

На правах рукописи



Чернявская Анастасия Сергеевна

**Особенности постковидного синдрома у детей и стандартизация
критериев его оценки**

3.1.21. Педиатрия

3.2.7. Иммунология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук
PhD

Симонова Ольга Игоревна
Мунблит Даниил Борисович

Официальные оппоненты:

Зайцева Ольга Витальевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лечебный факультет, кафедра педиатрии, заведующая кафедрой

Ильенкова Наталья Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, педиатрический факультет, кафедра детских болезней с курсом ПО, заведующая кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «17» февраля 2025 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д.19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослана «___» _____ 202__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время большое внимание врачей и ученых во всем мире приковано к долгосрочным последствиям COVID-19 у детей. В исследованиях отдаленных последствий коронавирусной инфекции у детей фигурируют такие проявления, как быстрая утомляемость, снижение когнитивных функций, боль в мышцах и суставах, бессонница, одышка и кашель, «чувство сердцебиения» (Carfi A., 2020), а также снижение качества жизни (Исаева Е., 2023). Диагностика постковидного синдрома (ПКС) является социально-значимой проблемой, требующей длительного наблюдения за пациентами и решения вопроса о разработке программ реабилитации. Симптомы, предрасполагающие факторы, длительность, возможные способы лечения и исходы ПКС у детей недостаточно изучены и требуют обширных междисциплинарных исследований, а также систематизации уже имеющихся данных для формирования национальных и мировых стратегий по снижению влияния COVID-19 на здоровье детского населения (Munblit D., 2021). Применение контрольных групп в исследованиях постковидного синдрома у детей способствует повышению точности результатов и помогает выявить уникальные особенности последствий COVID-19 у детей, количество таких исследований в настоящее время весьма ограничено (Radtke T., 2021).

В исследованиях постковидного синдрома у детей и взрослых в настоящее время оценивается широчайший спектр различных показателей (Lopez-Leon., 2022). Разрозненность получаемых учеными данных препятствует возможности сравнивать результаты и проводить мета-анализ для дальнейшего адекватного и наиболее эффективного синтеза рекомендаций, касающихся диагностики, профилактики и лечения постковидного синдрома у детей. Это подчеркивает необходимость стандартизации критериев и методов оценки состояния пациентов в рамках проводимых исследований.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время большая часть исследований, посвященных проблеме ПКС у детей, сосредоточена на пациентах, перенесших инфекцию в средне-тяжелой или тяжелой форме и госпитализированных в стационар, отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Количество исследований с включением детей, перенесших COVID-19 в легкой форме и получавших амбулаторное лечение, остается сравнительно небольшим. Кроме того, для лучшего понимания последствий постковидного синдрома необходимо включение в исследования контрольных групп пациентов, перенесших другие острые респираторные инфекции (ОРИ), для сравнительного анализа последствий и выделения характерных особенностей ПКС у детей.

Вопрос возможного влияния сопутствующих аллергических заболеваний на развитие ПКС является актуальным, так как исследования данной проблемы остаются немногочисленными и в большинстве случаев сосредоточенными на взрослой популяции, что делает необходимым изучение распространенности и характеристик постковидного синдрома у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями (Wolff D., 2023).

К настоящему времени международные исследования сосредоточены на большом количестве различных показателей постковидного синдрома у детей с использованием широкого спектра разнонаправленных методов исследования. Основным научным подходом, который на сегодняшний день используется в мировой практике для решения подобных проблем, является консенсусный процесс разработки перечня ключевых показателей (Core Outcome Set, COS) и инструментов их оценки (Core Outcome Measurement Set, COMS) (Williamson P., 2017), однако, указанный перечень для постковидного синдрома у детей к настоящему времени в мире разработан не был. Учитывая неоднородность получаемых данных, отсутствие стандартного подхода к изучению постковидного синдрома у детей как в научной, так и в клинической практике, возникла необходимость разработки перечня ключевых показателей и инструментов для их оценки при постковидном синдроме у детей (Munblit D., 2022). Это позволит разработать стандартизированные критерии диагностики постковидного синдрома у детей и оптимизировать медицинскую помощь, оказываемую данной группе пациентов.

Цель и задачи исследования

Определить распространенность и характеристики постковидного синдрома у детей, перенесших инфекцию в легкой форме и стандартизировать критерии оценки постковидного синдрома у детей.

1. Оценить распространённость и клинические характеристики постковидного синдрома у детей, перенесших инфекцию в легкой или бессимптомной форме и не нуждавшихся в госпитализации.
2. Провести сравнительную оценку симптомов у детей после COVID-19 и других острых респираторных инфекций, протекавших в легкой или бессимптомной форме и не потребовавших госпитализации.
3. Определить клинические характеристики и факторы риска постковидного синдрома у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями, перенесших инфекцию в легкой или бессимптомной форме и не нуждавшихся в госпитализации.
4. Провести систематический обзор показателей для постковидного синдрома у детей и разработать перечень ключевых показателей.

5. Установить перечень инструментов для оценки ключевых показателей постковидного синдрома у детей.

Научная новизна

Впервые проведена оценка распространенности и характеристик постковидного синдрома у детей, перенесших инфекцию в легкой или бессимптомной форме, не потребовавшей госпитализации в стационар, по международному опроснику ISARIC COVID-19.

Впервые проведен сравнительный анализ симптомов у детей после COVID-19 и других острых респираторных инфекций, протекавших в легкой или бессимптомной форме и не потребовавших госпитализации.

Впервые проведен анализ особенностей и факторов риска постковидного синдрома у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями - бронхиальная астма (БА), пищевая аллергия (ПА), атопический дерматит (АД), сезонный аллергический ринит (САР), перенесших инфекцию в легкой или бессимптомной форме, не потребовавшей госпитализации в стационар.

Впервые разработан перечень ключевых показателей для оценки постковидного синдрома у детей.

Впервые достигнут консенсус относительно методов и инструментов оценки показателей постковидного синдрома у детей.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного анализа у детей, перенесших COVID-19 в легкой форме и не потребовавших госпитализации в стационар, была выявлена низкая распространенность постковидного синдрома. Выявлены наиболее распространенные персистирующие симптомы после COVID-19, позволяющие заподозрить ПКС у детей – усталость и утомляемость, головные боли, плохой аппетит, повышенная сонливость, заложенность носа, непрекращающийся кашель.

Определены характерные особенности постковидного синдрома у детей с отягощенным аллергоанамнезом, перенесших инфекцию в легкой или бессимптомной форме, не потребовавшей госпитализации: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, усталость и утомляемость, нарушения сна, нейрокогнитивные нарушения. Установлено, что пищевая аллергия может являться фактором риска, ассоциированным с развитием ПКС у детей.

Выявлены ключевые показатели, которые в первую очередь следует исследовать при нарушении самочувствия педиатрических пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 – функционирование, симптомы и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, нервной системы и когнитивных нарушений, усталости и утомляемости, снижения толерантности к физической нагрузке, общего физического состояния, посещаемости учебного заведения, а также наиболее эффективные инструменты для их оценки – шкала PedsQL

для желудочно-кишечных симптомов для функционирования, симптомов и нарушении со стороны желудочно-кишечного тракта; шкала когнитивного функционирования PedsQL для нервной системы и когнитивного функционирования; многомерная шкала усталости PedsQL для усталости и утомляемости; опросник качества жизни EQ5DY для общего физического состояния.

Разработанный перечень ключевых показателей и инструментов их оценки при постковидном синдроме у детей может способствовать улучшению качества медицинской помощи данной группе пациентов и повысить информативность будущих научных исследований в указанной области. Полученные результаты обращают внимание на характерные персистирующие симптомы и факторы риска постковидного синдрома и важны для клинической практики, так как позволяют улучшить выявляемость данной проблемы для своевременного оказания лечебных и реабилитационных мероприятий.

Методология и методы исследования

В рамках диссертационной работы проведено двунаправленное когортное исследование «случай-контроль», включающее пациентов детского возраста, перенесших COVID-19 и другие ОРВИ в легкой или бессимптомной форме, не потребовавшей госпитализации в стационар. Проведено анкетирование 459 детей по специализированному опроснику с дальнейшим анализом распространенности и персистирующих симптомов ПКС у детей в среднем через 6 и 12 месяцев после заболевания. Определены характеристики и факторы риска ПКС в среднем через 6 месяцев после инфекции в группе из 141 ребенка с сопутствующими аллергическими заболеваниями. Организован и проведен двухэтапный консенсусный процесс по определению перечня ключевых показателей и инструментов их оценки при постковидном синдроме у детей с привлечением 214 участников из 37 стран мира, включая детей, страдающих от проявлений постковидного синдрома, их родителей, а также медицинских работников и ученых, занимающихся проблемами постковидного синдрома у детей.

Работа принята к сведению Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (протокол № 06-24 от 14.03.2024 г.).

Личный вклад автора

Автором был проведен анализ отечественной и зарубежной литературы на изучаемую тему, разработан план и дизайн, определены цель и задачи исследования. На следующем этапе соискателем выполнено изучение медицинской документации детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию и другие острые респираторные инфекции, проведено анкетирование включенных в исследование пациентов, заполнены индивидуальные регистрационные карты, осуществлен статистический анализ с последующей интерпретацией полученных данных. Соискателем организован и проведен двухэтапный консенсусный процесс по определению

перечня ключевых показателей и инструментов их оценки при постковидном синдроме у детей. Основные результаты диссертационной работы представлены на научно-практических конференциях, оформлены в виде публикаций, в том числе статей и тезисов, а также внедрены в клиническую практику и учебный процесс.

Положения, выносимые на защиту

1. Постковидный синдром у детей, перенесших COVID-19 в легкой форме, не потребовавшей госпитализации в стационар, встречается достаточно редко – в 4% случаев через 6 месяцев после заболевания и в 1,5% – через 12 месяцев после заболевания. Проявления постковидного синдрома у детей через 6 и 12 месяцев после заболевания схожи, наиболее частыми симптомами являются усталость и утомляемость, плохой аппетит, повышенная сонливость, головные боли, непрекращающийся кашель, заложенность носа, изменения в ощущении вкуса.
2. Распространенность и характеристики персистирующих симптомов у детей после инфекции COVID-19, перенесенной в легкой форме, в целом не отличаются от таковых при постинфекционной астении после других острых респираторных инфекций.
3. Пищевая аллергия в анамнезе является фактором риска развития постковидного синдрома. У пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями постковидный синдром наиболее часто проявляется симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта.
4. Ключевыми показателями для оценки постковидного синдрома у детей являются: функционирование, симптомы и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы и когнитивного функционирования, сердечно-сосудистой системы, общего физического состояния, а также усталость или утомляемость, симптомы при физических нагрузках и нарушения трудовой или учебной деятельности.
5. Согласно проведенному консенсусу, наиболее эффективными методами исследования для оценки ключевых показателей постковидного синдрома у детей являются: шкала желудочно-кишечных симптомов PedsQL - для функционирования, симптомов и нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта; шкала когнитивного функционирования PedsQL - для функционирования, симптомов и нарушений со стороны нервной системы и когнитивного функционирования; многомерная шкала усталости PedsQL - для усталости и утомляемости; опросник качества жизни EQ5DY - для общего физического состояния.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационной работы определяется достаточным числом включенных в исследование пациентов, а также использованием статистических методов, адекватных поставленным задачам. Сформулированные положения, выводы и рекомендации

аргументированы и логически вытекают из полученных данных. Проведенный в рамках исследования консенсусный процесс основан на современном подходе, который в настоящее время используется в мировой практике для стандартизации подходов к оценке различных заболеваний.

Результаты, полученные в ходе проведения диссертационной работы, доложены и обсуждены на: IV Всероссийской научно-практической конференции «Осенние Филатовские чтения — важные вопросы детского здоровья» (Смоленск, 8-9 сентября 2022 г.); 45th and 46th European Cystic Fibrosis Conferences (Роттердам, Нидерланды, 8-11 июня 2022 г. и Вена, Австрия, 7-10 июня 2023 г.); Третьем и Четвертом Всероссийских педиатрических форумах студентов и молодых ученых с международным участием "Виртуоз педиатрии" (Москва, 18-20 мая 2022 г. и Москва, 15-19 мая 2023 г.); II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «ОРФА-ДА. Редкие болезни: от истоков к перспективам (26-27 октября 2022 г.); V Всероссийском Форуме медицинских и общественных организаций «Объединим усилия в борьбе с муковисцидозом» (10-11 ноября 2023); XVI Национальном конгрессе «Муковисцидоз и наследственные заболевания легких» (с международным участием) (Самара, 26-28 апреля 2023 г.); Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Сперанские чтения-2023» и «Сперанские чтения-2024» (Москва, 15 марта 2023 г. и Москва, 20 марта 2024 г.).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) от 27.03.2024 года протокол №7.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 15 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 2 иные публикации, 8 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференции).

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

Диссертационная работа соответствует паспортам научной специальности 3.1.21. Педиатрия, пункт 3 и 3.2.7. Иммунология, пункт 6.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 240 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования и 2 глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Список литературы состоит из 142 источников, из них 15 отечественных и 127 зарубежных. Текст иллюстрирован 11 рисунками и 35 таблицами, содержит 7 приложений и включает описание 4 клинических примеров.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на клинической базе кафедры педиатрии и детской ревматологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) - в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с 2021 по 2023 гг.

Критерии включения в исследование: дети в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев, перенесшие COVID-19, подтвержденную по результатам ПЦР-анализа на SARS-CoV2 (для детей, определенных в группу участников с COVID-19), перенесшие другую ОРИ с отрицательным результатом ПЦР-анализа на SARS-CoV2 в острый период заболевания (для детей, определенных в контрольную группу), острый период заболевания не потребовал госпитализации пациента в круглосуточный стационар, добровольное информированное согласие законных представителей пациента и самого пациента (при достижении им возраста 14 лет) на участие в исследовании. *Критерии не включения в исследование:* дети в возрасте младше 1 месяца или старше 17 лет 11 месяцев, отсутствие результатов ПЦР-анализа на SARS-CoV2 в остром периоде инфекции, острый период заболевания потребовал госпитализации пациента в круглосуточный стационар, отсутствие добровольного информированного согласия законных представителей пациента и/или самого пациента (при достижении им возраста 14 лет) на участие в исследовании.

Проведено анкетирование 459 пациентов по опроснику Международного консорциума по тяжелым острым респираторным и новым инфекционным заболеваниям «ISARIC COVID-19 для детей» в среднем через 6 и 12 месяцев после инфицирования. Пациенты были разделены на группу «случаев» (перенесшие COVID-19, N=261) и группу «контролей» (перенесшие другие ОРИ, N=198). По результатам опроса проанализированы распространенность и характеристики постковидного синдрома у детей, а также проведен сравнительный анализ последствий COVID-19 и других ОРВИ у детей.

Оценены распространенность, характерные персистирующие симптомы и факторы риска постковидного синдрома у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, атопический дерматит, сезонный аллергический ринит, пищевая аллергия) в среднем через 6 месяцев после инфекции. Учитывая недостаточное для адекватной статистической оценки ($N=21$) количество пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями в первоначальной выборке, с целью увеличения данной группы при статистической обработке были использованы результаты интервьюирования 700 пациентов (из которых у 120 пациентов имелся отягощенный аллергологический анамнез), проводившегося в рамках аналогичного исследования с использованием идентичного опросника на базе ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ в среднем через 6 месяцев после перенесенной в легкой форме COVID-19 или другой острой респираторной инфекции. В результате для дальнейшей оценки были доступны данные анкетирования 141 ребенка с отягощенным аллергоанамнезом.

Базовые характеристики респондентов описывались с использованием медианы и межквартильного диапазона в случае непрерывных переменных, и частот в случае категориальных переменных. Сравнение групп детей, переболевших COVID-19 и другими ОРВИ, проводилось с использованием процедуры бутстрап (1,000 синтетических выборок) для получения оценки доверительных интервалов для средней распространенности и значимости разницы между пропорциями. Значимость разницы между пропорциями оценивалась с использованием точного теста Фишера. Разница в пропорциях считалась статистически значимой, если значение p -value было меньше 5%. Для целей анализа факторов риска ПКС у детей с отягощенным аллергоанамнезом использовалась логистическая регрессия. Анализ проводился в среде программирования R (версия 4.0.2) с использованием библиотек `dplyr`, `foreign`, `gggraph`, `ggforce`, а также пакетов `stats` и `dplyr`, визуализация результатов осуществлена при помощи пакетов `stargazer` и `forestmodel`.

Консенсусный процесс по определению перечня ключевых показателей и инструментов их оценки при постковидном синдроме у детей был организован и проведен соответственно методологии, рекомендованной международной инициативой Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET - организация, которая объединяет разработчиков перечней ключевых показателей) и включал в себя: систематический обзор показателей, которые оценивались в предыдущих качественных и количественных исследованиях постковидного синдрома у детей; определение перечня ключевых показателей постковидного синдрома у детей путем международного Дельфийского консенсуса с участием ученых, клиницистов, а также пациентов и их родителей; определение наиболее оптимального перечня инструментов для исследования ключевых показателей постковидного синдрома у детей путем Дельфийского консенсуса между участниками процесса.

Результаты исследования и их обсуждение

Распространенность и характеристики постковидного синдрома у детей через 6 месяцев после заболевания

Через 6 месяцев после инфекции были опрошены 126 пациентов, перенесших COVID-19, и 82 пациента, перенесших другие ОРИ. В группе «случаев» медиана возраста составила 7,1 лет (IQR 4.5, 10.9), 47% были девочками, от острой фазы инфекции до опроса прошло 6,1 месяцев (IQR 5.2, 7.1). В группе «контролей» вышеуказанные показатели составили 6,7 лет (IQR 4.8, 9.0), 46% и 5,8 месяцев (IQR 5.3, 6.2), соответственно.

Общая распространенность персистирующих симптомов через 6 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19 и других ОРИ составила 19.8% (ДИ 12.7-26.2%) и 17.1% (ДИ 9.8-25.6%) соответственно. Распространенность постковидного синдрома в соответствии с определением ВОЗ у пациентов через 6 месяцев после COVID-19 оказалась небольшой и составила 4.0% (ДИ 0.8-7.1%), при этом значимой разницы между основной и контрольной группами выявлено не было ($p=0,39$).

У детей, перенесших COVID-19, наиболее часто отмечались персистирующие респираторные (7.9%) и желудочно-кишечные (4.8%) симптомы, а также симптомы усталости и утомляемости (7.1%). При сравнении манифестаций различных симптомов с контрольной группой статистически значимой разницы выявлено не было (Таблица 1).

Таблица 1 – Группы симптомов и их распространенность через 6 месяцев после инфекции

Группа симптомов	Все симптомы на момент опроса			Симптомы, начавшиеся в течение 3 месяцев после инфекции		
	Случаи COVID-19, N=126	Контроли, ОРИ, N=82	p	Случаи COVID-19, N=126	Контроли, ОРИ, N=82	p
Сердечно-сосудистые	0.8% (0.0-2.4%)	0.0% (0.0-0.0%)	1,00	НЗ	НЗ	-
Нарушения сна	3.2% (0.8-6.3%)	3.7% (0.0-8.5%)	0,65	НЗ	НЗ	-
Кожные	2.4% (0.0-5.6%)	3.7% (0.0-8.5%)	0,56	НЗ	НЗ	-
Усталость/ утомляемость	7.1% (3.2-11.9%)	6.1% (1.2-11.0%)	0,57	0.8% (0.0-2.4%)	1.2% (0.0-3.7%)	1,00
Желудочно-кишечные	4.8% (1.6-8.7%)	2.4% (0.0-6.1%)	0,49	1.6% (0.0-4.0%)	0.0% (0.0-0.0%)	0,52
Мышечно-суставные	НЗ	НЗ	-	НЗ	НЗ	-
Нейро-когнитивные	1.6% (0.0-4.0%)	3.7% (0.0-8.5%)	0,42	НЗ	НЗ	-
Респираторные	7.9% (4.0-13.5%)	4.9% (1.2-9.8%)	0,41	1.6% (0.0-4.0%)	0.0% (0.0-0.0%)	0,52
Нарушения вкуса/обоняния	2.4% (0.0-5.6%)	0.0% (0.0-0.0%)	0,28	НЗ	НЗ	-

*НЗ = не зарегистрированы

Через 6 месяцев после перенесенной инфекции у детей основной группы наиболее часто отмечались такие проблемы с самочувствием, как повышенная потребность в отдыхе (9,8%), усталость (8,1%), слабость (4,9%), сонливость (4,1%). При сравнении проблем с самочувствием

между группами через 6 месяцев после инфекции статистически значимой разницы не отмечалось (Таблица 2).

Таблица 2 – Проблемы с самочувствием у детей через 6 месяцев после инфекции

Проблемы в состоянии ребенка	6 месяцев после перенесенной инфекции		
	Случаи (COVID-19)	Контроли (другие ОРИ)	p
	N=126	N=82	
Сонливость	5 / 123, 4.1% (0.8 - 7.3%)	1 / 82, 1.2% (0 - 3.7%)	0,369
Проблемы с усталостью	10 / 123, 8.1% (4.1 - 13%)	6 / 82, 7.3% (2.4 - 13.4%)	0,595
Слабость	6 / 122, 4.9% (1.6 - 9%)	0 / 82, 0% (0 - 0%)	0,083
Нехватка энергии	4 / 120, 3.3% (0.8 - 6.7%)	2 / 82, 2.4% (0 - 6.1%)	0,650
Нужно больше отдыхать	12 / 122, 9.8% (4.9 - 15.6%)	3 / 82, 3.7% (0 - 8.5%)	0,110
Уменьшилась мышечная сила	2 / 121, 1.7% (0 - 4.1%)	0 / 82, 0% (0 - 0%)	0,516
Проблемы с тем, чтобы что-то начать	2 / 120, 1.7% (0 - 4.2%)	0 / 82, 0% (0 - 0%)	0,515
Сложности с концентрацией	3 / 119, 2.5% (0 - 5%)	1 / 82, 1.2% (0 - 3.7%)	0,647
Оговорки	2 / 117, 1.7% (0 - 4.3%)	1 / 81, 1.2% (0 - 3.7%)	0,650
Сложности с подбором слов при разговоре	0 / 116, 0% (0 - 0%)	0 / 81, 0% (0 - 0%)	1,000

При анализе аспектов эмоционального благополучия, взаимоотношений в обществе и социальной активности пациентов выявлено, что в группе «случаев» наиболее часто отмечалось снижение посещаемости учебного заведения (6,6%), снижение физической активности (5,7%), уменьшение приемов пищи (5,6%), при этом через 6 месяцев после инфекции в группе COVID-19 значимо чаще отмечалось снижение посещаемости учебного заведения (школы/детского сада/колледжа/института) ($p=0,023$) (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Благополучие детей через 6 месяцев после инфекции

Распространенность и характеристики постковидного синдрома у детей через 12 месяцев после заболевания

Через 12 месяцев после инфекции были опрошены 206 пациентов, перенесших COVID-19, и 176 пациентов, перенесших другие ОРИ. В группе «случаев» медиана возраста составила 8,8 лет (IQR 5.9, 12.1), 55% были девочками, от острой фазы инфекции до опроса прошло 12,1 месяцев (IQR 11.5, 13.2). В группе «контролей» вышеуказанные показатели составили 8,4 лет (IQR 5.8, 11.2), 50% и 12,9 месяцев (IQR 11.8, 13.3), соответственно.

Распространенность персистирующих симптомов через 1 год после перенесенной инфекции COVID-19 и других респираторных инфекций составила 16,5% (ДИ 11,7-21,8%) и

11,9% (ДИ 7,4-17,0%) соответственно. Распространенность постковидного синдрома в соответствии с определением ВОЗ у пациентов через 1 год после инфекции составила 1,5% (ДИ 0,0-3,4%). Статистически значимых различий между группами пациентов, перенесших COVID-19 и другие острые респираторные инфекции, выявлено не было ($p=0,25$).

При распределении симптомов по группам самыми частыми у детей, перенесших COVID-19, оказались симптомы усталости и утомляемости (8,7%) и нарушения вкуса и обоняния (3,4%). У детей, перенесших COVID-19, значимо чаще отмечались нарушения обоняния/вкуса через 12 месяцев после болезни ($p=0,02$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Группы симптомов и их распространенность через 12 месяцев после инфекции

Группа симптомов	Все симптомы на момент опроса			Симптомы, начавшиеся в течение 3 месяцев после инфекции		
	Случаи COVID-19, N=206	Контроли, ОРИ, N=176	p	Случаи COVID-19, N=206	Контроли, ОРИ, N=176	p
Сердечно-сосудистые	0.0% (0.0-0.0%)	0.6% (0.0-1.7%)	0,46	НЗ	НЗ	-
Нарушения сна	1.5% (0.0-3.4%)	2.3% (0.6-5.1%)	0,52	НЗ	НЗ	-
Кожные	0.0% (0.0-0.0%)	0.6% (0.0-1.7%)	0,46	НЗ	НЗ	-
Усталость/ утомляемость	8.7% (4.9-13.1%)	4.0% (1.7-7.4%)	0,07	1.0% (0.0-2.4%)	0.0% (0.0-0.0%)	0,50
Желудочно-кишечные	1.9% (0.5-3.9%)	2.3% (0.6-4.5%)	0,67	0.5% (0.0-1.5%)	0.0% (0.0-0.0%)	1,00
Мышечно-суставные	НЗ	НЗ	-	НЗ	НЗ	-
Нейро-когнитивные	1.0% (0.0-2.4%)	1.1% (0.0-2.8%)	0,60	НЗ	НЗ	-
Респираторные	1.9% (0.5-3.9%)	3.4% (1.1-6.2%)	0,42	НЗ	НЗ	-
Нарушения вкуса/обоняния	3.4% (1.0-6.3%)	0.0% (0.0-0.0%)	0,02	НЗ	НЗ	-

*НЗ = не зарегистрированы

Через 12 месяцев после перенесенной инфекции у детей основной группы наиболее часто отмечались такие проблемы с самочувствием, как усталость (6,3%), трудности с концентрацией (5,3%), повышенная потребность в отдыхе (3,4%), слабость (2,4%). Пациенты после COVID-19 значимо более часто страдали от трудностей с концентрацией ($p=0,005$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Проблемы с самочувствием у детей через 12 месяцев после инфекции

Проблемы в состоянии ребенка	12 месяцев после перенесенной инфекции		
	Случаи (COVID-19)	Контроли (другие ОРИ)	p
	N=206	N=176	
Сонливость	3 / 206, 1.5% (0 - 3.4%)	1 / 176, 0.6% (0 - 1.7%)	0,502
Проблемы с усталостью	13 / 206, 6.3% (3.4 - 9.2%)	7 / 176, 4% (1.7 - 6.8%)	0,386
Слабость	5 / 206, 2.4% (0.5 - 4.9%)	0 / 176, 0% (0 - 0%)	0,065
Нехватка энергии	1 / 206, 0.5% (0 - 1.5%)	1 / 176, 0.6% (0 - 1.7%)	1,000
Нужно больше отдыхать	7 / 206, 3.4% (1 - 6.3%)	3 / 176, 1.7% (0 - 4%)	0,353
Уменьшилась мышечная сила	2 / 206, 1% (0 - 2.4%)	0 / 176, 0% (0 - 0%)	0,502

Продолжение Таблицы 4

Проблемы с тем, чтобы что-то начать	1 / 206, 0.5% (0 - 1.5%)	0 / 176, 0% (0 - 0%)	1,000
Сложности с концентрацией	11 / 206, 5.3% (2.4 - 8.7%)	1 / 176, 0.6% (0 - 1.7%)	0,005
Оговорки	3 / 206, 1.5% (0 - 3.4%)	1 / 176, 0.6% (0 - 1.7%)	0,597
Сложности с подбором слов при разговоре	0 / 206, 0% (0 - 0%)	0 / 176, 0% (0 - 0%)	1,000

При анализе аспектов эмоционального благополучия, взаимоотношений в обществе и социальной активности пациентов выявлено, что в группе случаев наиболее часто отмечаются такие проблемы, как снижение чувства сопричастности к обществу (6,8%), уменьшение приемов пищи (6,3%), снижение посещаемости учебного заведения (5,8%), снижение физической активности (4,4%), снижение или увеличение времени сна (3,4%). Через 12 месяцев после инфекции в группе COVID-19 значимо чаще отмечается снижение посещаемости учебного заведения (школы/детского сада/колледжа/института) ($p=0,043$) (Рисунок 2).

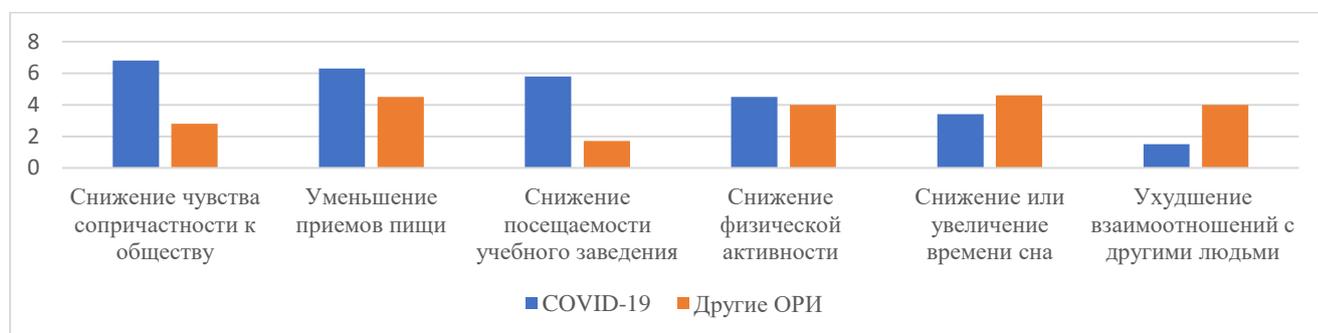


Рисунок 2 – Благополучие детей через 12 месяцев после инфекции

Особенности постковидного синдрома у детей с отягощенным аллергоанамнезом

Через 6 месяцев после инфекции к оценке были доступны пациенты с отягощенным аллергоанамнезом - 54 перенесших COVID-19 и 87 перенесших другие ОРИ. У пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями распространенность ПКС составила 13% (ДИ 6,0%-22,0%), а пост-вирусного синдрома после других ОРИ – 3% (ДИ 0,0-7,0%). После COVID-19 наиболее часто отмечались гастроинтестинальные симптомы (9,0%), усталость и утомляемость (4,0%), нейро-когнитивные симптомы (4,0%), нарушения сна (4,0%). У детей, перенесших COVID-19, значимо чаще отмечались персистирующие симптомы в целом и гастроинтестинальные симптомы в частности ($p=0,04$ и $p=0,03$, соответственно) (Таблица 5).

Таблица 5 – Группы симптомов и их распространенность через 6 месяцев после инфекции у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями

Группа симптомов	6 месяцев после инфекции		
	Случаи COVID-19, N=54	Контроли, ОРИ, N=87	p
Сердечно-сосудистые	0.0% (0.0-0.0%)	0.0% (0.0-0.0%)	1,00
Нарушения сна	4.0% (0.0-9.0%)	0.0% (0.0-0.0%)	0,14
Кожные	2.0% (0.0-6.0%)	1.0% (0.0-3.0%)	1,00

Продолжение Таблицы 5

Усталость/утомляемость	4.0% (0.0-9.0%)	1.0% (0.0-3.0%)	0,38
Желудочно-кишечные	9.0% (4.0-17.0%)	1.0% (0.0-3.0%)	0,03
Мышечно-суставные	0.0% (0.0-0.0%)	0.0% (0.0-0.0%)	1,00
Нейро-когнитивные	4.0% (0.0-9.0%)	1.0% (0.0-3.0%)	0,38
Респираторные	0.0% (0.0-0.0%)	0.0% (0.0-0.0%)	1,00
Нарушения вкуса/обоняния	0.0% (0.0-0.0%)	0.0% (0.0-0.0%)	1,00
ПКС	13.0% (6.0-22.0%)	3.0% (0.0-7.0%)	0,04

В результате анализа факторов риска было выявлено, что спустя 6 месяцев после инфекции сопутствующее аллергическое заболевание в целом и пищевая аллергия в частности являлись факторами риска персистирующих симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта ($p=0.005$ и $p<0.001$, соответственно) (Таблица 6).

Таблица 6 – Ассоциация наличия и типа аллергического заболевания с манифестацией различных групп персистирующих симптомов через 6 месяцев после инфекции

Группа симптомов \ Тип аллергии	Аллергия в целом	Бронхиальная астма	Аллергический ринит	Атопический дерматит/экзема	Пищевая аллергия
Кожные ¹	1.1 (0.9) / 0.242	-13.9 (1924.8) / 0.994	1.1 (1.2) / 0.350	0.9 (1.2) / 0.446	0.7 (1.1) / 0.515
Усталость/утомляемость ¹	0.9 (0.8) / 0.300	-15.3 (1712.8) / 0.993	1.4 (0.9) / 0.128	0.3 (1.3) / 0.808	0.5 (1.2) / 0.670
Желудочно-кишечные ¹	1.8 (0.6) / 0.005	-13.1 (1230.4) / 0.992	0.4 (1.1) / 0.714	-0.0 (1.2) / 0.985	2.5 (0.6) / <0.001
Нейро-когнитивные ¹	0.3 (0.7) / 0.691	-15.2 (1996.4) / 0.994	0.6 (0.8) / 0.445	0.3 (1.1) / 0.789	-0.4 (1.1) / 0.700
Респираторные ¹	-16.8 (2186.5) / 0.994	-16.6 (2421.6) / 0.995	-14.1 (2409.4) / 0.995	-14.0 (2445.1) / 0.995	-14.7 (1950.5) / 0.994
Нарушения сна ¹	0.1 (0.8) / 0.918	-14.4 (1995.8) / 0.994	0.9 (0.8) / 0.280	-14.0 (2445.1) / 0.995	-0.1 (1.1) / 0.936

¹ оценка из логистической регрессии (стандартная ошибка)/p-value

При исследовании путем логистической регрессии ассоциации наличия и типа аллергического заболевания с развитием постковидного синдрома выявлено, что пищевая аллергия в анамнезе повышала риск постковидного синдрома у детей через 6 месяцев после заболевания ($p=0.035$) (Таблица 7).

Таблица 7 – Ассоциация наличия и типа аллергического заболевания с развитием постковидного синдрома через 6 месяцев после инфекции

Тип аллергии	ПКС
Аллергическое заболевание в целом ¹	0.7 (0.4) / 0.093
Бронхиальная астма ¹	-15.0 (1012.7) / 0.988
Аллергический ринит ¹	0.3 (0.6) / 0.654
Атопический дерматит/экзема ¹	0.3 (0.7) / 0.630
Пищевая аллергия ¹	1.0 (0.5) / 0.035

¹ оценка из логистической регрессии (стандартная ошибка)/p-value

Систематический обзор показателей, исследуемых при постковидном синдроме у детей

Полученный нами в результате первичного поиска данных список источников состоял из 1503 оригинальных исследований и сократился до 1376 после автоматического удаления дубликатов. Дальнейший отбор проходил в два этапа: на первом были исключены как нерелевантные 1273 исследования, а на втором - из оставшихся 103 источников были отобраны 40 оригинальных исследований и одна клиническая форма регистрации наблюдений за пациентами, перенесшими COVID-19. Эти материалы подверглись детальной экстракции данных. Аналогичным образом в результате дополнительного поиска данных 1 июня 2023 года, из 1922 исследований 558 удалены автоматически как дубликаты, среди оставшихся 1364 на первом этапе исключены 1193 исследования. Из оставшихся 171 исследования после скрининга полных текстов, были отобраны 99 источников для экстракции данных. Первичный скрининг более чем 7000 опубликованных протоколов научных исследований по аналогичной методике привел к отбору 50 протоколов. В ходе дополнительного поиска было выявлено еще 22 протокола. В итоге, из общего количества 212 источников был сформирован список из 1097 показателей, которые были систематизированы по доменам.

Консенсусный процесс по определению перечня ключевых показателей для оценки постковидного синдрома у детей

В ходе дальнейшего обсуждения, в котором приняли участие медицинские работники, ученые, а также представители пациентского сообщества, были утверждены 25 показателей для рассмотрения в первом раунде Дельфийского онлайн-консенсуса. Эти 25 показателей также были систематизированы по четырем доменам: «смертность/выживаемость» (n=1); «физиологические или клинические показатели» (n=17); «влияние на качество жизни» (n=5); «использование ресурсов» (n=2) согласно таксономии, разработанной Dodd S и коллегами и рекомендованной COMET (Dodd S., 2018) (Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели, представленные участникам консенсусного процесса

Показатели	Домен
- Выживаемость	Смертность/выживаемость
- Сердечно-сосудистая система: функционирование, симптомы и нарушения - Эндокринная система и метаболизм: функционирование, симптомы и нарушения - Органы слуха: функционирование, симптомы и нарушения - Желудочно-кишечный тракт: функционирование, симптомы и нарушения - Боль - Усталость или утомляемость - Сон: функционирование, симптомы и нарушения - Мышцы и суставы: функционирование, симптомы и нарушения - Органы вкуса и/или обоняния: функционирование, симптомы и нарушения - Функционирование, симптомы и расстройства нейрочувствительной системы - Функционирование, симптомы и расстройства психологической и психической сферы - Симптомы при физических нагрузках	Физиология/клиника

Продолжение Таблицы 8

- Почки и мочевыделительная система: функционирование, симптомы и нарушения - Дыхательная система: функционирование, симптомы и нарушения - Функционирование, симптомы и расстройства, связанные с состоянием кожи, волос и/или ногтей - Органы зрения: функционирование, симптомы и нарушения - Повышение/изменение температуры тела	Физиология/клиника
- Чувство удовлетворения жизнью или собой - Общее физическое состояние: функционирование, симптомы и нарушения - Выполнение социальных ролей и нарушения межличностных отношений - Нарушения трудовой или учебной деятельности - Стигматизация	Влияние на качество жизни
- Обращение за медицинской помощью - Бремя для семьи/лиц, обеспечивающих уход	Использование ресурсов

Характеристики участников дельфийского консенсуса представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Характеристики участников Дельфийского консенсуса

Группа, n (%)	Раунд 1 (n = 214)	Раунд 2 (n = 154)
Дети и подростки (в возрасте ≤18 лет), страдающие от проявлений постковидного синдрома	26 (12,1)	21 (13,6)
Родители и опекуны детей и подростков (в возрасте ≤18 лет), страдающих от проявлений постковидного синдрома	115 (53,7)	76 (49,3)
Медицинские работники, занимающиеся проблемой постковидного синдрома у детей и подростков (в возрасте ≤18 лет)	37 (17,2)	32 (20,7)
Ученые, проводящие исследования в области постковидного синдрома у детей и подростков (в возрасте ≤18 лет)	36 (16,8)	25 (16,2)
Другие	<i>Участники были переклассифицированы после проверки результатов первого раунда и проанализированы в соответствующих группах.</i>	
Пол, n (%)		
Мужской	47 (21,9)	34 (22)
Женский	166 (77,5)	119 (77,2)
Неизвестно	1 (<1)	1 (<1)
Возрастная группа, лет, n (%)		
2-11	6 (2,8)	3 (1,9)
12-18	21 (9,8)	19 (12,3)
19-39	40 (18,7)	33 (21,4)
40-59	139 (64,9)	94 (61)
60-79	8 (3,7)	5 (3,2)
Географическая зона, n (%)		
Азия	8 (3,7)	6 (3,8)
Африка	1 (<1)	1 (<1)
Австралия	11 (5,1)	8 (5,1)
Европа	163 (76,1)	120 (77,9)
Северная Америка	24 (11,2)	13 (8,4)
Центральная Америка	1 (<1)	0 (0)
Южная Америка	6 (2,8)	6 (3,8)

Продолжение Таблицы 9

Этническая принадлежность, n (%)		
Белые	180 (84,1)	130 (84,4)
Южная Азия	5 (2,3)	4 (2,5)
Латинская Америка	8 (3,7)	6 (3,8)
Восточная Азия/ Тихоокеанский регион	4 (1,8)	1 (<1)
Коренные народы	0 (0)	0 (0)
Темнокожие	1 (<1)	1 (<1)
Ближний Восток/Северная Африка	6 (2,8)	5 (3,2)
Другие	10 (4,6)	7 (4,5)

**Не все проценты при суммировании дают 100% из-за округления.*

В результате первого этапа опроса методом Дельфи, три показателя были признаны соответствующими критериям для включения в список ключевых, а 4 – критериям исключения. По оставшимся 18 показателям консенсус достигнут не был. В результате второго раунда четыре показателя соответствовали критериям включения. Далее была проведена консенсусная онлайн-встреча, в результате которой к уже существующим четырем показателям были добавлены еще три, в результате чего общее количество ключевых показателей увеличилось до семи. По результатам проведенных нами Дельфийского онлайн-консенсуса и консенсусной онлайн-встречи были выбраны 7 ключевых показателей постковидного синдрома у детей (Рисунок 3).

Перечень ключевых показателей постковидного синдрома у детей и подростков

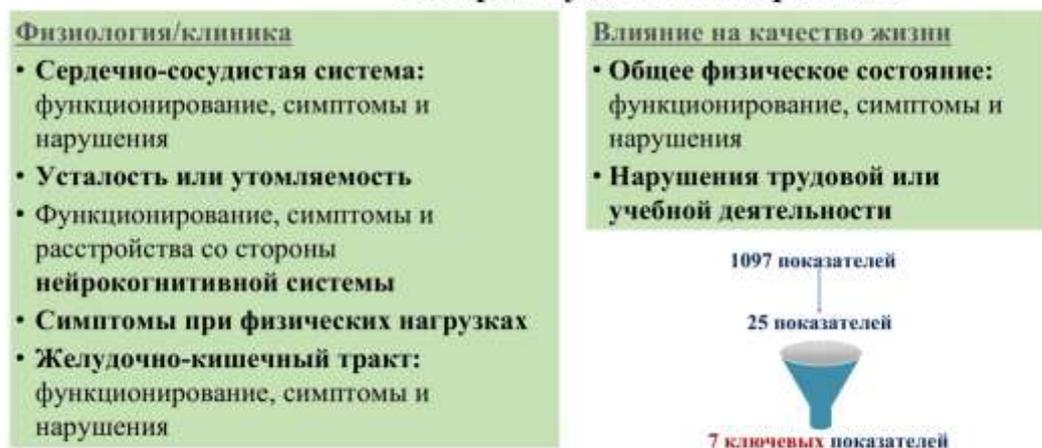


Рисунок 3 – Перечень ключевых показателей постковидного синдрома у детей и подростков

Консенсусный процесс по определению перечня инструментов для оценки ключевых показателей постковидного синдрома у детей

Следующим шагом являлось установление оптимальных инструментов для оценки каждого из ключевых показателей, выбранных на предыдущем этапе консенсусного процесса. В результате проведенного систематического обзора опубликованной литературы (оригинальных исследований и клинических протоколов) было выявлено 1762 инструмента,

которые ранее использовались в исследованиях постковидного синдрома у детей. После удаления дубликатов и сопоставления выявленных инструментов с «ключевыми показателями», их список составил 225. Дальнейшая оценка на предмет целесообразности и применимости инструментов в различных условиях уменьшила количество до 30. К ним было добавлено еще 5 инструментов из информационной системы инструментов оценки, которые заполняются пациентами самостоятельно (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System/PROMIS), подходящих под цели проекта, в результате чего общее количество инструментов достигло 35. Эти инструменты были представлены для оценки и голосования международной группе экспертов в области постковидного синдрома у детей. Процесс Дельфийского консенсуса с участием 11 независимых международных экспертов с глубокими знаниями в области постковидного синдрома у детей и подростков включал два раунда анонимного голосования с возможностью предложить для рассмотрения дополнительные инструменты. По результатам двух раундов голосования 20 из обсужденных инструментов соответствовали критериям для включения в обсуждение на консенсусной онлайн-встрече. Дополнительно перед консенсусной онлайн-встречей к ним также был добавлен опросник ВОЗ DAS 2.0 для детей и подростков, состоящий из 36 пунктов.

Консенсусная онлайн-встреча по выбору инструментов для оценки ключевых показателей

Все материалы встречи, в том числе карточки с исчерпывающей информацией об инструментах для обсуждения, были высланы участникам заблаговременно. В консенсусной онлайн-встрече по выбору инструментов для оценки ключевых показателей приняли участие 46 человек из 16 стран, среди которых 6 были членами исследовательской группы, 9 - наблюдателями и 30 - участниками голосования (8 членов семей детей и подростков, страдающих от постковидного синдрома; 22 медицинских работника/ученых, занимающихся проблемами постковидного синдрома у детей).

В начале онлайн-встречи участники были проинформированы о процессе и заранее определенных критериях достижения консенсуса. Далее обсуждались показатели и инструменты для их оценки: «Сердечно-сосудистая система: функционирование, симптомы и нарушения» (кардиологический модуль PedsQL, шкала Malmö POTS, шкала сердечно-сосудистой системы из опросника симптомов Long COVID (Symptom Burden Questionnaire for Long COVID)); «Желудочно-кишечный тракт: функционирование, симптомы и нарушения» (шкала желудочно-кишечных симптомов PedsQL; опросник по педиатрическим желудочно-кишечным симптомам (QPGS) и шкала ЖКТ из опросника симптомов Long COVID (Symptom Burden Questionnaire for Long COVID)); «Функционирование, симптомы и расстройства нейрокогнитивной системы» (шкала когнитивной функции PROMIS для детей - краткая форма 7a; шкала когнитивного

функционирования PedsQL и шкала памяти, мышления и общения, шкала движений, мышц и суставов, шкала боли из опросника симптомов Long COVID (Symptom Burden Questionnaire for Long COVID)); «Усталость или утомляемость» (опросник усталости Chalder; шкала усталости PROMIS для детей; многомерная шкала усталости PedsQL и шкала усталости из опросника симптомов Long COVID (Symptom Burden Questionnaire for Long COVID)); «Симптомы при физических нагрузках» (шкала усталости из опросника симптомов Long COVID (Symptom Burden Questionnaire for Long COVID), опросник симптомов синдрома хронической усталости CDC (CDC symptom inventory for CFS), вопросы о постнагрузочной усталости из опросника симптомов DePaul (DePaul Symptom Questionnaire)); «Общее физическое состояние: функционирование, симптомы и нарушения» (опросник качества жизни EQ5DY; опросник PROMIS по физической активности и шкала влияния на повседневную жизнь из опросника симптомов Long COVID (Symptom Burden Questionnaire for Long COVID)); «Нарушения трудовой или учебной деятельности» (шкала влияния на повседневную активность из опросника симптомов Long COVID (Symptom Burden Questionnaire for Long COVID), опросник WHO DAS 2 для детей и подростков, 36 пунктов).

После обсуждения было объявлено голосование, в результате которого был достигнут консенсус относительно методов исследования для следующих показателей постковидного синдрома у детей: функционирование, симптомы и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (шкала PedsQL для желудочно-кишечных симптомов - 23/26 (88%) участников встречи проголосовали за включение данного инструмента в COMS); нервной системы и когнитивного функционирования (шкала когнитивного функционирования PedsQL - 21/25 (84%)); усталости и утомляемости (многомерная шкала усталости PedsQL - 26/26 (100%)); общего физического состояния (опросник качества жизни EQ5DY - 24/25 (96%)). Всего в результате встречи было выбрано четыре инструмента оценки ключевых показателей постковидного синдрома у детей и подростков. По трем оставшимся ключевым показателям (функционирование, симптомы и нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы; симптомы, возникающие при физических нагрузках; нарушения трудовой и учебной деятельности) консенсус по инструментам оценки достигнут не был. Однако, по крайней мере один из обсуждавшихся для данных показателей инструментов может быть потенциально рассмотрен для каждого ключевого показателя.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность постковидного синдрома у детей, перенесших COVID-19 в легкой или бессимптомной форме, не потребовавшей госпитализации в стационар, невысокая и составляет 4% через 6 месяцев после заболевания и 1,5% через 12 месяцев после заболевания.

2. Наиболее часто через 6 месяцев после COVID-19 у детей отмечаются такие персистирующие симптомы, как усталость и утомляемость (7.1%), непрекращающийся кашель (6.3%), повышенная сонливость (3.2%), головные боли (3.2%), плохой аппетит (3.2%) и такие проблемы с самочувствием, как повышенная потребность в отдыхе (9,8%), усталость (8,1%), слабость (4,9%), сонливость (4,1%). Через 12 месяцев проявления сходны - усталость и утомляемость (8,7%), плохой аппетит (4,9%), заложенность носа (2,4%), головные боли (2,4%), изменения в ощущении вкуса (1,9%) и проблемы с самочувствием в виде усталости (6,3%), трудностей с концентрацией (5,3%), повышенной потребности в отдыхе (3,4%), слабости (2,4%).

3. При сравнении симптомов у детей после COVID-19 и других ОРВИ, в группе COVID-19 через 6 и 12 месяцев после инфекции значимо чаще отмечается снижение посещаемости учебного заведения (школы/детского сада/колледжа/института) ($p=0,023$ и $p=0,043$, соответственно), через 12 месяцев – сенсорные проблемы (нарушение или потеря обоняния/вкуса) ($p=0,02$), трудности с концентрацией ($p=0,005$). В целом распространенность и характеристики персистирующих симптомов у детей после инфекции COVID-19, перенесенной в легкой или бессимптомной форме, не отличаются от таковых при постинфекционной астении после других острых респираторных инфекций.

4. Среди пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями, перенесших COVID-19 в легкой или бессимптомной форме, распространенность постковидного синдрома составляет 13% через 6 месяцев после заболевания, наиболее часто отмечаются персистирующие симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (9,0%), усталость и утомляемость (4,0%), нарушения сна (4,0%), нейрокогнитивные нарушения (4,0%). Пищевая аллергия в анамнезе является фактором риска развития постковидного синдрома. ($p=0,03$).

5. В результате первого этапа консенсусного процесса определен перечень из 7 «ключевых показателей» постковидного синдрома у детей и подростков: функционирование, симптомы и нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, нервной системы и когнитивного функционирования, общего физического состояния, а также усталость или утомляемость, симптомы при физических нагрузках и нарушения трудовой или учебной деятельности.

6. В результате второго этапа консенсусного процесса достигнут консенсус относительно методов исследования для следующих показателей постковидного синдрома у детей: функционирование, симптомы и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (шкала PedsQL для желудочно-кишечных симптомов); нервной системы и когнитивного функционирования (шкала когнитивного функционирования PedsQL); усталости и утомляемости (многомерная шкала усталости PedsQL); общего физического состояния (опросник качества жизни EQ5DY).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям, перенесшим COVID-19 в легкой форме и не нуждавшимся в госпитализации в стационар, рекомендовано в течение года находиться под динамическим наблюдением педиатра. Педиатру необходимо информировать родителей и членов семьи ребенка о возможности возникновения указанных осложнений COVID-19 и мерах борьбы с ними.

2. Повышенного внимания специалистов требуют дети с сопутствующими аллергическими заболеваниями, в том числе с пищевой аллергией, которая является фактором риска, ассоциированным с развитием постковидного синдрома.

3. При нарушении самочувствия у ребенка после COVID-19, педиатру рекомендовано в первую очередь оценивать жалобы и анамнез со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы и когнитивных нарушений, общего физического состояния, сердечно-сосудистой системы, усталости и утомляемости, снижения толерантности к физической нагрузке, а также посещаемости учебного заведения для своевременного выявления постковидного синдрома. При необходимости рекомендовано назначение более углубленного обследования, направление пациента к реабилитологу и/или профильному специалисту.

4. Педиатрам и профильным специалистам рекомендуется для оценки состояния ребенка с постковидным синдромом или подозрением на него использовать шкалы опросника PedsQL – для мониторинга желудочно-кишечных симптомов, усталости и утомляемости, неврологических симптомов/когнитивных нарушений; опросник качества жизни EQ5DY – для нарушений общего физического состояния.

5. Для объективной оценки состояния ребенка с постковидным синдромом или подозрением на него возможно рассмотреть применение одного из таких методов исследования, как:

- кардиологический модуль PedsQL, шкала Malmö POTS, шкала сердечно-сосудистой системы из опросника симптомов Long COVID (Symptom Burden Questionnaire for Long COVID) – для функционирования, симптомов и нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы;

- шкала усталости из опросника симптомов Long COVID (Symptom Burden Questionnaire for Long COVID), опросник симптомов синдрома хронической усталости CDC (CDC symptom inventory for CFS), вопросы о постнагрузочной усталости из опросника симптомов DePaul (DePaul Symptom Questionnaire) - для симптомов, возникающих при физических нагрузках;

- шкала влияния на повседневную активность из опросника симптомов Long COVID (Symptom Burden Questionnaire for Long COVID), опросник WHO DAS 2 для детей и подростков - для нарушений трудовой или учебной деятельности.

6. Предлагаемый перечень ключевых показателей и инструментов для их оценки может применяться учеными и исследователями для стандартизированного подхода к изучению постковидного синдрома у детей.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Чернявская А.С.**, Последствия COVID-19 у ребёнка с муковисцидозом/ **А. С. Чернявская**, О. И. Симонова // Российский педиатрический журнал. – 2021. – Т. 24, № S. – С. 65.
2. **Чернявская А.С.**, Эффективность дорназы альфа в составе базисной терапии у детей с муковисцидозом в период пандемии COVID-19/ Симонова О.И., Горинова Ю.В., **Чернявская А.С.** // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. № 19. – С. 88–95.
3. **Чернявская, А.С.** Постковидный синдром у детей с хронической бронхолёгочной патологией /**А. С. Чернявская**, О. И. Симонова // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 290.
4. **Чернявская А.С.** Особенности постковидного синдрома у детей с муковисцидозом /**А.С. Чернявская** // Третий Всероссийский педиатрический форум студентов и молодых ученых с международным участием: Научно-практическая конференция (Москва, 18-19 мая 2022 г.) : сборник тезисов / ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва: Издательство Сеченовского Университета, 2022.
5. **Chernyavskaya A.**, P074 Post-COVID-19 condition in children with cystic fibrosis/ **Chernyavskaya A.**, Simonova O. //Journal of Cystic Fibrosis. – 2022. – Т. 21. – С. S83.
6. **Чернявская А.С.**, Особенности постковидного синдрома у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких/ **Чернявская А.С.**, Симонова О.И.// **Consilium Medicum.** – 2023. – Т. 25. № 8. – С. 512–517.
7. **Чернявская А.С.**, Оценка состояния детей после COVID-19 и других острых респираторных инфекций с помощью международного опросника ISARIC/ **Чернявская А.С.**, Симонова О.И., Румянцев М.А., Баймухамбетова Д., Ежова А.А., Павлова М.С., Петрова П.Ю., Асанова Р., Грипп М.Р. // **Российский педиатрический журнал.** – 2023. – Т. 26. № 6. – С. 414–420.
8. **Чернявская А.С.**, Особенности постковидного синдрома у детей, перенесших инфекцию в легкой форме/ **Чернявская А.С.**, Симонова О.И., Каширская Н.Ю.// **Медицинский Совет.** – 2023. – №17. – С. 187–193. [Scopus]
9. **Чернявская А. С.**, Выявление значимых показателей для оценки постковидного синдрома у детей / **А. С. Чернявская**, Н. Г. Сейланова, Н. Д. Дегтярева // Российский педиатрический журнал. – 2023. – Т. 26, № S2. – С. 94-95.

10. **Чернявская, А. С.** Постковидный синдром у ребёнка с первичной цилиарной дискинезией / **А. С. Чернявская** // Российский педиатрический журнал. – 2023. – Т. 23, № S1. – С. 56.
11. **Chernyavskaya A.**, P213 Post-acute sequelae of COVID-19 in children with cystic fibrosis/ **Chernyavskaya A.**, Simonova O., Kashirskaya N. // Journal of Cystic Fibrosis. – 2023. – V. 22. – P. S130.
12. **Chernyavskaya A.**, Core outcome measurement instruments for use in clinical and research settings for adults with post-COVID-19 condition: an international Delphi consensus study/ Gorst SL, Seylanova N, Dodd SR, Harman NL, O'Hara M, Terwee CB, Williamson PR, Needham DM, Munblit D, Nicholson TR; PC-COS study group (**Chernyavskaya A et. al.**) // The Lancet Respiratory Medicine. – 2023. – V. 11. № 12. – P. 1101–1114.
13. **Чернявская А.С.**, Набор ключевых показателей при постковидном синдроме у детей: Дельфийский международный консенсус/ Актулаева Х.Р., Сейланова Н.Г., **Чернявская А.С.**, Дегтярева Н.Д., Мурсалова А., Аджам А.М., Лин К., Рощин Ф.А. // Российский педиатрический журнал. – 2024. – Т. 27 – №S1. – С. 11-11.
14. **Chernyavskaya A.**, Core Outcome Measurement Set for Research and Clinical Practice in Post COVID-19 Condition (Long COVID) in Children and Young People: An International Delphi Consensus Study “PC-COS Children”/ Seylanova N, **Chernyavskaya A**, Degtyareva N, Mursalova A, Ajam A, Xiao L, Aktulaeva K, Roshchin P, Bobkova P, Aiyegbusi OL, Anbu AT, Apfelbacher C, Asadi-Pooya AA, Ashkenazi-Hoffnung L, Brackel C, Buonsenso D, de Groote W, Diaz JV, Dona D, Dunn Galvin A, Genuneit J, Goss H, Hughes SE, Jones CJ, Kuppalli K, Malone LA, McFarland S, Needham DM, Nekliudov N, Nicholson TR, Oliveira CR, Schiess N, Segal TY, Sigfrid L, Thorne C, Vijverberg S, Warner JO, Were WM, Williamson PR, Munblit D; PC-COS Children Study Group.// **European Respiratory Journal**. 2024. – P. 2301761. [Scopus]
15. **Chernyavskaya A.**, Event rates and incidence of post-COVID-19 condition in hospitalised SARS-CoV-2 positive children and young people and controls across different pandemic waves: exposure-stratified prospective cohort study in Moscow (StopCOVID)/ Pazukhina E, Rumyantsev M, Baimukhambetova D, Bondarenko E, Markina N, El-Taravi Y, Petrova P, Ezhova A, Andreeva M, Iakovleva E, Bobkova P, Pikuza M, Trefilova A, Abdeeva E, Galiautdinova A, Filippova Y, Bairashevskaya A, Zolotarev A, Bulanov N, DunnGalvin A, **Chernyavskaya A**, Kondrikova E, Kolotilina A, Gadetskaya S, Ivanova YV, Turina I, Eremeeva A, Fedorova LA, Comberati P, Peroni DG, Nekliudov N, Genuneit J, Reyes LF, Brackel CLH, Mazankova L, Miroshina A, Samitova E, Borzakova S, Carson G, Sigfrid L, Scott JT, McFarland S, Greenhawt M, Buonsenso D, Semple MG, Warner JO, Olliaro P, Osmanov IM, Korsunskiy AA, Munblit D; Sechenov StopCOVID Research Team. // **BMC Medicine**. 2024. – V. 22. № 1. – P. 48. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – атопический дерматит

БА – бронхиальная астма

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРИ – острая респираторная инфекция

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПА – пищевая аллергия

ПКС – постковидный синдром

САР – сезонный аллергический ринит

COS – Core Outcome Set, перечень ключевых показателей

COMS – Core Outcome Measurement Set, перечень ключевых показателей и инструментов их оценки

COMET - Core Outcome Measures in Effectiveness Trials, Инициатива по перечням ключевых показателей в клинических исследованиях

EQ5DY - EuroQol 5 Dimensions Youth 5 Level, европейский опросник качества жизни для детей и подростков

ISARIC – International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium,

Международный консорциум по тяжелым острым респираторным и новым инфекционным заболеваниям

PedsQL - Pediatric Quality of Life Inventory, европейский опросник качества жизни для детей и подростков