоспитальном этапе. Программа показывает, что на основании определения таких показателей, как общее количество клинических симптомов, общая слабость, кашель, боли в грудной клетке и температура тела при обращении за медицинской помощью ребенка с новой коронавирусной инфекцией возможно оценить риски развития средней степени тяжести COVID-19. Анализ перечня клинических симптомов может помочь в правильном планировании и распределении пациентов, принятии решений, связанных с лечением, направленных на предотвращение осложнений и развития неблагоприятных последствий заболевания в постковидном периоде.

Репликация цитопатического вируса SARS-CoV-2 приводит к разрушению инфицированных клеток и тканей, так называемому пироптозу, развивается локальное иммунное воспаление с привлечением макрофагов, моноцитов [512] и характерной гиперсекрецией различных биологически активных веществ, в том числе цитокинов [85, 176]. Активация воспалительных процессов за счет перепроизводства цитокинов и хемокинов выступает в качестве защитного противовирусного механизма [488].

В сыворотке крови детей с COVID-19 зафиксирован дисбаланс цитокинов и хемокинов, проявлявшийся повышением уровней IL-1β, IL-2, IL-6, IFN-γ, IL-4, TGF-β1, MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), TARC (CCL17), MIP-3α (CCL20), GROα (CXCL1), ENA-78 (CXCL5), IP-10 (CXCL10) и снижением концентрации IL-12p70 и IL-10 по сравнению с контролем ($p<0,001$) независимо от степени тяжести, возраста детей и обеспеченности витамином D.

Роль витамина D в модуляции воспалительного ответа при COVID-19 обусловлена его способностью активировать аутофагию, которая, в свою очередь, подавляет сборку инфламмасом и выработку IL-1β [19, 270]. Недостаточная обеспеченность витамином D нивелирует защитные механизмы за счет ингибирования аутофагии и поддержания высокого уровня IL-1β. Показано, что взрослые пациенты со средней степенью тяжести COVID-19 демонстрировали уровень IL-1β повышенный в 2 раза, при тяжелом заболевании – в 2,8 раза относительно контроля ($p<0,001$) [1, 19], в отличие от наших результатов, где не

установлено влияния формы тяжести новой коронавирусной инфекции на степень увеличения IL-1β сыворотки крови у детей.

Замечено, что повышение TNF-α сыворотки крови пациентов с COVID-19, коррелирует с тяжестью процесса [19, 223]. Diao B. сообщил об аналогичных результатах в выборке из 522 инфицированных SARS-CoV-2, где установлена обратная зависимость между уровнем TNF-α и количеством Т-клеток [420]. Напротив, у детей с COVID-19 нами зафиксированы нормальные показатели концентрации TNF-α в сыворотке крови. Эти данные согласуются с выводами ряда исследователей, отмечавших отсутствие повышения уровня TNF-α при легких формах новой коронавирусной инфекции [159, 331]. Вероятно, сохранение нормальных значений сывороточного TNF-α связано с локальной гиперпродукцией этого медиатора в обонятельном эпителии – именно этот механизм может лежать в основе развития аносмии при COVID-19 [410].

Более высокий уровень IL-6 у госпитализированных детей с COVID-19 по сравнению с контролем в настоящем исследовании соответствовал данным, полученным у взрослых [19, 186]. Тогда как легкая степень тяжести новой коронавирусной инфекции нередко сопровождалась нормальной концентрацией IL-6 [19, 464]. А по данным отечественных ученых, между степенью поражения легких и уровнем IL-6 прослеживалась обратная связь, что противоречит ожидаемой прямой ассоциации между тяжестью процесса и маркером воспаления [18, 19]. Учитывая роль IL-6 как основополагающего фактора воспаления при COVID-19, его применение для оценки тяжести и прогноза выживаемости обосновано [19, 113].

Системная продукция ряда биомаркеров (IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-10, MCP-1) после перенесенной новой коронавирусной инфекции ассоциирована с нарушением регуляторных механизмов и дисфункцией органов, это рассматривается как потенциальный патогенетический механизм развития постковидных состояний [19, 97, 394].

Результаты динамического наблюдения показали, что спустя месяц постковидного периода значения IL-1β и IL-6 оставались сопоставимыми с

исходными ($p>0,05$), превышая контрольную группу. Уровень TNF-α, напротив, достиг параметров контроля. Повышенные на протяжении 2 месяцев значения IL-1β и IL-6 свидетельствуют о продолжающихся иммунных реакциях против циркулирующих вирусов, либо хроническом перепрограммировании иммунных клеток [19, 483]. Гипотеза сохраняющегося иммунного ответа подкрепляется обнаружением иммуногенных вирусных частиц во многих тканях, включая дыхательные пути, почки, мозг, желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую систему через несколько месяцев после заражения [483].

Ассоциированное с дефицитом витамина D повышенное содержание провоспалительных цитокинов увеличивает риск вирусных инфекций верхних дыхательных путей [220], тогда как нормальный уровень витамина D способствует снижению секреции IL-6 и IL-8 (CXCL8), тем самым, подавляя прогрессирование воспаления и повреждение органов, что указывает на потенциальную роль витамина D в регулировании иммунного ответа при COVID-19 [497] и обосновывает терапевтическую коррекцию препаратами колекальциферола [518].

Описана способность колекальциферола подавлять избыточную продукцию воспалительных цитокинов IL-6, INF-β, TNF-α и хемокинов IP-10, IL-8, что способствует усилению противовирусной защиты [422]. Согласно данным ирландских исследователей, между статусом витамина D и концентрацией провоспалительных маркеров существует обратная зависимость, дефицит витамина D связан с ростом уровней IL-6, TNF-α и IL-10 [520]. Нами установлено, что сывороточная концентрация IL-6 и TNF-α не различалась в группах пациентов с достаточным, недостаточным и дефицитным уровнем витамина D, тогда как максимальные значения IL-8 (CXCL8) продемонстрированы при дефиците витамина D.

Повышение уровня IL-2, зарегистрированное у обследованных детей вне зависимости от тяжести клинических проявлений, соответствует результатам систематического обзора, определяющего высокую концентрацию IL-2 как типичный признак COVID-19, не коррелирующий с тяжестью болезни [154]. Нормализация IL-2 в постковидном периоде ($p<0,001$) подтверждает его

реактивный, а не хронический характер. С патогенетической точки зрения такая динамика может отражать попытку иммунной системы компенсировать вероятные потери Т-клеток и тем самым предотвратить развитие лимфопении [176].

Проникновение вируса в клетку индуцирует экспрессию IL-12p70, способного усиливать связи между врожденным и адаптивным иммунным ответом [256]. В ряде работ наблюдались повышенные уровни IL-12p70 у пациентов, заболевших новой коронавирусной инфекцией [105, 176]. Согласно выводам Moll-Bernardes R., более высокое содержание IL-12p70 сыворотки крови ассоциировано с тяжелым течением COVID-19 [278].

Статистически значимое уменьшение уровня IL-12p70 ($p<0,05$) в острой фазе новой коронавирусной инфекции в нашем исследовании может отражать подавление определенных звеньев Т-клеточного иммунитета при COVID-19. Примечательно, что данный сдвиг регистрировался у всех обследованных пациентов независимо от степени тяжести заболевания, возраста и обеспеченности витамином D. Одним из возможных объяснений такой однородности результатов может служить структура выборки: в момент выполнения исследования в ней преобладали пациенты с легкими формами инфекции, а тяжелые случаи отсутствовали.

Независимо от возраста пациентов и степени выраженности симптомов, у детей с новой коронавирусной инфекцией концентрация IL-17A оставалась сопоставимой с контрольными показателями. Данное соотношение сохранялось как во время активной фазы болезни, так и в постковидном периоде, что согласуется с ранее опубликованным исследованием [295]. В то же время у взрослых повышенный уровень IL-17A расценивают как значимый компонент гипервоспалительного ответа, его концентрация коррелирует со степенью тяжести и вирусной нагрузкой, участвуя в формировании цитокинового шторма [176]. IL-17A выполняет защитную функцию за счет активации иммунных механизмов на уровне эпителия и слизистых оболочек, способствует восстановлению поврежденных тканей и помогает сохранять барьерную функцию, в том числе

поддерживает целостность плотных межклеточных соединений в условиях воспалительного процесса [347].

Значительное повышение содержания IFN-γ и IL-1β в назальной жидкости детей относительно взрослых [366] свидетельствует о более активном вовлечении параметров врожденного иммунитета слизистых оболочек детского организма, что, возможно, обеспечивает защиту от тяжелого заболевания в острой фазе инфекции [468]. В образцах бронхоальвеолярного лаважа пациентов с другими респираторными инфекциями выявлено наличие иммунных клеток, способных продуцировать IFN-γ [151]. Повышенный уровень сывороточного IFN-γ, зафиксированный у детей при поступлении в стационар и через месяц после перенесенной новой коронавирусной инфекции, может отражать активную локальную продукцию цитокина в дыхательных путях. Такая экспрессия, по-видимому, играет защитную роль и помогает предотвратить усугубление течения заболевания [289]. Другие авторы предположили, что увеличение сывороточной концентрации IFN-γ у пациентов при COVID-19 может быть результатом активации клеток Th1 и Th2, а также связаны с большей вирусной нагрузкой и повреждением легких [345, 442]. Sun D. et al. обнаружили, что содержание IFN-γ, IL-6 и IL-10 выше у заболевших COVID-19, но не различалось между пациентами, которые нуждались в оказании интенсивной терапии и теми, кому не требовалась госпитализация в ОРИТ [177].

Высказано предположение, что противовоспалительная функция IL-4 специфична для ткани, где молекула присутствует, отражая метаболическую пластичность различных тканей [304]. Рядом исследований выявлены высокие уровни IL-4 как часть цитокинового шторма, связанного с тяжелыми респираторными симптомами COVID-19 [105, 176]. Нами зарегистрировано статистически значимое увеличение содержания IL-4 независимо от степени тяжести новой коронавирусной инфекции, включая бессимптомное течение, возраста заболевших детей и обеспеченности витамином D относительно группы контроля как в острый период новой коронавирусной инфекции, так и после выздоровления, в отличие от данных Shafiek H.K. [206]. Согласно данным

литературы, витамин D реализует значимые иммуномодулирующие эффекты за счет регулирования активности Т-клеток, подавления отдельных звеньев адаптивного иммунитета и одновременного усиления компонентов врожденного иммунного ответа [195]. Кроме того, витамин D оказывает иммуносупрессивное действие, проявляемое в снижении продукции провоспалительных цитокинов (IL-2, IFN-γ) и стимуляции выработки IL-4 [195]. Ввиду возможного противовоспалительного эффекта витамина D, регулирующего взаимоотношения врожденных и адаптивных иммунных реакций, добавление колекальциферола может быть соответствующей терапевтической стратегией управления гипервоспалением у пациентов с COVID-19.

Некоторые авторы рассматривали повышение противовоспалительного цитокина IL-10 как маркер тяжести и прогрессирования заболевания у пациентов с COVID-19 [168, 223]. Напротив, в обследованной нами группе детей выявлено статистически значимое снижение уровня IL-10 по сравнению с контрольными значениями ($p<0,05$). Эта закономерность сохранялась независимо от степени тяжести COVID-19, возраста пациентов и обеспеченности витамином D ($p>0,05$). Дефицит IL-10, возникающий на ранней стадии инфекции, вызывает быстрое усиление врожденного и адаптивного иммунного ответа, способствует эффективному уничтожению вторгшихся патогенов [419], предотвращая повреждение тканей.

В ходе исследования установлено, что у детей, перенесших COVID-19, сывороточная концентрация IL-10 достигала контрольных значений спустя 1 месяц после клинического выздоровления ($p<0,001$). Аналогично нашим результатам, в работе Tilikete C. у значительного числа пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции выявлен отличительный профиль цитокинов, характеризующийся повышенными значениями провоспалительных цитокинов и сниженной противовоспалительной реакцией IL-10 [240]. Отрицательная регуляция, осуществляемая IL-10, имеет решающее значение для предотвращения чрезмерного воспаления [240]. Отсутствие этого регуляторного механизма может способствовать сохранению хронического воспаления, особенно на протяжении

нескольких месяцев после COVID-19. Низкие уровни противовоспалительного IL-10 наряду с повышенными значениями провоспалительного IL-17 и Т-клеточного медиатора IL-2 могут представлять собой молекулярную основу длительного течения COVID-19, отражая недостаточность противовоспалительной регуляции, активацию Th17-опосредованного воспаления и устойчивую стимуляцию Т-клеточного ответа [208].

Дотация витамина D может оказывать положительное влияние за счет стимуляции синтеза IL-10 – цитокина с мощным противовоспалительным действием, что позволяет ограничивать неконтролируемый иммунный ответ, который лежит в основе формирования характерного иммунопатогенеза при новой коронавирусной и других вирусных инфекциях, снижая тем самым вероятность тяжелых иммунных осложнений [19, 414].

Значения TGF-β1 оказались одинаковыми между группами разной степени тяжести COVID-19 и здоровых взрослых [19, 490]. Инфицирование SARS-CoV-2 сопровождается снижением экспрессии ACE2 [115] – основного рецептора, используемого вирусом для заражения клеток, что приводит к гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая провоцирует локальное воспаление сосудов и через регуляцию альдостерона активирует продукцию TGF-β. Следовательно, сниженная экспрессия ACE2 у пациентов при новой коронавирусной инфекции может быть потенциальным источником TGF-β [107], чем и объясняются полученные нами результаты. В первые дни заболевания содержание TGF-β1 сыворотки крови значительно превышало контрольные значения ($p<0,001$) независимо от степени тяжести новой коронавирусной инфекции и возраста детей, в дальнейшем показатели TGF-β1 нормализовались.

Таким образом, динамический мониторинг содержания цитокинов может помочь выявить пациентов с остаточным иммунным воспалением как фактора, способствующего формированию различных отклонений в состоянии здоровья детей в постковидном периоде [349].

Защитные иммунные эффекты хемокинов или рецепторов хемокинов создают основные препятствия, требующие преодоления вирусами. Некоторые

хемокины оказывают прямое противовирусное действие за счет активации апоптоза или прямого уничтожения инфицированных клеток активированными иммунными клетками [351]. Потенциальное участие хемокиновой системы при заражении SARS-CoV-2 продемонстрировано исследованиями, подтверждающими наличие многочисленных лигандов и рецепторов хемокинов в органах, пораженных новым коронавирусом [482].

В настоящем исследовании сывороточная концентрация хемокинов MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), TARC (CCL17), MIP-3α (CCL20), GROα (CXCL1), ENA-78 (CXCL5), IL-8 (CXCL8), IP-10 (CXCL10) и I-TAC (CXCL11) независимо от возраста детей повышена в первые дни новой коронавирусной инфекции по сравнению с группой контроля ($p<0,05$).

Медиана уровня MIG (CXCL9) сыворотки крови детей, заболевших новой коронавирусной инфекцией, соответствовала контрольным значениям во всех исследуемых группах и по форме тяжести COVID-19, и возрасту детей ($p>0,05$), в отличие от значительно увеличенной концентрации MIG (CXCL9) у пациентов в критическом состоянии, расцениваемого как «цитокиновый шторм» [388, 477]. Возможно, полученные нами результаты свидетельствуют о легком течении новой коронавирусной инфекции у детей, а также об отсутствии тяжелых случаев на момент выполнения исследования.

Вариабельность хемокинов MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), TARC (CCL17), MIP-3α (CCL20), GROα (CXCL1), ENA-78 (CXCL5), IP-10 (CXCL10) сыворотки крови у детей с бессимптомной и легкой степенью тяжести новой коронавирусной инфекции относительно среднетяжелых форм COVID-19 оказалась незначительными ($p>0,05$).

Напротив, при средней степени тяжести COVID-19 наблюдалось повышение таких хемокинов сыворотки крови, как RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11) по сравнению с аналогичными показателями детей с бессимптомной и легкой формами заболевания ($p<0,05$).

Значение TARC (CCL17) на ранней стадии новой коронавирусной инфекции может быть полезно для дифференцирования легкой, средней и тяжелой формы

заболевания в первый день госпитализации [452]. Исходные уровни TARC (CCL17) детей выше, чем у взрослых [314], что может служить объяснением гораздо большего числа детей с легкими симптомами COVID-19 по сравнению со взрослыми пациентами.

У детей с COVID-19 обнаружены повышенные уровни MCP-1 (CCL2), RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11) и IP-10 (CXCL10) сыворотки крови, чем в контрольной группе [387]. Подобно этому выводу, у детей с новой коронавирусной инфекцией, включенных в наше исследование, также наблюдалась отчетливая активация продукции данных хемокинов относительно контрольных параметров.

Показатели RANTES (CCL5) свидетельствуют о незавершенности иммунных перестроек в постинфекционном периоде. Несмотря на снижение уровня через месяц после COVID-19 ($p<0,001$), концентрация хемокина оставалась в 9,9 раза выше контрольных величин ($p<0,001$). В постковидном периоде высокая сывороточная концентрация RANTES (CCL5), вероятно, указывает на сохранение воспалительной активности после выздоровления, что может лежать в основе патогенеза развития post-COVID состояний у детей. В больших количествах продуцируемый тромбоцитами и активированными Т-клетками, а также экспрессируемый респираторными эпителиальными клетками RANTES (CCL5), обнаружен в легких пациентов с COVID-19 [287, 429].

Через 1 месяц постковидного периода высокое содержание в сыворотке крови хемотаксического белка эозинофилов, Eotaxin (CCL11), привлекающего эозинофилы в очаг воспаления, снизилось относительно первоначальных показателей и достигло уровня контрольных параметров ($p=0,109$). Согласно данным литературы [346], у взрослых пациентов с COVID-19 отмечается повышение уровня Eotaxin (CCL11) в сыворотке крови и легочной ткани.

Гиперпродукция хемокина Eotaxin (CCL11) создает условия для направленной миграции эозинофилов. Конечной точкой их перемещения становятся дыхательные пути – локус максимальной вирусной активности при рассматриваемой инфекции. Это явление, в свою очередь, может служить

биомаркером более серьезного поражения легких и респираторного дистресса у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [286].

Недавние исследования показали, что хемокины обладают такими специфичными для мозговой ткани эффектами, как хемотаксис, клеточная адгезия, модуляция нейроэндокринных функций и нейровоспаление [231]. Нейротоксическое действие Eotaxin (CCL11) реализуется через поражение клеток микроглии и выброс нейротоксинов эозинофилами. Данная патогенетическая цепочка потенциально объясняет сочетание эозинопении и неврологической симптоматики при коронавирусной инфекции [321].

Динамическое наблюдение за уровнем хемокина Eotaxin (CCL11) во время стационарного лечения у больных COVID-19 может быть целесообразно с точки зрения оценки вероятности развития неврологических нарушений. Клинические проявления таких осложнений зачастую сохраняются в течение длительного времени после выздоровления, и данный биомаркер способен внести вклад в формирование прогноза [231].

Продукция IL-8 (CXCL8), вызываемая при проникновении SARS-CoV-2 в альвеолярные эпителиальные клетки, является аттрактантом для нейтрофилов и макрофагов [5, 212, 480]. Полученные нами данные свидетельствуют о выраженной гиперпродукции IL-8 (CXCL8) в остром периоде у детей независимо от возраста со среднетяжелым течением COVID-19 относительно бессимптомной и легкой форм ($p<0,05$). Противоположная картина представлена в исследовании Wilson J.G., где не зафиксировано статистически значимого расхождения в исходных показателях IL-8 (CXCL8) среди пациентов с различной степенью тяжести заболевания [207].

Почти у половины пациентов наблюдались повышенные концентрации IL-8 (CXCL8) в эритроцитах. Известно, что IL-8 (CXCL8), в основном секретируемый моноцитарными и эндотелиальными клетками, в значительной мере задерживается в эритроцитах за счет взаимодействия с соответствующим хемокиновым рецептором на их поверхности [100]. Несмотря на переход в стадию реконвалесценции, через 1 месяц после заболевания у детей сохранялось стойкое повышение концентрации IL-8 (CXCL8) относительно контрольных значений

($p<0,001$). В работе Tilikete C. у большинства реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции наблюдались повышенные уровни IL-8 (CXCL8) [240], что совпадает с нашими результатами и убедительно подтверждает сохранение остаточного воспаления после перенесенной COVID-19, как основы для формулирования постковидных состояний у детей.

Наблюдаемая в нашем исследовании связь концентрации I-TAC (CXCL11) с тяжестью COVID-19 соответствует данным Çelik N. et. al. [481]. В частности, у детей с новой коронавирусной инфекцией средней степени тяжести уровень хемокина I-TAC (CXCL11) повышен относительно пациентов с легкой и бессимптомной формами, а также статистически отличался от контрольных значений ($p<0,05$). Индуцируемый интерфероном хемокин I-TAC (CXCL11) имеет жизненно важное значение в обеспечении ответа организма на ОРВИ, способствуя элиминации вируса до включения механизмов, активирующих адаптивную иммунную систему [481].

Выявленная избирательная зависимость уровней хемокинов от статуса витамина D позволяет предположить его модулирующее влияние на отдельные пути хемоаттракции и клеточной активации. Максимальные концентрации RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11) при дефиците витамина D могут отражать усиление рекрутирования определенных популяций иммунных клеток в условиях сниженной витаминной обеспеченности.

При этом сохранение повышенного уровня других цитокинов (IL-1β, IL-2, IL-6, IFN-γ, IL-4, TGF-β1) и ряда хемокинов MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), TARC (CCL17), MIP-3α (CCL20), GROα (CXCL1), ENA-78 (CXCL5), IP-10 (CXCL10) вне зависимости от витамина D указывает на устойчивость этих компонентов воспалительного каскада к данному фактору.

В нашем исследовании уровень хемокина MCP-1 (CCL2) оставался повышенным не только в острой фазе, но и через 1 месяц после клинического выздоровления, вне зависимости от обеспеченности витамином D. В то же время литературные источники указывают на транзиторный характер повышения MCP-1 (CCL2) с быстрым ростом в начале инфекции [182] и последующим снижением в

ходе ее развития [275]. Такое несоответствие может быть обусловлено особенностями когорты, сроками забора биоматериала или гетерогенностью течения инфекции.

Уровень IP-10 (CXCL10) рассматривается как независимый прогностический критерий тяжести COVID-19 у детей [217], что подкрепляется данными о его выраженной ассоциации с неблагоприятными исходами. Так, особенно высокие концентрации IP-10 в сыворотке выявлены при тяжелом течении инфекции, а экспрессия хемокина соотносится с прогрессированием болезни и повышенной смертностью [242, 389]. Показатели IP-10 (CXCL10) детей выше значений контрольной группы независимо от степени тяжести новой коронавирусной инфекции и обеспеченности витамином D, при этом необходимо отметить, что случаев тяжелого течения с неблагоприятным исходом нами не наблюдалось.

Зафиксирована высокая сывороточная концентрация MIP-3α (CCL20) относительно показателей группы контроля ($p<0,05$) независимо от степени тяжести COVID-19, возраста детей и уровня витамина D. В другой работе показаны максимальные значения MIP-3α (CCL20), характерные для детей с мультисистемным воспалительным синдромом, связанным с инфицированием SARS-CoV-2, по сравнению с пациентами с COVID-19 и здоровыми лицами [387].

В нормальных условиях секреция воспалительных белков макрофагов MIP-1α (CCL3) и MIP-1β (CCL4) минимальная, пусковым фактором гиперпродукции обычно выступает инфекционный агент и/или костимуляция другими клетками [95]. Результаты демонстрируют статистически значимый рост уровня MIP-1β (CCL4) относительно контроля в острой и фазе реконвалесценции ($p<0,05$) независимо от степени тяжести COVID-19 и статуса витамина D ($p>0,05$). Опубликованы данные об избирательном увеличении концентрации MIP-1β (CCL4) у пациентов с летальным исходом COVID-19 в отличие от случаев легкого заболевания [112].

Сывороточное содержание MIP-1α (CCL3) у детей с COVID-19 повышено относительно контрольной группы, независимо от степени тяжести и статуса витамина D, что согласуется с результатами, полученными у взрослых [112].

Витамин D оказывает комплексное влияние на дендритные клетки: ограничивает их дифференцировку и созревание, модулирует способность к презентации антигена. На молекулярном уровне это сопровождается подавлением экспрессии хемотаксической молекулы MIP-1β (CCL4), что потенциально снижает миграцию иммунных клеток в очаг воспаления [467].

В литературе представлена информация, что уровень хемокинов MIP-1α (CCL3) и MIP-1β (CCL4) сыворотки крови детей, заболевших новой коронавирусной инфекцией, выше относительно показателей взрослых пациентов с COVID-19 [399].

Хемокин GROα (CXCL1), который вырабатывается макрофагами и эпителиальными клетками, выполняет ключевую функцию в привлечении нейтрофилов к очагу инфекции или поврежденной ткани. В нашем исследовании не выявлено статистически значимых различий в уровне GROα (CXCL1) в зависимости от степени тяжести COVID-19 и статуса витамина D. При этом в литературе описаны случаи повышения концентрации этого хемокина у пациентов с тяжелым течением инфекции [95].

Равномерное повышение ENA-78 (CXCL5) вне зависимости от степени тяжести COVID-19 может отражать универсальный характер активации нейтрофильного звена иммунного ответа, даже у бессимптомных пациентов. Наши данные контрастируют с результатами Soares-Schanoski A. et al., где пиковые уровни ENA-78 (CXCL5) отмечались при бессимптомной форме новой коронавирусной инфекции [134]. Такое несоответствие может быть связано с различиями в характеристиках выборок, сроках забора материала или методах детекции хемокина.

Таким образом, цитокины и хемокины играют ключевую роль в регуляции иммунных реакций, направленных на подавление и уничтожение вируса. Повышенные уровни цитокинов и хемокинов у пациентов с COVID-19 могут отражать прогрессирование заболевания. Согласно нашим данным, увеличение концентраций провоспалительных и противовоспалительных цитокинов регистрировалось не только при клинически выраженных формах, включая легкую

и среднюю степень тяжести, но и при бессимптомном течении. Это позволяет предположить активацию звеньев врожденного иммунного ответа даже при отсутствии явной симптоматики.

Оценка цитокиново-хемокинового профиля у детей при COVID-19, охватывающее как бессимптомные формы, так и постковидный период, является одним из приоритетных векторов современных научных работ. Данный подход способствует детализации представлений о механизмах иммунного ответа в педиатрической популяции, обеспечивает возможность выявления субклинического воспаления и построения прогностических моделей. На этой базе возможна разработка целевых терапевтических и реабилитационных алгоритмов, что в конечном счете определяет улучшение клинических исходов, снижение частоты осложнений и повышение эффективности профилактических мероприятий у детей.

Активация иммунной системы в ответ на внедрение SARS-CoV-2 сопровождается усилением продукции медиаторов, ответственных за рекрутирование клеток в область поражения. Центральное место в этом механизме принадлежит хемокинам, концентрация которых возрастает при развитии COVID-19. К числу ключевых молекул, демонстрирующих значимое повышение, относятся IL-8 (CXCL8), Eotaxin (CCL11), I-TAC (CXCL11) и RANTES (CCL5). Они обеспечивают рекрутирование нейтрофилов, эозинофилов и Т-лимфоцитов, формируя локальный воспалительный и противовирусный ответ.

Высокий уровень IL-8 (CXCL8), Eotaxin (CCL11), I-TAC (CXCL11) и RANTES (CCL5) спустя 1 месяц после COVID-19 свидетельствует о продолжающемся воспалительном или ремоделирующем процессе, что характерно для постковидного синдрома. Причинами могут быть длительное восстановление тканей, иммунная дисрегуляция или аутоиммунные реакции [303].

Пандемия COVID-19 подчеркнула роль индивидуальных особенностей здоровья каждого человека, в том числе и детей. Особенно важным аспектом в управлении заболеванием является своевременная и тщательная оценка состояния

здоровья ребенка, наличия сопутствующих, хронических заболеваний и особенностей физического развития.

Для формирования эффективной стратегии медицинской помощи необходимо в первую очередь понимать уровень общего здоровья пациента. Это позволяет обоснованно подбирать лечение, минимизировать риск осложнений и выстраивать план диспансерного сопровождения. У детей с хорошей сопротивляемостью организма и без предрасполагающих условий COVID-19 обычно протекает в более легкой форме. У детей с ослабленным или нарушенным здоровьем, напротив, увеличивается риск развития более тяжелых форм новой коронавирусной инфекции [458]. У половины (52,6%) детей в нашем исследовании зарегистрирована хорошая резистентность, большая часть (81,3%) пациентов относилась к I и II группам здоровья, что согласуется с данными о преобладании легких форм заболевания в первую волну пандемии COVID-19.

Наличие хронических заболеваний, таких как бронхиальная астма, сердечно-сосудистая патология или метаболические нарушения, может усиливать воспалительную реакцию организма на SARS-CoV-2 и способствовать развитию осложнений [31, 458]. Частота хронических заболеваний у детей до пандемии составляла 32,2%. Функциональные нарушения ЖКТ регистрировались существенно реже – в 10,4% случаев.

Состояние физического развития служит значимым показателем здоровья детского организма. Избыточная масса жировой ткани снижает подвижность диафрагмы и податливость грудной клетки, приводя к уменьшению легочного объема, нарушению вентиляции и дефектам газообмена [178].

Показатели физического развития основной доли детей с COVID-19 укладывались в средние значения. У 48 (20,9%) пациентов с наличием преморбидных нутритивных нарушений (избыточное питание, ожирение) наблюдалась средняя степень тяжести новой коронавирусной инфекции.

Детское ожирение выступает в качестве фактора, связанного с усилением клинических проявлений новой коронавирусной инфекции. В данной группе пациентов статистически чаще диагностировались симптомы, соответствующие

критериям среднетяжелой формы. В частности, гипертермия, респираторные расстройства, астения и слабость [8, 15, 55, 69].

Таким образом, ключевым элементом организации медицинской помощи детям с COVID-19 является создание структурированной системы контроля, базирующейся на всестороннем анализе состояния здоровья. Оценка хронических заболеваний и особенностей физического развития дает возможность заблаговременно выделить группу повышенного риска и предусмотреть меры по профилактике осложнений. Система контроля должна быть выстроена с учетом возраста ребенка, что определяет периодичность обследований, набор диагностических процедур и алгоритм действий при ухудшении состояния.

Даже при благоприятном разрешении острого периода COVID-19 у некоторых пациентов сохраняется высокая вероятность развития долговременных патологических последствий. Клинические проявления при этом могут существенно различаться по длительности и выраженности, формируя спектр состояний, известных как «длительный COVID» и «постковидный синдром» (post-COVID) [8, 15, 55, 69, 93, 94, 395].

Опубликованы данные, что 10-20% пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, испытывают симптомы post-COVID [93, 476]. В нашем исследовании показано, что в 30,4% случаев продолжался острый COVID, в 22,6% наблюдений развился long-COVID, у 6,5% реконвалесцентов диагностирован постковидный синдром. Стойкие постковидные проявления достоверно чаще диагностировались у лиц 12-17 лет ($p<0,05$) в сравнении с другими возрастными группами детей. Полученные результаты соответствуют данным, опубликованным ранее [426].

Механизмы, лежащие в основе сохранения симптоматики при постковидном синдроме, остаются предметом дискуссий. Во-первых, повреждение тканей и органов, непосредственно вызванное SARS-CoV-2, может способствовать возникновению post-COVID-19 состояний [407]. Во-вторых, SARS-CoV-2 может обнаруживаться в некоторых резервуарах организма после острой фазы инфекции [411]. В-третьих, в постковидном периоде могут сохраняться стойкие

иммунологические дисфункции, обусловленные активацией врожденных иммунных клеток, отсутствием наивных В- и Т-клеток и сверхэкспрессией молекул интерферона [290], что, безусловно, отражается на состоянии здоровья детей, перенесших COVID-19.

Последствия COVID-19 прямо или косвенно влияют на состояние здоровья ребенка и характеризуются целым спектром клинических проявлений [93, 94, 426], наиболее часто недомоганием, усталостью, утомляемостью, общей слабостью, нарушением физических и когнитивных функций, головной болью, одышкой, сердцебиением и многими другими признаками, ухудшающими повседневную деятельность и снижая качество жизни детей [93, 94, 100, 323, 334, 397, 400].

В рамках годичного наблюдения за детьми в постковидном периоде нами оценена частота предъявления жалоб. Установлено, что 10,9% реконвалесцентов сообщали об одной жалобе, 11,8% – двух, 7,8% обследуемых предъявляли три и более жалобы. В исследовании Zeng H. [465] через шесть месяцев постковидного периода отмечали хотя бы один симптом 76% пациентов.

Наличие ранее существовавших заболеваний может влиять на вероятность возникновения определенных симптомов и состояний постковидного периода как у детей, так и взрослых [476]. Результаты нашего 12-месячного наблюдения подтверждают имеющиеся в литературе данные о том, что последствия COVID-19 у детей нередко носят многосистемный характер – более чем одна система органов оказывается вовлеченной в патологический процесс у значительной доли пациентов [335, 397]. В постковидном периоде зафиксировано нарастание числа ОРВИ, отражающее снижение резистентности детского организма. Гиперреактивность дыхательных путей, рассматриваемая как следствие поствоспалительных изменений, может служить одним из объяснений респираторных проявлений в реконвалесцентном периоде [335]. С другой стороны, показано, что Th-2-опосредованный иммунный ответ, играющий протективную роль в острой фазе инфекции, в то же время повышает риск развития post-COVID [538].

Анализ отдаленных последствий COVID-19 у детей в течение 12 месяцев после заболевания разной степени тяжести показал, что в 22,6% случаях сформировались устойчивые отклонения в состоянии здоровья. Речь идет о новых либо рецидивирующих нарушениях преимущественно в форме функциональных расстройств или хронических заболеваний, зафиксированных на протяжении всего года наблюдения. Число функциональных нарушений на протяжении 12 месяцев постковидного периода выросло в 2,3 раза ($p<0,001$). Наибольший удельный вес в структуре хронической патологии приходился на заболевания дыхательной системы, органа зрения, поражения кожи и подкожной клетчатки, а также нарушения со стороны пищеварительной и эндокринной систем.

Перенесенная COVID-19 рассматривается как потенциально неблагоприятный фактор, повышающий вероятность развития стойкой хронической патологии [309, 349]. Результаты нашего исследования демонстрируют, что через 12 месяцев постковидного периода распространенность хронических заболеваний среди детей оказалась выше, чем в допандемийный период. До COVID-19 дети состояли на диспансерном учете с эндокринологической патологией, включая расстройства питания (17,0%), хроническими болезнями органов дыхания (7,8%). Также представлены заболевания органа зрения (3,5%), желудочно-кишечного тракта (2,2%), кожи и подкожной клетчатки (2,2%), мочеполовой системы (1,3%) и нарушения с вовлечением иммунных механизмов (0,9%). В период реконвалесценции после перенесенной новой коронавирусной инфекции зарегистрированы вновь возникшие хронические заболевания эндокринной системы (22,2%), дыхательных путей (10,0%), органа зрения и его придатков (7,0%), желудочно-кишечного тракта (5,2%), кожи и подкожной клетчатки (5,2%), мочеполовой системы (2,6%) ($p<0,05$).

После перенесенной новой коронавирусной инфекции доля детей с различными нарушениями рефракции глаз возросла в 2 раза ($p=0,008$), что некоторыми исследователями объясняется чрезмерным использованием ближнего зрения, а также динамической активацией медиальных прямых мышц, задействованных при продолжительной работе с цифровыми экранами гаджетов и

телефонов [102, 547]. Это может негативно повлиять на триаду ближнего зрения, нарушая рефлекс аккомодации-конвергенции: конвергенцию обоих глаз, сокращение цилиарной мышцы, приводящее к изменению формы хрусталика (аккомодации) и сужению зрачка. Кроме того, на развитие близорукости может повлиять сниженная секреция дофамина в глазу, возникающая из-за дефицита воздействия солнечного света в результате ограничения активности на открытом воздухе [547].

Несмотря на меньший риск заражения COVID-19, дети и подростки претерпевают влияние косвенных последствий строгих ограничительных мероприятий, связанных с предупреждением распространения новой коронавирусной инфекции. В период противоэпидемических ограничений дети оказались в условиях резкого сокращения возможностей для физической активности. Сложившаяся ситуация закрепила малоподвижный образ жизни и неблагоприятно сказалась на физическом здоровье подрастающего поколения [225].

В постковидном периоде количество детей как с избыточным питанием, так и ожирением увеличилось в 1,6 раза относительно допандемийного периода ($p<0,001$). Убедительно показано динамическое нарастание доли детей с избыточным весом и ожирением с 20,9% в начале пандемии COVID-19 до 33,0% по прошествии года ($p<0,001$) [294, 539].

Учеными из Вероны значительное нарастание массы тела объяснено увеличением времени, проводимым за монитором компьютера, сокращенной продолжительностью сна, снижением физической активности в период пандемии COVID-19 [225]. Отклонения в динамике физического развития детей обусловлены комплексом поведенческих факторов: модифицированными пищевыми привычками, избыточным объемом рациона и недостаточной физической нагрузкой, совокупно нарушающими энергетический баланс [293]. Интересны результаты эпидемиологического исследования о взаимосвязи нарушения сна и ожирения [373]. Ограничение сна вызывает физиологические, гормональные и пищевые поведенческие изменения, которые способствуют положительному

энергетическому балансу и компенсаторному непропорциональному увеличению потребления пищи, снижению физической активности и увеличению веса. Нездоровая пища, характеризующаяся высоким потреблением жиров и углеводов, отрицательно влияет на качество сна, а избыточная висцеральная жировая ткань ответственна за секрецию воспалительных цитокинов, которые способствуют изменению ритма сна и бодрствования [373].

Исследования показали, что хронический стресс во время пандемии новой коронавирусной инфекции играет важную роль на многих этапах сложного патогенеза ожирения. Прессинг хронических стрессоров влияет на нейроэндокринную регуляцию аппетита и пищевых предпочтений, а также способствует воспалению и дисбактериозу кишечника, содействуя развитию ожирения [293].

Зарегистрированы заболевания щитовидной железы, выявленные впервые в постковидном периоде. Согласно недавним публикациям, патофизиология нарушений щитовидной железы, вызванных COVID-19, обусловлена прямым повреждением клеток в результате проникновения через ACE-2 рецепторы, либо косвенным влиянием на инициацию или реализацию аутоиммунных процессов [216]. Дисфункция щитовидной железы после перенесенной новой коронавирусной инфекции обусловлена продукцией вирусными частицами SARS-CoV-2 спайковых белков, которые вызывают молекулярную мимикрию рецепторов ACE-2 и запускают систему ренин-ангиотензин-альдостерон, что может быть основной причиной дисфункции щитовидной железы, а также других эндокринных расстройств [216].

SARS-CoV-2 может оказывать краткосрочное воздействие на женскую репродуктивную систему, в том числе менструальную функцию. В нашем исследовании в постковидном периоде жалобы на нарушения цикла в виде изменений частоты, регулярности, продолжительности и объема менструаций предъявляли 17 (41,5%) девочек. Вынужденная изоляция, экономическая неопределенность, высокий уровень тревожности в отношении здоровья, характерные для пандемического периода, а также прямое влияние SARS-CoV-2 на

организм формируют мультифакторную основу для развития психоэмоционального напряжения. При воздействии стрессовых факторов гипоталамус и гипофиз секретируют кортиколиберин и, следовательно, стимулируют синтез кортизола, который снижает уровень женских половых гормонов, контролирующих отторжение ткани эндометрия во время менструации, что приводит к нарушениям менструального цикла [386].

Количество пациентов с хроническими болезнями органов пищеварения после перенесенной новой коронавирусной инфекции увеличилось в 2,4 раза по сравнению с допандемийным периодом ($p<0,001$). Наличие рецепторов ACE2 на клетках кишечного эпителия определяет уязвимость желудочно-кишечного тракта к инфицированию SARS-CoV-2. Следствием этого становится деструкция слизистой и активация провоспалительных механизмов в кишечнике [89, 250].

Рост хронических болезней кожи и подкожной клетчатки после перенесенной COVID-19 в 2,4 раза относительно периода до новой коронавирусной инфекции в нашем исследовании может быть обусловлен несколькими факторами. Непосредственное негативное влияние вируса SARS-CoV-2 на иммунную систему делает кожу более восприимчивой к инфекциям. Повышенный уровень стресса и тревоги, гормональный дисбаланс, изоляция, сдвиги режима дня, недостаток физической активности и изменения в питании могут негативно сказаться на состоянии кожи. Ношение масок и других средств защиты способствует раздражению кожи. Кроме того, некоторые лекарства, используемые для лечения COVID-19 или его последствий, вызывают побочные эффекты, влияющие на состояние кожи [87, 106, 426].

Согласно комплексной оценке состояния здоровья к концу первого года постковидного периода признаны здоровыми (I группа) 12,2% детей, различные отклонения в состоянии здоровья разной степени выраженности установлены в 87,8% случаях.

Таким образом, по результатам комплексной оценки состояния здоровья детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, численность I группы уменьшилась в 2,2 раза ($p<0,001$), тогда как количество детей, переместившихся во

II и III группы здоровья увеличилось на 7,8% ($p=0,007$) и 7,4% ($p<0,001$) соответственно. Наполняемость четвертой и пятой групп здоровья через 12 месяцев статистически не различалась относительно периода до COVID-19 ($p>0,05$).

Разработанная прогностическая модель, включающая широкую панель цитокинов и хемокинов, позволяет обнаружить молекулы, сопряженные с изменениями показателей здоровья детей после COVID-19. Так, содержание IL-8 (CXCL8), Eotaxin (CCL11), I-TAC (CXCL11) и RANTES (CCL5) отражало интенсивность воспалительного процесса и дополнительно подтверждало потенциальную значимость в качестве ранних прогностических биомаркеров для оценки вероятности ухудшения состояния здоровья детей в постковидном периоде.

Антитела служат ключевыми компонентами арсенала защитного иммунитета против вирусных инфекций, включая SARS-CoV-2 [391]. Понимание длительности циркуляции антител к SARS-CoV-2 является критически важным фрагментом данных, информирующих о возможности мониторинга серопревалентности в популяции, выбора лечения и разработки вакцин против COVID-19 [385].

При поступлении в стационар 86,6% детей, заболевших новой коронавирусной инфекцией, демонстрировали отрицательный результат на IgM независимо от степени тяжести заболевания ($p>0,05$) и этому, предположительно, есть ряд объяснений. Во-первых, неоднородность времени тестирования от начала заболевания [454]. Ранее показано, что антитела, вызванные SARS-CoV-2, формируются через 3-7 дней после появления симптомов [485]. Таким образом, тестирование на антитела во время фазы прогрессирования COVID-19 может привести к ложноотрицательным результатам [496]. Во-вторых, индивидуальные различия иммунного ответа. Наблюдаемое у некоторых пациентов стойкое отсутствие сероконверсии (отрицательные результаты по IgM и IgG к SARS-CoV-2 на всех этапах заболевания) [333] свидетельствует о потенциальной возможности элиминации вируса преимущественно силами врожденного иммунитета [153]. В таких случаях формирование выявляемого адаптивного гуморального ответа может не потребоваться.

Короткий период полувыведения IgM ограничивает их диагностическую ценность в ранние сроки COVID-19, несмотря на относительно быстрое формирование [12]. В нашей работе доля пациентов с положительными IgM в первые дни инфекции составила всего 6,7%. При этом сравнительные данные показывают, что нарастание IgM при воздействии SARS-CoV-2 протекает медленнее, чем при других острых вирусных инфекциях, что может быть связано с вариабельностью патогенных свойств возбудителя [12, 99].

Отмечена значительная разница в распространенности IgM у детей и подростков: дети показали 7,3% IgM-положительных результатов против 13,9% подростков [12, 403]. Нами обнаружены сопоставимые результаты серологической распространенности IgM к SARS-CoV-2 у детей разного возраста ($p>0,05$), что не противоречит опубликованным данным [12]. Более низкая уязвимость детей может быть обусловлена сниженной индивидуальной восприимчивостью, а также меньшим контаминирующим и эффективным инфекционным воздействием, такие выводы поддерживаются многочисленными авторами [12, 123, 219, 234].

IgG служат наиболее распространенными типами антител и обеспечивают более длительный иммунитет. Через 7-14 дней после появления симптомов у большинства пациентов обнаруживаются IgG против коронавируса SARS-CoV-2 [183]. В ранние сроки инфекционного процесса у детей нами зафиксирована серопозитивность антител IgG к SARS-CoV-2 в 38,7% наблюдений, соответственно, у 46 из 119 пациентов выявлены положительные результаты тестирования. Эта цифра значительно выше, чем зарегистрированная в Италии (11,0%) [402], Швейцарии (9,8%) [450] и Испании (13,8%) [455]. Такая высокая серологическая распространенность согласуется с данными других исследований из Пакистана [449] и Италии [405].

У детей в возрасте от 1 до 10 лет среднее содержание IgG к SARS-CoV-2 значительно выше, чем 11-18-летних [12, 129]. Возможным объяснением более высоких уровней антител у детей является перекрестная реактивность с сезонными коронавирусами человека, поскольку обнаружено, что эпитопы Т- и В-клеток консервативны среди SARS-CoV-2, HCoV-OC43 и HKU1 [12, 202]. Высокая

частота бессимптомных и легких форм может быть ассоциирована с низкими значениями антител у подростков [443].

В постинфекционном периоде антитела IgM и IgG к SARS-CoV-2 поддаются лабораторному обнаружению на протяжении 1-3 недель, в первые две недели наблюдается наиболее выраженный прирост уровня антител и ускоренное достижение порога детекции, отражающее активную фазу гуморального иммунного ответа [311]. Поскольку антитела IgM и IgG против SARS-CoV-2 у половины пациентов выявляются примерно на 7 день от дебюта симптомов, отрицательный серологический результат в течение первой недели заболевания не может рассматриваться в качестве критерия, исключающего случаи инфицирования [454]. Максимальную длительность выделения вируса SARSCoV-2, выявленного с помощью ПЦР в мазках из носоглотки, у детей еще предстоит оценить, в то же время установленная продолжительность выделения SARS-CoV-2 достигает 26-60 дней от начала болезни, что является достаточным сроком для выработки специфических IgG [12, 30, 88].

Среди ПЦР-положительных пациентов титры антител остаются отрицательными примерно у 5% лиц с клиническими проявлениями [360] и в 15-40% случаев при бессимптомных формах заболевания [121]. В нашем исследовании содержание специфических антител класса IgM и IgG у детей не зависит от степени тяжести новой коронавирусной инфекции ($p>0,05$). Некоторые исследования показывают, что при тяжелых случаях длиннее сроки формирования антител и более высокие титры по сравнению с легкими и бессимптомными формами COVID-19 [120, 487]. Уровни IgG оказались выше у тяжелых и критических больных относительно пациентов с умеренным течением COVID-19, тогда как содержание IgM не различалось между двумя группами, что предполагает наличие взаимосвязи титров IgG и степени тяжести COVID-19 [12, 156].

В литературе представлены данные, что защитные клеточные и гуморальные иммунные реакции на SARS-CoV-2 сохраняются на протяжении 12 месяцев после выздоровления взрослых от COVID-19 [12, 413]. Содержание специфических антител класса IgG к SARS-CoV-2 в зависимости от степени тяжести COVID-19 в

первые дни заболевания в настоящем исследовании составило 38,7%. Через 1 месяц постковидного периода серопревалентность возросла в 2,5 раза (96,4%; $p<0,05$), через 6 месяцев – на 1,4% ($p<0,05$), достигнув 100% к концу 12 месяцев постковидного периода, что согласуется с литературными данными [12, 80]. Антитела IgG против SARS-CoV-2 нами обнаружены у 97,8% выздоровевших пациентов в течение 180 дней от начала заболевания, что совпадает с результатами других исследований [12, 157]. Чувствительность при выявлении тотальных антител возрастает со второй недели возникновения симптомов, к 14 дню у более 90% пациентов вырабатываются антитела, определяемые методом ИФА. Однако обнаружение антител лишь указывает на предыдущий контакт с вирусом и не определяет момент, когда этот контакт произошел [403]. Титры IgG остаются стабильными как минимум 4-6 месяцев после постановки диагноза у лиц с подтвержденной COVID-19, тогда как титры IgM быстро снижаются [117, 273, 385].

Серологические анализы важны для изучения новой коронавирусной инфекции, поскольку характеризуют природу, кинетику и способность антител к SARS-CoV-2 обеспечивать долговременный иммунитет посредством иммунологической памяти [12]. Серологическое тестирование не может использоваться в качестве первичного диагностического теста, но возможно применение для подтверждения диагноза COVID-19, обеспечения дополнительной диагностической ценности при проверке результатов, отслеживании и мониторинге распространения COVID-19 [12, 157].

Современное понимание метаболизма и действия витамина D свидетельствует о его многогранном влиянии на иммунную систему. Витамин D регулирует рост и дифференцировку нескольких типов клеток, обеспечивающих механизмы иммунной реактивности, проявляя противовоспалительные и иммунорегуляторные свойства [41, 74]. Следовательно, витамин D может играть ключевую роль в обеспечении взаимодействия между врожденными и адаптивными путями иммунной системы [516, 517]. Степень защиты от инфекций

увеличивалась по мере повышения уровня витамина D, концентрация 25(OH)D, равная 38 нг/мл, считается достаточной для снижения риска ОРВИ [9, 33].

Достаточное содержание витамина D (>30 нг/мл) наблюдалось у 15,1% детей с новой коронавирусной инфекцией, недостаточное (от 21 до 30 нг/мл) зарегистрировано в 66,4% случаев, дефицит (<20 нг/мл) отмечен у 18,5% больных. Авторами из Турции выраженный дефицит 25(OH)D выявлен в 8,2% случаев новой коронавирусной инфекции [126], нами глубокого дефицита витамина D с концентрацией менее 10 нг/мл в сыворотке крови детей не зафиксировано. Комбинированная распространенность недостаточности и дефицита витамина D превышала 80% среди взрослых пациентов с COVID-19 [404, 526], что аналогично нашим результатам.

Литературные данные свидетельствуют о высоком инфицировании SARS-CoV-2 лиц с низким уровнем витамина D ≤30 нг/мл [336]. Результаты оценки статуса витамина D у обследованных детей, инфицированных SARS-CoV-2, показали медианное значение 24,90 [23,69; 26,11] нг/мл. Литературные данные свидетельствуют о более низкой обеспеченности витамином D от 13,14 до 15,80 нг/мл [126, 543], что сопоставимо с показателями взрослых пациентов с новой коронавирусной инфекцией [451, 519].

Нами установлено, что содержание витамина D у детей, заболевших COVID-19 средней степени тяжести, ниже аналогичных показателей при бессимптомной и легкой формах соответственно в 1,2 раза (p=0,020) и 1,1 раза (p=0,039). Kalichuran S. обнаружено, что значения витамина D ниже у пациентов при наличии симптомов, чем в группе лиц без клинических проявлений COVID-19 (18,1 ± 8,1 нг/мл против 25,9 ± 7,1 нг/мл; p<0,001) [526]. В ранее проведенном исследовании отмечены подобные различия значений витамина D у пациентов с тяжелыми (14,6 нг/мл) и легкими (18,6 нг/мл; p<0,05) формами COVID-19 [519]. Результаты, вероятно, обусловлены ролью биологически активного метаболита витамина D, участвующего в качестве стероидного гормона в процессах регуляции роста и дифференцировки различных типов иммунных клеток [348].

На основании изучения антимикробной и противовоспалительной активности витамина D [270, 272], действие нутриента против SARS-CoV-2, вероятно, обусловлено инициацией механизмов, направленных на ингибирование проникновения и репликации вируса в клетках, в частности, за счет продукции кателицидина и дефензинов [272], а также удаления вируса путем аутофагии, тесно связанной с апоптозом [270]. Помимо своего участия в качестве медиатора иммунной системы и стимулятора антимикробной активности, витамин D рассматривается потенциальным кандидатом в борьбе против вирусных инфекций [272]. Применение витамина D увеличивает выработку кателицидинов, которые помимо противомикробного воздействия, обладают потенциальными противовирусными свойствами [272].

Исследования, указывающие на положительную корреляцию дефицита витамина D с заболеваемостью острыми респираторными инфекциями, закономерно поставили вопрос о возможностях витамина D в профилактике COVID-19 [140]. Показано, что адекватное содержание витамина D играет жизненно важную роль в предотвращении заболеваемости и смертности от новой коронавирусной инфекции [418]. Согласно литературным данным, в странах с меньшей доступностью ультрафиолетового облучения и, как следствие, общим дефицитом витамина D, зарегистрирован значительно более высокий уровень заболеваемости [319]. Увеличение до 4,4% частоты смертности от COVID-19 обнаружено в географических районах с каждым градусом отклонения от северной широты 28°, что подтверждает косвенную роль ультрафиолетового облучения и витамина D в защите от COVID-19 [141].

У детей, заболевших COVID-19, чаще всего наблюдались средние показатели роста и ИМТ. Ожирение повышало риск среднетяжелого течения новой коронавирусной инфекции. Средние значения роста и массы тела характерны для детей с нормальным уровнем витамина D, напротив, дефицит и недостаточность витамина D преимущественно ассоциированы с повышенной массой тела, подтверждаемой Z-score ИМТ > +2SD.

Пандемия COVID-19 серьезно повлияла на здоровье людей, экономику и социальную сферу во всем мире. Предприняты серьезные усилия в области понимания патофизиологии вируса, терапии, разработки вакцин. Экспертами в области здравоохранения предложено множество минеральных и витаминных комплексов [49, 51, 76, 500], среди которых витамин D является одним из наиболее широко обсуждаемых соединений для профилактики, лечения и контроля новой коронавирусной инфекции [81]. Быстрое распространение, тяжесть и уровень смертности от COVID-19, особенно среди населения с дефицитом витамина D, обусловили исследовательский интерес ученых, врачей и населения в целом [28, 49, 51, 142]. Для противодействия новой коронавирусной инфекции рекомендовано быстрое повышение уровня активного витамина D краткосрочным курсом с начальной дозой 10000 МЕ/день, с последующим переходом на 5000 МЕ ежедневно до достижения значений 40-60 нг/мл [142]. Способность витамина D усиливать выработку интерферонов I типа – мощных противовирусных молекул иммунной системы, ингибирующих репликацию и обеспечивающих быстрое выведение вируса без развития дополнительной воспалительной реакции, оказывает содействие в подавлении цитокинового шторма, следовательно, применение витамина D может помочь в борьбе с COVID-19 [318].

На следующем этапе нашего исследования после оценки исходного статуса витамина D дети разделены в зависимости от согласия на проведение коррекции колекальциферолом на группу лечения (n=55), получавшую колекальциферол, и группу сравнения (n=64) – без дотации витамина D.

На фоне терапии колекальциферолом в течение 1 месяца медиана уровня витамина D сыворотки крови 36 детей, перенесших COVID-19, возросла ($p<0,001$) до показателей достаточной обеспеченности и удерживалась на протяжении 12 месяцев последующего наблюдения и продолжения профилактического курса витамина D. Тогда как у 19 реконвалесцентов COVID-19 уровень 25(OH)D оставался в зоне недостаточной обеспеченности, согласно рекомендациям Национальной программы [9, 10, 45], это потребовало продления курса колекальциферола в лечебной дозе 2000 МЕ/сутки на дополнительные 15 дней.

После 15 дней дополнительного приема колекальциферола лабораторный контроль показал, что у всех 19 детей концентрация 25(OH)D преодолела отметку 30 нг/мл и соответствовала оптимальным значениям, что явилось основанием перевода детей на прием профилактической дозы витамина D, аналогично другим пациентам группы лечения. Таким образом, терапия колекальциферолом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию на фоне дефицита витамина D, способствует повышению его уровня. При этом у пациентов группы сравнения уровень витамина D сыворотки крови не изменялся и сохранялся недостаточным (<30 нг/мл) на всех визитах в течение года.

Применение добавки колекальциферола в дозе 100000 МЕ в дополнение к стандартной терапии острого периода COVID-19 в работе Кароновой Т.Л. привело к повышению на 40,7% уровня 25(OH)D сыворотки крови взрослых пациентов [226]. Пациенты с дотацией колекальциферола, по сравнению с теми, кто не принимал добавку, показали снижение частоты переходных CD38++CD27 и зрелых CD27−CD38+ наивных B-клеток ($p<0,05$) и повышение уровня CD27−CD38−DN B-клеток ($p<0,05$). Таким образом, повышение уровня 25(OH)D, вызванное дотацией колекальциферола у пациентов с недостатком и дефицитом витамина D, может положительно влиять на иммунный статус и, следовательно, на COVID-19 [226].

Интересно, что в постковидном периоде число лиц с впервые выявленной хронической патологией и функциональными нарушениями чаще зарегистрировано среди детей, не получивших коррекцию, в отличие от группы лечения витамином D.

На основании вышесказанного и литературных данных мы предлагаем схему взаимосвязи витамина D, отдельных цитокинов, хемокинов и иммуноглобулинов класса M, G к SARS-CoV-2 при развитии COVID-19 у детей (Рисунок 13).

SARS-CoV-2 используют ACE2 в качестве рецептора для проникновения инфекции в клетки, экспрессирующие ACE2 [439].

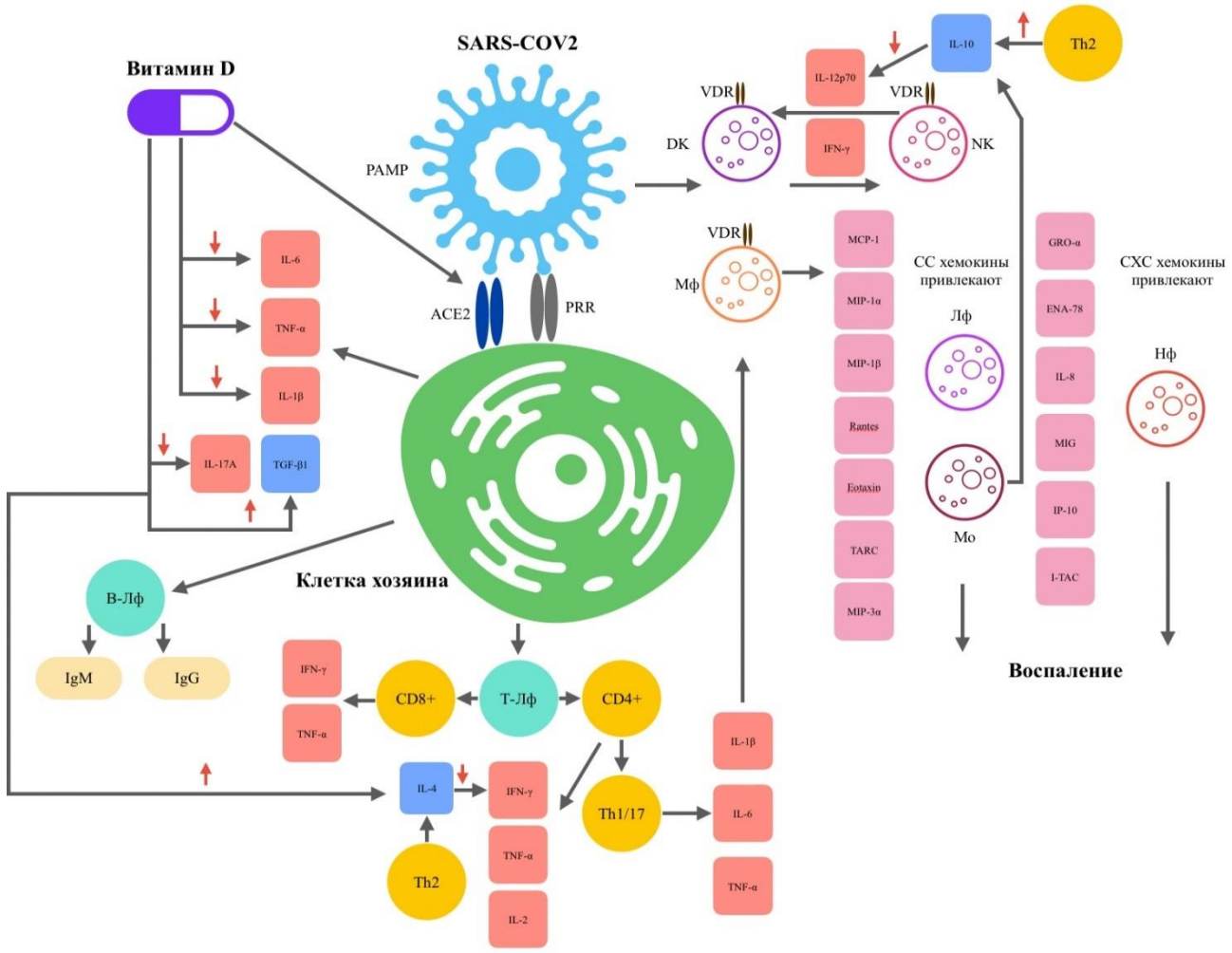


Рисунок 13 – Схема взаимосвязи витамина D, отдельных цитокинов и хемокинов в развитии новой коронавирусной инфекции у детей

Примечание: PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, PRR – паттерн распознающие рецепторы, ACE2 – ангиотензинпревращающий фермент 2, VDR – рецептор витамина D, Мф – макрофаг, Мо – моноцит, Лф – лимфоцит, Нф – нейтрофил, DK – дендритные клетки, NK – клетки естественные киллеры, Th – Т-хелперы, Т-Лф – Т-лимфоцит, В-Лф – В-лимфоцит, IgG – иммуноглобулины класса G, IgM – иммуноглобулины класса М, ↑ – повышение уровня, ↓ – снижение уровня.

При инфицировании организма компоненты врожденного иммунитета служат первой линией защиты от вирусов и инициируют реакции адаптивного иммунитета посредством секреции лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками цитокинов и хемокинов. Индуцированная вирусом гиперактивация иммунной системы проявляется продукцией провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, TNF-α, секрецией хемокинов, включает рекрутирование и координацию

подгрупп лейкоцитов. В реализации адаптивного иммунного контроля над вирусной инфекцией значимую роль играет распознавание патогена специализированными лимфоцитарными популяциями. Цитотоксические CD8+ Т-клетки выступают основным эффекторным звеном, направленным на уничтожение инфицированных клеток. CD4+ Т-клетки, активируемые посредством взаимодействия с МНС-комплексом на поверхности АПК, дифференцируются в Т-хелперные субпопуляции, способствуя развитию гуморального ответа за счет секреции IFNγ, IL-2 и TNF-α, а также прямой активации В-клеточного звена иммунитета.

Th1- и Th17-клетки вносят вклад в развитие воспалительной реакции за счет выработки цитокинов IL-1, IL-6 и TNF-α. Эти сигнальные молекулы опосредуют привлечение в очаг иммунного реагирования и активацию нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток и NK-клеток, тем самым усиливая эффекторные механизмы защиты. Проникновение вируса в организм активирует В-лимфоциты к продукции IgM и IgG для быстрой элиминации вируса. Витамин D увеличивает экспрессию и концентрацию ACE2, обеспечивая потенциальную защитную роль против острого повреждения легких [252]. Витамин D подавляет проникновение и репликацию SARS-CoV-2 с помощью снижения провоспалительных и увеличения противовоспалительных цитокинов, усиления естественных антимикробных пептидов, активации защитных клеток, таких, как макрофаги, которые могут уничтожить SARS-CoV-2 [252].

В нескольких описательных обзорах указано, что витамин D является средством смягчения последствий длительного течения COVID-19 и подчеркнута потенциальная роль недостаточности и дефицита витамина Д как фактора риска продолжительного постковидного периода [192, 533].

В исследовании Chen K.Y. показано, что концентрация витамина D менее 20 нг/мл, выявленная у 35,6% реконвалесцентов, может быть предпосылкой long-COVID и коррелировать с удлинением сроков выздоровления таких пациентов [163]. Кроме того, у лиц с дефицитом витамина D, выживших после тяжелых случаев COVID-19, отмечена низкая работоспособность и плохая переносимость

физических нагрузок [127, 307]. Нами обнаружено, что группу с постковидным синдромом представляли дети, перенесшие COVID-19 средней степени тяжести, ассоциированной с дефицитом витамина D.

Существует обеспокоенность по поводу краткосрочных и долгосрочных последствий для здоровья детей с персистирующей симптоматикой после перенесенной новой коронавирусной инфекции, в связи с чем одной из задач настоящего исследования явился поиск потенциальных биомаркеров, позволяющих дополнить знания и детализировать компоненты комплексного подхода к диспансерному наблюдению детей в постковидном периоде.

Схематически основные результаты диссертационного исследования представлены на рисунке 14. Комплексная оценка состояния здоровья детей в допандемийное время показала, что дети, заболевшие COVID-19 средней степени тяжести, чаще имели Z-score ИМТ (> +2SD), чем пациенты с бессимптомной и легкой формами заболевания. У 10,4% детей наблюдались функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, хронические заболевания отмечены в 32,2% случаев. Большая часть (52,6%) детей имела хорошую резистентность.

Самая низкая обеспеченность, соответствующая дефициту витамина D, установлена среди детей, перенесших COVID-19 средней степенью тяжести. Среди заболевших в первую волну COVID-19 I группа здоровья диагностирована у 63 (27,4%) детей, по II группе наблюдались 124 (53,9%) пациента.

По результатам диспансеризации в допандемийное время дети по остальным группам здоровья распределились следующим образом: III группа – 30 (13,0%); IV – 8 (3,5%) и V группы – 5 (2,2%) человек.

Острый период новой коронавирусной инфекции характеризовался разнонаправленными сдвигами хемокинов, про- и противовоспалительных цитокинов независимо от степени тяжести COVID-19 не только у детей с клиническими проявлениями, но и в бессимптомных случаях. Тогда как гиперпродукция хемокинов RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11) прямо пропорциональна степени тяжести COVID-19, достигая максимума при среднетяжелой форме заболевания.

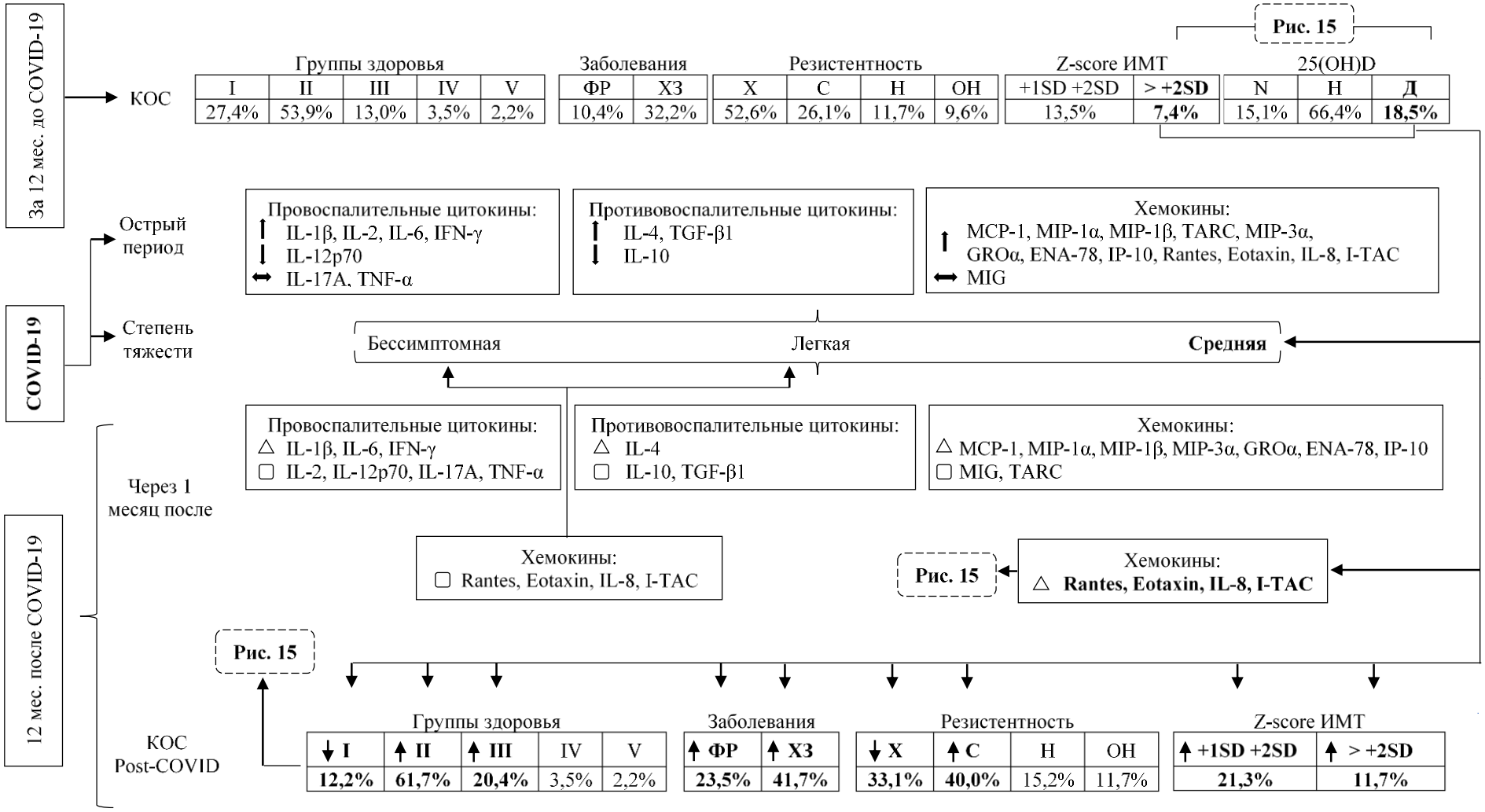


Рисунок 14 – Результаты диссертационного исследования

Примечание: КОС – комплексная оценка состояния здоровья. ↑ – повышение концентрации относительно контроля; ↓ – снижение концентрации относительно контроля; ⟷ – концентрация равна контролю. 25(OH)D: N – норма, H – недостаточность, Д – дефицит. ХЗ – хронические заболевания, ФР – функциональные расстройства. Резистентность: X – хорошая, C – сниженная, H – низкая, OH – очень низкая. △ – концентрация в динамике осталась выше контроля; ▢ – концентрация в динамике достигла контроля. ↑ – увеличение численности групп, ↓ – уменьшение численности групп. Рис. 15 – система персонализированного ведения детей на протяжении 12 месяцев постковидного периода в зависимости от исходной комплексной оценки состояния здоровья.

Течение новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста вне зависимости от степени тяжести сопровождалось дисбалансом ряда цитокинов и хемокинов сыворотки крови за счет увеличения продукции цитокинов IL-1β, IL-2, IL-6, IFN-γ, IL-4 и TGF-β1, хемокинов MCP-1 (CCL2), MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4), TARC (CCL17), MIP-3α (CCL20), GROα (CXCL1), ENA-78 (CXCL5), IP-10 (CXCL10) и снижения содержания IL-12p70 и IL-10 сыворотки крови относительно контрольных показателей.

Через 1 месяц постковидного периода независимо от возраста и степени тяжести перенесенного заболевания сывороточная концентрация IL-2, IL-12p70, IL-10, TGF-β1 и TARC (CCL17) достигала контрольных параметров, в отличие от сохраняющегося повышенного уровня хемокинов RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11), наиболее выраженных при средней степени тяжести COVID-19.

У детей, предъявляющих жалобы в постковидном периоде, в первые дни заболевания зарегистрированы отличительные характеристики хемокинового профиля относительно реконвалесцентов II группы наблюдения (Таблица 50).

Так, уровень хемокинов RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11) превышал аналогичные показатели II группы наблюдения в 1,2; 1,5; 1,4 и 2,3 раза ($p<0,001$).

Через 1 месяц постковидного периода (точка 1) содержание RANTES (CCL5) и IL-8 (CXCL8) снизилось независимо от наличия жалоб ($p>0,05$), при этом сохранялась повышенная концентрация Eotaxin (CCL11) и I-TAC (CXCL11) в I группе относительно параметров детей без жалоб после COVID-19 ($p<0,001$).

Комплексная оценка состояния здоровья через 12 месяцев постковидного периода продемонстрировала увеличение количества детей с избыточным питанием и ожирением, нарастание числа хронических заболеваний и функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, уменьшение доли пациентов с хорошей резистентностью и возрастание лиц со сниженной резистентностью.

Таблица 50 – Динамика содержания некоторых хемокинов сыворотки крови детей групп наблюдения в постковидном периоде (Me [Q_{25}; Q_{75}])

Показатели		Исследуемые группы (n=230)		Тестовая статистика (критерий Манна-Уитни)
		I группа наблюдения (n=70)	II группа наблюдения (n=160)	
RANTES (CCL5)	Точка 0	72190,75 [63880,27; 84348,30]	62622,83 [20422,60; 69088,72]	U=881,00; p<0,001
	Точка 1	23126,30 [14102,08; 45430,23]	14954,50 [4701,35; 31885,80]	U=251,00; p=0,066
Динамика изменения уровня RANTES (CCL5)		z =-4,864 p<0,001	z =-3,146 p=0,002	Критерий Уилкоксона преобразован в величину z (z-score)
Eotaxin (CCL11)	Точка 0	125,32 [96,40; 154,30]	82,35 [55,00; 142,18]	U=1074,00; p<0,001
	Точка 1	68,10 [46,28; 80,25]	32,20 [18,90; 44,50]	U=121,00; p<0,001
Динамика изменения уровня Eotaxin (CCL11)		z =-5,086 p<0,001	z =-3,928 p<0,001	Критерий Уилкоксона преобразован в величину z (z-score)
IL-8 (CXCL8)	Точка 0	29,70 [12,03; 73,33]	21,45 [12,21; 39,73]	U=924,50; p<0,001
	Точка 1	27,10 [16,50; 51,25]	18,42 [11,99; 30,44]	U=288,00; p=0,232
Динамика изменения уровня IL-8 (CXCL8)		z =-2,915 p=0,004	z =-1,199 p=0,230	Критерий Уилкоксона преобразован в величину z (z-score)
I-TAC (CXCL11)	Точка 0	27,10 [16,50; 51,25]	11,82 [7,02; 30,38]	U=894,50; p<0,001
	Точка 1	21,30 [13,30; 36,15]	10,10 [6,45; 16,80]	U=177,50; p=0,002
Динамика изменения уровня I-TAC (CXCL11)		z =-2,770 p=0,006	z =-2,651 p=0,008	Критерий Уилкоксона преобразован в величину z (z-score)

Примечание: n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости; U – критерий Манна-Уитни; z – z-score критерий Уилкоксона; RANTES (CCL5) – хемокин, обладающий активирующими свойствами в отношении базофилов, эозинофилов и NK-клеток; Eotaxin (CCL11) – хемотаксический белок эозинофилов; IL-8 (CXCL8) – интерлейкин 8; I-TAC (CXCL11) – индуцируемый интерфероном альфа-хемоаттрактант Т-клеток.

Численность I группы здоровья уменьшилась в 2,2 раза, при этом количество детей, переместившихся во II и III группы здоровья после COVID-19, увеличилось в 1,1 и 1,6 раза соответственно.

Выделенная группа из 15 детей с post-COVID характеризовалась единым клинико-лабораторным профилем: возраст 12-17 лет, среднетяжелая форма COVID-19, персистирующее повышение сывороточных уровней хемокинов RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11), подтвержденный дефицит витамина D, отсутствие терапии колекальциферолом.

На основании вышеизложенных результатов, нами предлагается использовать (Рисунок 15) систему персонализированного диспансерного наблюдения детей на протяжении 12 месяцев постковидного периода в зависимости от исходной комплексной оценки состояния здоровья.

Алгоритм догоспитального обследования детей с подозрением на COVID-19 или с установленным контактом с подтвержденными случаями включает обязательное ПЦР-исследование на РНК SARS-CoV-2. Дальнейшая тактика определяется результатом теста: при отрицательном значении показано исключение иных ОРВИ; при положительном – проводится детальный сбор жалоб и оценка состояния. В отсутствие клинических проявлений положительный тест интерпретируется как бессимптомная форма инфекции. При выявлении типичного симптомокомплекса (лихорадка, кашель, слабость, боли в грудной клетке) требуется исключить развитие среднетяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

Для повышения эффективности догоспитальной помощи предлагается внедрение специализированной программы, ориентированной на раннее выявление среднетяжелых форм COVID-19 у детей. Использование такого инструмента способствует более обоснованному выбору тактики ведения пациента и своевременному назначению терапии.

Для оценки вероятности развития среднетяжелой формы новой коронавирусной инфекции в пользовательское окно программы добавляются необходимые показатели. Диагностика опирается на цветовое зонирование риска. Зеленая зона без КТ-изменений расценивается как легкая степень тяжести COVID-19. Красная зона, свидетельствующая о высокой вероятности среднетяжелого течения, требует проведения КТ органов грудной клетки для диагностики пневмонии.

Наличие на компьютерной томограмме изменений в легких легкой или средней степени выраженности служит основанием для определения концентрации витамина D. Мониторинг данного параметра важен для контроля здоровья и ранней диагностики нарушений в течение 12 месяцев после COVID-19.

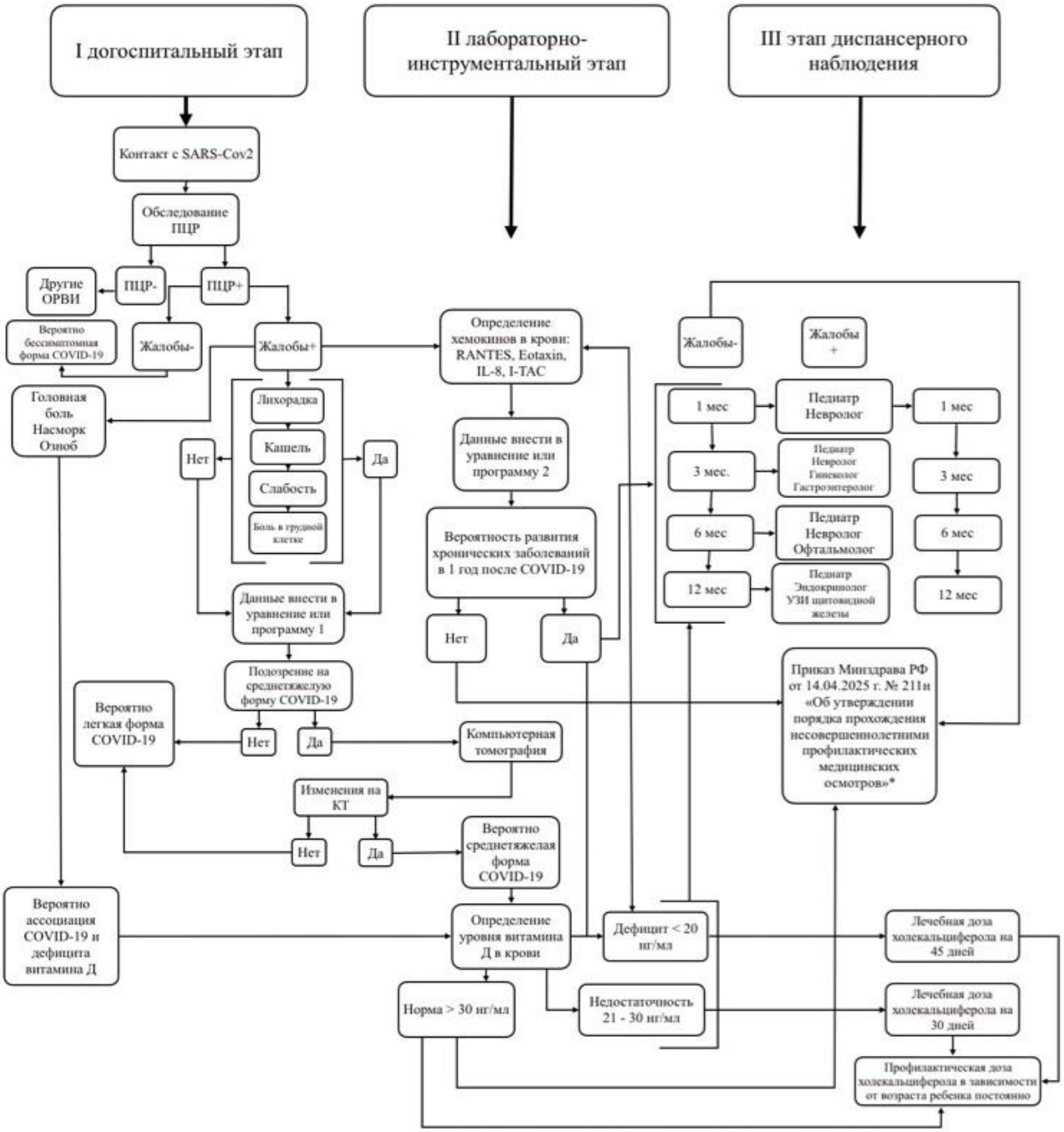


Рисунок 15 – Система персонализированного диспансерного наблюдения и прогнозирования изменений состояния здоровья детей в постковидном периоде

Примечание: COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; КТ – компьютерная томография; ПЦР – полимерная цепная реакция; SARS-CoV-2 – новый коронавирус; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; RANTES (CCL5) – хемокин, обладающий активирующими свойствами в отношении базофилов, эозинофилов и NK-клеток; Eotaxin (CCL11) – хемотаксический белок эозинофилов; IL-8 (CXCL8) – интерлейкин 8; I-TAC (CXCL11) – индуцируемый интерфероном альфа-хемоаттрактант Т-клеток; * – Приказ Минздрава Российской Федерации №211н «Об утверждении порядка прохождения несовершеннолетними профилактических медицинских осмотров, учетной формы №030-ПО/У «Карта профилактического медицинского осмотра несовершеннолетнего», порядка ее ведения, а также формы отраслевого статистического наблюдения №030-ПО/О «Сведения о профилактических медицинских осмотрах несовершеннолетних», порядка ее заполнения» от 14.04.2025 г.

Триада симптомов (головная боль, ринорея, озноб) может отражать течение COVID-19 на фоне дефицита витамина D. Ключевым лабораторным критерием оценки обеспеченности витамином D служит уровень 25(OH)D сыворотки крови. В случае подтверждения дефицита рекомендуется курс колекальциферола 45 дней, недостаточности – 30 дней, с последующим переходом на возраст-зависимые профилактические дозы. Если исходный уровень 25(OH)D превышает 30 нг/мл, целесообразно назначение профилактических доз колекальциферола на постоянной основе.

Наши результаты позволили разработать точную модель для оценки вероятности ухудшения состояния здоровья детей, перенесших COVID-19, которая показывает значительную разницу между отсутствием или допустимостью развития у детей хронических заболеваний в течение 1 года постковидного периода.

На этапе лабораторно-инструментального дообследования пациентов с клиническими проявлениями болезни целесообразно определять уровни хемокинов RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8), I-TAC (CXCL11) в сыворотке крови с учетом установленной прогностической значимости при условии, что их уровни получены в первые двое суток после госпитализации у конкретного больного, для своевременного выявления вероятности развития хронических заболеваний в первый год после перенесенной COVID-19.

Анализ результатов исследования хемокинов осуществляется с помощью программы ЭВМ или путем внесения данных в уравнение. Отображение «красного окна» при активации функции «оценить вероятность» интерпретируется как маркер высокого риска формирования хронической патологии в течение 1 года после COVID-19. Данная категория пациентов требует организации систематического катамнестического контроля сроком до 12 месяцев. Визуализация «зеленого окна» в интерфейсе модели свидетельствует о низкой вероятности хронических заболеваний в течение 1 года после COVID-19, в этом случае ребенка наблюдают в соответствии с приказом Минздрава Российской Федерации №211н «Об утверждении порядка прохождения несовершеннолетними профилактических медицинских осмотров», учетной формы №030-ПО/У «Карта

профилактического медицинского осмотра несовершеннолетнего», порядка ее ведения, а также формы отраслевого статистического наблюдения №030-ПО/О «Сведения о профилактических медицинских осмотрах несовершеннолетних», порядка ее заполнения» от 14.04.2025 г.

Диспансерное наблюдение за детьми, перенесшими COVID-19 независимо от степени тяжести, при наличии жалоб устанавливается на период 12 месяцев. Для раннего обнаружения изменения состояния здоровья детей в постковидном периоде, помимо консультации педиатра, целесообразно посещение узких специалистов в следующие сроки: через 3 месяца – гинеколога (для девочек), гастроэнтеролога и невролога; через 6 месяцев – офтальмолога и невролога; через 12 месяцев – проведение УЗИ щитовидной железы с последующим осмотром эндокринологом. Если жалобы после перенесенного заболевания у ребенка отсутствуют, то наблюдение осуществляют согласно приказу №211н.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в период пандемии во всех областях медицинской науки достигнут огромный прогресс в понимании и искоренении COVID-19. Однако все еще существует неудовлетворенная потребность в определении параметров, которые позволили бы точно идентифицировать пациентов, у которых заболевание перерастет в среднетяжелую форму. Для разных стадий новой коронавирусной инфекции разработаны различные варианты лечения, но многие из них эффективны, если их начать на ранних этапах заболевания.

Результаты настоящего исследования позволяют сделать некоторые предложения по персонализированному ведению детей, перенесших COVID-19.

Во-первых, на основании полученных данных построена прогностическая модель, позволяющая оценить вероятность формирования хронических заболеваний у детей в течение года после перенесенного COVID-19. В качестве предикторов в модель включены концентрации четырех хемокинов: RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11). Все пациенты, чьи значения этих молекул превысили установленные пороговые значения, представили симптоматику хронических заболеваний в течение 1 года после COVID-19. Таким образом, повышенные уровни хемокинов после заражения могут быть предварительным объяснением состояния после COVID-19.

Во-вторых, при наличии изменений в содержании витамина D сыворотки крови детей показана терапия препаратами колекальциферола в зависимости от степени тяжести перенесенной COVID-19.

В-третьих, все дети, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, независимо от возраста, клинических симптомов, степени тяжести заболевания должны быть осмотрены врачом-педиатром. Последующий подход к индивидуальному случаю должен оцениваться на основе имеющихся симптомов. Детей без клинических проявлений, предполагающих длительный COVID, наблюдают без дополнительного обследования с рекомендацией нового визита в случае развития симптомов. Дети с жалобами должны быть оценены в соответствии с характеристиками клинических проявлений. Глубина и тип

требуемых исследований будут зависеть от клинической значимости и вида нарушений. Поскольку физические симптомы могут указывать на поражение нескольких органов и систем организма, вполне вероятно, что могут быть привлечены несколько врачей узкого профиля. Эти случаи после первой оценки лечащим врачом-педиатром должны будут сопровождаться индивидуальными программами в соответствии с клинической ситуацией.

Таким образом, при организации постковидного наблюдения за детьми важно учитывать вероятность прогрессирования или дебюта хронической патологии. Разделение пациентов на группы риска позволяет выстроить поэтапную систему контроля с учетом уровня угрозы. Кроме того, своевременное лечение может помочь избежать перегрузки системы здравоохранения и способствовать распределению ограниченных медицинских ресурсов среди пациентов, нуждающихся в интенсивном лечении. Для этой цели необходима не только клиническая оценка, но и применение лабораторных маркеров или биомаркеров, способных предоставить дополнительную объективную информацию и существенно повлиять на прогноз или диагностику постковидных состояний после перенесенного заболевания.

Резюмируя вышесказанное, на основании клинико-иммунологической характеристики течения постковидного периода у детей разного возраста в зависимости от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции, динамики уровня про- и противовоспалительных цитокинов, титра специфических антиковидных антител, обеспеченности витамином D, комплексной оценки состояния здоровья нами предложена система персонализированного ведения детей на протяжении 12 месяцев после COVID-19, включая дополнительные этапы диспансерного наблюдения и сроки оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Продемонстрированная роль обеспеченности витамином D в развитии отдаленных последствий в состоянии здоровья детей после новой коронавирусной инфекции обосновывает проведение терапии препаратами колекальциферола в постковидном периоде.

Разработана прогностическая модель расчета вероятности формирования хронических заболеваний в постковидный период у детей, перенесших COVID-19.

Полученные данные помогут стратифицировать детей с повышенным риском развития хронических заболеваний в постковидном периоде с целью совершенствования концепции раннего выявления для оказания первичной медико-санитарной помощи.

ВЫВОДЫ

1. В первый эпидемический подъем заболеваемости 2020 года новая коронавирусная инфекция отличалась преобладанием бессимптомных (26,5%) и легких (52,6%) форм, в большинстве (67,8%) случаев у детей старше 7 лет, клинически проявлялась интоксикационным за счет лихорадки (79,3%), слабости (40,2%) и респираторно-катаральным синдромами в виде кашля (56,2%), одышки (3,6%) и болей в грудной клетке (3,0%) независимо от возраста, преимущественно при средней степени тяжести заболевания. Общее количество клинических симптомов послужило основой разработанной модели формирования группы риска развития новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести на догоспитальном этапе.

2. Перенесенная новая коронавирусная инфекция у детей разного возраста вне зависимости от степени тяжести сопровождалась разнонаправленными сдвигами хемокинов, про- и противовоспалительных цитокинов сыворотки крови, при этом гиперпродукция хемокинов RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11) прямо пропорциональна степени тяжести COVID-19, достигала максимума и сохранялась через 1 месяц при среднетяжелой форме заболевания независимо от возраста детей.

3. На протяжении 12 месяцев постковидного периода нарастание титра специфических IgG к SARS-CoV-2 не зависит от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста, достигая сероконверсии у 100% переболевших.

4. У 84,9% детей, заболевших новой коронавирусной инфекцией, независимо от возраста диагностированы недостаточность (66,4%) и дефицит (18,5%) витамина D, при этом минимальные значения 25(OH)D зарегистрированы при средней степени тяжести COVID-19. Новая коронавирусная инфекция у детей с дефицитом витамина D статистически значимо чаще характеризовалась наличием назальных симптомов, головной боли и озноба, а также повышенным содержанием RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11) сыворотки крови.

5. Проведение лечебно-профилактического курса колекальциферола у детей постковидном периоде предотвращает рост числа функциональных нарушений и хронических заболеваний в отличие от реконвалесцентов, не получавших дотацию препаратами витамина D.

6. По результатам динамического мониторинга острый COVID-19 на протяжении 4 недель сохранялся у 30,4% пациентов, длительный COVID-19 от 1 до 3 месяцев отмечался в 22,6% случаях. Группу с постковидным синдромом представляли 6,5% детей, преимущественно 12-17 лет, перенесших COVID-19 средней степени тяжести, имеющих дефицит витамина D, высокие уровни хемокинов RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11), не получавшие лечение колекальциферолом. На протяжении 12 месяцев наблюдения у 22,6% детей зарегистрированы вновь возникшие функциональные нарушения и хронические заболевания.

7. Комплексная оценка состояния здоровья в течение года после новой коронавирусной инфекции характеризовалась сокращением численности I группы здоровья и нарастанием количества детей, относящихся ко II и III группам здоровья за счет нарушений физического развития в 31,2% случаев в виде повышения доли избыточного питания и ожирения, снижения хорошей резистентности в 1,6 раза, возрастания в 2,3 раза числа функциональных расстройств, а также увеличения в 1,3 раза хронических заболеваний, преимущественно болезней эндокринной системы, глаза и его придаточного аппарата, желудочно-кишечного тракта и кожи. Программа для определения вероятности развития хронических заболеваний в течение 1 года после COVID-19 основана на совокупности ряда хемокинов RANTES (CCL5), Eotaxin (CCL11), IL-8 (CXCL8), I-TAC (CXCL11) сыворотки крови конкретного ребенка на момент поступления в стационар.

8. Система персонализированного диспансерного наблюдения и прогнозирования изменений состояния здоровья детей, перенесших COVID-19, направлена на совершенствование мер первичной и вторичной профилактики, включая сокращение числа хронических заболеваний в течение 1 года после COVID-19.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней диагностики средней степени тяжести новой коронавирусной инфекции у детей врачам педиатрам предлагается использовать в повседневной практической деятельности разработанную программу для электронной вычислительной машины.

Специализированный интерфейс пользовательского окна обеспечивает ввод ключевых клинических данных: общее количество симптомов, наличие общей слабости, кашля, болей в грудной клетке и температуры тела. Результат оценки отображается непосредственно в интерфейсе: индикация в виде красного окна сигнализирует о высокой вероятности средней степени тяжести COVID-19, зеленое окно – о низкой вероятности.

2. Для прогнозирования вероятности развития хронических заболеваний у детей в течение 1 года после новой коронавирусной инфекции врачам педиатрам предлагается в практической деятельности использовать разработанную программу для электронной вычислительной машины.

В режиме пользовательского интерфейса предусмотрен набор действий для внесения данных о количестве клинических симптомов, а также о наличии либо отсутствии Eotaxin (CCL11), ITAC (CXCL11), RANTES (CCL5), IL-8 (CXCL8). Результат оценки риска отображается в том же окне: красная индикация сигнализирует о высокой вероятности развития хронического заболевания в течение года после перенесенной новой коронавирусной инфекции, зеленая – о низкой вероятности.

3. Врачам педиатрам целесообразно использовать систему персонализированного диспансерного наблюдения детей в постковидном периоде на основании комплексной оценки состояния здоровья. Наряду с осмотром педиатра рекомендованы консультации следующих специалистов: невролога – через 1 месяц; через 3 месяца – невролога, гинеколога (для девочек), гастроэнтеролога; через 6 месяцев – невролога, офтальмолога; через 12 месяцев – проведение УЗИ щитовидной железы и осмотр эндокринолога.

4. После новой коронавирусной инфекции на фоне нормальной обеспеченности витамином D показано применение профилактических доз колекальциферола.

5. У детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, ассоциированную с недостаточностью витамина D, рекомендуется проводить лечение колекальциферолом в возрастных дозах курсом 30 дней, при дефиците витамина D – 45 дней, с последующим переходом на профилактические дозы.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным представляется проведение дальнейших многоцентровых исследований с большим количеством участников и более длительным периодом наблюдения с целью оценки воспроизводимости полученных результатов в различных клинических условиях.

Перспективным является определение прогностических маркеров тяжелых и осложненных форм новой коронавирусной инфекции у детей с последующей разработкой программ реабилитации в постковидном периоде.

В качестве перспективного направления рекомендуется создание мобильного приложения для прогнозирования вероятности формирования хронических заболеваний в постковидном периоде, что может использоваться при осуществлении скрининговых обследований с целью выделения группы риска с рекомендациями по дальнейшему диспансерному наблюдению ребенка.

Целесообразно продолжать многолетние наблюдения за состоянием здоровья детей, перенесших COVID-19, для оценки результативности разработанной системы персонализированного диспансерного наблюдения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

В-Лф – В-лимфоцит

ГУЗ – государственное учреждение здравоохранения

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КП – коэффициент позитивности

КТ – компьютерная томография

Лф – лимфоцит

Мес. – месяц

Мо – моноцит

Мф – макрофаг

НИИ – научно-исследовательский институт

Нф – нейтрофил

ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СРБ – С-реактивный белок

США – соединенные штаты Америки

ЭВМ – электронная вычислительная машина

Th – Т-хелперы

Т-Лф – Т-лимфоцит

ACE2 – ангиотензинпревращающий фермент 2

COVID-19 – коронавирусная болезнь 2019 года

DK – дендритные клетки

ENA-78 (CXCL5) – хемокин, регулирует гомеостаз и рекрутирование нейтрофилов

Eotaxin (CCL11) – хемотаксический белок эозинофилов

GROα (CXCL1) – хемокин, продуцируемый альвеолярными макрофагами

IFN-γ – интерферон-гамма

IgG – иммуноглобулин класса G

IgM – иммуноглобулины класса M

IL-10 – интерлейкин 10

IL-12p70 – интерлейкин 12p70

IL-17A – интерлейкин 17A

IL-1β – интерлейкин 1β

IL-2 – интерлейкин 2

IL-4 – интерлейкин 4

IL-6 – интерлейкин 6

IL-8 (CXCL8) – интерлейкин 8

IP-10 (CXCL10) – индуцируемый гамма-интерфероном белок 10

I-TAC (CXCL11) – индуцируемый интерфероном альфа-хемоаттрактант Т-клеток

MCP-1 (CCL2) – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1

Me – медиана

MERS – ближневосточный респираторный синдром

MIG (CXCL9) – монокин, индуцированный гамма-интерфероном

MIP-1α (CCL3) и MIP-1β (CCL4) – воспалительные белки макрофагов

MIP-3α (CCL20) – макрофагальный воспалительный белок 3α

NK – клетки естественные киллеры

PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны

PRR – паттерн распознающие рецепторы

Q25 – 25-й перцентиль

Q75 – 75-й перцентиль

RANTES (CCL5) – хемокин, обладающий активирующими свойствами в отношении базофилов, эозинофилов и NK-клеток

SARS – тяжелый острый респираторный синдром

SARS-CoV-2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2

SpO_2 – сатурация

TARC (CCL17) – хемокин тимуса, который индуцирует развитие Т-клеток

TGF-β1 – трансформирующий ростовой фактор бета-β1

TNF-α – фактор некроза опухоли

VDR – рецептор витамина D

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амонов, Э.И. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в течении COVID-19 у больных с хроническим течением ЛОР-болезней / Э.И. Амонов, Д.А. Мусаходжаева // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2023. – № 3. – С. 147-151.

2. Анализ течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей / И.Е. Иванова, В.А. Родионов, К.Д. Бурцев [и др.]. – DOI 10.25589/GIDUV.2021.53.93.006 // Здравоохранение Чувашии. – 2021. – № 3. – С. 34-44.

3. Астенические и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19 / П.Г. Камчатнов, Э.Ю. Соловьева, Д.Р. Хасанова, В.В. Фатеева // РМЖ. – Медицинское обозрение. – 2021. – № 5 (4). – С. 1-5.

4. Безроднова, С.М. Клинико-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции у детей в Ставропольском крае / С.М. Безроднова, Н.А. Яценко, Г.М. Сиражов. – DOI 10.22627/2072-8107-2021-20-4-18-21 // Детские инфекции. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 18-21.

5. Биобанк COVID-19: особенности цитокинового профиля / Н.Н. Сушенцева, О.С. Попов, С.В. Апалько [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2020-2729 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 27-29.

6. Богомолова, И.К. Динамика образования антител к SARS-CoV-2 после перенесенной коронавирусной инфекции у детей / И.К. Богомолова, В.Н. Перегоедова. – DOI 10.17816/pmj41113-23 // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 13-23.

7. Бондаренко, А.Л. Особенности течения COVID-19 у детей, находящихся на амбулаторном лечении. – DOI 10.22627/2072-8107-2022-21-3-18-21 // Детские инфекции. – 2022. – № 3. – С. 18-21.

8. Вакцинация детей против коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 / С.М. Харит, В.Н. Тимченко, Т.М. Чернова, О.В. Булина. – DOI: https://doi.org/10.17816/PED1415-14 // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 1. – С. 5-14.

9. Витамин D, маловесные, рожденные раньше срока и доношенные новорожденные дети: время изменить парадигму / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, В.В. Зубков [и др.]. – DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-142-148 // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – № 3(2). – С. 142-148.

10. Влияние комплаенса приема холекальциферола на частоту респираторных инфекций у детей раннего возраста / И.Н. Захарова, А.Н. Цуцаева, В.А. Курьянинова [и др.]. – DOI.org/10.21518/2079-701X-2020-18-142-150 // Медицинский Совет. – 2020. – № 18. – С. 142-150.

11. Временные методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей». Версия 1 (24.04.2020 г.) : методические рекомендации (утв. Минздравом России). – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/100/original/24042020_child_COVID-19_1_Final.pdf (дата обращения: 10.05.2025).

12. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 8 (03.09.2020) : методические рекомендации (утв. Минздравом России). – URL: https://legalacts.ru/doc/vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-profilaktika-diagnostika-i-lechenie-novoi-koronavirusnoi_5/ (дата обращения: 11.06.2024).

13. Громова, О.А. Витамин D – смена парадигмы / О.А. Громова, И.Ю. Торшин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 736 с. – ISBN 978-5-9704-4058-2.

14. D-дефицитное состояние у часто болеющих детей в Амурской области / Е.Б. Романцова, А.Ф. Бабцева, Е.П. Борисенко [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 51-53.

15. Дондурей, Е.А. Состояние системы гемостаза у детей с COVID-19 / Е.А. Дондурей, К.И. Пшеничная, И.А. Иванова. – DOI: 10.17816/PED14135-43 // Педиатр. – 2023. – Т. 14, № 1. – С. 35-43.

16. Жекайте, Е.К. Изучение влияния генетических и экзогенных факторов на развитие дефицита витамина D у детей и подростков с муковисцидозом в

возрастном аспекте. Вопросы профилактики : дис. …канд. мед. наук : 14.01.08 / Е.К. Жекайте. – Пермь, 2020. – 135 с.

17. Иванова, О.Н. Постковидный синдром у детей // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 9. – С. 35-39.

18. Изменение уровня некоторых цитокинов при использовании гемофильтрации с сорбцией у пациентов с COVID-19 / Ю.С. Полушин, Р.В. Акмалова, Д.В. Соколов [и др.]. – DOI 10.21292/2078-5658-2021-18-2-31-39 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 31-39.

19. Инюткина, А.А. Особенности иммунного ответа при COVID-19 / А.А. Инюткина, В.П. Никулина, М.А. Годков. – DOI.org/10.23934/2223-9022-2023-12-1-122-129 // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2023. – №12(1). – С. 122-129.

20. Клинико-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей / Л.В. Крамарь, О.А. Карпухина, Т.Ю. Ларина, Д.Г. Пелих. – DOI 10.19163/1994-9480-2022-19-3-29-33 // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 29-33.

21. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у детей, госпитализированных в инфекционное отделение в период доминирования различных геновариантов SARS-CoV-2 / А.Д. Музыка, Т.В. Шалбарова, О.О. Погорелова [и др.] // Медицинский оппонент. – 2022. – № 3 (19). – С. 22-30.

22. Клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей первого года жизни / Ю.С. Абрамова, В.В. Мусатова, М.И. Цурова, Д.В. Ждан // Молодежный инновационный вестник. – 2022. – Т. 11, № S1. – С. 183-186.

23. Клиническая характеристика новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей по данным детской больницы г. Караганды / Д.Г. Болатова, М.К. Кайргельдинова, М.Е. Кажыбай [и др.]. – DOI 10.22627/2072-8107-2022-21-1-45-48 // Детские инфекции. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 45-48.

24. Клинические особенности течения COVID-19 у детей / А.Д. Ломтадзе, А.А. Аблаева, М.В. Цимбал, К.Р. Шуклина // Молодежный инновационный вестник. – 2022. – Т. 11, № S1. – С. 204-208.

25. Когнитивные и эмоциональные нарушения, ассоциированные с COVID-19 (обзор литературы) / В.М. Поляков, И.А. Черевикова, Н.А. Мясищев [и др.]. – DOI 10.29413/ABS.2022-7.6.7 // Acta biomedical scientifica. – 2022. – № 7 (6). – С. 71-81.

26. Коденцова, В.М. Витаминизированные пищевые продукты в питании детей: история, проблемы и перспективы / В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10, № 5. – С. 32-44.

27. Кокорева, С.П. Особенности клинических проявлений COVID-19 у детей первого года жизни / С.П. Кокорева, В.Б. Котлова, О.А. Разуваев // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2023. – Т. 24, № 2 (92). – С. 60-68.

28. Конорев, М.Р. Роль витамина С в адъювантной терапии вирусных инфекций верхних дыхательных путей и COVID-19: реалии и перспективы. Часть 1 / М.Р. Конорев, Н.Р. Прокошина, Т.М. Соболенко. – DOI 10.52540/2074-9457.2023.1.79 // Вестник фармации. – 2023. – № 1(99). – С. 79-90.

29. Коронавирусная инфекция и COVID-19 у детей. Часть 1. Эпидемиология, этиология, патогенез / Т.В. Косенкова, В.Н. Тимченко, С.Л. Баннова [и др.]. – DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.86.55.002 // Children’s Medicine of the NorthWest. – 2024. – Т. 12. – № 4. – С. 21-38.

30. COVID-19 у госпитализированных детей: клинико-лабораторные особенности / Е.В. Мелехина, С.В. Николаева, А.Д. Музыка [и др.] // Медицинский оппонент. – 2020. – № 4 (12). – С. 24-31.

31. COVID-19 у детей: клинико-эпидемиологические данные / Ю.Г. Антипкин, В.В. Подольский, В.В. Подольский [и др.]. – DOI 10.34883/PI.2021.9.2.001 // Педиатрия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 160-165.

32. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19 / В.Г. Акимкин, А.Ю. Попова, А.А.

Плоскирева [и др.]. – DOI 10.36233/0372-9311-276 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 3. – С. 269-286.

33. Кустыбаева, Д.И. Влияние витамина Д на иммунную систему / Д.И. Кустыбаева, Е.А. Семенова // Международный студенческий научный вестник. – 2020. – № 2. – С. 23.

34. Левченко, Н.В. Бессимптомная коронавирусная инфекция – невидимый рычаг пандемии? / Н.В. Левченко, Н.Л. Потапова. – DOI 10.52485/19986173_2021_2_96 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2021. – № 2. – С. 96-104. – URL: https://www.zabmedvestnik.ru/jour/article/view/74 (дата обращения: 14.08.2022).

35. 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. 64-74.

36. Мальцев, С.В. Обеспеченность витамином D детей разных возрастных групп в зимний период / С.В. Мальцев, А.М. Закирова, Г.Ш. Мансурова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 99-103.

37. Медицинская реабилитация ребенка дошкольного возраста с крайне тяжелым течением COVID-19 / М.В. Богданьянц, Д.А. Безрукова, А.А. Джумагазиев [и др.]. – DOI 10.48612/agmu/2022.17.2.96.101 // Астраханский медицинский журнал. – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 96-101.

38. Мезенцева, О.Ю. Инфекция COVID-19 у детей: клинико-эпидемиологические аспекты // Российский педиатрический журнал. – 2021. – № 2 (4). – С. 12.

39. Мелехина, Е.В. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года / Е.В. Мелехина, А.В. Горелов, А.Д. Музыка. – DOI 10.20953/1817-7646-2020-2-7-20 // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 7-20.

40. Мельникова, И.Ю. Особенности пищевого поведения студентов медиков в период объявленной пандемии инфекции COVID-19 / И.Ю. Мельникова, Е.Г.

Шаповалов, Е.Г. Храмцова // Children's Medicine of the North-West. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 61-66.

41. Мингазова, Э.Н. Роль обеспеченности населения витамином D в условиях пендемии COVID-19 (обзор зарубежной литературы) / Э.Н. Мингазова, С.А. Гуреев, В.В. Сидоров. – DOI 10.32687/0869-866X-2021-29-1-32-36 // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2021. – Т. 29, № 1. – С. 32-36.

42. Налетов, А.В. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей: эпидемиология, особенности клинико-лабораторных проявлений (обзор литературы) / А.В. Налетов, И.С. Греков // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2020. – Т. 5, № 3. – С. 104-111.

43. Намазова-Баранова, Л.С. COVID-19 и дети / Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов. – DOI 10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628 // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 609-628.

44. Намазова-Баранова, Л.С. Витамины и минеральные вещества в практике педиатра / Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Макарова, В.М. Студеникин. – Москва : ПедиатрЪ, 2016. – 299 с.

45. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. – Москва : ПедиатрЪ, 2021. – 116 с.

46. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России: (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике) / Союз педиатров России [и др.]. – Москва : ПедиатрЪ, 2017. – 152 с.

47. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013–2014 гг.) / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, Т.Э. Боровик [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – № 6. – С. 30-34.

48. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста. Реалии сегодняшнего дня / Ю.С. Сергеев, В.Г. Арсентьев, Н.П. Шабалов, Е.С. Анциферова. – DOI 10.17816/PED1265-14 // Педиатр. – 2021. – Т. 12, № 6. – С. 5-14.

49. Необходимость назначения витамина Д при COVID-19 / М.Б. Усубалиев, М.К. Осмоналиев, А.Д. Ибраимова [и др.]. – DOI 10.18411/trnio-02-2022-147 // Тенденции развития науки и образования. – 2022. – № 82-4. – С. 44-47.

50. Носырева, С.Ю. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у детей: клинико-лабораторные и диагностические аспекты / С.Ю. Носырева, А.С. Паньков, А.Г. Корнеев. – DOI 10.22627/2072-8107-2021-20-3-23-28 // Детские инфекции. – 2021. – № 20 (3). – С. 23-28.

51. О перспективах использования витамина D и других микронутриентов в профилактике и терапии COVID-19 / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, С.И. Малявская, Н.П. Лапочкина // РМЖ. – 2020. – № 9. – С. 32-38.

52. Обеспеченность витамином D детей и коррекция его дефицита в различных возрастных группах населения Арктической зоны РФ / С.И. Малявская, Г.Н. Кострова, Е.В. Голышева [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 41-44.

53. Основы здоровья детей и подростков: руководство для врачей. Часть I. Комплексная оценка здоровья детей и подростков / Т.В. Бородулина, Н.Е. Санникова, Л.В. Левчук [и др.]. – Екатеринбург : УГМУ, 2017. – 125.

54. Особенности коронавирусной инфекции COVID-19 у детей (по материалам ВОЗ и собственных наблюдений) / И.М. Лысенко, В.Е. Потапова, Л.Н. Журавлева [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2021. – № 1 (37). – С. 63-78.

55. Особенности течения пневмонии у детей при коронавирусной инфекции / А.Ж. Исакова, Д.Ж. Кабаева, Г.Ш. Маймерова [и др.]. – DOI: https://doi.org/10.17816/PED14127-33 // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 1. – С. 27-33.

56. Оценка последствий COVID-19 у подростков методом анкетирования / И.А. Черевикова, Е.А. Ткачук, В.М. Поляков [и др.]. – DOI 10.29413/ABS.2023-8.6.22 // Acta biomedical scientifica. – 2023. – № 8 (6). – С. 223-233.

57. Павленко, Ю.А. Течение COVID-19 у новорожденных / Ю.А. Павленко. – DOI 10.22625/2072-6732-2022-14-3-61-65 // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 3. – С. 61-65.

58. Парфенчик, И.В. Характеристика диарейного синдрома у детей с коронавирусной инфекцией COVID-19 / И.В. Парфенчик, Т.И. Куль // Гепатология и гастроэнтерология. – 2022. – Т. 6, № 2. – С. 160.

59. Перегоедова, В.Н. Профиль цитокинов при коронавирусной инфекции у детей школьного возраста / В.Н. Перегоедова, И.К. Богомолова. – DOI 10.17513/spno.32994 // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 5. – С. 34.

60. Перегоедова, В.Н. Содержание витамина Д сыворотки крови у детей с коронавирусной инфекцией / В.Н. Перегоедова, И.К. Богомолова. – DOI 10.20333/25000136-2021-6-79-82 // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 6 (132). – С. 79-82.

61. Петрова, Л.В. Астения в структуре постковидного синдрома: патогенез, клиника, диагностика и медицинская реабилитация / Л.В. Петрова, Е.В. Костенко, М.А. Энеева. – DOI 10.31550/1727-2378-2021-20-9-36-42 // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 9. – С. 36-42.

62. Поликлиническая и неотложная педиатрия : учебник / под ред. А.С. Калмыковой. – 2-е изд., перераб, и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 864 с. – ISBN 978-5-9704-7976-6.

63. Поражения органов пищеварения при Covid-19 у детей / Л.А. Харитонова, И.М. Османов, А.А. Плоскирева [и др.]. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-53-66 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 185 (1). – С. 53-66.

64. Порядок ведения детей с острыми респираторными инфекциями, в том числе COVID-19, находящихся на амбулаторном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / Е.И. Алексеева, М.Б. Анциферов, Л.С. Аронов [и др.] ; под редакцией А.И. Хрипуна. – Москва : НИИОЗММ ДЗМ, 2021. − 28 с.

65. Постановление Роспотребнадзора от 24.01.2020 №2 «О дополнительных мероприятиях по недопущению завоза и распространению новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV». – Москва, 2020. – 6 с. – URL: https://admlangepas.ru/upload/iblock/44d/2.pdf (дата обращения: 26.09.2020).

66. Постковидные неврологические синдромы / В.В. Белопасов, Е.Н. Журавлева, Н.П. Нугманова, А.Т. Абдрашитова. – DOI 10.17816/clinpract71137 // Клиническая практика. – 2021. – Т. 12, № 2. – С. 69-82.

67. Постковидный синдром у детей в структуре COVID-19 / И.Н. Захарова, И.М. Османов, Т.М. Творогова [и др.]. – DOI 10.26442/26586630.2022.1.201515 // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2022. – № 1. – С. 8-14.

68. Постковидный синдром у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического наблюдения / Л.А. Балыкова, М.В. Ширманкина, Д.О. Владимиров [и др.]. – DOI 10.32364/2618-8430-2022-5-4-366-372 // РМЖ. Мать и дитя. – 2022. – № 5 (4). – С. 366-372.

69. Предикторы тяжелого течения мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, у детей: результаты ретроспективно-проспективного многоцентрового исследования / И.С. Аврусин, Н.Н. Абрамова, К.Е. Белозеров [и др.]. – DOI: https://doi.org/10.17816/PED14145-59 // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 1. – С. 45-59.

70. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2017 г. №514н. О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних. – URL: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=345500 (дата обращения: 22.12.2024).

71. Применение витамина D в профилактике инфицирования и развития тяжелых форм новой коронавирусной инфекции COVID-19 / М.Л. Максимов, А.А. Звегинцева, М.А. Исмаилова, Л.Ю. Кулагина // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 37-44.

72. Прогностические предикторы тяжести течения коронавирусной инфекции у детей дошкольного возраста / И.К. Богомолова, В.Н. Перегоедова, А.А. Бабкин,

З.Н. Пузырев. – DOI 10.24110/0031-403X-2022-101-6-65-73 // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 6. – С. 65-73.

73. Разуваев, О.А. Особенности госпитального этапа течения COVID-19 у детей / О.А. Разуваев, С.П. Кокорева, Ю.Ю. Разуваева // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2021. – № 86. – С. 43-49.

74. Роль витамина Д во время пандемии COVID-19 / А.Т. Шакирова, А.А. Койбагарова, А.С. Кожанов [и др.] // Евразийский союз ученых. – 2020. – № 10-3 (79). – С. 44-48.

75. Роль факторов иммунной системы в патогенезе новой коронавирусной инфекции у детей / И.К. Богомолова, А.А. Бабкин, В.Н. Перегоедова, В.А. Щербак. – DOI 10.52485/19986173_2023_1_113 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2023. – № 1. – С. 113-121. – URL: https://www.zabmedvestnik.ru/jour/article/view/131 (дата обращения: 17.11.2023).

76. Руснак, Ф.И. Витамины D и C при COVID-19 / Ф.И. Руснак. – DOI 10.51793/OS.2022.25.1.002 // Лечащий Врач. – 2022. – № 1 (25). – С. 14-17.

77. Соколовская, Т.А. Постковидный синдром у детей: аналитический обзор / Т.А. Соколовская. – DOI 10.21045/2071-5021-2022-68-6-2 // Социальные аспекты здоровья населения : электронный научный журнал. – 2022. – Т. 68, № 6. – URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/1430/30/lang,ru/ (дата обращения: 10.05.2025).

78. Сочетанные формы COVID-19 с острыми респираторными вирусными инфекциями у детей / Л.Н. Мазанкова, Э.Р. Самитова, И.М. Османов [и др.]. – DOI 10.22627/2072-8107-2022-21-1-16-22 // Детские инфекции. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 16-22.

79. Сташкевич, Д.С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения: учебное пособие / Д.С. Сташкевич, Ю.Ю. Филиппова, А.Л. Бурмистрова Челябинск : Цицеро, 2016. – 82 с.

80. Структура популяционного иммунитета к SARS-COV-2 населения Красноярского края в эпидемию COVID-19 / А.Ю. Попова, Е.Б. Ежлова, А.А.

Мельникова [и др.]. – DOI 10.29413/ABS. – 2021-6.3.23 // Acta biomedica scientifica. – 2021. – № 6 (3). – С. 227-238.

81. Сычев, И.Н. Возможность и перспективы применения препарата витамина D3 у пациентов с COVID-19 / И.Н. Сычев, А.В. Матвеев, Д.А. Сычев. – DOI 10.37489/2588-0519-2020-S4-87-89 // Качественная клиническая практика. – 2020. – № S4. – С. 87-89.

82. Функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших COVID-2019 / Е.А. Ткачук, Г.В. Куренкова, И.А. Черевикова [и др.]. – DOI 10.25789/YMJ.2023.81.19 // Якутский медицинский журнал. – 2023. – № 1 (81). – С. 74-79.

83. Характеристика COVID-19 у детей: первый опыт работы в стационаре Санкт-Петербурга / Е.А. Дондурей, Л.Н. Исанкина, О.И. Афанасьева [и др.]. – DOI 10.22625/2072-6732-2020-12-3-56-63 // Журнал инфектологии. – 2020. – № 12 (3). – С. 56-63.

84. Цитокиновый статус больных в зависимости от степени тяжести COVID-19 / Н.Ф. Рузимуродов, Т.У. Арипова, Д.А. Мусаходжаева [и др.] // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2022. – № 2. – С. 108-111.

85. Цитокиновый шторм при COVID-19 / С.А. Костюк, В.В. Симирский, Ю.Л. Горбич [и др.] // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2021. – № 1. – С. 41-52.

86. Цитокины как предикторы тяжести заболевания у пациентов с COVID-19 / С.А. Убайдуллаев, М.И. Шамсутдинова, А.А. Исмаилова [и др.] // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2022. – № 1. – С. 129-134.

87. Шалбарова, Т.В. Особенности постковидного синдрома у детей разных возрастных групп / Т.В. Шалбарова, Е.В. Мелехина, А.В. Горелов // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 4 S1. – С. 112-113.

88. Этиологические и клинико-лабораторные особенности течения респираторных инфекций у детей, госпитализированных в период пандемии COVID-19 / Е.В. Мелехина, А.Д. Музыка, С.В. Николаева [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, № 6 (90). – С. 81-86.

89. Эффективность патогенетической терапии при инфекционных диареях у детей в условиях эпидемии COVID-19 / Д.А. Хавкина, Т.А. Руженцова, Р.В. Попова [и др.]. – DOI 10.21518/2079-701X-2020-18-95-100 // Медицинский совет. – 2020. – № 18. – С. 95-100.

90. A Case of Multisystem Inflammatory Syndrome in an Immunosuppressed Adult / A.N. Razzak, A. Janardan, I. Shah. – DOI 10.7759/cureus.25635 // Cureus. – 2022. – Vol. 14 (6). – P. e25635.

91. A case of multisystem inflammatory syndrome in children: A case report / J. Jiang, Z. Fan, Y. Mao. – DOI 10.1097/MD.0000000000036329 // Medicine (Baltimore). – 2023. – Vol. 102 (48). – P. e36329.

92. A Case of Multisystem Inflammatory Syndrome Post-COVID-19 Infection in an Adult / T. Ahsan, B. Rani. – DOI 10.7759/cureus.11961 // Cureus. – 2020. – Vol. 12 (12). – P. e11961.

93. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 // World Health Organization (WHO): [website]. – URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (date of access: 10.05.2025).

94. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus / J.B. Soriano, S. Murthy, J.C. Marshall [et al.]. – DOI 10.1016/S1473-3099(21)00703-9 // Lancet Infect Dis. – 2022. – Vol. 22 (4). – P. e102-e107.

95. A Comparative Study of the Plasma Chemokine Profile in COVID-19 Patients Infected with Different SARS-CoV-2 Variants / Z.R. Korobova, N.A. Arsentieva, N.E. Liubimova [et al.]. – DOI 10.3390/ijms23169058 // Int J MolSci. – 2022. – Vol. 23 (16). – P. 9058.

96. A literature review of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV2) infection in neonates and children / M. Di Nardo, G. van Leeuwen, A. Loreti [et al.]. – DOI 10.1038/s41390-020-1065-5 // Pediatric research. – 2021. – P. 89 (5). – P. 1101-1108.

97. A meta-analysis on the utility of Anakinra in severe COVID-19 disease / Mohamed A.A.R. Hussein, R. Sayad, A. Abdelshafi [et al.]. – DOI 10.1016/j.cyto.2023.156311 // Cytokine. – 2023. – Vol. 169. – P. 156311.

98. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa2001017 // The New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 382 (8). – P. 727-733.

99. A preliminary study on analytical performance of serological assay for SARS-CoV-2 IgM/IgG and application in clinical practice / Q. Zhou, D. Zhu, H. Yan [et al.]. – DOI 10.1101/2020.05.05.20092551v1 // MedRxiv. – 2020. – URL: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.05.20092551v1.full.pdf+html (date of access: 12.04.2021).

100. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity / C. Kedor, H. Freitag, L. Meyer-Arndt [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-022-32507-6 // Nat Commun. – 2022. – Vol. 13 (1). – P. 5104.

101. A retrospective cohort study of 12,306 pediatric COVID-19 patients in the United States / V. Parcha, K.S. Booker, R. Kalra [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-021-89553-1 // Scientific reports. – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 10231.

102. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide / A. Grzybowski, P. Kanclerz, K. Tsubota [et al.]. – DOI 10.1186/s12886-019-1220-0 // BMC Ophthalmol. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 27.

103. A role for the chemokine RANTES in regulating CD8 T cell responses during chronic viral infection / A. Crawford, J.M. Angelosanto, K.L. Nadwodny [et al.]. – DOI 10.1371/journal.ppat.1002098 // PLoSpathogens. – 2011. – Vol. 7 (7). – P. e1002098.

104. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide / J. Hilger, A. Friedel, R. Herr [et al.]. – DOI 10.1017/S0007114513001840 // Br J Nutr. – 2014. – Vol. 111 (1). – P. 23-45.

105. Advances in the research of mechanism and related immunotherapy on the cytokine storm induced by coronavirus disease 2019 / C. Chen, X.R. Zhang, Z.Y. Ju, W.F. He. – DOI 10.3760/cma.j.cn501120-20200224-00088 // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. Chinese. – 2020. – Vol. 36 (6). – P. 471-475.

106. Afrin, L.B. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome / L.B. Afrin, L.B. Weinstock, G.J. Molderings. – DOI 10.1016/j.ijid.2020.09.016 // Int J Infect Dis. – 2020. – Vol. 100. – P. 327-332.

107. Aldosterone-induced TGF-β1 expression is regulated by mitogen-activated protein kinases and activator protein-1 in mesangial cells / J.S. Han, B.S. Choi, C.W. Yang, Y.S. Kim // J Korean Med Sci. – 2009. – Vol. 24 (Suppl). – P. S195-203.

108. Ali, N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. – DOI 10.1016/j.jiph.2020.06.021 // J Infect Public Health. – 2020. – Vol. 13 (10). – P. 373-1380.

109. Alpcan, A. Vitamin D levels in children with COVID-19: a report from Turkey / A. Alpcan, S. Tursun, Y. Kandur. – DOI 10.1017/S0950268821001825 // Epidemiology and infection. – 2021. – Vol. 149. – P. 180.

110. Alvarez, N. The Potential Protective Role of Vitamin D Supplementation on HIV-1 Infection / N. Alvarez, W. Aguilar-Jimenez, M.T. Rugeles. – DOI 10.3389/fimmu.2019.02291 // Front Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 2291.

111. An atypical addition to the chemokine receptor nomenclature: IUPHAR Review 15 / F. Bachelerie, G.J. Graham, M. Locati [et al.]. – DOI 10.1111/bph.13182 // British journal of pharmacology. – 2015. – Vol. 172 (16). – P. 3945-9.

112. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients / M.S. Abers, O.M. Delmonte, E.E. Ricotta [et al.]. – DOI 10.1172/jci.insight.144455 // JCI Insight. – 2021. – Vol. 6 (1). – E.144455.

113. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival / Del D.M. Valle, S. Kim-Schulze, H.H. Huang [et al.]. – DOI 10.1038/s41591-020-1051-9 // Nat Med. – 2020. – Vol. 26 (10). – P. 1636-1643.

114. Analysis of cytokines in SARS-CoV-2 or COVID-19 patients in Erbil city, Kurdistan Region of Iraq / M.Y. Merza, R.A. Hwaiz, B.K. Hamad [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0250330 // PLoS One. – 2021. – Vol. 16 (4). – P. e0250330.

115. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2

/ M. Gheblawi, K. Wang, A. Viveiros [et al.] // Circ Res. – 2020. – Vol. 126. – P. 1456-1474.

116. Anosmia and Ageusia: Not an Uncommon Presentation of COVID-19 Infection in Children and Adolescents / P.Q. Mak, K.S. Chung, J.S. Wong [et al.]. – DOI 10.1097/INF.0000000000002718 // The Pediatric infectious disease journal. – 2020. – Vol. 39 (8). – P. e199-e200.

117. Antibody persistence in the first 6 months following SARS-CoV-2 infection among hospital workers: a prospective longitudinal study / A.G. L'Huillier, B. Meyer, D.O. Andrey [et al.]. – DOI 10.1016/j.cmi.2021.01.005 // Clin Microbiol Infect. – 2021. – Vol. 27 (5). – P. 784.e1–8.

118. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19 / S.P. Weisberg, T. Connors, Y. Zhu [et al.]. – DOI 10.1101/2020.07.12.20151068 // MedRxiv. – 2020. – URL: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.12.20151068v1 (date of access: 12.04.2021).

119. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Children With COVID-19 / M.S. Han, J. Um, E.J. Lee [et al.]. – DOI 10.1093/jpids/piac012 // Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. – 2022. – Vol. 11 (6). – P. 267-273.

120. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients with Novel Coronavirus Disease 2019 / J. Zhao, Q. Yuan, H. Wang [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciaa344 // Clin Infect Dis. – 2020. – Vol. 71 (16). – P. – 2027-2034.

121. Antibody seroconversion in asymptomatic and symptomatic patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) / C. Jiang, Y. Wang, M. Hu [et al.]. – DOI 10.1002/cti2.1182 // Clin Transl Immunology. – 2020. – Vol. 9 (9). – P. e1182.

122. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers / S.F. Lumley, D. O'Donnell, N.E. Stoesser [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa2034545 // N Engl J Med. – 2021. – Vol. 384 (6). – P. 533-540.

123. Are children less susceptible to COVID-19? P.I. Lee, Y.L. Hu, P.Y. Chen / [et al.]. – DOI 10.1016/j.jmii.2020.02.011 // J Microbiol Immunol Infect. – 2020. – Vol. 53 (3). – P. 371-372.

124. Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data / T.K. Boehmer, L. Kompaniyets, A.M. Lavery [et al.]. – DOI 10.15585/mmwr.mm7035e5 // United States March. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2021. – Vol. 70 (35). – P. 1228-1232.

125. Association Between Race and COVID-19 Outcomes Among 2.6 Million Children in England / D. Saatci, T.A. Ranger, C. Garriga [et al.]. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2021.1685 // J. JAMA Pediatr. – 2021. – Vol. 175 (9). – P. 928-938.

126. Association Between Vitamin D Levels and COVID-19 Infection in Children: A Case-Control Study / H. Bayrak, D. Öztürk, A. Bolat, B. Ünay. – DOI 10.5152/TurkArchPediatr.2023.22217 // Turk Arch Pediatr. – 2023. – Vol. 58 (3) – P. 250-255.

127. Association between vitamin D status and physical performance in COVID-19 survivors: Results from the Gemelli against COVID-19 post-acute care project / V. Galluzzo, F. Ciciarello, M. Tosato [et al.]. – DOI 10.1016/j.mad.2022.111684 // Mech Ageing Dev. – 2022. – Vol. 205. – P. 111684.

128. Association of Age and Pediatric Household Transmission of SARS-CoV-2 Infection / L.A. Paul, N. Daneman, K.L. Schwartz [et al.]. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2021.2770 // JAMA Pediatr. – 2021. – Vol. 175 (11). – P. 1151-1158.

129. Association of Age With SARS-CoV-2 Antibody Response / H.S. Yang, V. Costa, S.E. Racine-Brzostek [et al.]. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2021.4302 // JAMA Netw Open. – 2021. – Vol. 4 (3). – P. e214302.

130. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers / G. Karatekin, A. Kaya, O. Salihoğlu [et al.]. – DOI 10.1038/sj.ejcn.1602960 // Eur J Clin Nutr. – 2009. – Vol. 63 (4). – P. 473-477.

131. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y / V. Wayse, A. Yousafzai, K. Mogale, S. Filteau. – DOI 10.1038/sj.ejcn.1601845 // Eur J Clin Nutr. – 2004. – Vol. 58 (4). – P. 563-567.

132. Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns / N. Dinlen, A. Zenciroglu, S. Beken [et al.]. – DOI 10.3109/14767058.2015.1023710 // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2016. – Vol. 29 (6). – P. 928-932.

133. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results / D.O. Meltzer, T.J. Best, H. Zhang [et al.]. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2020.19722 // J. JAMA Netw Open. – 2020. – Vol. 3 (9). – P. e2019722.

134. Asymptomatic SARS-CoV-Infection Is Associated With Higher Levels of Serum IL-17C, Matrix Metalloproteinase 10 and Fibroblast Growth Factors Than Mild Symptomatic COVID-19 / A. Soares-Schanoski, N. Sauerwald, C.W. Goforth [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2022.821730 // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 5 (13). – P. 821730.

135. Attaching clinical significance to COVID-19-associated diarrhea / F. Wang, S. Zheng, C. Zheng, X. Sun. – DOI 10.1016/j.lfs.2020.118312 // Life sciences. – 2020. – Vol. 260. – P. 118312.

136. Aziz, M. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: a meta-analysis / M. Aziz, R. Fatima, R. Assaly. – DOI 10.1002/jmv.25948 // Journal of medical virology. – 2020. – Vol. 92 (11). – P. 2283-2285.

137. Azrielant, S. Vitamin D and the Immune System / S. Azrielant, Y. Shoenfeld // Isr Med Assoc J. – 2017. – Vol. 19 (8). – P. 510-511.

138. Bajracharya, S. Symptoms of COVID-19 Confirmed Cases Presenting to Emergency Department in a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-sectional Study / S. Bajracharya, A. Shrestha, B. Rajbhandari. – DOI 10.31729/jnma.5519 // JNMA J Nepal Med Assoc. – 2020. – Vol. 58 (232). – P. 1041-1045.

139. Bartee, E. Cytokine synergy: an underappreciated contributor to innate anti-viral immunity / E. Bartee, G. McFadden. – DOI 10.1016/j.cyto.2013.04.036 // Cytokine. – 2013. – Vol. 63 (3). – P. 237-40.

140. Bergman, P. The link between vitamin D and COVID-19: distinguishing facts from fiction / P. Bergman. – DOI 10.1111/joim.13158 // J Intern Med. – 2021. – Vol. 289 (1). – P. 131-133.

141. Bernard, J.J. Photoimmunology: how ultraviolet radiation affects the immune system / J.J. Bernard, R.L. Gallo, J. Krutmann. – DOI 10.1038/s41577-019-0185-9 // Nat Rev Immunol. – 2019. – Vol. 19 (11). – P. 688-701.

142. Biesalski, H.K. Vitamin D deficiency and co-morbidities in COVID-19 patients – A fatal relationship? / H.K. Biesalski. – DOI 10.1016/j.nfs.2020.06.001 // Nfs Journal. – 2020. – Vol. 20. – P. 10-21.

143. Bikle, D.D. Vitamin D: Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level / D.D. Bikle. – DOI 10.1210/jendso/bvz038 // J Endocr Soc. – 2020. – Vol. 4 (2). – P. bvz038.

144. Bikle, D.D. Extraskeletal actions of vitamin D / D.D. Bikle. – DOI 10.1111/nyas.13219// Ann N Y Acad Sci. – 2016. – Vol. 1376 (1). – P. 29-52.

145. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression / G. Ponti, M. Maccaferri, C. Ruini [et al.]. – DOI 10.1080/10408363.2020.1770685 // Critical reviews in clinical laboratory sciences. – 2020. – Vol. 57 (6). – P. 389-399.

146. Biomarkers for the acute respiratory distress syndrome: how to make the diagnosis more precise / M.I. García-Laorden, J.A. Lorente, C. Flores [et al.]. – DOI 10.21037/atm.2017.06.49 // Annal softranslational medicine. – 2017. – Vol. 5 (14). – P. 283.

147. Bleizgys, A. Vitamin D and COVID-19: It is time to act / A. Bleizgys. – DOI 10.1111/ijcp.13748 // Int J Clin Pract. – 2021. – Vol. 75 (3). – P. e13748.

148. Bombardini, T. Angiotensin-Converting Enzyme 2 as the Molecular Bridge Between Epidemiologic and Clinical Features of COVID-19 / T. Bombardini, E. Picano – DOI 10.1016/j.cjca.2020.03.026 // Canadian journal of cardiology. – 2020. – Vol. 36 (5). – P. 784.e1-784.e2.

149. Brodin, P. Why is COVID-19 so mild in children? / P. Brodin. – DOI 10.1111/apa.15271 // Acta paediatrica. – 2020. – Vol. 109 (6). – P. 1082-1083.

150. Causes of childhood deaths in Bangladesh: results of a nationwide verbal autopsy study / A.H. Baqui, R.E. Black, S.E. Arifeen [et al.] // Bulletin of the World Health Organization. – 1998. – Vol. 76 (2). – P. 161-171.

151. CD161 Expression Defines a Th1/Th17 Polyfunctional Subset of Resident Memory T Lymphocytes in Bronchoalveolar Cells / Y. Gonzalez, M.T. Herrera, E. Juárez [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0123591 // PLoS One. – 2015. – Vol. 10 (4). – P. e0123591.

152. CDC. Post-COVID conditions: overview for healthcare providers. – URL: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html (date of access: 20.08.2022).

153. Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 / N. Younes, D.W. Al-Sadeq, H. Al-Jighefee [et al.]. – DOI 10.3390/v12060582 // Viruses. – 2020. – Vol. 12 (6). – P. 582.

154. Chang, Y. Associations between Serum Interleukins (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, and IL-10) and Disease Severity of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Chang, M. Bai, Q. You. – DOI 10.1155/2022/2755246 // Biomed Res Int. – 2022. – Vol. 2022. – P. 2755246.

155. Changes of serum IL-10, IL-1β, IL-6, MCP-1, TNF-α, IP-10 and IL-4 in COVID-19 patients / Q. Lu, Z. Zhu, C. Tan [et al.]. – DOI 10.1111/ijcp.14462 // International journal of clinical practice. – 2021. – Vol. 75 (9). – P. e14462.

156. Characteristics and roles of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibodies in patients with different severities of coronavirus 19 / Z. Huang, H. Chen, M. Xue [et al.]. – DOI 10.1111/cei.13500 // Clin Exp Immunol. – 2020. – Vol. 202 (2). – P. 210-219.

157. Characteristics of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Recovered COVID-19 Subjects / A. Huynh, D.M. Arnold, J.W. Smith [et al.]. – DOI 10.3390/v13040697 // Viruses. – 2021. – Vol. 13 (4). – P. 697.

158. Characteristics of immune and inflammatory responses among different age groups of pediatric patients with COVID-19 in China / S.Q. Ji, M. Zhang, Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1007/s12519-021-00440-1 // World journal of pediatrics: WJP. – 2021. – Vol. 17 (4). – P. 375-384.

159. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) / S. Wan, Q. Yi, S. Fan [et al.]. – DOI 10.1101/2020.02.10.20021832 // MedRxiv. – 2020. – URL: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021832v1.full-text (date of access: 21.05.2021).

160. Characterization of SARS-CoV-2-specific humoral immunity and its potential applications and therapeutic prospects / J. Zheng, Y. Deng, Z. Zhao [et al.]. – DOI 10.1038/s41423-021-00774-w // Cellular & molecular immunology. – 2022. – Vol. 19 (2). – P. 150-157.

161. Chemokine receptors: interaction with HIV-1 and viral-encoded chemokines / S. Sozzani, P. Allavena, A. Vecchi [et al.]. – DOI 10.1016/s0031-6865(99)00040-0 // Pharmaceutica acta Helvetiae. – 2000. – Vol. 74 (2-3). – P. 305-312.

162. Chemokines and eicosanoids fuel the hyperinflammation within the lungs of patients with severe COVID-19 / Y. Zaid, É. Doré, I. Dubuc [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2021.05.032 // J Allergy ClinImmunol. – 2021. – Vol. 148 (2). – P. 368-380.e3.

163. Chen, K.Y. Effects of vitamin D and zinc deficiency in acute and long COVID syndrome / K.Y. Chen, C.K. Lin, N.H. Chen. – DOI 10.1016/j.jtemb.2023.127278 // J Trace Elem Med Biol. – 2023. – Vol. 80. – P. 127278.

164. Chen, W.A potential treatment of COVID-19 with TGF-β blockade / W.A. Chen. – DOI 10.7150/ijbs.46891 // International journal of biological sciences. – 2020. – Vol. 16 (11). – P. 1954-1955.

165. Choi, J.H / Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis / J.H. Choi, S.H. Choi, K.W. Yun. – DOI 10.3346/jkms.2022.37.e35 // Journal of Korean medical science. – 2022. – Vol. 37 (5). – P. e35.

166. Chun, R.F. Immunomodulation by vitamin D: implications for TB / R.F. Chun, J.S. Adams, M. Hewison. – DOI 10.1586/ecp.11.41 // ExpertRevClinPharmacol. – 2011. – P. 4 (5). – P. 583-591.

167. 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.]. – DOI 10.1016/S1473-3099(20)30198-5 // The Lancet. – 2020. – Vol. 20 (6). – P. 689-696.

168. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 / G. Chen, D. Wu, W. Guo [et al.]. – DOI 10.1172/JCI137244 // The Journal of clinical investigation. – 2020. – Vol. 130 (5). – P. 2620-2629.

169. Clinical characteristics and outcomes of children with COVID-19 in Saudi Arabia / A.A. Alnajjar, A.M. Dohain, G.A. Abdelmohsen [et al.]. – DOI 10.15537/smj.2021.42.4.20210011 // Saudi Med J. – 2021. – Vol. 42 (4). – P. 391-398.

170. Clinical Characteristics and Outcomes of Severe or Critical COVID-19 Patients Presenting No Respiratory Symptoms or Fever at Onset / J. Xu, Z. Yin, Y. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.eng.2020.09.009 // Engineering (Beijing). – 2021. – Vol. 7 (10). – P. 1452-1458.

171. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status / H. Du, X. Dong, J.J. Zhang [et al.]. – DOI 10.1111/all.14452 // Allergy. – 2021. – Vol. 76 (2). – P. 510-532.

172. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study / O.V. Swann, K.A. Holden, L. Turtle [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.m3249 // BMJ BMJ (Clinical researched.). – 2020. – Vol. 370. – P. m3249.

173. Clinical characteristics of children with COVID-19: a rapid review and meta-analysis / Z. Wang, Q. Zhou, C. Wang [et al.]. – DOI 10.21037/atm-20-3302 // Ann Transl Med. – 2020. – Vol. 8 (10). – P. 620.

174. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children / D. Buonsenso, F. Espuny Pujol, D.

Munblit [et al.]. – DOI 10.2217/fmb-2021-0285 // Future Microbiol. – 2022. – Vol. 17 (8). – P. 577-588.

175. Clinical features of Chinese children with COVID-19 and other viral respiratory infections / Z.Z. Zhang, D.P. Chen, Q.B. Liu [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.25700 // Pediatric pulmonology. – 2022. – Vol. 57 (1). – P. 49-56.

176. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30183-5 // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 497-506.

177. 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.]. – DOI 10.1007/s12519-020-00354-4 // World journal of pediatrics. – 2020. – P. 16 (3). – P. 251-259.

178. Clinical picture and long-term symptoms of SARS-CoV-2 infection in an Italian pediatric population / S. Bloise, S. Isoldi, A. Marcellino [et al.]. – DOI 10.1186/s13052-022-01270-1 // Ital J Pediatr. – 2022. – Vol. 48 (1). – P. 79.

179. Clinical Practice Guidelines for Assessment of Children and Adolescents / S. Srinath, P. Jacob, E. Sharma, A. Gautam. – DOI 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_580_18 // Indian J Psychiatry. – 2019. – Vol. 61 (Suppl 2). – P. 158-175.

180. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.]. – DOI 10.1007/s00134-020-05991-x // Intensive care medicine. – 2020. – Vol. 46 (5). – P. 846-848.

181. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study / J.S. Peiris, C.M. Chu, V.C. Cheng [et al.]. – DOI 10.1016/s0140-6736(03)13412-5 // Lancet. – 2003. – Vol. 361 (9371). – P. 1767-1772.

182. Comparative Replication and Immune Activation Profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in Human Lungs: An Ex Vivo Study With Implications for the Pathogenesis of COVID-19 / H. Chu, J.F. Chan, Y. Wang [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciaa410 // Clinical

infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2020. – Vol. 71 (6). – P. 1400-1409.

183. Comparison of diagnostic accuracies of rapid serological tests and ELISA to molecular diagnostics in patients with suspected coronavirus disease 2019 presenting to the hospital / D.S.Y. Ong, S.J. de Man, F.A. Lindeboom, J.G.M. Koeleman. – DOI 10.1016/j.cmi.2020.05.028 // Clin Microbiol Infect. – 2020. – Vol. 26 (8). – P. 1094.e7-1094.e10.

184. Considerations in Children and Adolescents Related to Coronavirus Disease 2019 COVID-19 / E.Y. Chen, J.M. Burton, A. Johnston [et al.]. – DOI 10.1016/j.pmr.2023.03.004 // Phys Med Rehabil Clin N Am. – 2023. – Vol. 34 (3). – P. 643-655.

185. Conversion of effector CD4+ T cells to a CD8+ MHC II-recognizing lineage / E. Robins, M. Zheng, Q. Ni [et al.]. – DOI 10.1038/s41423-019-0347-5 // Cellular & molecular immunology. – 2021. – Vol. 18 (1). – P. 150-161.

186. Coomes, E.A. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis / E.A. Coomes, H. Haghbayan. – DOI 10.1002/rmv.2141 // Rev Med Virol. – 2020. – Vol. 30 (6). – P. 1-9.

187. Coronavirus infections and immune responses / G. Li, Y. Fan, Y. Lai [et al.]. – DOI 10.1002/jmv.25685 // Journal of medical virology. – 2020. – Vol. 92 (4). – P. 424-432.

188. Coronavirus Pseudotypes for All Circulating Human Coronaviruses for Quantification of Cross-Neutralizing Antibody Responses / A.T. Sampson, J. Heeney, D. Cantoni [et al.]. – DOI 10.3390/v13081579 // Viruses. – 2021. – Vol. 13 (8). – P. 1579.

189. Correlation between Pneumonia Severity and Pulmonary Complications in Middle East Respiratory Syndrome / W.B. Park, K.I. Jun, G. Kim, J.P. Choi [et al.]. – DOI 10.3346/jkms.2018.33.e169 // J Korean Med Sci. – 2018. – Vol. 33 (24). – P. e169.

190. Correlation of SARS-CoV-2 Serology and Clinical Phenotype Amongst Hospitalised Children in a Tertiary Children's Hospital in India / A. Venkataraman, S. Balasubramanian, S. Putilibai [et al.]. – DOI 10.1093/tropej/fmab015 // Journal of tropical pediatrics. – 2021. – Vol. 67 (1). – fmab015.

191. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: Role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males? / D. Gemmati, B. Bramanti, M.L. Serino [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21103474 // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21 (10). – P. 3474.

192. COVID-19 and neurological sequelae: Vitamin D as a possible neuroprotective and/or neuroreparative agent / S.G. Menéndez, V.M. Martín Giménez, M.F. Holick [et al.]. – DOI 10.1016/j.lfs.2022.120464 // Life Sci. – 2022. – Vol. 297. – P. 120464.

193. COVID-19 children and schools: overlooked and at risk / P.N. Britton, A. Koirala, N. Wood, K. Macartney. – DOI 10.5694/mja2.50938 // The Medical journal of Australia. – 2021. – Vol. 214 (4). – P. 189-189.e1.

194. COVID-19 confirmed cases and deaths. the United Nations Children's Fund (UNICEF). – URL: https://data.unicef.org/resources/covid-19-confirmed-cases-and-deaths-dashboard/ (date of access: 28.06.2022).

195. COVID-19 Disease and Vitamin D: A Mini-Review / M.S. Boulkrane, V. Ilina, R. Melchakov [et al.]. – DOI 10.3389/fphar.2020.604579 // Front Pharmacol. – 2020. – Vol. 11. – P. 604579.

196. COVID-19 Disease in Under-5 Children: Current Status and Strategies for Prevention including Vaccination / A. Pillai, A. Nayak, D. Tiwari [et al.]. – DOI 10.3390/vaccines11030693 // Vaccines (Basel). – 2023. – Vol. 11 (3). – P. 693.

197. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study / F. Götzinger, B. Santiago-García, A. Noguera-Julián [et al.]. – DOI 10.1016/S2352-4642(20)30177-2 // The Lancet. – 2020. – Vol. 4 (9). – P. 653-661.

198. COVID-19 in children: epidemic issues and candidate vaccines / P. Zhang, M. Wei, P. Jing [et al.]. – DOI 10.1097/CM9.0000000000002169 // Chinese medical journal. – 2022. – Vol. 135 (11). – P. 1314-1324.

199. COVID-19 in children: I. Epidemiology, prevention and indirect impacts / A.R. Howard-Jones, A.C. Bowen, M. Danchin [et al.]. – DOI 10.1111/jpc.15791 // Journal of paediatrics and child health. – 2022. – Vol. 58 (1). – P. 39-45.

200. Covid-19 Incidence and Mortality by Age Strata and Comorbidities in Mexico City: A Focus in the Pediatric Population / N. González-García, M.F. Castilla-Peón, F. Solórzano Santos [et al.]. – DOI 10.3389/fpubh.2021.738423 // Frontiers in public health. – 2021. – Vol. 9. – P. 738423.

201. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. – London : National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020. – URL: https://www. nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guidelinemanaging-thelongterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742 (date of acctss: 03.11.2022).

202. Cross-Immunization Against Respiratory Coronaviruses May Protect Children From SARS-CoV2: More Than a Simple Hypothesis? / P.P. Piccaluga, G. Malerba, M. Navari [et al.]. – DOI 10.3389/fped.2020.595539 // Front Pediatr. – 2021. – Vol. 8. – P. 595539.

203. Cruz, A.T. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease / A.T. Cruz, S.L. Zeichner. – DOI 10.1542/peds.2020-0834 // Pediatrics. – 2020. – Vol. 145 (6). – P. e20200834.

204. CXCL9, CXCL10, CXCL11, and their receptor (CXCR3) in neuroinflammation and neurodegeneration / O.M. Koper, J. Kamińska, K. Sawicki, H. Kemona. – DOI 10.17219/acem/68846 // AdvClinExpMed. – 2018. – Vol. 27 (6). – P. 849-856.

205. Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19 / A. Ghazavi, A. Ganji, N. Keshavarzian, S. Rabiemajd, G. Mosayebi. – DOI 10.1016/j.cyto.2020.155323 // Cytokine. – 2021. – Vol. 137. – P. 155323.

206. Cytokine profile in Egyptian children and adolescents with COVID-19 pneumonia: A multicenter study / H.K. Shafiek, H.M.A. El Lateef, N.F. Boraey. – DOI 10.1002/ppul.25679 // Pediatric pulmonology. – 2021. – Vol. 56 (12). – P. 3924-3933.

207. Cytokine profile in plasma of severe COVID-19 does not differ from ARDS and sepsis / J.G. Wilson, L.J. Simpson, A.M. Ferreira [et al.]. – DOI 10.1172/jci.insight.140289 // JCI Insight. – 2020. – Vol. 5 (17). – P. e140289.

208. Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome / M.A.F. Queiroz, P.F.M.D. Neves, S.S. Lima [et al.]. – DOI

10.3389/fcimb.2022.922422 // Front Cell Infect Microbiol. – 2022. – Vol. 12. – P. 922422.

209. Cytokine release syndrome in COVID-19: Innate immune, vascular, and platelet pathogenic factors differ in severity of disease and sex / A.C. Petrey, F. Qeadan, E.A. Middleton [et al.]. – DOI 10.1002/JLB.3COVA0820-410RRR // Journal ofleukocytebiology. – 2021. – Vol. 109 (1). – P. 55-66.

210. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease / M.D. Turner, B. Nedjai, T. Hurst, D.J. Pennington. – DOI 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014 // Biochimica et biophysica acta. – 2014. – Vol. 1843 (11). – P. 2563-2582.

211. Cytokines involved in interferon-gamma production by human macrophages / C.M. Robinson, D. O'Dee, T. Hamilton, G.J. Nau. – DOI 10.1159/000247156 // Journal of innate immunity. – 2010. – Vol. 2 (1). – P. 56-65.

212. Dahlgren, C. Intracellular Neutrophil Oxidants: From Laboratory Curiosityto Clinical Reality / C. Dahlgren, A. Karlsson, J. Bylund. – DOI 10.4049/jimmunol.1900235 // J Immunol. – 2019. – Vol. 202 (11). – P. 3127-3134.

213. De Luca, D. Managing neonates with respiratory failure due to SARS-CoV-2 / D. De Luca. – DOI 10.1016/S2352-4642(20)30073-0 // The Lancet. Child & adolescent health. – 2020. – Vol. 4 (4). – P. e8.

214. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity / J. Wortsman, L.Y. Matsuoka, T.C. Chen, M.F. Holick. – DOI 10.1093/ajcn/72.3.690 // Am J Clin Nutr. – 2000. – Vol. 72 (3). – P. 690-693.

215. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 / X. Chen, B. Zhao, Y. Qu [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciaa449 // Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2020. – Vol. 71 (8). – P. 1937-1942.

216. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis / M. Rotondi, F. Coperchini, G. Ricci [et al.]. –

DOI 10.1007/s40618-020-01436-w // J Endocrinol Invest. – 2021. – Vol. 44 (5). – P. 1085-1090.

217. Diagnostic and Prognostic Biomarkers of Coronavirus Disease 2019 in Children / P. Önal, A.A. Kılınç, F.D. Aygün [et al.]. – DOI 10.1093/tropej/fmac003 // Journal of tropical pediatrics. – 2022. – Vol. 68 (2). – P. fmac003.

218. Discrete steps in binding and signaling of interleukin-8 with its receptor / L. Wu, N. Ruffing, X. Shi [et al.]. – DOI 10.1074/jbc.271.49.31202 // The Journal of biological chemistry. – 1996. – Vol. 271 (49). – P. 31202-31209.

219. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum / S.P. Weisberg, T.J. Connors, Y. Zhu [et al.]. – DOI 10.1038/s41590-020-00826-9 // Nat Immunol. – 2021. – Vol. 22 (1). – P. 25-31.

220. Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? / E.K. Weir, T. Thenappan, M. Bhargava, Y. Chen. – DOI 10.7861/clinmed.2020-0301 // Clin Med (Lond). – 2020. – Vol. 20 (4). – P. e107-e108.

221. Dogan, E. The vitamin D status and serum eosinophilic cationic protein levels in infants with cow's milk protein allergy / E. Dogan, E. Sevinc // Am J Transl Res. – 2020. – Vol. 12 (12). – P. 8208-8215.

222. Dynamic changes in serum IL-6, IL-8, and IL-10 predict the outcome of ICU patients with severe COVID-19 / J. Li, L. Rong, R. Cui [et al.]. – DOI 10.21037/apm-20-2134 // Annals of palliative medicine. – 2021. – Vol. 10 (4). – P. 3706-3714.

223. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 COVID-19 in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciaa248 // Clin Infect Dis. – 2020. – Vol. 71 (15). – P. 762-768.

224. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients / A.T. Tan, M. Linster, C.W. Tan [et al.]. – DOI 10.1016/j.celrep.2021.108728 // Cell reports. – 2021. – Vol. 34 (6). – P. 108728.

225. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey / L. Di Renzo, P. Gualtieri, F. Pivari [et al.]. – DOI 10.1186/s12967-020-02399-5 // J Transl Med. – 2020. – Vol. 18 (1). – P. 229.

226. Effect of Cholecalciferol Supplementation on the Clinical Features and Inflammatory Markers in Hospitalized COVID-19 Patients: A Randomized, Open-Label, Single-Center Study / T.L. Karonova, K.A. Golovatyuk, I.V. Kudryavtsev [et al.]. – DOI 10.3390/nu14132602 // Nutrients. – 2022. – Vol. 14 (13). – P. 2602.

227. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial / K. Amrein, C. Schnedl, A. Holl [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2014.13204 // JAMA. – 2014. – Vol. 312 (15). – P. 1520-1530.

228. Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial / S. Sabico, M.A. Enani, E. Sheshah [et al.]. – DOI 10.3390/nu13072170 // Nutrients. – 2021. – Vol. 13 (7). – P. 2170.

229. Efficacy and safety of vitamin D supplementation in hospitalized COVID-19 pediatric patients: A randomized controlled trial / J. Zurita-Cruz, J. Fonseca-Tenorio, M. Villasís-Keever [et al.]. – DOI 10.3389/fped.2022.943529 // Front Pediatr. – 2022. – Vol. 10. – P. 943529.

230. Elevated Anti-SARS-CoV-2 Antibodies and IL-6, IL-8, MIP-1β, Early Predictors of Severe COVID-19 / H. Codina, I. Vieitez, A. Gutierrez-Valencia [et al.]. – DOI 10.3390/microorganisms9112259 // Microorganisms. – 2021. – Vol. 9 (11). – P. 2259.

231. Eotaxin-1 (CCL11) in neuroinflammatory disorders and possible role in COVID-19 neurologic complications / D. Nazarinia, M. Behzadifard, J. Gholampour [et al.]. – DOI 10.1007/s13760-022-01984-3 // Acta Neurol Belg. – 2022. – Vol. 122 (4). – P. 865-869.

232. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19 / C.X. Guo, L. He, J.Y. Yin [et al.]. – DOI 10.1186/s12916-020-01719-2 // BMC Med. – 2020. – P. 18 (1). – P. 250.

233. Epidemiological features and viral shedding in children with SARS-CoV-2 infection / C.Z. Hua, Z.P. Miao, J.S. Zheng [et al.]. – DOI 10.1002/jmv.26180 // J MedVirol. – 2020. – Vol. 92 (11). – P. 2804-2812.

234. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China / Y. Dong, X. Mo, Y. Hu [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2020-0702 // Pediatrics. – 2020. – Vol. 145 (6). – P. e20200702.

235. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 COVID-19 in a Children's Hospital in New York City, New York / P. Zachariah, C.L. Johnson, K.C. Halabi [et al.]. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2020.2430 // JAMA pediatrics. – 2020. – Vol. 174 (10). – P. e202430.

236. Epithelial neutrophil-activating peptide-78 recruits neutrophils into pleural effusion / G.N. Liu, H.Z. Shi, Z.H. Xie [et al.]. – DOI 10.1183/09031936.00111908 // Eur Respir J. – 2009. – Vol. 34 (1). – P. 184-90.

237. Epithelial-derived TGF-β1 acts as a pro-viral factor in the lung during influenza A infection / L. Denney, W. Branchett, L.G. Gregory [et al.]. – DOI 10.1038/mi.2017.77 // Mucosal immunology. – 2018. – Vol. 11 (2). – P. 523-535.

238. Evaluation of predictors of severe-moderate COVID-19 infections at children: A review of 292 children / A.A. Kara, E. Böncüoğlu, E. Kıymet [et al.]. – DOI 10.1002/jmv.27237 // Journal of medical virology. – 2021. – Vol. 93 (12). – P. 6634-6640.

239. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths / W.B. Grant, H. Lahore, S.L. McDonnell, C.A. Baggerly [et al.]. – DOI 10.3390/nu12040988 // Nutrients. – 2020. – Vol. 12 (4). – P. 988.

240. Exploring the landscape of symptom-specific inflammatory cytokines in post-COVID syndrome patients / C. Tilikete, I. Zamali, Z. Meddeb [et al.]. – DOI 10.1186/s12879-024-10222-5 // BMC Infect Dis. – 2024. – Vol. 24 (1). – P. 1337.

241. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue -- the effect of obesity and diet-induced weight loss / L. Wamberg, T. Christiansen, S.K. Paulsen [et al.]. – DOI 10.1038/ijo.2012.112 // Int J Obes (Lond). – 2013. – Vol. 37 (5). – P. 651-657.

242. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome / Y. Yang, C. Shen, J. Li, J. Yuan [et

al.]. – DOI 10.1101/2020.03.02.20029975 // MedRxiv. – 2020. – URL: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.02.20029975v1 (date of access: 11.01.2022).

243. Factors Associated With COVID-19 Disease Severity in US Children and Adolescents / J.W. Antoon, C.G. Grijalva, C. Thurm [et al.]. – DOI 10.12788/jhm.3689 // Journal of hospital medicine. – 2021. – Vol. 10. – P. 603-610.

244. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D / T.C. Chen, F. Chimeh, Z. Lu [et al.]. – DOI 10.1016/j.abb.2006.12.017 // Arch Biochem Biophys. – 2007. – Vol. 460 (2). – P. 213-217.

245. Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department / T. Waltuch, P. Gill, L.E. Zinns [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajem.2020.05.058 // The American journal of emergency medicine. – 2020. – Vol. 38 (10). – P. 2246.e3-2246.e6.

246. Features of Cytokine Storm Identified by Distinguishing Clinical Manifestations in COVID-19 / W.X. Shen, R.C. Luo, J.Q. Wang, Z.S. Chen. – DOI 10.3389/fpubh.2021.671788 // Front Public Health. – 2021. – Vol. 9. – P. 671788.

247. Foxwell, B.M. Cytokine receptors: structure and signal transduction / B.M. Foxwell, K. Barrett, M. Feldmann. – DOI 10.1111/j.1365-2249.1992.tb07922.x // Clinical and experimental immunology. – 1992. – Vol. 90 (2). – P. 161-169.

248. Frequency of Children vs Adults Carrying Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Asymptomatically / G.P. Milani, I. Bottino, A. Rocchi [et al.]. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2020.3595 // JAMA pediatrics. – 2021. – Vol. 175 (2). – P. 193-194.

249. Fu, Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools / Y. Fu, Y. Cheng, Y. Wu. – DOI 10.1007/s12250-020-00207-4 // Virologica Sinica. – 2020. – Vol. 35 (3). – P. 266-271.

250. Gastrointestinal implications in COVID-19 / D.S. Dahiya, A. Kichloo, M. Albosta [et al.]. – DOI 10.1136/jim-2020-001559 // J Investig Med. – 2020. – Vol. 68 (8). – P. 1397-1401.

251. Gastrointestinal Manifestations in Hospitalized Children With Acute SARS-CoV-2 Infection and Multisystem Inflammatory Condition: An Analysis of the VIRUS COVID-19 Registry / I.A. Sayed, U. Bhalala, L. Strom [et al.]. – DOI 10.1097/INF.0000000000003589 // Pediatr Infect Dis J. – 2022. – Vol. 41 (9). – P. 751-758.

252. Getachew, B. Vitamin D and COVID-19: Role of ACE2, age, gender, and ethnicity / B. Getachew, Y. Tizabi. – DOI 10.1002/jmv.27075 // J Med Virol. – 2021. – Vol. 93 (9). – P. 5285-5294.

253. Ghelani, D. Vitamin D and COVID-19: An Overview of Recent Evidence / D. Ghelani, S. Alesi, A. Mousa [et al.]. – DOI 10.3390/ijms221910559 // IntJMolSci. – 2021. – P. 22 (19). – P. 10559.

254. Goldstein, E. On the Effect of Age on the Transmission of SARS-CoV-2 in Households, Schools, and the Community / E. Goldstein, M. Lipsitch, M. Cevik. – DOI 10.1093/infdis/jiaa691 // J Infect Dis. – 2021. – P. 223 (3). – P. 362-369.

255. Gombart, A.F. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection / A.F. Gombart – DOI 10.2217/fmb.09.87 // Future Microbiol. – 2009. – P. 4 (9). – P. 1151-65.

256. Guo, Y. Immunoregulatory Functions of the IL-12 Family of Cytokines in Antiviral Systems / Y. Guo, W. Cao, Y. Zhu. – DOI 10.3390/v11090772 // Viruses. – 2019. – Vol. 11 (9). – P. 772.

257. Haematological and immunological data of Chinese children infected with coronavirus disease 2019 / X. Xiong, G.T. Chua, S. Chi [et al.]. – DOI 10.1016/j.dib.2020.105953 // Data in brief. – 2020. – Vol. 31. – P. 105953.

258. Hansdottir, S. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases / S. Hansdottir, M.M. Monick. – DOI 10.1016/B978-0-12-386960-9.00009-5 // Vitamins and hormones. – 2011. – Vol. 86. – P. 217-237.

259. Hasanvand, A. COVID-19 and the role of cytokines in this disease / A. Hasanvand. – DOI 10.1007/s10787-022-00992-2 // Inflammopharmacology. – 2022. – Vol. 30 (3). – – P. 789-798.

260. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study / L. Huang, X. Li, X. Gu [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(22)00126-6 // Lancet Respir Med. – 2022. – Vol. 10 (9). – P. 863-876.

261. High Levels of IL-1β, TNF-α and MIP-1α One Month after the Onset of the Acute SARS-CoV-2 Infection, Predictors of Post COVID-19 in Hospitalized Patients / J. Alonso-Domínguez, M. Gallego-Rodríguez, I. Martínez-Barros [et al.]. – DOI 10.3390/microorganisms11102396 // Microorganisms. – 2023. – Vol. 11 (10). – P. 2396.

262. High SARS-CoV-2 load in the nasopharynx of patients with a mild form of COVID-19 is associated with clinical deterioration regardless of the hydroxychloroquine administration / A. Komissarov, I. Molodtsov, O. Ivanova [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0246396 // PLoS One. – 2021. – Vol. 16 (1). – P. e0246396.

263. Holick, M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention / M.F. Holick. – DOI 10.1007/s11154-017-9424-1 // Rev Endocr Metab Disord. – 2017. – Vol. 18 (2). – P. 153-165.

264. Holick, M.F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease // The American journal of clinical nutrition. – 2024. – Vol. 80.6. – P. 1678-1688.

265. Holick, M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application / M.F. Holick. – DOI 10.1016/j.annepidem.2007.12.001 // Ann Epidemiol. – 2009. – Vol. 19 (2). – P. 73-78.

266. Household Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Transmission and Children: A Network Prospective Study / A. Soriano-Arandes, A. Gatell, P. Serrano [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciab228 // Clin Infect Dis. – 2021. – Vol. 73 (6). – P. e1261-e1269.

267. Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: a retrospective observational study / F. Li, Y.Y. Li, M J. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/S1473-3099(20)30981-6 // The Lancet. – 2021. – Vol. 21 (5). – P. 617-628.

268. How fever is defined in COVID-19 publications: a disturbing lack of precision / A. Grünebaum, F.A. Chervenak, L.B. McCullough [et al.]. – DOI 10.1515/jpm-2020-0546 // J Perinat Med. – 2020. – Vol. 49 (3). – P. 255-261.

269. How to Early Identify and Prevent the SARS-CoV-2 Infection in Children for Families? / M.Y. Qiao, N. Chen, X. Zou [et al.]. – DOI 10.3389/fped.2020.00542 // Front Pediatr. – 2020. – Vol. 8. – P. 542.

270. Høyer-Hansen, M. Autophagy as a basis for the health-promoting effects of vitamin D / M. Høyer-Hansen, S.P. Nordbrandt, M. Jäättelä. – DOI 10.1016/j.molmed.2010.04.005 // Trends Mol Med. – 2010. – P. 16 (7). – P. 295-302.

271. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30183-5 // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 497-506.

272. Human Antimicrobial Peptides as Therapeutics for Viral Infections / A. Ahmed, G. Siman-Tov, G. Hall [et al.]. – DOI 10.3390/v11080704 // Viruses. – 2019. – Vol. 11 (8). – P. 704.

273. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland / D.F. Gudbjartsson, G.L. Norddahl, P. Melsted [et. al]. – DOI 10.1056/NEJMoa2026116 // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383 (18). – P. 1724-1734.

274. Hyde, Z. Difference in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Attack Rate Between Children and Adults May Reflect Bias / Z. Hyde. – DOI 10.1093/cid/ciab183 // Clin Infect Dis. – 2022. – Vol. 74 (1). – P. 152-155.

275. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia / L. Lin, L. Lu, W. Cao, T. Li. – DOI 10.1080/22221751.2020.1746199 // Emerging microbes & infections. – 2020. – Vol. 9 (1). – P. 727-732.

276. Identification of airway mucosal type 2 inflammation by using clinical biomarkers in asthmatic patients / P.E. Silkoff, M. Laviolette, D. Singh [et. al]. – DOI 10.1016/j.jaci.2016.11.038 // J Allergy Clin Immunol. – 2017. – Vol. 140 (3). – P. 710-719.

277. Identification of RANTES, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells / F. Cocchi, A.L. DeVico, A. Garzino-Demo [et. al]. – DOI 10.1126/science.270.5243.1811 // Science. – 1995. – Vol. 270 (5243). – P. 1811-1815.

278. IL-10 and IL-12 (P70) Levels Predict the Risk of Covid-19 Progression in Hypertensive Patients: Insights From the BRACE-CORONA Trial / R. Moll-Bernardes, A.S. de Sousa, A.V.S. Macedo [et. al]. – DOI 10.3389/fcvm.2021.702507 // Front CardiovascMed. – 2021. – Vol. 8. – P. 702507.

279. IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway / S.R. Krutzik, M. Hewison, P.T. Liu [et. al]. – DOI 10.4049/jimmunol.181.10.7115 // J Immunol. – 2008. – Vol. 181 (10). – P. 7115-7120.

280. IL-4 and IL-13 employ discrete signaling pathways for target gene expression in alternatively activated monocytes/macrophages / A. Bhattacharjee, M. Shukla, V.P. Yakubenko [et al.]. – DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.553 // Free radical biology & medicine. – 2013. – Vol. 54. – P. 1-16.

281. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression / S.K. Dhar, K. Vishnupriyan, S. Damodar, S. Gujar [et al.]. – DOI 10.1016/j.heliyon.2021.e06155 // Heliyon. – 2021. – Vol. 7 (2). – P. e06155.

282. Ilie, P.C. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality / P.C. Ilie, S. Stefanescu, L. Smith. – DOI 10.1007/s40520-020-01570-8 // Aging Clin Exp Res. – 2020. – Vol. 32 (7). – P. 1195-1198.

283. 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.]. – DOI 10.1016/S2352-4642(21)00198-X // Lancet Child Adolesc Health. – 2021. – Vol. 5 (10). – P. 708-718.

284. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19 / D. Blanco-Melo, B.E. Nilsson-Payant, W.C. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2020.04.026 // Cell. – 2020. – Vol. 181 (5). – P. 1036-1045.e9.

285. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19 / B. Zhang,

X. Zhou, C. Zhu [et al.]. – DOI 10.3389/fmolb.2020.00157 // Frontiers in molecular biosciences. – 2020. – Vol. 7. – P. 157.

286. Immune Response Dynamics and Biomarkers in COVID-19 Patients / M. Ranjbar, R.P. Cusack, C.E. Whetstone [et al.]. – DOI 10.3390/ijms25126427 // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25 (12). – P. 6427.

287. Immune response in children with COVID-19 is characterized by lower levels of T-cell activation than infected adults / D. Moratto, M. Giacomelli, M. Chiarini [et al.]. – DOI 10.1002/eji.202048724 // Eur J Immunol. – 2020. – Vol. 50 (9). – P. 1412-1414.

288. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19 / A.K. Azkur, M. Akdis, D. Azkur [et al.]. – DOI 10.1111/all.14364 // Allergy. – 2020. – Vol. 75 (7). – P. 1564-1581.

289. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients / C.A. Pierce, P. Preston-Hurlburt, Y. Dai [et al.]. – DOI 10.1126/scitranslmed.abd5487 // Sci Transl Med. – 2020. – Vol. 12 (564). – P. eabd5487.

290. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection / C. Phetsouphanh, D.R. Darley, D.B. Wilson [et al.]. – DOI 10.1038/s41590-021-01113-x // NatImmunol. – 2022. – Vol. 23 (2). – P. 210-216.

291. Immunology of COVID-19: Current State of the Science / N. Vabret, G.J. Britton, C. Gruber [et al.]. – DOI 10.1016/j.immuni.2020.05.002 // Immunity. – 2020. – Vol. 52 (6). – P. 910-941.

292. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Respiratory Tract Infections and COVID-19 in Children / M. Nicolae, C.M. Mihai, T. Chisnoiu [et al.]. – DOI 10.3390/nu15153430 // Nutrients. – 2023. – Vol. 15 (15). – P. 3430.

293. Impact of COVID-19 Lockdown on Children's Health in North Africa / M. Benmerzoug, B. Djoudi, A. Debbache [et al.]. – DOI 10.1007/s10995-022-03441-2 // Matern Child Health J. – 2022. – Vol. 26 (8). – P. 1701-1708.

294. Impact of COVID-19 lockdown on dietary and lifestyle behaviours among adolescents in palestine / H. Allabadi, J. Dabis, V. Aghabekian [et al.] // Dynamics of Human Health. – 2020. – Vol. – 2020 (2). – P. 7.

295. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients / J. Hadjadj, N. Yatim, L. Barnabei [et al.]. – DOI 10.1126/science.abc6027 // Science. – 2020. – Vol. 369 (6504). – P. 718-724.

296. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference / D.M. Needham, J. Davidson, H. Cohen [et al.]. – DOI 10.1097/CCM.0b013e318232da75 // Crit Care Med. – 2012. – Vol. 40 (2). – P. 502-209.

297. In the Shadow of Fibrosis: Innate Immune Suppression Mediated by Transforming Growth Factor-β / B.J. Thomas, K. Kan-O, K.L. Loveland [et al.]. – DOI 10.1165/rcmb.2016-0248PS // American journal of respiratory cell and molecular biology. – 2016. – Vol. 55 (6). – P. 759-766.

298. Increased vitamin D receptor expression from macrophages after stimulation with M. tuberculosis among persons who have recovered from extrapulmonary tuberculosis / C.T. Fiske, A. Blackman, F. Maruri [et al.]. – DOI 10.1186/s12879-019-3958-7 // BMC InfectDis. – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 366.

299. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies / P. Conti, G. Ronconi, A. Caraffa [et al.]. – DOI 10.23812/CONTI-E // Journal of biological regulators and homeostatic agents. – 2020. – Vol. 34 (2). – P. 327-331.

300. Infection Status of Rural Schoolchildren and its Relationship with Vitamin D Concentrations / R. Mandlik, S. Chiplonkar, N. Kajale [et al.]. – DOI 10.1007/s12098-019-02933-4 // Indian J Pediatr. – 2019. – Vol. 86 (8). – P. 675-680.

301. Inflammatory cytokine profile in children with severe acute respiratory syndrome / P.C. Ng, C.W. Lam, A.M. Li [et al.]. – DOI 10.1542/peds.113.1.e7 // Pediatrics. – 2004. – Vol. 113 (1 Pt 1). – P. e7-14.

302. Interferon gamma, TGF-β1 and RANTES expression in upper airway samples from SARS-CoV-2 infected patients / M.C. Montalvo Villalba, O. Valdés Ramírez, M. Muné Jiménez [et al.]. – DOI 10.1016/j.clim.2020.108576 // Clinical immunology (Orlando, Fla.). – 2020. – Vol. 220. – P. 108576.

303. Interferon-gamma enhances rhinovirus-induced RANTES secretion by airway epithelial cells / S. Konno, K.A. Grindle, W.M. Lee [et al.]. – DOI

10.1165/ajrcmb.26.5.4438 // American journal of respiratory cell and molecular biology. – 2002. – Vol. 26 (5). – P. 594-601.

304. Interleukin-4 regulates lipid metabolism by inhibiting adipogenesis and promoting lipolysis / C.H. Tsao, M.Y. Shiau, P.H. Chuang [et al.]. – DOI 10.1194/jlr.M041392 // J Lipid Res. – 2014. – Vol. 55 (3). – P. 385-97.

305. Interleukins in cancer: from biology to therapy / D. Briukhovetska, J. Dörr, S. Endres [et al.]. – DOI 10.1038/s41568-021-00363-z // Nature reviews. Cancer. – 2021. – Vol. 21 (8). – P. 481-499.

306. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. [corrected]. LXXXIX. Update on the extended family of chemokine receptors and introducing a new nomenclature for atypical chemokine receptors / F. Bachelerie, A. Ben-Baruch, A.M. Burkhardt [et al.]. – DOI 10.1124/pr.113.007724 // Pharmacological reviews. – 2013. – Vol. 66 (1). – P. 1-79.

307. Investigating the Relationship between Vitamin D and Persistent Symptoms Following SARS-CoV-2 Infection / L. Townsend, A.H. Dyer, P. McCluskey [et al.]. – DOI 10.3390/nu13072430 // Nutrients. – 2021. – Vol. 13 (7). – P. 2430.

308. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia / A.M. Zaki, S. van Boheemen, T.M. Bestebroer [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1211721 // The New England journal of medicine. – 2012. – Vol. 367 (19). – P. 1814-1820.

309. Italian intersociety consensus on management of long covid in children / S. Esposito, N. Principi, C. Azzari [et al.]. – DOI 10.1186/s13052-022-01233-6 // Ital J Pediatr. – 2022. – Vol. 48 (1). – P. 42.

310. Iwasaki, A. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19 / A. Iwasaki, Y. Yang. – DOI 10.1038/s41577-020-0321-6 // Nature reviews. Immunology. – 2020. – Vol. 20 (6). – P. 339-341.

311. Javed, W. Seroprevalence and characteristics of Coronavirus Disease COVID-19 in workers with non-specific disease symptoms / W. Javed, S.H.B. Abidi, J.B. Baqar. – DOI 10.1186/s12879-022-07461-9 // BMC InfectDis. – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 481.

312. Kalia, V. Role of vitamin D in regulating COVID-19 severity-An immunological perspective / V. Kalia, G.P. Studzinski, S. Sarkar. – DOI 10.1002/JLB.4COVR1020-698R // J Leukoc Biol. – 2021. – Vol. 110 (4). – P. 809-819.

313. Kamidani, S. COVID-19 vaccine development: a pediatric perspective / S. Kamidani, C.A. Rostad, E.J. Anderson. – DOI 10.1097/MOP.0000000000000978 // Current opinion in pediatrics. – 2021. – Vol. 33 (1). – P. 144-151.

314. Kataoka, Y. Thymus and activation-regulated chemokine as a clinical biomarker in atopic dermatitis / Y. Kataoka. – DOI 10.1111/1346-8138.12440 // J Dermatol. – 2014. – Vol. 41 (3). – P. 221-229.

315. Khalil, B.A. Chemokines and chemokine receptors during COVID-19 infection / B.A. Khalil, N.M. Elemam, A.A. Maghazachi. – DOI 10.1016/j.csbj.2021.01.034 // Computational and structural biotechnology journal. – 2021. – Vol. 19. – P. 976-988.

316. Kikkert, M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses / M. Kikkert. – DOI 10.1159/000503030 // Journal of innate immunity. – 2020. – Vol. 12 (1). – P. 4-20.

317. Kohlmeier, M. Avoidance of vitamin D deficiency to slow the COVID-19 pandemic / M. Kohlmeier. – DOI 10.1136/bmjnph-2020-000096 // BMJ Nutr Prev Health. – 2020. – Vol. 3 (1). – P. 67-73.

318. Kralj, M. Vitamin D and COVID-19 in an immunocompromised patient with multiple comorbidities-A Case Report / M. Kralj, H. Jakovac. – DOI 10.1002/ccr3.4010 // Clin Case Rep. – 2021. – Vol. 9 (4). – P. 2269-2275.

319. Laird, E. Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid-19 / E. Laird, J. Rhodes, R.A. Kenny // IrMed J. – 2020. – Vol. 113 (5). – P. 81.

320. Levy, D.E. The virus battles: IFN induction of the antiviral state and mechanisms of viral evasion / D.E. Levy, A. García-Sastre. – DOI 10.1016/s1359-6101(00)00027-7 // Cytokine Growth FactorRev. – 2001. – Vol. 12 (2-3). – P. 143-56.

321. Lippi, G. Eosinophil count in severe coronavirus disease 2019 / G. Lippi, B.M. Henry. – DOI 10.1093/qjmed/hcaa137 // QJM: monthly journal of the Association of Physicians. – 2020. – Vol. 1. – Vol. 113 (7). – P. 511-512.

322. Long COVID and rehabilitation / H.J. Chuang, C.W. Lin, M.Y. Hsiao [et al.]. – DOI 10.1016/j.jfma.2023.03.022 // J Formos Med Assoc. – 2024. – Vol. 123, Suppl 1. – S61-S69.

323. 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.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2021-052838 // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11 (8). – P. e052838.

324. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol / L. Sigfrid, T.M. Drake, E. Pauley [et al.]. – DOI 10.1016/j.lanepe.2021.100186 // Lancet Reg Health Eur. – 2021. – Vol. 8. – P. 100186.

325. Long COVID in children and adolescents / A.A. Asadi-Pooya, H. Nemati, M. Shahisavandi [et al.]. – DOI 10.1007/s12519-021-00457-6 // World J Pediatr. – 2021. – Vol. 17 (5). – P. 495-499.

326. Long COVID in Children: Observations From a Designated Pediatric Clinic / L. Ashkenazi-Hoffnung, E. Shmueli, S. Ehrlich [et al.]. – DOI 10.1097/INF.0000000000003285 // Pediatr Infect Dis J. – 2021. – Vol. 40 (12). – P. e509-e511.

327. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0-14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study / S. Kikkenborg Berg, P. Palm, U. Nygaard [et al.]. – DOI 10.1016/S2352-4642(22)00154-7 // Lancet Child Adolesc Health. – 2022. – Vol. 6 (9). – P. 614-623.

328. Long COVID-19-it's not over until? / D. Yelin, I. Margalit, D. Yahav [et al.]. – DOI 10.1016/j.cmi.2020.12.001 // J. Clin Microbiol Infect. – 2021. – Vol. 27 (4). – P. 506-508.

329. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, N.C. Ayuzo Del Valle [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-022-13495-5 // Sci Rep. – 2022. – Vol. 12 (1). – P. 9950.

330. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19 / C. Lucas, P. Wong, J. Klein [et al.]. – DOI 10.1038/s41586-020-2588-y // Nature. – 2020. – Vol. 584 (7821). – P. 463-469.

331. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients / J. Liu, S. Li, J. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.ebiom.2020.102763 // EBioMedicine. – 2020. – Vol. 55. – P. 102763.

332. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease / Y. Zhao, L. Qin, P. Zhang [et al.]. – DOI 10.1172/jci.insight.139834 // JCI insight. – 2020. – Vol. 5 (13). – P. e139834.

333. Long-term coexistence of SARS-CoV-2 with antibody response in COVID-19 patients / B. Wang, L. Wang, X. Kong [et al.]. – DOI 10.1002/jmv.25946 // J MedVirol. – 2020. – Vol. 92 (9). – P. 1684-1689.

334. Long-Term Health-Related Quality of Life in Non-Hospitalized Coronavirus Disease 2019 COVID-19 Cases With Confirmed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in England: Longitudinal Analysis and Cross-Sectional Comparison With Controls / F.G. Sandmann, E. Tessier, J. Lacy [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciac151 // Clin Infect Dis. – 2022. – Vol. 75 (1). – P. e962-e973.

335. Long-term pulmonary sequelae in adolescents post-SARS-CoV-2 infection / S. Palacios, K. Krivchenia, M. Eisner [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.26059 // PediatrPulmonol. – 2022. – Vol. 57 (10). – P. 2455-2463.

336. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study / E. Merzon, D. Tworowski, A. Gorohovski [et al.]. – DOI 10.1111/febs.15495 // FEBS J. – 2020. – Vol. 287 (17). – P. 3693-3702.

337. Low vitamin D levels and prognosis in a COVID-19 pediatric population: a systematic review / K. Shah, V.P. Varna, A. Pandya, D. Saxena. – DOI 10.1093/qjmed/hcab202 // QJM. – 2021. – Vol. 114 (7). – P. 447-453.

338. Lowery, S.A. Innate immune and inflammatory responses to SARS-CoV-2: Implications for COVID-19 / S.A. Lowery, A. Sariol, S. Perlman. – DOI 10.1016/j.chom.2021.05.004 // Cell Host Microbe. – 2021. – Vol. 29 (7). – P. 1052-1062.

339. Lu, Q. Coronavirus disease COVID-19 and neonate: What neonatologist need to know / Q. Lu, Y. Shi. – DOI 10.1002/jmv.25740 // Journal of medical virology. – 2020. – Vol. 92 (6). – P. 564-567.

340. Ludvigsson, J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults / J.F. Ludvigsson. – DOI 10.1111/apa.15270 // Acta paediatrica. – 2020. – Vol. 09 (6). – P. 1088-1095.

341. Madhusudan, S. Biomarkers in COVID-19: an up-to-date / S. Madhusudan, J. Muralidharan // Front Pediatr. – 2021. – Vol. 30. – P. 607-647.

342. Malek Mahdavi, A. A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: Implications for a potential treatment for COVID-19 / A. Malek Mahdavi. – DOI 10.1002/rmv.2119 // RevMedVirol. – 2020. – Vol. 30 (5). – P. e2119.

343. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. The lancet / R. Mao, Y. Qiu, J.S. He [et al.]. – DOI 10.1016/S2468-1253(20)30126-6 // Gastroenterology & hepatology. – 2020. – Vol. 5 (7). – P. 667-678.

344. Mansbach, J.M. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? / J.M. Mansbach, A.A. Ginde, C.A. Camargo Jr. [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2008-2041 // Pediatrics. – 2009. – Vol. 124 (5). – P. 1404-1410.

345. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia / S. De Biasi, M. Meschiari, L. Gibellini [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-020-17292-4 // Nature communications. – 2020. – Vol. 11 (1). – P. 3434.

346. Mast Cell and Eosinophil Activation Are Associated With COVID-19 and TLR-Mediated Viral Inflammation: Implications for an Anti-Siglec-8 Antibody / S. Gebremeskel, J. Schanin, K.M. Coyle [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2021.650331 // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 650331.

347. McGeachy, M.J. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease / M.J. McGeachy, D.J. Cua, S.L. Gaffen. – DOI 10.1016/j.immuni.2019.03.021 // Immunity. – 2019. – Vol. 50 (4). – P. 892-906.

348. Mechanisms in endocrinology: Vitamin D and COVID-19 / J.P. Bilezikian, D. Bikle, M. Hewison [et al.]. – DOI 10.1530/EJE-20-0665 // Eur J Endocrinol. – 2020. – Vol. 183 (5). – P. 133-147.

349. Mehandru, S. Pathological sequelae of long-haul COVID / S. Mehandru, M. Merad. – DOI 10.1038/s41590-021-01104-y // Nat Immunol. – 2022. – Vol. 23 (2). – P. 194-202.

350. Meitei, H.T. CCR6-CCL20 axis as a therapeutic target for autoimmune diseases / H.T. Meitei, N. Jadhav, G. Lal. – DOI 10.1016/j.autrev.2021.102846 // AutoimmunRev. – 2021. – Vol. 20 (7). – P. 102846.

351. Melchjorsen, J. Expression and function of chemokines during viral infections: from molecular mechanisms to in vivo function / J. Melchjorsen, L.N. Sørensen, S.R. Paludan. – DOI 10.1189/jlb.1102577 // J Leukoc Biol. – 2003. – Vol. 74 (3). – P. 331-343.

352. Meza-Meza, M.R. Functional effects of vitamin D: From nutrient to immunomodulator / M.R. Meza-Meza, A.I. Ruiz-Ballesteros, U. de la Cruz-Mosso. – DOI 10.1080/10408398.2020.1862753 // Crit Rev Food Sci Nutr. – 2022. – Vol. 62 (11). – P. 3042-3062.

353. Mitchell, F. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? / F. Mitchell. – DOI 10.1016/S2213-8587(20)30183-2 // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2020. – Vol. 8 (7). – P. 570.

354. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation / S. Chen, G.P. Sims, X.X. Chen [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.179.3.1634 // Journal of immunology. – 2007. – Vol. 179 (3). – P. 1634-1647.

355. Mohan, M. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19 / M. Mohan, J.J. Cherian, A. Sharma. – DOI 10.1371/journal.ppat.1008874 // PLoSPathog. – 2020. – Vol. 16 (9). – P. e1008874.

356. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview / S.L. Deshmane, S. Kremlev, S. Amini, B.E. Sawaya. – DOI 10.1089/jir.2008.0027 // Journal of interferon & cytokine research: the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research. – 2009. – Vol. 29 (6). – P. 313-326.

357. 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.]. – DOI 10.1038/s41598-021-95565-8 // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 16144.

358. Much More Than IL-17A: Cytokines of the IL-17 Family Between Microbiota and Cancer / A. Brevi, L.L. Cogrossi, G. Grazia [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2020.565470 // Frontiers in immunology. – 2020. – Vol. 11. – P. 565470.

359. Mukherjee, S. Is COVID-19 Gender-sensitive? / S. Mukherjee, K. Pahan. – DOI 10.1007/s11481-020-09974-z // J Neuroimmune Pharmacol. – 2021. – Vol. 16 (1). – P. 38-47.

360. Multi-center nationwide comparison of seven serology assays reveals a SARS-CoV-2 non-responding seronegative subpopulation / K. Oved, L. Olmer, Y. Shemer-Avni [et al.]. – DOI 10.1016/j.eclinm.2020.100651 // EClinicalMedicine. – 2020. – Vol. 29. – P. 100651.

361. Murdoch, C. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases / C. Murdoch, A. Finn // Blood. – 2000. – Vol. 95 (10). – P. 3032-3043.

362. Myopia incidence and lifestyle changes among school children during the COVID-19 pandemic: a population-based prospective study / X. Zhang, S.S.L. Cheung, H.N. Chan [et al.]. – DOI 10.1136/bjophthalmol-2021-319307 // Br J Ophthalmol. – 2022. – Vol. 106 (12). – P. 1772-1778.

363. Nadiger, M. Vitamin D levels in children with COVID-19 admitted to the PICU / M. Nadiger, S. Hassor, B. & Totapally. – DOI 10.1097/01.ccm.0000726440.30551.47 // Critical Care Medicine. – 2021. – Vol. 49 (1). – P. 54.

364. Nagarsheth, N. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy / N. Nagarsheth, M.S. Wicha, W. Zou. – DOI 10.1038/nri.2017.49 // Nature reviews. Immunology. – 2017. – Vol. 17 (9). – P. 559-572.

365. Naguib, R. Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: an update / R. Naguib. – DOI 10.1177/03000605221082898 // J Int Med Res. – 2022. – Vol. 50 (2). – P. 3000605221082898.

366. Natural mucosal barriers and COVID-19 in children / C.A. Pierce, S. Sy, B. Galen [et al.]. – DOI 10.1172/jci.insight.148694 // JCI Insight. – 2021. – Vol. 6 (9). – P. e148694.

367. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome / K.L. LaRovere, B.J. Riggs, T.Y. Poussaint [et al.]. – DOI 10.1001/jamaneurol.2021.0504 // JAMA Neurol. – 2021. – Vol. 78 (5). – P. 536-547.

368. Neurologic manifestations in an infant with COVID-19 / R. Dugue, K.C. Cay-Martínez, K.T. Thakur [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000009653 // Neurology. – 2020. – Vol. 94 (24). – P. 1100-1102.

369. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients / M. Taquet, R. Sillett, L. Zhu [et al.]. – DOI 10.1016/S2215-0366(22)00260-7 // Lancet Psychiatry. – 2022. – Vol. 9 (10). – P. 815-827.

370. Nimitphong, H. Vitamin D regulation of adipogenesis and adipose tissue functions / H. Nimitphong, E. Park, M.J. Lee. – DOI 10.4162/nrp.2020.14.6.553 // Nutr Res Pract. – 2020. – Vol. 14 (6). – P. 553-567.

371. Novel clinical and immunological features associated with persistent post-acute sequelae of COVID-19 after six months of follow-up: a pilot study / J. Torres-Ruiz, J. Lomelín-Gascón, J. Lira Luna [et al.]. – DOI 10.1080/23744235.2022.2158217 // Infect Dis (Lond). – 2023. – Vol. 55 (4). – P. 243-254.

372. Nuriev, R. Chemokine regulation of inflammation during respiratory syncytial virus infection / R. Nuriev, C. Johansson. – DOI 10.12688/f1000research.20061.1 // F1000Res. – 2019. – Vol. 8. – F1000 Faculty Rev-1837.

373. Obesity and sleep disturbance: the chicken or the egg? / G. Muscogiuri, L. Barrea, G. Annunziata [et al.]. – DOI 10.1080/10408398.2018.1506979 // Crit Rev Food Sci Nutr. – 2019. – Vol. 59 (13). – P. 2158-2165.

374. Olfactory Dysfunction in COVID-19 Patients: Prevalence and Prognosis for Recovering Sense of Smell / L. D'Ascanio, M. Pandolfini, C. Cingolani [et al.]. – DOI

10.1177/0194599820943530 // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2021. – Vol. 164 (1). – P. 82-86.

375. Omar, N. Vitamin D and immune system / N. Omar, Y. Mosaad // Vitam Miner. – 2017. – Vol. 6. – P. 151.

376. O'Neill, L.A. How Low Cholesterol Is Good for Anti-viral Immunity / L.A. O'Neill. – DOI 10.1016/j.cell.2015.12.004 // Cell. – 2015. – Vol. 163 (7). – P. 1572-1574.

377. Oran, D.P. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review / D.P. Oran, E.J. Topol. – DOI 10.7326/M20-3012 // Ann Intern Med. – 2020. – Vol. 173 (5). – P. 362-367.

378. Pacha, O. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? Nature reviews / O. Pacha, M.A. Sallman, S.E. Evans. – DOI 10.1038/s41577-020-0328-z // Immunology. – 2020. – Vol. 20 (6). – P. 345-346.

379. Paludan, S.R. Innate immunological pathways in COVID-19 pathogenesis / S.R. Paludan, T.H. Mogensen. – DOI 10.1126/sciimmunol.abm5505 // Science immunology. – 2022. – Vol. 7 (67). – eabm5505.

380. Parri, N. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy / N. Parri, M. Lenge, D. Buonsenso. – DOI 10.1056/NEJMc2007617 // Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. The New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 383 (2). – P. 187-190.

381. Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? / C.L.H. Brackel, C.R. Lap, E.P. Buddingh [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.25521 // PediatrPulmonol. – 2021. – Vol. 56 (8). – P. 2495-2502.

382. Pediatric Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). – P. Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses / L.M. Yonker, A.M. Neilan, Y. Bartsch [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2020.08.037 // J Pediatr. – 2020. – Vol. 227. – P. 45-52.e5.

383. Penna, G. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation / G. Penna, L. Adorini. – DOI 10.4049/jimmunol.164.5.2405 // J Immunol. – 2000. – Vol. 164 (5). – P. 2405-11.

384. Perkins, N.D. Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and IKK function / N.D. Perkins. – DOI 10.1038/nrm2083 // NatRevMol Cell Biol. – 2007. – Vol. 8 (1). – P. 49-62.

385. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients / B. Isho, K.T. Abe, M. Zuo [et al.]. – DOI 10.1126/sciimmunol.abe5511 // Sci Immunol. – 2020. – Vol. 5 (52). – P. eabe5511.

386. Petruk, A.O. Clinical profiles and characteristics of menstrual dysfunction in women after suffering from COVID-19 or vaccination / A.O. Petruk, O.O. Lytvak. – DOI 10.36740/WLek202310118 // Wiad Lek. – 2023. – Vol. 76 (10). – P. 2252-2257.

387. Plasma biomarker profiling of PIMS-TS, COVID-19 and SARS-CoV2 seropositive children - a cross-sectional observational study from southern India / A. Venkataraman, N.P. Kumar, L.E. Hanna [et al.]. – DOI 10.1016/j.ebiom.2021.103317 // EBioMedicine. – 2021. – Vol. 66. – P. 103317.

388. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19 / Y. Yang, C. Shen, J. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2020.04.027 // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2020. – Vol. Vol. 146, № 1. – P. 119-127.e4.

389. Plasmacytoid Dendritic Cells Depletionand Elevationof IFN-γ Dependent Chemokines CXCL9 and CXCL10 in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome / F. Caldarale, M. Giacomelli, E. Garrafa [et al]. – DOI 10.3389/fimmu.2021.654587 // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 654587.

390. Pleural cytokines MIF and MIP-3α as novel biomarkers for complicated parapneumonic effusions and empyema / C.Y. Yang, Y.H. Kuo, M. Chen [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-021-81053-6 // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 1763.

391. Poland, GA. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates / G.A. Poland, I.G. Ovsyannikova, R.B. Kennedy. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)32137-1 // Lancet. – 2020. – Vol. 396 (10262). – P. 1595-1606.

392. Positive Effects of Vitamin D Supplementation in Patients Hospitalized for COVID-19: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / S. De Niet, M.

Trémège, M. Coffiner [et al.]. – DOI 10.3390/nu14153048 // Nutrients. – 2022. – Vol. 14 (15). – P. 3048.

393. Possible role of vitamin D in Covid-19 infection in pediatric population / F.M. Panfili, M. Roversi, P. D'Argenio [et al.]. – DOI 10.1007/s40618-020-01327-0 // J Endocrinol Invest. – 2021. – Vol. 44 (1). – P. 27-35.

394. Post COVID-19 complications and follow up biomarkers / M. Abdullah, A. Ali, M. Usman [et al.]. – DOI 10.1039/d3na00342f // Nanoscale Adv. – 2023. – Vol. 5 (21). – P. 5705-5716.

395. Post-acute COVID-19 Syndrome Negatively Impacts Physical Function, Cognitive Function, Health-Related Quality of Life, and Participation / L. Tabacof, J. Tosto-Mancuso, J. Wood [et al.]. – DOI 10.1097/PHM.0000000000001910 // Am J Phys Med Rehabil. – 2022. – Vol. 101 (1). – P. 48-52.

396. Postacute/Long COVID in Pediatrics: Development of a Multidisciplinary Rehabilitation Clinic and Preliminary Case Series / A.K. Morrow, R. Ng, G. Vargas [et al.]. – DOI 10.1097/PHM.0000000000001896 // Am J Phys Med Rehabil. – 2021. – Vol. 100 (12). – P. 1140-1147.

397. Post-COVID-19 Conditions Among Children 90 Days After SARS-CoV-2 Infection / A.L. Funk, N. Kuppermann, T.A. Florin [et al.]. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2022.23253 // JAMA Netw Open. – 2022. – Vol. 5 (7). – P. e2223253.

398. Post-viral effects of COVID-19 in the olfactory system and their implications / M.S. Xydakis, M.W. Albers, E.H. Holbrook [et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(21)00182-4 // The Lancet. Neurology. – 2021. – Vol. 20 (9). – P. 753-761.

399. Predictive value of cytokine/chemokine responses for the disease severity and management in children and adult cases with COVID-19 / Y. Ozsurekci, K. Aykac, A.G. Er [et al.]. – DOI 10.1002/jmv.26683 // J Med Virol. – 2021. – Vol. 93 (5). – P. 2828-2837.

400. Preliminary evidenceon long COVID in children / D. Buonsenso, D. Munblit, C. De Rose [et al.]. – DOI 10.1111/apa.15870 // Acta Paediatr. – 2021. – Vol. 110 (7). – P. 2208-2211.

401. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004 / J. Kumar, P. Muntner, F.J. Kaskel [et al.] // Pediatrics. – 2009. – Vol. 124. – P. 362-370.

402. Prevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in Italian Adults and Associated Risk Factors / A. Vena, M. Berruti, A. Adessi [et al.]. – DOI 10.3390/jcm9092780 // J Clin Med. – 2020. – Vol. 9 (9). – P. 2780.

403. Prevalence of COVID-19 in children, adolescents and adults in remote education situations in the city of Fortaleza, Brazil / V. Cavalcante Pinto Júnior, L.F.W.G. Moura, R.C. Cavalcante [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijid.2021.04.086 // Int J Infect Dis. – 2021. – Vol. 108. – P. 20-26.

404. Prevalence of Low Level of Vitamin D Among COVID-19 Patients and Associated Risk Factors in India - A Hospital-Based Study / S. Singh, N. Nimavat, A. Kumar Singh [et al.]. – DOI 10.2147/IJGM.S309003 // Int J Gen Med. – 2021. – Vol. 14. – P. 2523-2531.

405. Prevalence of SARS-CoV-2 specific neutralising antibodies in blood donors from the Lodi Red Zone in Lombardy, Italy, as at 06 April 2020 / E. Percivalle, G. Cambiè, I. Cassaniti [et al.]. – DOI 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.24.2001031 // Euro Surveill. – 2020. – Vol. 25 (24). – P. 2001031.

406. Pro- and Anti-Inflammatory Responses in Severe COVID-19-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome-An Observational Pilot Study / Q. Notz, M. Schmalzing, F. Wedekink [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2020.581338 // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 581338.

407. Proal, A.D. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms / A.D. Proal, M.B. VanElzakker. – DOI 10.3389/fmicb.2021.698169 // Front Microbiol. – 2021. – Vol. 12. – P. 698169.

408. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors / H. Han, Q. Ma, C. Li [et al.]. – DOI 10.1080/22221751.2020.1770129 // Emerging microbes&infections. – 2020. – Vol. 9 (1). – P. 1123-1130.

409. Progression of Myopia in School-Aged Children After COVID-19 Home Confinement / J. Wang, Y. Li, D.C. Musch [et al.]. – DOI 10.1001/jamaophthalmol.2020.6239 // JAMA Ophthalmol. – 2021. – Vol. 139 (3). – P. 293-300.

410. Proinflammatory Cytokines in the Olfactory Mucosa Result in COVID-19 Induced Anosmia / A. Torabi, E. Mohammadbagheri, N. Akbari Dilmaghani [et al.]. – DOI 10.1021/acschemneuro.0c00249 // ACS Chem Neurosci. – 2020. – Vol. 11 (13). – P. 1909-1913.

411. Prolonged Persistence of SARS-CoV-2 RNA in Body Fluids / J. Sun, J. Xiao, R. Sun [et al.]. – DOI 10.3201/eid2608.201097 // Emerg Infect Dis. – 2020. – Vol. 26 (8). – P. 1834-1838.

412. Prompetchara E. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic / E. Prompetchara, C. Ketloy, T. Palaga. – DOI 10.12932/AP-200220-0772 // Asian Pacific journal of allergy and immunology. – 2020. – Vol. 38 (1). – P. 1-9.

413. Protective humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 persist up to 1 year after recovery / C. Feng, J. Shi, Q. Fan [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-021-25312-0 // NatCommun. – 2021. – Vol. 12 (1). – P. 4984.

414. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19 / R. Kumar, H. Rathi, A. Haq [et al.]. – DOI 10.1016/j.virusres.2020.198235 // Virus Res. – 2021. – Vol. 292. – P. 198235.

415. Qazi, B.S. Recent advances in underlying pathologies provide insight into interleukin-8 expression-mediated inflammation and angiogenesis / B.S. Qazi, K. Tang, A. Qazi. – DOI 10.4061/2011/908468 // International journalofinflammation. – 2011. – Vol. 2011. – P. 908468.

416. Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) / C.A. Rostad, A. Chahroudi, G. Mantus [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2020-018242 // Pediatrics. – 2020. – Vol. 146 (6). – P. e2020018242.

417. Ramirez, F.E. Hydrothermotherapy in prevention and treatment of mild to moderate cases of COVID-19 / F.E. Ramirez, A. Sanchez, A.T. Pirskanen. – DOI 10.1016/j.mehy.2020.110363 // Med Hypotheses. – 2021. – Vol. 146. – P. 110363.

418. Razdan, K. Vitamin D Levels and COVID-19 Susceptibility: Is there any Correlation? / K. Razdan, K. Singh, D. Singh. – DOI 10.1016/j.medidd.2020.100051 // Med Drug Discov. – 2020. – Vol. 7. – P. 100051.

419. Redpath, S.A. Protection and pathology during parasite infection: IL-10 strikes the balance / S.A. Redpath, N.M. Fonseca, G. Perona-Wright. – DOI 10.1111/pim.12113 // Parasite Immunol. – 2014. – Vol. 36 (6). – P. 233-52.

420. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 COVID-19 / B. Diao, C. Wang, Y. Tan [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2020.00827 // Frontiers in immunology. – 2020. – Vol. 11. – P. 827.

421. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and acute inflammatory markers in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection / T.J. Oscanoa, J. Amado, R.A. Ghashut, R. Romero-Ortuno. – DOI 10.5603/DEMJ.a2021.0024 // Disaster Emerg. Med. J. – 2021. – Vol. 6. – P. 144–153.

422. Relationship between vitamin D and inflammatory markers in older individuals / F. De Vita, F. Lauretani, J. Bauer [et al.]. – DOI 10.1007/s11357-014-9694-4 // Age (Dordr). – 2014. – Vol. 36 (4). – P. 9694.

423. Relationship of vitamin D and parathyroid hormone with obesity and body composition in African Americans / A.L. Valiña-Tóth, Z. Lai, W. Yoo [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2265.2009.03676.x // Clin Endocrinol (Oxf). – 2010. – Vol. 72 (5). – P. 595-603.

424. Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation / B. Terrier, N. Derian, Y. Schoindre [et al.]. – DOI 10.1186/ar4060 // Arthritis Res Ther. – 2012. – Vol. 14 (5). – P. R221.

425. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission / Y. Tian, L. Rong, W. Nian, Y. He. – DOI 10.1111/apt.15731 // Aliment Pharmacol Ther. – 2020. – Vol. 51 (9). – P. 843-851.

426. 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.]. – DOI 10.1183/13993003.01341-2021 // Eur Respir J. – 2022. – Vol. 59 (2). – P. 2101341.

427. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children / K. Graff, C. Smith, L. Silveira [et al.]. – DOI 10.1097/INF.0000000000003043 // The Pediatric infectious disease journal. – 2021. – Vol. 40 (4). – P. 137-145.

428. Risk Factors for Severity in Children with Coronavirus Disease 2019: A Comprehensive Literature Review / S. Tsabouri, A. Makis, C. Kosmeri, E. Siomou. – DOI 10.1016/j.pcl.2020.07.014 // Pediatric clinics of North America. – 2021. – Vol. 68 (1). – P. 321-338.

429. Role of CCL5 (RANTES) in viral lung disease / F.J. Culley, A.M. Pennycook, J.S. Tregoning [et al.]. – DOI 10.1128/JVI.00496-06 // J Virol. – 2006. – Vol. 80 (16). – P. 8151-8157.

430. Role of chemokines in Parkinson's disease / J.Q. Liu, S.F. Chu, X. Zhou [et al.]. – DOI 10.1016/j.brainresbull.2019.05.020 // Brain Res Bull. – 2019. – Vol. 152. – P. 11-18.

431. Role of Innate and Adaptive Cytokines in the Survival of COVID-19 Patients / J. Monserrat, A. Gómez-Lahoz, M.A. Ortega [et al.]. – DOI 10.3390/ijms231810344 // International journal of molecular sciences. – 2022. – Vol. 23 (18). – P. 10344.

432. Role of Monocytes/Macrophages in Covid-19 Pathogenesis: Implications for Therapy / J. Gómez-Rial, I. Rivero-Calle, A. Salas, F. Martinón-Torres. – DOI 10.2147/IDR.S258639 // Infection and drug resistance. – 2020. – Vol. 13. – P. 2485-2493.

433. Roles of Children and Adolescents in COVID-19 Transmission in the Community: A Retrospective Analysis of Nationwide Data in Japan / T. Imamura, M. Saito, Y.K. Ko [et al.]. – DOI 10.3389/fped.2021.705882 // Frontiers in pediatrics. – 2021. – Vol. 9. – P. 705882.

434. Sahu, K.K. Comprehensive update on current outbreak of novel coronavirus infection (2019-nCoV) / K.K. Sahu, A.K. Mishra, A. Lal. – DOI

10.21037/atm.2020.02.92 // Annals of translational medicine. – 2020. – Vol. 8 (6). – P. 393.

435. Samprathi, M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review / M. Samprathi, M. Jayashree. – DOI 10.3389/fped.2020.607647 // Frontiers in pediatrics. – 2021. – Vol. 8. – P. 607647.

436. Sanchez, E.L. Viral activation of cellular metabolism / E.L. Sanchez, M. Lagunoff. – DOI 10.1016/j.virol.2015.02.038 // Virology. – 2015. – Vol. 479-480. – P. 609-618.

437. Sanjabi, S. Regulation of the Immune Response by TGF-β: From Conception to Autoimmunity and Infection / S. Sanjabi, S.A. Oh, M.O. Li. – DOI 10.1101/cshperspect.a022236 // Cold Spring Harbor perspectives in biology. – 2017. – Vol. 9 (6). – P. a022236.

438. SARS-CoV-2 Antibody Responses in Pediatric Patients: A Bibliometric Analysis / I. Maniu, G.C. Maniu, E. Antonescu [et al.]. – DOI 10.3390/biomedicines11051455 // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11 (5). – P. 1455.

439. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2020.02.052 // Cell. – 2020. – Vol. 181 (2). – P. 271-280.e8.

440. SARS-CoV-2 engages inflammasome and pyroptosis in human primary monocytes / A.C. Ferreira, V.C. Soares, I.G. de Azevedo-Quintanilha [et al.]. – DOI 10.1038/s41420-021-00428-w // Cell death discovery. – 2021. – Vol. 7 (1). – P. 43.

441. SARS-CoV-2 in severe COVID-19 induces a TGF-β-dominated chronic immune response that does not target itself / M. Ferreira-Gomes, A. Kruglov, P. Durek [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-021-22210-3 // Nature communications. – 2021. – Vol. 12 (1). – P. 1961.

442. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease / V.J. Costela-Ruiz, R. Illescas-Montes, J.M. Puerta-Puerta [et al.]. – DOI 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001 // Cytokine & growth factor reviews. – 2020. – Vol. 54. – P. 62-75.

443. SARS-CoV-2 Seroprevalence and Neutralizing Antibody Response after the First and Second COVID-19 Pandemic Wave in Croatia / T. Vilibic-Cavlek, V. Stevanovic,

M. Ilic [et al.]. – DOI 10.3390/pathogens10060774 // Pathogens. – 2021. – Vol. 10 (6). – P. 774.

444. SARS-CoV-2 Seroprevalence Study in Pediatric Patients and Health Care Workers Using Multiplex Antibody Immunoassays / E. Prados de la Torre, I. Obando, M. Vidal, B. de Felipe [et al.]. – DOI 10.3390/v14092039 // Viruses. – 2022. – Vol. 14 (9). – P. 2039.

445. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development / M.Y. Wang, R. Zhao, L.J. Gao [et al.]. – DOI 10.3389/fcimb.2020.587269 // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2020. – Vol. 10. – P. 587269.

446. 'Scientific Strabismus' or two related pandemics: coronavirus disease and vitamin D deficiency / M. Kara, T. Ekiz, V. Ricci [et al.]. – DOI 10.1017/S0007114520001749 // BrJNutr. – 2020. – Vol. 124 (7). – P. 736-741.

447. Selvaraj, P. Vitamin D, vitamin D receptor, and cathelicidin in the treatment of tuberculosis / P. Selvaraj. – DOI 10.1016/B978-0-12-386960-9.00013-7 // VitamHorm. – 2011. – Vol. 86. – P. 307-25.

448. Serial measurement of cytokines strongly predict COVID-19 outcome / H.S. Ozger, R. Karakus, E.N. Kuscu [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0260623 // PLoS One. – 2021. – Vol. 16 (12). – P. e0260623.

449. Seroprevalence and risk factors of SARS CoV-2 in health care workers of tertiary-care hospitals in the province of Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan / M. Haq, A. Rehman, M. Noor [et al.]. – DOI 10.1101/2020.09.29.20203125v1 // Medrxiv. – 2020. – URL: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.29.20203125v1 (date of access: 12.04.2021).

450. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study / S. Stringhini, A. Wisniak, G. Piumatti [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)31304-0 // Lancet. – 2020. – Vol. 396 (10247). – P. 313-319.

451. Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality / D. De Smet, K. De Smet, P. Herroelen [et al.]. – DOI

10.1093/ajcp/aqaa252 // American journalofclinicalpathology. – 2021. – Vol. 155 (3). – P. 381-388.

452. Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19 / M. Sugiyama, N. Kinoshita, S. Ide [et al.]. – DOI 10.1016/j.gene.2020.145145 // Gene. – 2021. – Vol. 766. – P. 145145.

453. Serum IgG levels in children 6 months after SARS-CoV-2 infection and comparison with adults / S. Bloise, A. Marcellino, A. Testa [et al.]. – DOI 10.1007/s00431-021-04124-w // European journal of pediatrics. – 2021. – Vol. 180 (11). – P. 3335-3342.

454. Sethuraman, N. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 / N. Sethuraman, S.S. Jeremiah, A. Ryo. – DOI 10.1001/jama.2020.8259 // JAMA. – 2020. – Vol. 323 (22). – P. 2249-2251.

455. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibodies in Adults in Madrid, Spain / V. Soriano, R. Meiriño, O. Corral, M.P. Guallar. – DOI 10.1093/cid/ciaa769 // Clin Infect Dis. – 2021. – Vol. 72 (6). – P. 1101-1102.

456. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC / K.L. Siu, K.S. Yuen, C. Castaño-Rodriguez [et al.]. – DOI 10.1096/fj.201802418R // FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. – 2019. – Vol. 33 (8). – P. 8865-8877.

457. Severe Coronavirus Disease-2019 in Children and Young Adults in the Washington, DC, Metropolitan Region / R.L. De Biasi, X. Song, M. Delaney [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2020.05.007 // The Journal of pediatrics. – 2020. – Vol. 223. – P. 199-203.e1.

458. Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis / B.K. Tsankov, J.M. Allaire, M.A. Irvine [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijid.2020.11.163 // IntJInfectDis. – 2021. – Vol. 103. – P. 246-256.

459. Shamsundara, M. Anosmia-An Effect of COVID-19 Infection-Review / M. Shamsundara, L. Jayalakshmi. – DOI 10.1007/s12070-022-03401-w // Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2023. – Vol. 75 (Suppl 1). – P. 815-821.

460. Sheng, J. The immune suppressive function of transforming growth factor-β (TGF-β) in human diseases / J. Sheng, W. Chen, H.J. Zhu. – DOI 10.3109/08977194.2015.1010645 // Growth Factors. – 2015. – Vol. 33 (2). – P. 92-101.

461. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions / Y. Jamilloux, T. Henry, A. Belot [et al.]. – DOI 10.1016/j.autrev.2020.102567 // Autoimmunity reviews. – 2020. – Vol. 19 (7). – P. 102567.

462. Simon, A.K. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. Proceedings / A.K. Simon, G.A. Hollander, A. McMichael. – DOI 10.1098/rspb.2014.3085 // Biological sciences. – 2015. – Vol. 282 (1821). – P. – 20143085.

463. Somatic complaints in anxious youth / S.A. Crawley, N.E. Caporino, B. Birmaher [et al.]. – DOI 10.1007/s10578-013-0410-x // Child Psychiatry Hum Dev. – 2014. – Vol. 45 (4). – P. 398-407.

464. Soraya, G.V. An inter-correlated Interleukin-6 levels in children developing SARS-CoV-2 infection / G.V. Soraya, Z.S. Ulhaq. – DOI 10.1016/j.pedneo.2020.04.007 // Pediatrics and neonatologyol. – 2020. – Vol. 61 (3). – P. 253-254.

465. Spectrum and Clinical Characteristics of Symptomatic and Asymptomatic Coronavirus Disease 2019 COVID-19 With and Without Pneumonia / H. Zeng, Y. Ma, Z. Zhou [et al.]. – DOI 10.3389/fmed.2021.645651 // Front Med (Lausanne). – 2021. – Vol. 8. – P. 645651.

466. Subtle olfactory dysfunction after SARS-CoV-2 virus infection in children / A. Concheiro-Guisan, A. Fiel-Ozores, R. Novoa-Carballal [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijporl.2020.110539 // International journal of pediatric otorhinolaryngology. – 2021. – Vol. 140. – P. 110539.

467. Suppressive effect of 1α,25-dihydroxyvitamin D3 on type I IFN-mediated monocyte differentiation into dendritic cells: impairment of functional activities and

chemotaxis / M.C. Gauzzi, C. Purificato, K. Donato [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.174.1.270 // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174. – P. 270-276.

468. Susceptibility of SARS-CoV2 infection in children / N. Cotugno, D. Amodio, D. Buonsenso, P. Palma. – DOI 10.1007/s00431-023-05184-w // Eur J Pediatr. – 2023. – Vol. 182 (11). – P. 4851-4857.

469. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-analysis / R.M. Viner, O.T. Mytton, C. Bonell [et al.]. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2020.4573 // JAMA pediatrics. – 2021. – Vol. 175 (2). – P. 143-156.

470. Symptoms and Transmission of SARS-CoV-2 Among Children - Utah and Wisconsin, March-May 2020 / R.L. Laws, R.J. Chancey, E.M. Rabold [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2020-027268 // Pediatrics. – 2021. – Vol. 147 (1). – P. e2020027268.

471. Symptoms of COVID-19 in children / M.M. Melo, M.M.R. Neta, A.R.S.Neto [et al.]. – DOI 10.1590/1414-431X2022e12038 // Braz J Med Biol Res. – 2022. – Vol. 55. – P. e12038.

472. Taylor, S.N. Vitamin D in Toddlers, Preschool Children, and Adolescents / S.N. Taylor. – DOI 10.1159/000505635 // Ann Nutr Metab. – 2020. – Vol. 76, Suppl 2. – P. 30-41.

473. Temporal profiling of plasma cytokines, chemokines and growth factors from mild, severe and fatal COVID-19 patients / Z.S. Xu, T. Shu, L. Kang [et al.]. – DOI 10.1038/s41392-020-0211-1 // Signal transduction and targeted therapy. – 2020. – Vol. 5 (1). – P. 100.

474. The association between vitamin D levels and the clinical severity and inflammation markers in pediatric COVID-19 patients: single-center experience from a pandemic hospital / E. Bayramoğlu, G. Akkoç, A. Ağbaş [et al.]. – DOI 10.1007/s00431-021-04030-1 // European journal of pediatrics. – 2021. – Vol. 180 (8). – P. 2699-2705.

475. The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants / K. Tao, P.L. Tzou, J. Nouhin [et al.]. – DOI 10.1038/s41576-021-00408-x // Nature reviews. Genetics. – 2021. – Vol. 22 (12). – P. 757-773.

476. The burden of persistent symptoms after COVID-19 (long COVID): a meta-analysis of controlled studies in children and adults / A. Azzam, H. Khaled, N. Refaey [et al.]. – DOI 10.1186/s12985-024-02284-3 // Virol J. – 2024. – Vol. 21 (1). – P. 16.

477. The Chemokine MIG is Associated with an Increased Risk of COVID-19 Mortality in Mexican Patients / L.A. Ochoa-Ramirez, R. Ramos-Payan, G.R. Jimenez-Gastelum [et al.]. – DOI 10.22034/iji.2022.92641.2162 // Iran J Immunol. – 2022. – Vol. 19 (3). – P. 311-320.

478. The clinical and biochemical presentation of vitamin D deficiency and insufficiency in children and adolescents / E. Torun, H. Genc, E. Gonullu [et al.] // J Pediatr Endocrinol Metab. – 2013. – Vol. 26 (5–6). – P. 469-475.

479. The combination of CXCL9, CXCL10 and CXCL11 levels during primary HIV infection predicts HIV disease progression / X. Yin, Z. Wang, T. Wu [et al.]. – DOI 10.1186/s12967-019-02172-3 // J TranslMed. – 2019. – Vol. 17 (1). – P. 417.

480. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases / R.C. Russo, C.C. Garcia, M.M. Teixeira [et al.]. – DOI 10.1586/1744666X.2014.894886 // Expert Rev Clin Immunol. – 2014. – Vol. 10 (5). – P. 593-619.

481. The CXCL9/10/11-CXCR3 axis as a predictor of COVID-19 progression: a prospective, case-control study / N. Çelik, O. Çelik, E. Laloğlu, A. Özkaya. – DOI 10.1590/0037-8682-0128-2023 // Rev Soc Bras Med Trop. – 2023. – Vol. 56. – P. 01282023.

482. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system / F. Coperchini, L. Chiovato, L. Croce [et al.]. – DOI 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003 // Cytokine & growth factor reviews. – 2020. – Vol. 53. – P. 25-32.

483. The IL-1β, IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19 / C. Schultheiß, E. Willscher, L. Paschold [et al.]. – DOI 10.1016/j.xcrm.2022.100663 // Cell Rep Med. – 2022. – Vol. 3 (6). – P. 100663.

484. The immune system in children with malnutrition--a systematic review / M.J. Rytter, L. Kolte, A. Briend [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0105017 // PLoS One. – 2014. – Vol. 9 (8). – P. e105017.

485. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 COVID-19 From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application / S.A. Lauer, K.H. Grantz, Q. Bi [et al.]. – DOI 10.7326/M20-0504 // Ann Intern Med. – 2020. – Vol. 172 (9). – P. 577-582.

486. The interplay between vitamin D and viral infections / M. Teymoori-Rad, F. Shokri, V. Salimi, S.M. Marashi. – DOI 10.1002/rmv.2032 // Rev Med Virol. – 2019. – Vol. 29 (2). – P. e2032.

487. The kinetics of humoral response and its relationship with the disease severity in COVID-19 / L. Ren, L. Zhang, D. Chang [et al.]. – DOI 10.1038/s42003-020-01526-8 // Commun Biol. – 2020. – Vol. 3 (1). – P. 780.

488. The Multifaceted Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome during the SARS-CoV-2 Pandemic / H.R. Pérez-Gómez, R. Morfín-Otero, E. González-Díaz [et al.]. – DOI 10.3390/pathogens11050556 // Pathogens. – 2022. – Vol. 11 (5). – P. 556.

489. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of "inflame-aging" / G.H. Meftahi, Z. Jangravi, H. Sahraei, Z. Bahari. – DOI 10.1007/s00011-020-01372-8 // Inflamm Res. – 2020. – Vol. 69 (9). – P. 825-839.

490. The Prognostic Value of Lung Injury and Fibrosis Markers, KL-6, TGF-β1, FGF-2 in COVID-19 Patients / H. Karadeniz, A. Avanoğlu Güler, H.S. Özger [et al.]. – DOI 10.1177/11772719221135443 // Biomark Insights. – 2022. – Vol. 17. – URL: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/11772719221135443?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed (date of access: 11.01.2022).

491. The Relationship between Vitamin D Status and Allergic Diseases in New Zealand Preschool Children / C. Cairncross, C. Grant, W. Stonehouse [et al.]. – DOI 10.3390/nu8060326 // Nutrients. – 2016. – Vol. 8 (6). – P. 326.

492. The Role of Interleukin-8 in Lung Inflammation and Injury: Implications for the Management of COVID-19 and Hyperinflammatory Acute Respiratory Distress Syndrome / M.C. Cesta, M. Zippoli, C. Marsiglia [et al.]. – DOI 10.3389/fphar.2021.808797 // Frontiersinpharmacology. – 2022. – Vol. 12. – P. 808797.

493. The Role of Vitamin D in COVID-19 and the Impact of Pandemic Restrictions on Vitamin D Blood Content / A. Tomaszewska, A. Rustecka, A. Lipińska-Opałka [et al.]. – DOI 10.3389/fphar.2022.836738 // Front Pharmacol. – 2022. – Vol. 13. – P. 836738.
494. The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis / R. Ghasemian, A. Shamshirian, K. Heydari, M. Malekan [et al.]. – DOI 10.1111/ijcp.14675 // Int J Clin Pract. – 2021. – Vol. 75 (11). – P. e14675.
495. The role of vitamin D receptor and IL-6 in COVID-19 / A. Azmi, M. Rismani, H. Pourmontaseri [et al.]. – DOI 10.1002/mgg3.2172 // Mol Genet Genomic Med. – 2023. – Vol. 11 (7). – P. 2172.
496. The seroprevalence and kinetics of IgM and IgG in the progression of COVID-19 / X. Qin, J. Shen, E. Dai [et al.]. – DOI 10.1186/s12865-021-00404-0 // BMC Immunol. – 2021. – Vol. 22 (1). – P. 14.
497. The study of vitamin D administration effect on CRP and Interleukin-6 as prognostic biomarkers of ventilator associated pneumonia / A.E. Miroliaee, J. Salamzadeh, S. Shokouhi, Z. Sahraei. – DOI 10.1016/j.jcrc.2017.08.040 // J Crit Care. – 2018. – Vol. 44. – P. 300-305.
498. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 COVID-19: The Perspectives of clinical immunologists from China / W. Zhang, Y. Zhao, F. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.clim.2020.108393 // Clinical immunology (Orlando, Fla.). – 2020. – Vol. 214. – P. 108393.
499. The vitamin D receptor and T cell function / M. Kongsbak, T.B. Levring, C. Geisler, von Essen MR. – DOI 10.3389/fimmu.2013.00148 // Front Immunol. – 2013. – Vol. 4. – P. 148.
500. Theoharides, T.C. Dexamethasone for COVID-19? Not so fast / T.C. Theoharides, P. Conti. – DOI 10.23812/20-EDITORIAL_1-5 // J Biol RegulHomeost Agents. – 2020. – Vol. 34 (3). – P. 1241-1243.
501. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response / P.T. Liu, S. Stenger, H. Li [et al.]. – DOI 10.1126/science.1123933 // Science. 2006. – Vol. 311 (5768). – P. 1770-1773.

502. Transforming growth factor-beta promotes rhinovirus replication in bronchial epithelial cells by suppressing the innate immune response / N. Bedke, D. Sammut, B. Green [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0044580 // PLoS One. – 2012. – Vol. 7 (9). – P. e44580.

503. Transmission of SARS-CoV-2 in the household setting: A prospective cohort study in children and adults in England / E. Miller, P.A. Waight, N.J. Andrews [et al.]. – DOI 10.1016/j.jinf.2021.07.037 // The Journal of infection. – 2021. – Vol. 83 (4). – P. 483-489.

504. Tsoukas, C.D. 1,25-dihydroxyvitamin D3: a novel immunoregulatory hormone / C.D. Tsoukas, D.M. Provvedini, S.C. Manolagas. – DOI 10.1126/science.6427926 // Science. – 1984. – Vol. 224 (4656). – P. 1438-40.

505. Ulhaq, Z.S. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression / Z.S. Ulhaq, G.V. Soraya. – DOI 10.1016/j.medmal.2020.04.002 // Medecine et maladies infectieuses. – 2020. – Vol. 50 (4). – P. 382-383.

506. Uncontrolled Innate and Impaired Adaptive Immune Responses in Patients with COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome / S. Hue, A. Beldi-Ferchiou, I. Bendib [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.202005-1885OC // Am J Respir Crit Care Med. – 2020. – Vol. 202 (11). – P. 1509-1519.

507. Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children / L. Kompaniyets, N.T. Agathis, J.M. Nelson [et al.]. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2021.11182 // JAMA network open. – 2021. – Vol. 4 (6). – P. e2111182.

508. Understanding T cell responses to COVID-19 is essential for informing public health strategies / S. Vardhana, L. Baldo, W.G. Morice 2nd, E.J. Wherry. – DOI 10.1126/sciimmunol.abo1303 // Sci Immunol. – 2022. – Vol. 7 (71). – P. eabo1303.

509. Untuned antiviral immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison / I.E. Galani, N. Rovina, V. Lampropoulou [et al.]. – DOI 10.1038/s41590-020-00840-x // Nat Immunol. – 2021. – Vol. 22 (1). – P. 32-40.

510. Vanherwegen, AS. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity / A.S. Vanherwegen, C. Gysemans, C. Mathieu. – DOI

10.1016/j.ecl.2017.07.010 // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2017. – Vol. 46 (4). – P. 1061-1094.

511. Verhoeven, D. Immunometabolism and innate immunity in the context of immunological maturation and respiratory pathogens in young children / D. Verhoeven– DOI 10.1002/JLB.MR0518-204RR // Journal of leukocyte biology. – 2019. – Vol. 106 (2). – P. 301-308.

512. Virus Isolation from the First Patient with SARS-CoV-2 in Korea / W.B. Park, N.J. Kwon, S.J. Choi [et al.]. – DOI 10.3346/jkms.2020.35.e84 // J Korean Med Sci. – 2020. – Vol. 35 (7). – P. e84.

513. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system / J. Xu, J. Yang, J. Chen [et al.]. – DOI 10.3892/mmr.2017.7546 // Molecular medicine reports. – 2017. – Vol. 16 (5). – P. 7432-7438.

514. Vitamin D and adipose tissue-more than storage / S.J. Mutt, E. Hyppönen, J. Saarnio [et al.]. – DOI 10.3389/fphys.2014.00228 // Front Physiol. – 2014. – Vol. 5. – P. 228.

515. Vitamin D and Immune Regulation: Antibacterial, Antiviral, Anti-Inflammatory / E.L. Bishop, A. Ismailova, S. Dimeloe [et al.]. – DOI 10.1002/jbm4.10405 // JBMR Plus. – 2020. – Vol. 5 (1). – P. e10405.

516. Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients / A. Sulli, E. Gotelli, A. Casabella [et al.]. – DOI 10.3390/nu13030717 // Nutrients. – 2021. – Vol. 13 (3). – P. 717.

517. Vitamin D and systemic lupus erythematous: a review of immunological and clinical aspects / F. Dall'Ara, M. Cutolo, L. Andreoli [et al.] // ClinExpRheumatol. – 2018. – Vol. 36 (1). – P. 153-162.

518. Vitamin D attenuates lung injury via stimulating epithelial repair, reducing epithelial cell apoptosis and inhibits TGF-β induced epithelial to mesenchymal transition / S. Zheng, J. Yang, X. Hu [et al.]. – DOI 10.1016/j.bcp.2020.113955 // Biochem Pharmacol. – 2020. – Vol. 177. – P. 113955.

519. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients / A. Radujkovic, T. Hippchen, S. Tiwari-Heckler [et al.]. – DOI 10.3390/nu12092757 // Nutrients. – 2020. – Vol. 12 (9). – P. 2757.

520. Vitamin D deficiency is associated with inflammation in older Irish adults / E. Laird, H. McNulty, M. Ward [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2013-3507 // J Clin Endocrinol Metab. – 2014. – Vol. 99 (5). – P. 1807-1815.

521. Vitamin D Deficiency-A Public Health Issue in Children / A. Herdea, H. Marie, A. Ionescu [et al.]. – DOI 10.3390/children11091061 // Children (Basel). – 2024. – Vol. 11 (9). – P. 1061.

522. Vitamin D induces interleukin-1β expression: paracrine macrophage epithelial signaling controls M. tuberculosis infection / M. Verway, M. Bouttier, T.T. Wang [et al.]. – DOI 10.1371/journal.ppat.1003407 // PLoSPathog. – 2013. – Vol. 9 (6). – P. e1003407.

523. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1 / Y. Zhang, D.Y. Leung, B.N. Richers [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.1102412 // J Immunol. – 2012. – Vol. 188 (5). – P. 2127-2135.

524. Vitamin D related genes in lung development and asthma pathogenesis / A.T. Kho, S. Sharma, W. Qiu [et al.]. – DOI 10.1186/1755-8794-6-47 // BMC MedGenomics. – 2013. – Vol. 6. – P. 47.

525. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh / D.E. Roth, R. Shah, R.E. Black, A.H. Baqui. – DOI 10.1111/j.1651-2227.2009.01594.x // ActaPaediatr. – 2010. – Vol. 99 (3). – P. 389-93.

526. Vitamin D status and COVID-19 severity / S. Kalichuran, S.A. van Blydenstein, M. Venter, S. Omar. – DOI 10.4102/sajid.v37i1.359 // S Afr J Infect Dis. – 2022. – Vol. 37 (1). – P. 359.

527. Vitamin D Status and Its Influence on the Health of Preschool Children in Hangzhou / Z. Chen, X. Lv, W. Hu [et al.]. – DOI 10.3389/fpubh.2021.675403 // Front Public Health. – 2021. – Vol. 9. – P. 675403.

528. Vitamin D status in preschool children and its relations to vitamin D sources and body mass index-Fish Intervention Studies-KIDS (FINS-KIDS) / L.K. Midtbø, L.B.

Nygaard, M.W. Markhus [et al.]. – DOI 10.1016/j.nut.2019.110595 // Nutrition. – 2020. – Vol. 70. – P. 110595.

529. Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study / G. Annweiler, M. Corvaisier, J. Gautier [et al.]. – DOI 10.3390/nu12113377 // Nutrients. – 2020. – Vol. 12 (11). – P. 3377.

530. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data / A.R. Martineau, D.A. Jolliffe, R.L. Hooper [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.i6583 // BMJ. – 2017. – Vol. 356. – P. i6583.

531. Vitamin D supplementaytion guidelines / P. Pludowski, M.F. Holick, W.B. Grant [et al.]. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021 // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2018. – Vol. 175. – P. 125-135.

532. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease / J.E. Manson, N.R. Cook, I.M. Lee [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1809944 // N Engl J Med. – 2019. – Vol. 380 (1). – P. 33-44.

533. Vitamin D: A Role Also in Long COVID-19? / L. Barrea, L. Verde, WB. Grant [et al.]. – DOI 10.3390/nu14081625 // Nutrients. – 2022. – Vol. 14 (8). – P. 1625.

534. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects / S. Christakos, P. Dhawan, A. Verstuyf [et al.]. – DOI 10.1152/physrev.00014.2015 // Physiol Rev. – 2016. – Vol. 96 (1). – P. 365-408.

535. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator / M. Di Rosa, M. Malaguarnera, F. Nicoletti, L. Malaguarnera. – DOI 10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x // Immunology. – 2011. – Vol. 134 (2). – P. 123-39.

536. Waghmare, A. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in Children / A. Waghmare, D.R. Hijano. – DOI 10.1016/j.ccm.2022.11.014 // Clinics in chest medicine. – 2023. – Vol. 44 (2). – P. 359-371.

537. Wang, J. Digestive system symptoms and function in children with COVID-19: A meta-analysis / J. Wang, X. Yuan. – DOI 10.1097/MD.0000000000024897 // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100 (11). – P. e24897.

538. Warner, J.O. Hypotheses to explain the associations between asthma and the consequences of COVID-19 infection / J.O. Warner, J.A. Warner, D. Munblit. – DOI 10.1111/cea.14021 // ClinExpAllergy. – 2022. – Vol. 52 (1). – P. 7-9.

539. Weight changes of children in 1 year during COVID-19 pandemic / S.H. Gwag, Y.R. Oh, J.W. Ha [et al.]. – DOI 10.1515/jpem-2021-0554 // J Pediatr Endocrinol Metab. – 2021. – Vol. 35 (3). – P. 297-302.

540. Wu, C. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drug by computational methods / C. Wu, Y. Liu, Y. Yang. – DOI 10.1016/j.apsb.2020. 02.008 // Acta Pharmaceutica Sinica B. – 2020. – Vol. 10 (5). – P. 766-788.

541. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 COVID-19 outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J.M. McGoogan // JAMA. – 2020. – Vol. 323. – P. 1239-1242.

542. Xu, X. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission / X. Xu, P. Chen, J. Wang. – DOI 10.1007/s11427-020-1637-5 // Science China Life Sciences. – 2020. – Vol. 63 (3). – P. 457-460.

543. Yılmaz, K. Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children? / K. Yılmaz, V. Şen. – DOI 10.1002/ppul.25106 // Pediatric pulmonology. – 2020. – Vol. 55 (12). – P. 3595-3601.

544. Yin, C. Genotyping coronavirus SARS-CoV-2: methods and implications / C. Yin. – DOI 10.1016/j.ygeno.2020.04.016 // Genomics. – 2020. – Vol. 112 (5). – P. 3588-3596.

545. Yongzhi, X. COVID-19-associated cytokine storm syndrome and diagnostic principles: an old and new Issue / X. Yongzhi. – DOI 10.1080/22221751.2021.1884503 // Emerging microbes & infections. – 2021. – Vol. 10 (1). – P. 266-276.

546. Yun, Y.F. COVID-19 and liver dysfunction in children: Current views and new hypotheses / Y.F. Yun, Z.Y. Feng, J.J. Zhang. – DOI 10.4254/wjh.v15.i3.353 // World journal of hepatology. – 2023. – Vol. 15 (3). – P. 353-363.

547. Zhang, J. Protective effects of increased outdoor time against myopia: a review / J. Zhang, G. Deng. – DOI 10.1177/0300060519893866 // J Int Med Res. – 2020. – Vol. 48 (3). – P. 300060519893866.

548. Zimmermann, P. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children / P. Zimmermann, N. Curtis. – DOI 10.1097/INF.0000000000002660 // The Pediatric infectious disease journal. – 2020. – Vol. 39 (5). – P. 355-368.

549. Zimmermann, P. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? / P. Zimmermann, L.F. Pittet, N. Curtis. – DOI 10.1097/INF.0000000000003328 // Pediatr Infect Dis J. – 2021. – Vol. 40 (12). – P. e482-e487.

550. Zisi, D. The association between vitamin D status and infectious diseases of the respiratory system in infancy and childhood / D. Zisi, A. Challa, A. Makis. – DOI 10.1007/s42000-019-00155-z // Hormones (Athens). – 2019. – Vol. 18 (4). – P. 353-363.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Сравнительная характеристика содержания цитокинов и хемокинов сыворотки крови детей основной и контрольной групп в зависимости от возраста (Me [Q_{25}; Q_{75}])

Показатель (пг/мл)	Группа контроля (n=118)					Основная группа (n=119)				
	1-12 мес. (n=6)	1-3 года (n=7)	4-6 лет (n=12)	7-11 лет (n=38)	12-17 лет (n=55)	1-12 мес. (n=5)	1-3 года (n=5)	4-6 лет (n=11)	7-11 лет (n=40)	12-17 лет (n=58)
	к1	к2	к3	к4	к5	1	2	3	4	5
Провоспалительные цитокины										
IL-1β	5,44 [3,21; 7,42]	5,76 [5,31; 7,15]	5,83 [3,51; 7,30]	5,04 [3,99; 8,46]	5,30 [4,28; 7,80]	60,83 [26,80; 97,79]*	63,04 [41,82; 97,84]*	65,82 [50,30; 79,50]*	66,01 [47,25; 127,41]*	61,21 [47,72; 108,25]*
IL-2	4,16 [3,35; 6,17]	4,26 [3,86; 7,20]	4,08 [2,74; 5,15]	4,86 [2,78; 6,30]	4,64 [4,04; 6,41]	9,37 [5,47; 15,64]*	10,23 [8,65; 11,23]*	10,58 [7,02; 17,49]*	10,06 [6,48; 16,42]*	9,87 [5,93; 14,24]*
IL-6	6,95 [5,38; 10,13]	7,02 [5,26; 11,20]	7,86 [5,24; 9,50]	8,43 [5,20; 9,46]	8,29 [5,22; 9,86]	15,90 [12,61; 17,55]*	16,82 [10,92; 24,44]*	16,19 [14,48; 22,36]*	19,33 [10,50; 35,51]*	19,21 [11,22; 34,90]*
IL-12p70	13,15 [12,71; 13,22]	13,27 [12,87; 19,60]	12,60 [11,60; 13,56]	12,49 [11,72; 16,42]	12,93 [11,92; 18,00]	3,15 [2,20; 4,41]*	3,40 [1,71; 4,74]*	3,22 [2,40; 13,06]*	2,90 [2,03; 12,17]*	3,18 [1,92; 12,99]*
IL-17A	11,21 [6,87; 13,40]	10,20 [7,24; 15,60]	9,72 [7,65; 12,86]	9,81 [7,84; 11,60]	9,77 [6,50; 14,51]	9,35 [7,34; 11,65]	9,68 [3,46; 11,43]	9,00 [5,59; 13,34]	9,26 [3,19; 13,82]	9,21 [2,90; 15,00]
IFN-γ	9,53 [7,18; 12,85]	12,60 [10,88; 17,66]	12,47 [10,39; 15,11]	12,56 [10,04; 15,59]	11,21 [9,57; 15,61]	24,12 [11,35; 25,38]*	25,18 [15,53; 28,29]*	26,4 [14,06; 35,24]*	25,95 [16,66; 36,03]*	23,47 [14,15; 29,40]*
TNF-α	9,04 [7,89; 14,71]	9,16 [8,58; 14,14]	8,97 [6,28; 15,69]	9,37 [6,52; 15,48]	8,90 [6,36; 13,19]	8,53 [4,35; 13,12]	8,98 [7,99; 15,51]	9,34 [7,38; 12,44]	9,34 [6,20; 14,93]	9,05 [4,68; 14,27]
Противовоспалительные цитокины										
IL-4	6,96 [2,30; 9,02]	7,14 [6,14; 12,32]	6,91 [4,63; 13,31]	7,01 [4,65; 13,39]	6,94 [4,02; 12,62]	15,98 [13,28; 16,98]*	16,34 [15,26; 18,89]*	15,34 [13,01; 18,54]*	16,03 [8,98; 21,11]*	16,06 [8,95; 21,14]*
IL-10	14,79 [11,31; 16,62]	14,02 [11,52; 20,00]	15,36 [11,08; 21,09]	16,11 [11,16; 21,93]	16,07 [11,91; 29,51]	8,96 [6,81; 10,56]*	7,38 [6,31; 12,58]*	9,49 [7,28; 13,40]*	7,54 [5,20; 11,71]*	8,30 [5,01; 12,24]*

Продолжение приложения 1

Показатель (пг/мл)	Группа контроля (n=118)					Основная группа (n=119)				
	1-12 мес. (n=6)	1-3 года (n=7)	4-6 лет (n=12)	7-11 лет (n=38)	12-17 лет (n=55)	1-12 мес. (n=5)	1-3 года (n=5)	4-6 лет (n=11)	7-11 лет (n=40)	12-17 лет (n=58)
	к1	к2	к3	к4	к5	1	2	3	4	5
Противовоспалительные цитокины										
TGF-β1	10,18 [6,40; 22,47]	10,22 [7,39; 15,34]	14,07 [7,85; 26,96]	9,16 [6,51; 15,18]	9,72 [6,77; 29,14]	1411,42 [1185,07; 2121,40]*	1353,72 [1143,51; 2721,93]*	1490,0 [964,0; 1869,87]*	1175,86 [734,18; 1700,57]*	1321,52 [753,04; 1816,33]*
Хемокины										
MCP-1 (CCL2)	60,86 [44,42; 80,45]	65,87 [50,55; 88,21]	65,76 [49,42; 91,21]	64,09 [43,93; 85,22]	64,72 [42,18; 96,03]	138,80 [112,97; 156,04]*	140,10 [85,75; 185,88]*	147,76 [102,70; 160,56]*	142,05 [91,62; 192,26]*	144,20 [92,36; 219,00]*
MIP-1α (CCL3)	26,28 [19,04; 30,86]	27,08 [22,33; 30,86]	27,46 [14,49; 30,64]	22,51 [10,88; 30,70]	24,86 [14,16; 27,73]	40,38 [38,43; 65,97]*	40,00 [37,17; 43,55]*	41,22 [39,16; 42,50]*	41,45 [39,95; 45,52]*	41,04 [39,68; 47,53]*
MIP-1β (CCL4)	18,85 [13,88; 26,29]	19,94 [18,68; 20,90]	19,25 [15,48; 20,53]	18,83 [17,18; 20,94]	17,81 [16,34; 19,51]	29,54 [28,34; 34,59]*	27,88 [26,75; 29,96]*	29,57 [27,15; 31,22]*	28,55 [27,06; 31,64]*	27,87 [26,47; 30,64]*
RANTES (CCL5)	1449,18 [1067,11; 5160,17]	1368,75 [1134,32; 1497,33]	1443,07 [962,61; 1863,25]	1149,15 [960,13; 2152,39]	1511,79 [1120,23; 2643,13]	61540,20 [37385,25; 66656,73]*	64585,32 [63851,79; 73054,10]*	63885,62 [16838,20; 71888,03]*	63353,15 [21127,00; 71697,87]*	61054,53 [20422,60; 66268,52]*
Eotaxin (CCL11)	40,36 [31,88; 56,64]	44,31 [32,25; 60,68]	40,62 [35,04; 85,32]	39,34 [27,41; 68,66]	44,10 [33,00; 81,66]	107,10 [72,05; 143,4]*	110,9 [56,25; 162,3]*	106,2 [72,60; 141,6]*	93,55 [46,45; 158,48]*	100,3 [76,45; 184,38]*
TARC (CCL17)	113,82 [83,52; 182,36]	96,33 [34,19; 108,65]	103,27 [59,52; 417,94]	125,87 [24,12; 273,62]	108,95 [70,95; 356,49]	449,60 [145,70; 611,75]*	525,10 [339,25; 561,70]*	515,10 [251,80; 660,63]*	521,65 [207,46; 727,78]*	475,35 [250,83; 719,08]*
MIP-3α (CCL20)	19,54 [17,94; 33,70]	19,90 [17,87; 28,05]	18,86 [18,13; 19,03]	19,01 [17,13; 55,58]	18,55 [15,77; 59,61]	59,90 [37,70; 89,35]*	54,00 [46,45; 85,45]*	53,62 [41,60; 113,10]*	56,30 [24,45; 146,08]*	60,10 [24,44; 128,18]*
GROα (CXCL1)	37,09 [24,59; 48,17]	26,55 [15,15; 39,75]	30,34 [17,22; 38,78]	31,32 [17,60; 45,48]	27,54 [13,88; 35,76]	81,80 [67,70; 127,7]*	78,40 [58,75; 95,05]*	111,70 [71,30; 134,60]*	107,70 [67,25; 170,55]*	93,20 [61,63; 155,25]*
ENA-78 (CXCL5)	114,40 [95,73; 163,39]	117,21 [46,73; 158,63]	105,22 [76,86; 178,34]	122,69 [44,59; 171,47]	120,80 [76,76; 170,60]	978,20 [675,30; 1294,70] *	979,50 [724,70; 3117,80]*	870,40 [630,20; 1468,20]*	871,27 [438,65; 1585,53]*	839,6 [609,53; 1297,0]*

Продолжение приложения 1

Показатель (пг/мл)	Группа контроля (n=118)					Основная группа (n=119)				
	1-12 мес. (n=6)	1-3 года (n=7)	4-6 лет (n=12)	7-11 лет (n=38)	12-17 лет (n=55)	1-12 мес. (n=5)	1-3 года (n=5)	4-6 лет (n=11)	7-11 лет (n=40)	12-17 лет (n=58)
	к1	к2	к3	к4	к5	1	2	3	4	5
IL-8 (CXCL8)	11,45 [9,37; 12,23]	11,57 [6,94; 12,12]	11,02 [8,54; 11,64]	10,89 [10,30; 11,16]	10,73 [8,92; 12,06]	26,07 [20,11; 35,96]*	32,10 [20,48; 62,57]*	29,92 [12,59; 62,44]*	27,91 [19,31; 52,27]*	27,06 [12,57; 51,92]*
MIG (CXCL9)	12,98 [10,26; 19,04]	13,73 [9,98; 17,03]	12,75 [10,67; 23,51]	12,75 [9,30; 18,62]	13,90 [10,71; 24,24]	14,10 [9,86; 21,65]	14,50 [9,53; 19,90]	15,40 [8,48; 18,70]	14,48 [10,60; 21,87]	14,00 [9,15; 20,14]
IP-10 (CXCL10)	72,88 [61,24; 82,29]	67,61 [56,83; 77,62]	71,21 [56,98; 87,91]	72,52 [55,44; 89,40]	68,90 [56,40; 93,30]	173,36 [157,65; 198,27]*	169,28 [146,81; 225,44]*	165,10 [137,40; 209,62]*	168,21 [136,96; 240,06]*	168,84 [127,76; 228,89]*
I-TAC (CXCL11)	6,32 [4,28; 7,38]	6,23 [5,38; 10,88]	6,40 [2,97; 8,91]	6,87 [3,85; 10,32]	6,44 [2,57; 8,85]	14,30 [9,05; 18,05]*	16,50 [12,75; 20,05]*	13,95 [8,70; 27,10]*	14,90 [9,74; 38,00]*	14,75 [7,31; 22,56]*

Примечание: n – число наблюдений; к – группа контроля; IL-1β – интерлейкин 1β; IL-2 – интерлейкин 2; IL-6 – интерлейкин 6; IL-12p70 – интерлейкин 12p70; IL-17A – интерлейкин 17A; IFN-γ – интерферон-гамма; TNF-α – фактор некроза опухоли; IL-4 – интерлейкин 4; IL-10 – интерлейкин 10; TGF-β1 – трансформирующий ростовой фактор бета-β1; MCP-1 (CCL2) – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; MIP-1α (CCL3) и MIP-1β (CCL4) – воспалительные белки макрофагов; RANTES (CCL5) – хемокин, обладающий активирующими свойствами в отношении базофилов, эозинофилов и NK-клеток; Eotaxin (CCL11) – хемотаксический белок эозинофилов; TARC (CCL17) – хемокин тимуса, который индуцирует развитие Т-клеток; MIP-3α (CCL20) – макрофагальный воспалительный белок 3α; GROα (CXCL1) – хемокин, продуцируемый альвеолярными макрофагами; ENA-78 (CXCL5) – хемокин, регулирует гомеостаз и рекрутирование нейтрофилов; IL-8 (CXCL8) – интерлейкин 8; MIG (CXCL9) – монокин, индуцированный гамма-интерфероном; IP-10 (CXCL10) – индуцируемый гамма-интерфероном белок 10; I-TAC (CXCL11) – индуцируемый интерфероном альфа-хемоаттрактант Т-клеток; * – статистическая значимость ($p<0,05$) с контрольной группой аналогичного возраста

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Дневник самонаблюдения

ФИО:										
День наблюдения	**Жалобы**	**Снижение аппетита**	**Температура**	**Кашель**	**Боль в горле**	**Насморк**	**Недомогание**	**Самочувствие**	**Другие жалобы**
1	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐		
2	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐		
3	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐		
…	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐		
…	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐		
…	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐		
…	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐		
…	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐		
…	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐		
45	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐	да ☐ нет ☐		