Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

ДАРЬИНА

Светлана Станиславна

ПСИХО-ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, ПЕРЕНЁСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

(3.1.24 Неврология)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Батышева Татьяна Тимофеевна,
доктор медицинских наук, профессор

Москва, 2022

ВВЕДЕНИЕ **5**

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ **11**

Предполагаемый патогенез ***11***

Вирусология 11

Клинико-иммунологические фазы 12

Защитные механизмы у детей ***14***

Тренированный иммунитет 14

Перекрестный иммунитет к другим коронавирусным инфекциям 15

Эпидемиология COVID-19 среди детей ***16***

Сравнение заболеваемости и тяжести течения COVID-19 и других опасных инфекций у детей и взрослых 16

Эпидемиология COVID-19 среди детей 18

Целесообразность изоляции детей с COVID-19 23

Состояние здоровья и частые симптомы у детей с COVID-19 ..... ***27***

Манифестация COVID-19 у детей 27

Алгоритм принятия решения о госпитализации ребенке с предполагаемой инфекцией COVID-19 и дальнейшая тактика лечения. 28

COVID-19 ассоциированный мультисистемный воспалительный синдром у детей 31

Состояние дыхательной системы у детей с COVID-19 33

Визуализация *33*

Состояние нервной системы у детей с COVID-19 36

Психоэмоциональное состояние детей в условиях пандемии Covid-19 . 40

Прочие симптомы у детей с COVID-19 40

Пищеварительная система *42*

Желудочно-кишечные нарушения, ассоциированные с COVID-19 ..... *43*

Дисбиоз микрофлоры кишечника и методы его коррекции. *44*

Тяжесть течения заболевания 45
Смертность у детей с COVID-19 46
Прогноз течения заболевания 47
Предполагаемые причины меньшей уязвимости детей для COVID-19. 47
Реабилитация детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. 50
Международная классификация функционирования. 53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 55
2.1. Общая характеристика исследования и отбор пациентов. 55
2.2. Материал исследования 58
2.3. Методы исследования 59
2.3.1. Диагностические мероприятия 59
2.3.2. Технологии реабилитации и МКФ 72
2.3.3. Психологическая реабилитация 77
2.3.4. Пробиотическая терапия дисбиоза кишечника и методы оценки ее эффективности 78
2.3.5. «Дневной стационар 2.0.» Дистанционная реабилитация 79
2.4. Статистический анализ 81
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 82
Часть 1. Диагностика пациентов 82
Инструментальная диагностика 86
Клиническая диагностика 104
Лабораторная диагностика 121
Часть 2. Реабилитация 124
Оценка функциональных проб физической активности 124
Психологическая реабилитация 129
Международная классификация функционирования 132

Подгрупповой анализ доменов МКФ у детей с ДЦП..... 136

Часть 3. Анализ нарушений микрофлоры кишечника..... 139

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ..... 144

ВЫВОДЫ..... 152

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 153

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ..... 155

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

В конце 2019 года коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) стал инфекционной угрозой №1 для людей по всему миру. Сегодня известно, что поражая нижние дыхательные пути, новый коронавирус вызывает тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2) с последующим развитием пневмонии [53,56], мультисистемного воспалительного синдрома [119,120,121] и в конечном счете может привести смерти пациента [122,123,124]. При этом имеющиеся на сегодняшний день исследования показывают, что COVID-19 встречается у детей и переносится ими легче [94,37,58,52].

Однако, не стоит упускать из внимания тот факт, что даже при легком течении заболевания, COVID-19 приводит к значимому ухудшения ряда витальных функций детского организма, в первую очередь, связанных с дыхательной и нервной системой [125,126,127,128,129].

Неврологический аспект течения COVID-19 у детей и подростков усугубляется еще и за счет ухудшения ментального состояния социума на фоне обязательных карантинных мероприятий [130,131,132].

С учетом всего описанного выше, особенно значимым видится вопрос того, как будет себя проявлять новая коронавирусная инфекция у детей и подростков с точки зрения неврологической патологии, поскольку даже в случае бессимптомного течения и независимо от количества и степени клинических проявлений, COVID-19 является безусловно нейротропной инфекцией. Также не стоит упускать из внимания аспект, связанный с необходимостью реабилитации этих неврологических нарушений.

Также остается неизученным и актуальным вопрос оценки тяжести постковидных нарушений и эффективности их реабилитации у детей и подростков, перенёсших COVID-19. Достаточно ли только консультации

невролога и реабилитолога, или необходим более широкий, мультидисциплинарный подход к оценке функционального состояния.

Целью настоящего исследования была разработка эффективного комплекса реабилитационных мероприятий для детей и подростков с неврологической патологией, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Задачи исследования.

1. Провести кросс-секционную оценку демографических, клинических и лабораторных показателей у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в рамках одного клинического центра.
2. Проанализировать у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, данные неврологического и психологического статуса до начала реабилитационных мероприятий, а также по их завершении.
3. Разработать комплекс реабилитационных мероприятий (в том числе, с применением методов телемедицины) для коррекции постковидных нарушений у детей с неврологической патологией и провести оценку их эффективности.
4. Оценить функциональность Международной Классификации Функционирования (МКФ) для подбора эффективных реабилитационных мероприятий у детей с неврологической патологией, перенесших новую коронавирусную инфекцию.
5. Определить в рамках подгруппового анализа объективную эффективность и безопасность реабилитационных мероприятий (в том числе, проводимых методами телемедицины) у пациентов с детским церебральным параличом после перенесенного COVID-19.
6. Оценить распространенность нарушений микрофлоры кишечника у детей с постковидными нарушениями, а также целесообразность пробиотической терапии для их коррекции.

Научная новизна

1. Впервые проведена сравнительная оценка клинического статуса у детей и подростков, перенесших новую коронавирусную инфекцию, с хронической патологией нервной системы и здоровых детей, ранее не имевших неврологический дефицит.

2. Впервые определены и сопоставлены паттерны психологических нарушений у детей и подростков с врожденной патологией ЦНС и без нее, после перенесенной коронавирусной инфекции.

3. Впервые разработана программа реабилитационных мероприятий для детей и подростков, перенесших новую коронавирусную инфекцию, доказана его эффективность, в том числе и дистанционной программы реабилитации, адаптированной к карантинным мероприятиям.

4. Впервые для подбора эффективного комплекса реабилитации для детей и подростков после перенесенной новой коронавирусной инфекции применена международная классификация функционирования МКФ, в том числе у детей с ДЦП.

5. Впервые изучена распространенность нарушений микробиоты кишечника у детей и подростков, с постковидными неврологическими нарушениями.

Практическая значимость диссертационной работы.

1. Полученные нами результаты по оценке тяжести постковидных нарушений у детей и подростков с патологией ЦНС позволяют упростить алгоритм диагностики постковидных нарушений у лиц, не достигших совершеннолетия.

2. Алгоритмы дистанционной и очной реабилитации, эффективность которых доказана в рамках настоящего исследования, позволят минимизировать тяжесть постковидных нарушений у детей и подростков с патологией нервной системы и без нее и ускорить их восстановление.

3. Специально разработанный и апробированный алгоритм дистанционной реабилитации детей и подростков, перенесших COVID-19, является уникальным организационным инструментом для оказания помощи детям в условиях эпидемических, географических и социальных ограничений.

4. Неинвазивное выявление нарушений микробиоты кишечника и подбор пробиотической терапии детям с неврологическими заболеваниями дают возможность оптимизировать пробиотическую коррекцию и избежать полипрогмазии у таких пациентов.

Методология и методы исследования

Опираясь на специфику цели и задач, был сформирован перечень необходимых исследовательских мероприятий и методов.

Методы исследования:

- клиническая оценка, включавшая осмотры невролога, педиатра, офтальмолога, диетолога, ортопеда, логопеда, кардиолога и психолога на этапе диагностики;
- инструментальная оценка, включавшая ЭКГ, УЗИ щитовидной железы, УЗИ брюшной полости, УЗИ почек и мочевого пузыря, УЗИ сердца, УЗИ легких, КТ легких на этапе диагностики, ЭЭГ;
- лабораторная оценка, включавшая общий и биохимический анализы крови на этапе диагностики;
- Функциональные тесты, проводившиеся в рамках оценки эффективности реабилитации, включающие вегетативно-сосудистые пробы (ортостатическая проба), гипоксические тесты (проба Штанге, проба Генчи), пробы с дозированной физической нагрузкой (проба Мартине-Кушелевского) до и после реабилитации
- Оценка эффективности реабилитации с применением МКФ

- Статистический анализ полученных данных.

Научно-исследовательская работа основана на сравнительном анализе мероприятий и результатов реабилитации 176 детей и подростков с патологией ЦНС и без ранее существовавших неврологических заболеваний, но проявивших неврологические симптомы после перенесенной COVID-19. Исследование проведено на базе ГБУЗ НПЦ ДП ДЗМ в период с 2020 по 2022 гг. включительно.

Данные, полученные в ходе диссертационной работы, были проанализированы с помощью методов статистики. Рубежный уровень значения ошибки первого рода был принят на уровне 0,05. Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программного обеспечения JASP v.0.16.3.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Дети, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, могут формировать неврологические нарушения даже в случае бессимптомного течения заболевания и нуждаются в медицинской реабилитации.

2. Клиническая, инструментальная и лабораторная оценка в сочетании с исследованием психологического статуса, функциональных проб и доменов МКФ позволяет максимально персонифицировать реабилитационную программу.

3. Дети с неврологическими осложнениями новой коронавирусной инфекции, ранее не наблюдавшиеся по основному неврологическому диагнозу, имеют более тяжелый соматический статус в постинфекционном периоде;

4. В результате реабилитации у детей и подростков, перенесших новую коронавирусную инфекцию, существенно улучшаются показатели

функциональных тестов, вегетативно-сосудистых проб и психоэмоционального статуса.

5. У детей и подростков после перенесенной коронавирусной инфекции выявлены значительные нарушения микробиоты кишечника, эффективно корригируемой пробиотической терапией.

Внедрение результатов исследования в практику.

Полученные результаты работы внедрены в практическую деятельность - в Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский клинический центр медицинской реабилитации «Амурский» Министерства
здравоохранения Хабаровского края (КГБУЗ ДКЦМР «Амурский»), в ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», в ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы».

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Предполагаемый патогенез

Вирусология

SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный одноцепочечный РНК вирус из семейства бета-коронавирусов. Коронавирусы были так названы по причине поверхностных шипов, напоминающих на электронной микроскопии корону [43].

SARS CoV-2 имеет 88% генетическую идентичность с двумя коронавирусами типа SARS, полученными от летучих мышей, bat-SL-CoV-ZC45 и bat-SL-CoV-ZXC21, что указывает на общее происхождение и привнесение в человеческую популяцию от летучих мышей. Генетический материал SARS CoV-2 идентичен по последовательностям РНК с SARS-CoV-1 на уровне около 79% и с MERS-CoV – на уровне около 50% [65].

SARS-CoV-2 попадает внутрь клеток респираторного эпителия путем взаимодействия с ангиотензинпревращающим ферментом-2 (АПФ-2) через S-белок. Следует отметить, что сам АПФ-2 также служит сайтом проникновения для SARS-CoV-1 [35].

Аффинность SARS-CoV-2 к АПФ-2 значительно выше, примерно в 10–20 раз, по сравнению с SARS-CoV-1. Этот факт может объяснить повышенную вирулентность и контагиозность SARS-CoV-2 [102]. АПФ-2 представлен на множестве клеток и тканей – апикальных мембранах эпителия носовых ходов, ротовой полости, носоглотки и ротоглотки, а также распространен в альвеолярном эпителии, эндотелиальных клетках кровеносных сосудов и сердца, почечных канальцев и энтероцитов тонкой кишкеи[86]. Недавно были описаны 2 новых сайта входа SARS-CoV-2 в клетку. Это CD-147 и GRP-78 [97, 41].

Клинико-иммунологические фазы

Выделяют 3 стадии клинико-иммунологического прогрессирования COVID-19:

1) фаза высокой вирусной нагрузки, характеризующаяся гриппообразным течением;
2) критическая фаза, сопровождающаяся снижением вирусных титров с ускорением воспалительной реакции, вызывающей повреждение легких и органов-мишеней;
3) разрешение критической фазы: ухудшение или восстановление витальных показателей.

В образцах носоглоточного и эндотрахеального аспирата первые 7 дней симптомной фазы выявляются крайне высокие титры SARS-CoV-2, которые затем постепенное снижаются, начиная с 6-8 дня [62,91,100,114]. Объем вирусной нагрузки при этом ассоциирован с тяжестью течения заболевания: для пациентов с с тяжелым поражением вирусная нагрузка в мазках из носоглотки была примерно в 60 раз выше, чем у пациентов с легким поражением [63].

Как было сказано выше, примерно через 4–7 дней пациенты начинают входит в критическую фазу. При этом наблюдается прогрессирующее снижение вирусной нагрузки, однако резко нарастают уровни маркеров воспаления. Более тяжелое течение заболевания связано с менее резким и продолжительным снижением в выдыхаемом воздухе титров вируса [91]. Также для пациентов с более тяжелыми формами характерно резкое повышения уровня провоспалительных медиаторов (таких как TNF-α, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, GCSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A) [37, 90] и перераспределение содержания иммунных клеток: истощение пула Т-хелперов памяти и увеличение количества наивных Т-хелперов [90]. Позднее, примерно на 7-10 сутки, наблюдается повышение уровня иммуноглобулинов

IgG и IgM к антигенам SARS-CoV-2 и сопровождается последующим снижением вирусной нагрузки [91, 100].

Выбор терапевтической тактики ведения пациента будет различаться в зависимости от фазы болезни. Наиболее обоснованным подходом на данный момент является персонализированный выбор средств на основе определения состояния вирусной нагрузки и цитокинового профиля воспаления.

Однако, для детей с COVID-19 представлено мало данных по исследованиям вирусной нагрузки и уровней цитокинов и коррекции терапии на основе результатов исследований. При этом иммунологические проявления встречаются у менее чем половины детей, что существенно реже по сравнению со взрослыми [66]. Сходная картина и по отдельным проявлениям: лимфопения фиксируется только у 3,5% детей, а повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) – у 19,7% детей).

Большинство детей выздоравливают после первоначального короткого гриппоподобного заболевания, без перехода в критическую фазу [66].

Защитные механизмы у детей

Тренированный иммунитет

Тренированный иммунитет – это функциональное перепрограммирование клеток врожденного иммунитета в более активное состояние после первоначальной стимуляции антигеном (будь то инфекция или вакцина). Этот процесс происходит благодаря метаболическим и эпигенетическим изменениям, включая процессы ацетилирования и деметилирования, что в конечном счета приводит к повышенной экспрессии генов IL-1, IL-6 и TNF-α. Эти изменения могут вовлекать и клетки-предшественники миелоидных и моноцитарных клеточных линий, и полноценные высокодифференцированные тканевые клетки (макрофаги легких и дендритные клетки) [72].

Было высказано предположение, что страны, в которых проводится плановая вакцинация БЦЖ, имеют меньшую заболеваемость и смертность, связанные с COVID-19 [68]. После вакцинации БЦЖ у взрослых наблюдается повышенная экспрессия рецепторов узнавания антигенов в моноцитах и усиление Th1- и Th17-иммунного ответа в течение периода до 1 года после вакцинации [51].

В одном из рандомизированных исследований вакцинация БЦЖ обуславливала снижение виремии в эксперименте с вызываемыми экспериментальным аттенуированным штаммом желтого вируса эпигенетическими изменениями в моноцитах [7]. Увеличение уровня IL-1 коррелировало со снижением виремии [7].

Кроме того, вакцинация БЦЖ ассоциировалась со снижением смертности у детей до 5 лет [71].

Помимо БЦЖ, было установлено, что применение живых вакцин (в частности, против кори и полиомиелита) не только способствует защите от конкретных инфекций, но также снижает общую детскую смертность [83].

Таким образом формирование тренированного иммунитета благодаря живым вакцинам, таким как против кори, эпидемического паротита, краснухи и гриппа, может сыграть важную роль в защите от инфекции SARS-CoV-2 у детей, особенно в контексте повседневных вирусных инфекций.

Перекрестный иммунитет к другим коронавирусным инфекциям

Поскольку коронавирусные инфекции являются частой причиной ОРВИ у детей, нельзя исключать, что антитела, образованные в ответ на другие коронавирусные инфекции, могут также играть защитную роль против SARS-CoV-2. Однако перекрестно-реактивные антитела, такие как CR3022, направленные на высококонсервативный домен SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2, проявили низкую аффинность к SARS-CoV-2 [109].

При этом до сих пор нет сообщений о COVID-19 у пациентов, ранее перенесших SARS или MERS.

Таким образом, перекрестный иммунитет у детей в свете COVID-19 остается предметом дискуссий.

Эпидемиология COVID-19 среди детей

Сравнение заболеваемости и тяжести течения COVID-19 и других опасных инфекций у детей и взрослых

Возникший в конце 2019 года коронавирус 2019 (COVID-19) представлял и представляет угрозу здоровью всех людей по всему миру. Нижние дыхательные пути являются основным органом-мишенью для развития коронавирус 2- ассоциированного тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) с последующим развитием пневмонии [53,56]. При этом имеющиеся на сегодняшний день исследования показывают, что COVID-19 встречается у детей [94,37,58,52].

Последние данные, представленные Китайскими центрами по контролю и профилактике заболеваний показали, что среди 44 672 человек подтвержденных случаев COVID-19 на момент 11 февраля 2020 г. 416 (0,9%) были в возрасте от 0 до 10 лет и 549 (1,2%) в возрасте от 11 до 19 лет [73]

Одна из возможных причин заключается в том, что дети в течение карантина меньше времени проводят вне дома на открытом воздухе, не осуществляют перемещений по улице, тем самым снижая вероятность контакта с потенциальным носителем.

Однако, столь незначительный процент от общей заболеваемости не означает, что впоследствии это число не будет расти [98].

Так, во время вспышки «испанского гриппа» в 1918 г. Смертность в группах старше 65-ти и младше 15-лет лет практически не изменилась по сравнению с обычными цифрами смертности во время сезонного гриппа. В то же время, в возрастных группах 15–24 лет и 25–44 лет смертность резко возросла [74]. Этот факт позволяет предполагать подобное развитие ситуации в случае пандемии COVID-19.

Точно так же во время пандемии H1N1 в 2009 г., процентное распределение по возрасту для заболеваемости и смертности пациентов с

тяжелой пневмонией показало заметный сдвиг в пользу средней возрастной группы от 5 до 59 лет по сравнению с картиной, наблюдавшейся в течение предшествовавших сезонных подъемов заболеваемости гриппом [20].

Очевидным стоит признать тот факт, что некоторые инфекционные заболевания переносятся детьми значительно лучше, чем взрослыми.

Так, например, паралитический полиомиелит примерно встречался примерно у 1 из 1000 младенцев в отличие от примерно 1 из 100 случаев среди подростков [88].

Возвращаясь к коронавирусам, вызывающим тяжелый острый респираторный дистресс-синдром (ТОРС), стоит отметить, что общая летальность от ТОРС колеблется от 7% до 17%. Люди старше 65 лет имеют риск летального исхода около 50%. Однако в группах детей или молодых людей младше 24 лет смертность остается близкой к нулевой [88].

Причины относительной устойчивости детей к некоторым инфекционным заболеваниям остаются невыясненными. В ходе экспериментов на животных моделях было предположено, что изменения в аксональной транспортной системе, возникающие в ходе возрастного созревания, могут объяснить относительную устойчивость неполовозрелых мышей, например, к параличу, вызванному вирусом полиомиелита [44]

Другой предполагаемой причиной меньшей подверженности детей респираторным инфекциям может являться более активный врожденный иммунный ответ, более здоровые дыхательные пути и меньшее количество сопутствующих заболеваний.

Более того, сильный иммунный ответ у взрослых также может объяснить патологическую иммунную реакцию, связанную с ТОРС [88].

Разница в плотности и функционирования человеческих рецепторов, через которые вирус проникает в организм, часто упоминается как возможная причина возрастной разницы в заболеваемости.

Вирус SARS, SARS-CoV-2 и коронавирус человека-NL63 (HCoV-NL63) – все эти вирусные агенты используют рецепторы к ангиотензин-

превращающему ферменту-2 (ACE2) в качестве клеточного рецептора у людей [65,36].

Предыдущие исследования так же продемонстрировали, что инфекция HCoV-NL63 чаще встречается у взрослых, чем у детей [39,55] Эта находка дает возможность предполагать, что у детей может существовать относительная устойчивость к SARS-CoV-2.

ACE2-рецепторы также принимают участие в защите организма от тяжелого острого повреждения легких, которое может быть вызвано целым спектром причин: сепсис, аспирация содержимого желудка, ОРВИ и инфекция, вызванная вирусом птичьего гриппа A H5N1 [31].

Эпидемиология COVID-19 среди детей

Большинство зарегистрированных случаев коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) у детей в возрасте до 18 лет протекают бессимптомно или в легкой форме [34].

Напротив, о случаях и предпосылках тяжелого течения COVID-19 у детей известно достаточно мало.

Для более детального рассмотрения структуры заболеваемости, ремиссии и смертности, следует обратиться к выкладкам из сети COVID-NET.

Деятельность COVID-NET была определена CDC, как надзор за общественным здоровьем. Участвующие сайты получили одобрение на надзор от COVID-NET, а также от соответствующих государственных и местных институциональных комиссий по обзору.

В период с 1 марта по 25 июля 2020 г. в популяционной системе Эпиднадзора США COVID-NET, собирающей информациюд из 14 штатов, было зафиксировано 576 случаев коронавирусной болезни у детей [30,50]. Эти данные позволяют рассчитать среди детей в возрасте до 18 лет общий показатель госпитализаций, связанных с COVID-19. Он составил 8,0 на 100

000 населения в период с 1 марта по 25 июля 2020 года. При этом самый высокий уровень был зафиксирован среди детей в возрасте до 2 лет (24,8%) [49].

Однако, данный показатель не был статичным, и в обозначенный период частота еженедельных госпитализаций постоянно росла (с 0,1 до 0,4 детей на 100 000, с недельным максимумом 0,7 на 100 000). Также, наблюдались этнические отличия, связанные с более высоким совокупным уровнем госпитализаций у латиноамериканских и чернокожих детей (16,4 и 10,5 на 100000, соответственно), по сравнению с детьми европеоидной расы [34,30].

Среди 208 (36,1%) госпитализированных детей, 69 (33,2%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии (ОИТ), из которых 12 детям (5,8% от всех госпитализированных) потребовалась инвазивная искусственная вентиляция легких. Был зафиксирован один летальный исход.

Несмотря на то, что общая частота госпитализаций детей с COVID-19 оставалась на низком уровне по сравнению со взрослыми (8,0 против 164,5 на 100 000 населения), в течение периода наблюдения было зафиксировано еженедельное увеличение частоты госпитализаций. Кроме того, каждый третий госпитализированный ребенок был направлен в отделение интенсивной терапии, что больше, чем аналогичный процент среди взрослых.

Постоянное отслеживание случаев инфицирования детей SARS-CoV-2 важно для описания заболеваемости и смертности. Усиление профилактических мер имеет важное значение в местах скопления детей, включая детские сады и школы.

COVID-NET проводит популяционный эпиднадзор в 99 округах в 14 штатах США за лабораторно подтвержденными госпитализациями, связанными с COVID-19, которые в совокупности представляют все регионы, поднадзорные Министерству здравоохранения и социальных служб США [30,50]. Под наблюдение попадают лабораторно-подтвержденные случаи госпитализации жителей с COVID-19, у которых был положительный тест

ПЦР на SARS-CoV-2 во время госпитализации или за 14 дней до госпитализации.

Как уже было сказано, 576 детей, госпитализированных с COVID-19, было зарегистрировано в период с 1 марта по 25 июля в COVID-NET. Среди них 18,8% госпитализированных составляли младенцы до 3 месяцев. Средний возраст пациентов составлял 8 лет (межквартильный размах [IQR] = 9 месяцев – 15 лет), 292 человека (50,7%) были мужского пола.

Среди 85,9% детей, для которых была предоставлена информация о расе и этническом происхождении, 45,8% были испаноязычными, 29,7% черными, 14,1% белыми; 4,6% были неиспаноязычными жителями Азии или островов Тихого океана; 0,8% были неиспаноязычными американскими индейцами США, можно заключить, что белые дети менее подвержены тяжелому течению инфекции COVID-19 [49].

Общие показатели еженедельной госпитализации детей неуклонно росли в течение периода наблюдения (с 0,1 до 0,4 на 100 000, с недельным максимумом 0,7 на 100 000; критерий для трендов, $p < 0,001$).

Среди 222 (38,5%) из 576 детей, имеющих информацию об основных заболеваниях, 94 (42,3%) имели одно или несколько сопутствующих состояний, таких как ожирение (37,8%), хронические заболевания легких (18,0%) и недоношенность (гестационный возраст <37 недель при рождении, собирались только для детей в возрасте <2 лет) (15,4%)[49].

При анализе случаев госпитализации отмечено, что признаки и симптомы различаются в зависимости от возраста. Лихорадка или озноб были наиболее распространенными, встречаясь у 54% детей, особенно в возрасте до 2 лет, где доля достигала 74,6%. Диспептические симптомы, включая тошноту, рвоту, боль в животе или диарею, отмечены у 42% госпитализированных детей [49].

Средняя длительность нахождения в стационаре составляла 2,5 дня (IQR = 1–5 дней).

Рентгенограмма грудной клетки была выполнена 67 детям за время госпитализации, у 44 (65,7%) из которых был выявлен инфильтрат или уплотнение. Среди 14 детей с доступными результатами компьютерной томографии грудной клетки у 10 выявлено изменение ткани легкого по типу матового стекла (неспецифический признак, указывающее на коронавирусную инфекцию [49]).

Экспериментальное лечение COVID-19 было проведено только у 12 (5,8%) детей в возрасте 5–17 лет; девять получили ремдесивир, иммуноглобулин внутривенно получали 14 из 208 (6,7%) детей.

Шестьдесят девять детей (33,2%) были помещены в отделение интенсивной терапии в среднем на 2 дня (IQR = 1–5 дней) [49].

Инвазивная ИВЛ потребовалась 12 (5,8%) из 207 детей.

Среди 208 детей один ребенок (0,5%) с множественными сопутствующими заболеваниями умер во время госпитализации [49].

Обращаясь к опубликованным исследованиям, стоит обратить внимание на одну серию случаев, в которую включены только младенцы [98] и одно описание клинического случая заболевания у ребенка, потребовавшего лечения в условиях палаты интенсивной терапии [89].

Возраст детей варьировала от 1 дня до 16 лет, 55% (183) составляли мужчины. В большинстве случаев диагноз было вынесен с помощью ПЦР в реальном времени с использованием носоглоточной и ротоглоточной проб.

В совокупности 83% (275, диапазон 52–100%) детей имели контакт с носителем, в основном с членами семьи. Три исследования сообщают об инкубационном периоде, варьировавшем от 2 до 25 дней (в среднем 7 дней, медиана 6 и 11 дней соответственно) [11,110,89].

В ряде исследований сообщается о том, что результаты ПЦР мазка из носоглотки могут быть положительными до появления симптомов [66,103,106]. Однако так же описаны и ложноотрицательные мазки [103].

В 4-х исследованиях производился последовательный отбор проб: полимеразная цепная реакция в реальном времени на респираторных

образцах оставался положительным между 1 и 22 днями, а в стуле - между 5 и более 30 дней [80,11,106,105]. Выделение вирусов из желудочно-кишечного тракта может длиться дольше, но при этом оно достовернее [106]

Три исследования изучали сопутствующие инфекции [103,110,89]. В одном исследование изучался только вирус гриппа А и В, который был найден у 1 из 8 детей 16. В двух других исследованиях изучался более широкий круг патогенов, таких как цитомегаловирус, Вирус Эпштейн-Бар, респираторно-синцитиальный вирус, которые были обнаружены у 45% и 79% детей соответственно [103,110]

За период наблюдения совокупная частота госпитализаций, связанных с COVID-19, среди детей (все возрастные группы 0-18 лет) составила 8,0 на 100 000. При этом она существенно различалась по возрастным группам: наиболее высокая частота была в возрасте до 2 лет (24,8), а показатели в возрасте 2–4 лет (4,2) и 5–17 лет были значительно ниже [9,32].

В отношении данных из РФ стоит сказать, что распространенность COVID-19 среди детей в различных регионах РФ в структуре общей заболеваемости варьировала от 1% до 8,6%. Бессимптомные и легкие формы заболевания, не требующие госпитализации, составляли более половины случаев (55–60%). На 22.06.2020 г. было зафиксировано 12 летальных случаев, ассоциированных с COVID-19. Анализ 8 из представленных случаев показал, что 6 из 8 погибших детей были младенцами в возрасте до 6 месяцев [3].

Целесообразность изоляции детей с COVID-19

По результатам исследований корейских коллег, на момент 17 июля 2020 г. в Республике Корея было 13 672 подтвержденных случая заболевания COVID-19 (26,4 на 100 000 населения) и 293 случая смерти, связанных с COVID-19 (2,14%). [54]

Заболеваемость COVID-19 среди детей в Корее составляет 231 и 756 случаев среди детей в возрасте 0-9 и 10-19 лет, соответственно, при этом не было зарегистрировано случаев смерти ребенка от COVID-19 в стране [42].

Корея классифицирует COVID-19 как «инфекционное заболевание класса 1» [2], и подтвержденные люди - независимо от наличия симптомов или тяжести заболевания - должны быть госпитализированы и направлены в больницы или лечебные центры в зависимости от тяжести заболевания в соответствии с требованиями закона о контроле и профилактике инфекционных заболеваний [54].

Хотя такие методы применяются в Корее для строгого инфекционного контроля на самом высоком, национальном уровне, в ответ на COVID-19, в большинстве стран, включая США и многие европейские страны, люди с бессимптомными или легкими симптомами могут быть помещены в самоизоляцию для лечения на дому [101,14,15,46].

Изоляция считается неизбежной мерой борьбы с инфекционными заболеваниями.

Однако не следует пренебрегать неблагоприятными психологическими эффектами, которые влекут за собой такие эффективные меры предотвращения распространения инфекции. Согласно недавнему обзору литературы, признаки симптомов посттравматического стресса после изоляции / карантина были обнаружены в ходе многих исследований, и такие признаки имели тенденцию ухудшаться по мере увеличения продолжительности изоляции / карантина [10]. Органы по контролю за заболеваниями в каждой стране должны приложить усилия, чтобы иметь

четкие критерии необходимости изоляции и по возможности минимизировать ее продолжительность.

Что касается детей, уже известно, что в большей части случаев подтвержденной инфекции COVID-19, заболевание протекает бессимптомно или проявляет легкие симптомы, а болезнь в их возрасте, как правило, протекает менее серьезно по сравнению со взрослыми [26]

В созревании и формировании личности у детей определяющую роль играет социальность и отношения с другими людьми, в большей мере с родителями. Социальные контакты резко ограничиваются, например, в ситуации, когда ребенок дошкольного возраста помещается в изолятор медицинского учреждения. Неудобство ситуации усугубляется тем, что для ухода за ребенком изолироваться вместе с ним так же требуется взрослому опекуну [47].

Важно уделить особое внимание психологической и эмоциональной поддержке детей и родителей (или основных опекунов), которые должны быть отделены друг от друга. Чтобы свести к минимуму эти недостатки у детей, изоляцию на дому следует рассматривать в качестве основного элемента раннего доклинического лечения, как и принято во многих странах.

Хотя предыдущие корейские критерии освобождения от изоляции основывались только на результатах теста ПЦР, недавно обновленные критерии, которые ссылаются на рекомендации ВОЗ [101], предусматривающие более короткий период изоляции, включают критерии, основанные как на результатах теста ПЦР, так и на клинической картине.

Что касается недавно обновленных корейских критериев освобождения от изоляции [54,101], бессимптомные больные могут быть освобождены от изоляции, если у них

1) не появятся клинические симптомы в течение 10 дней после подтверждения диагноза тестом ПЦР, ИЛИ

2) получены два последовательных отрицательных результата ПЦР, взятой с разницей не менее 24 часа через 7 дней с даты первого положительного теста на COVID-19, ИЛИ
3) по прошествии 10 дней с момента начала заболевания, если симптоматика регрессировала, а прием жаропонижающих прекращен в течение не менее последних 72 часов, ИЛИ
4) по прошествии 7 дней с начала заболевания при значительно улучшении клинической картины без использования жаропонижающих средств. Необходимым условием в данном случае являются два последовательных отрицательных результата ПЦР, взятой с интервалом не менее 24 часов.

Кроме того, у бессимптомных людей, включая детей, использование тестовых стратегий для выхода из изоляции может вызвать излишне длительные периоды изоляции, что в конечном итоге окажет негативное влияние как на отдельных людей, так и на общество в целом [54].

В текущих обстоятельствах, пока пандемия COVID-19 не подойдет к концу, людям с бессимптомным течением или легкими симптомами необходимо разрешить оставаться дома после обследования.

Поэтому предлагается изменить текущую политику, в которой приоритет отдается изоляции в медицинских учреждениях, чтобы обеспечить изолированную среду для педиатрических пациентов, дабы они могли беспрепятственно выздороветь и эмоционально / психологически преодолеть угрозу COVID-19.

Чтобы это стало возможным, следует учитывать следующее: следует разделить зоны для сна и приема пищи пациента и опекуна, опекун не должен подвергаться высокому риску COVID-19, а также необходимо предусмотреть каналы связи, позволяющие сохранять статус пациента и при этом иметь возможность следить за состоянием пациента. В этом может сильно помочь телемедицина (телефонные / видеоконференции и т. Д.)

Кроме того, говоря об изоляции на дому, стоит отметить, что посещение медицинского персонала является ключевым элементом инфраструктуры оказания медицинской помощи при изоляции детей в домашних условиях.

Подводя итог, можно сказать, что агрессивный ответ на COVID-19, осуществленный корейской системой контроля за заболеваниями, до сих пор был эффективным в управлении ситуацией. Такая же ситуация сложилась и в РФ.

Однако после нескольких месяцев опыта борьбы с COVID-19 необходимо приложить усилия для дальнейшего сокращения периода изоляции на основе данных научных исследований, которые постоянно обновляются, принимая во внимание тяжесть заболевания, права человека и нормализацию состояния людей и общества.

Состояние здоровья и частые симптомы у детей с COVID-19

Манифестация COVID-19 у детей

У детей COVID-19 может протекать как бессимптомно, так и сопровождаться различными проявлениями: повышенной температурой, утомляемостью, сухим кашлем, респираторными симптомами, такими как заложенность носа, насморк и аносмия [15]. У некоторых пациентов появляются желудочно-кишечные симптомы, такие как тошнота, рвота, диарея и боль в животе.

У большинства инфицированных детей, имевших легкие клинические проявления, хороший прогноз. Большая часть педиатрических пациентов выздоровели в течение 7-14 дней.

Очень редко инфекция переходила на нижние дыхательные пути дыхательного тракта.

Данные среди взрослого населения показывают, что тяжелые случаи, как правило, приводили к затруднению дыхания через 1 неделю после начала болезни. 3 Тяжелые случаи могут прогрессировать до ТОРС, септического шока, рефрактерного метаболического ацидоза и ДВС-синдрома, но такая степень тяжести у детей встречается редко [58,17]

Первое упоминание о тяжелобольном ребенке сообщили из Детского отделения больницы провинции Ухань [17].

Годовалый мальчик поступил с профузной диареей, рвотой в течение 6-ти дней, лихорадкой и одышкой. На вторые и седьмые сутки пребывания в стационаре, мазок ПЦР из глотки на SARS-CoV-2 был отрицательным, но тест был положительным на восьмой день. На рентгенограммах грудной клетки ребенка была выявлена пневмония в правом легком в день поступления. Пациент сразу был направлен в палату и интенсивной терапии и интубирован. Состояние пациента улучшилось, успешно отключен от аппарата ИВЛ на 10-й день лечения. В итоге пациент полностью выздоровел.

Из этого отчета следует, что дети остаются восприимчивыми и подверженными новой коронавирусной инфекции.

Алгоритм принятия решения о госпитализации ребенке с предполагаемой инфекцией COVID-19 и дальнейшая тактика лечения

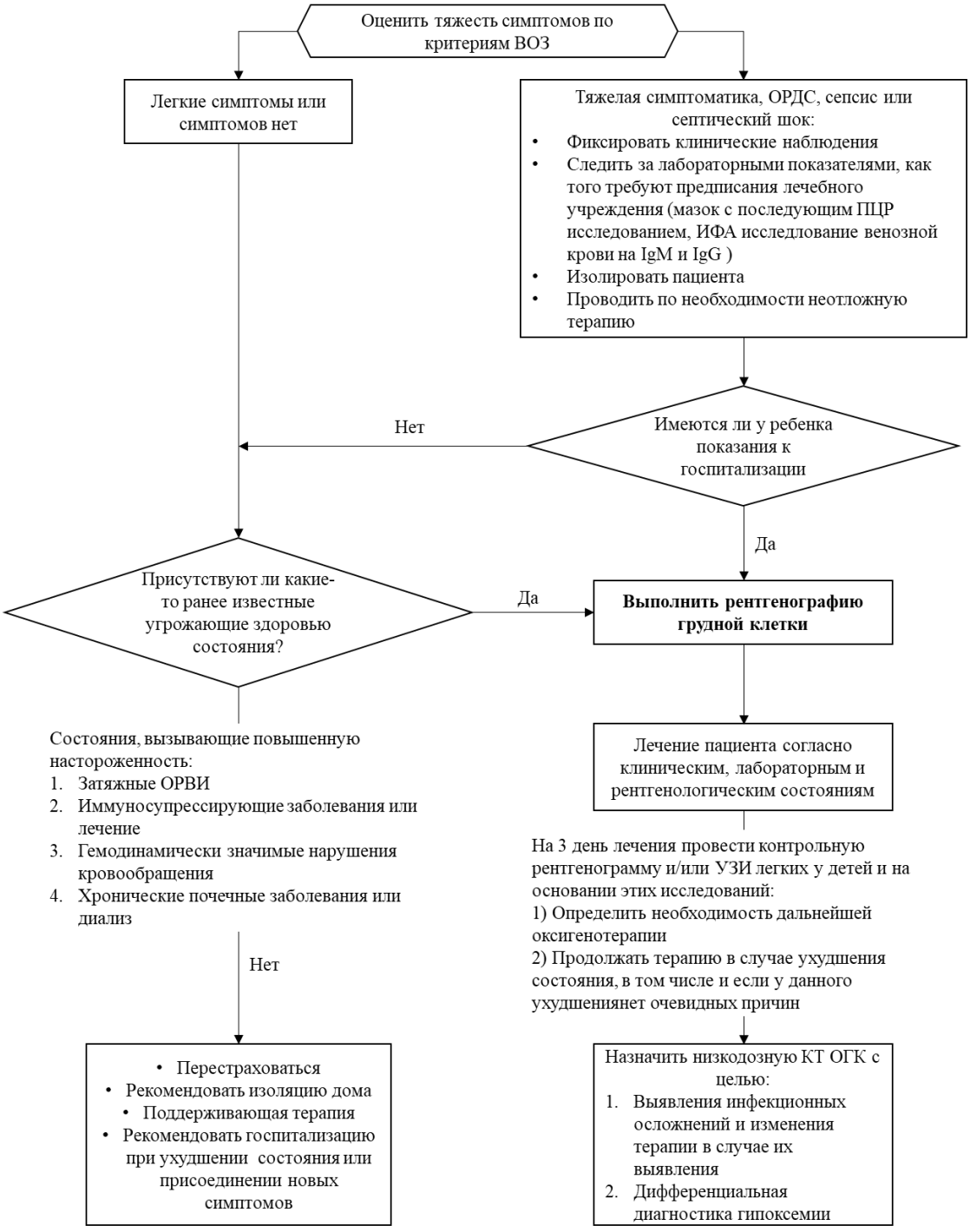


Рисунок 1. Тактика ведения и назначения исследований детям с COVID-19, основанная на критериях ВОЗ (переведено с англ. [81])

Специфическое противовирусное лечение должно использоваться при тяжелом течении заболевания, однако его эффективность у детей с COVID-19 не доказана. Китайские врачи рекомендуют, прежде чем выносить диагноз COVID-19, провести рентгенологическое исследование грудной клетки, желательно даже выполнить КТ органов грудной клетки [84]

Рекомендовано максимально подробно выяснить эпидемиологический анамнез. Также необходимо провести обширное клиническое обследование и лабораторное обследование.

В дифференциальный диагноз должны быть включены вирусы гриппа, парагриппа, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, метапневмовирус человека и другие известные вирусные инфекции. К ним также относятся микоплазменная и хламидийная пневмония, как возбудители атипичной пневмонии [84].

Китайская консенсусная группа рекомендовала выписывать пациентов при соблюдении трех критериев:

1) температура тела ребенка в течение трех дней была нормальной,
2) дыхательная симптоматика регрессировала
3) тесты SARS-CoV2 были отрицательный.

Эта группа также подчеркнула важность предотвращения трансмиссии вируса [84].

Закрытие школ и изоляции детей на дому могли иметь негативные последствия, связанные с физическим и психическим здоровьем детей. Более продолжительное время перед экраном, нерегулярный сон, менее здоровое питание привело к увеличению веса и потере кардиореспираторной выносливости [95].

В исследовании, не связанном с пандемией COVID-19, Спранг и др. сообщили, что, когда детей помещали в карантин и изолировали после стихийных бедствий, связанных со здоровьем, значительно увеличивался

риск посттравматического стрессового расстройства (данные опроса, фокус-группы и интервью с 398 парами родителей) [87].

В одном исследовании были рассмотрены возможные методы лечения COVID- 19, которые, в первую очередь, были направлены на лечение взрослых пациентов [56], однако эти методы лечения, такие как нутритивная поддержка, лечение интерферонами, внутривенный гамма-глобулин, тимозин альфа-1, тимопентин, левамизол и циклоспорин А применялись и у детей [111].

Следует отметить, что у одного из трех пациентов, получавших внутривенно гамма-глобулин во время эпидемии атипичной пневмонии SARS-CoV-1 в 2003 г. развился венозный тромбоз [111].

COVID-19 ассоциированный мультисистемный воспалительный синдром у детей

МВС-Д возникает через 2–4 недели после заражения SARS-CoV-2. Заболевание встречается редко (2 из 100 000 человек в возрасте до 21 года) по сравнению общим количеством лиц моложе 21 года, зараженных SARS-CoV-2 (322 из 100 000) [26].

Относительно высокая доля случаев наблюдается в популяциях чернокожих, латиноамериканцев или выходцев из Южной Азии [82,99,26,28].

У 10 до 20% пациентов развивается критическое состояние, требующее интенсивной терапии, сопровождающееся выраженной сердечной недостаточностью, поражением коронарных артерий [57].

У тяжелых пациентов повышены уровни тропонина и BNP, особенно в случае присоединения сердечной недостаточности. У большинства из этих пациентов также наблюдается повышение уровней С-реактивного белка, ферритина, ЛДГ и d-димера. Помимо этого, увеличивается количество нейтрофилов [57].

Также распространены анемия, лимфопения, гипоальбуминемия и нарушения гемостаза [57].

Прямое сравнение клинических и лабораторных характеристик МВС-Д с таковыми при болезни Кавасаки позволяет предположить, что новое заболевание отличается от последнего. Пациенты с МВС-Д старше, воспаление в большей, чем у пациентов с болезнью Кавасаки, степени затрагивает миокард. Стоит отметить также, что у большого числа пациентов обнаруживаются аневризмы коронарных артерий [99].

В исследовании Dufort et al. треть респондентов не имела выраженной картины МВС-Д, но имела клинические и лабораторные особенности схожие с таковыми при МВС-Д [26].

Какие методы лечения могут предотвратить развитие МВС-Д и сопряженных осложнений? Есть ли у детей с МВС-Д риск развития аневризм и в какой степени необходим контроль за такими пациентами?

Выяснение механизма этого процесса может иметь важное значение и может быть значимо не только для групп детей Covid-19 и МВС-Д, которых относительно мало по сравнению с теми, у кого развивалась инфекция SARS-CoV-2, не сопровождающаяся МВС-Д, но и для всех заболевших новой коронавирусной инфекцией.

Поскольку МВС-Д обычно возникает после заражения SARS-CoV-2, после развития антител, патогенез развития самого МВС-Д может быть связан с аберрантным клеточным или гуморальным иммунным ответом.

Есть данные, что антитела могут усиливать тяжесть течения SARS-CoV-1, вызывая системный воспалительный ответ и опосредуя повреждение органов [60]. Кроме того, генетические исследования указывают на то, что дети, несущие определенные варианты генов, которые регулируют Т- и В-клеточные реакции, подвергаются более высокому риску развития болезни Кавасаки [75].

Исходя из этого, можно предположить, что клиническое сходство между болезнью Кавасаки и МВС-Д опосредовано родственностью генетического субстрата, что подтверждает гипотезу о том, что системный воспалительный ответ возникает из-за аберрантных ответов Т- или В-клеток на SARS-CoV-2.

Состояние дыхательной системы у детей с COVID-19

Визуализация

На данный момент никаких международных рекомендаций по визуализации детей с COVID-19 не существует.

Алгоритмы диагностики, ведения и лечения детей с COVID-19 различались в разных странах, а также в разных учреждениях внутри одной страны.

В целом, ПЦР в реальном времени, проводимая при исследовании мазков из носоглотки, остается признанным стандартом диагностики [6].

Тем не менее, этот тест может иметь ограниченную чувствительность (около 70%), а обработка результатов занимает от 1 до 3 дней [108]. Из-за этих ограничений ПЦР, у взрослых в качестве диагностического инструмента использовалась КТ грудной клетки [38]; однако примерно у 16% детей с COVID-19 рентгенологические данные отсутствуют, а у 7% пневмония обнаруживается на КТ, но не подтверждается клинически [66].

Рекомендации Королевского колледжа педиатрии и детского здоровья [82] и Итальянского общества медицинской и интервенционной радиологии [81], настаивают на рутинном использовании КТ для диагностики COVID-19 у детей.

Результаты обычно неспецифичны для SARS-CoV-2 и включают очаговую консолидацию и картину «матового стекла», которые могут вызываться и другими вирусными патогенами [59].

Конкретные рекомендации по визуализации грудной клетки в подозреваемых/подтвержденных случаях COVID-19 приведены ниже.

Рентгенография

Рентгенограммы грудной клетки могут быть выполнены в качестве первой линии диагностики у детей с симптомами, нуждающихся в госпитализации или имеющих сопутствующие заболевания, а также для исключения других причин респираторных жалоб. Также рекомендуется использовать рентгенограммы для последующего наблюдения за детьми с ухудшающимся состоянием для оценки осложнений. Показаны рентгенограммы в прямой проекции, Боковые рентгенограммы грудной клетки не показаны [81].

КТ

КТ с дозой, подходящей для ребенка, следует выполнять только тогда, когда это необходимо для ответа на конкретный клинический вопрос. Особое внимание следует уделить случаям, когда требуется госпитализация в ОИТ или срочное вмешательство/операция, у детей с клиническим ухудшением состояния, несмотря на терапию, а также для исключения других причин ОРДС (например, тромбоэмболии легочной артерии).

Во многих опубликованных статьях КТ грудной клетки в основном выполняется без контраста, хотя введение внутривенного йодсодержащего контрастного вещества предпочтительнее при подозрении на тромбоэмболию легочной артерии или когда есть вопрос о патологии средостения [81].

УЗИ

Нет никаких рекомендаций, которые предписывают рутинное использование УЗИ легких у детей с COVID-19.

В отчетах из Италии рекомендуется УЗИ грудной клетки в отделении интенсивной терапии в качестве инструмента мониторинга для выявления очагов консолидации легких, чтобы помочь в настройке аппарата ИВЛ или позиционировании пациента (из положения лежа на спине в положение лежа на животе) [79, 40].

Эта практика требует опыта в проведении УЗИ легких, и, хотя она может уменьшить количество повторных переносных рентгенограмм,

внедрение такой процедуры в рутинную практику будет зависеть от наличия портативного аппарата и компетентного специалиста.

По данным Musolino A. M. et al во всех случаях с выраженной симптоматикой УЗИ ЛЕГКИХ выявляла признаки поражения легких при заражении COVID-19.

В частности, основными находками при детской пневмонии COVID-19 были субплевральные уплотнения, а также нарушения формы плевры.

Случаев плеврального выпота не было.

Результаты УЗИ легких хорошо коррелировали с КТ грудной клетки.

По результатам данного исследования можно заключить, что УЗИ может играть роль инструмента последующего наблюдения и может потребоваться для исключения тромбоза глубоких вен у отдельных пациентов из-за известного тромбогенного эффекта COVID-19 [69].

МРТ

О применении МРТ для первичной диагностики инфекции COVID-19 или при дальнейшем течении заболевания не сообщалось и поэтому не рекомендуется.

Состояние нервной системы у детей с COVID-19

Большинство случаев COVID-19 со стороны нервной системы у детей протекают бессимптомно, и крайне редко возникает необходимость в интенсивной терапии [67].

Так, в исследовании Parri N et.al. изучались данные ста детей в возрасте до 18 лет, которые обратились за помощью в стационар с диагнозом COVID-19. У большинства из них наблюдалась легкая форма COVID-19, в то время как тяжелые и критические случаи были обнаружены у пациентов с сопутствующими заболеваниями, о летальных случаях не сообщалось [77].

Обзор 72 314 китайских пациентов показал, что менее 1% среди исследуемой популяции были детьми в возрасте до 10 лет. У большинства детей клиническое течение было легким и протекало бессимптомно [66].

Однако количество сообщений о неврологических проявлениях Covid-19 у детей увеличилось по мере роста пандемии. Это позволяет сделать предположение о том, что их можно рассматривать либо как отдаленный результат прямого воздействие вируса на нервную систему, либо параинфекционные или постинфекционные иммуноопосредованные заболевания.

Ouhala et.al. [76] провели ретроспективное одноцентровое обсервационное исследование в педиатрическом отделении реанимации и интенсивной терапии. Они проанализировали данные 27 подтвержденных случаев заражения коронавирусом детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет. Средний возраст начала заболевания составлял шесть лет, и 19 пациентов (70%) имели сопутствующие заболевания, в том числе семь из них с сопутствующими неврологическими заболеваниями. Авторы сообщили, что пятеро детей умерли, из них трое ранее не имели проблем со здоровьем.

Среди них был ранее здоровый 16-летний подросток: мальчик с положительным результатом на вирус, с неотягощенным анамнезом, респираторные симптомы отсутствовали. Впоследствии у него был выявлен

асептический менингит, проявлявшийся ступором. На МРТ головного мозга был обнаружен сфеноидит, а также тромбоз кавернозного синуса. В последующие дни появился правый гемипарез, связанный с геморрагическим инсультом в бассейне левой средней мозговой артерии. Спустя 17 дней госпитализации пациент умер от внутричерепной гипертензии и ишемии головного мозга.

Авторы также сообщили о 6-летней девочке с неотягощенным анамнезом, заболевшей COVID-19, на фоне которого развились лихорадка, ОРДС, ступор и гипотензивный шок. В ходе прогрессирования заболевания у нее развился септический шок из-за поражения Staphylococcus aureus, за которым последовало острое неврологическое ухудшение, связанное с массивным кровоизлиянием в мозг. Спустя 15 дней госпитализации она умерла.

Также есть данные о развитии болезни Кавасаки в педиатрической популяции на фоне COVID-19 [92].

В исследовании Verdoni et.al. авторы показали, что заболеваемость болезнью Кавасаки выросла в 30 раз с момента начала пандемии, что подтверждает гипотезу о том, что аберрантный ответ иммунной системы на вирус является причиной тяжелого течения болезни Кавасаки [92].

В то же время несколько учреждений сообщили о случаях мультисистемного воспалительного синдрома у детей (МВС-Д), который имитирует болезнь Кавасаки и чаще всего возникает через 2 недели после заражения [64].

Как болезнь Кавасаки, так и МВС-Д связаны общим инфекционным триггером, который вызывает значительный цитокиновый шторм, приводящий к системному воспалительному ответу и полиорганной дисфункции. Общие неврологические признаки включают головные боли, менингеальные знаки и измененное восприятие запахов и вкусов. Но не стоит забывать, что клинические проявления МВС-Д и болезни Кавасаки хоть и

могут совпадать, но при этом все равно остаются обособленными нозологическими единицами [64].

Abdel-Mannan et al [5] обследовали 27 пациентов в возрасте до 18 лет с МВС-Д. В их число вошли четыре ранее здоровых ребенка, у которых появились новые неврологические симптомы, затрагивающие как центральную, так и периферическую нервную систему, без респираторных симптомов. Эти неврологические симптомы могли быть частью системного аутоиммунного ответа, которое приводило к аутоиммунному поражению центральной нервной системы. Неврологические проявления включали мышечную слабость, снижение рефлексов и головные боли. Все четыре пациента были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, а затем прошли курс лечения от МВС-Д. У двух пациентов были взяты образцы спинномозговой жидкости, которые были бесклеточными, с нормальными уровнями белка и глюкозы и отрицательными результатами на вирус.

Интервал между попаданием вируса в организм и развитием МВС-Д варьирует в пределах от 2 до 4 недель. За это время вирус может быть уничтожен путем нейтрализации иммуноглобулинами и иммунными клетками. В итоге можно заключить, что МВС-Д является преимущественно постинфекционным гипервоспалительным синдромом, который поражает несколько систем органов и вызывается вирусом SARS-CoV2 [45].

Несмотря на неоднозначность и недостаточность данных о структуре и распространенности неврологической патологии, сопутствующей Covid-19, доказательством того, что SARS-CoV2 способен вызывать или усиливать неврологическую симптоматику является тот факт, что он может попадать в центральную нервную систему, более того, есть два механизма проникновения вируса в ЦНС.

Во-первых, аксональный транспорт является распространенным путем заражения, и это происходит, когда вирус попадает в глаза, нос, рот и поражает близлежащие обонятельные или тройничные нервы [29]. Во-

вторых, вирус проникает в клетки через рецепторы АПФ2 (ACE2), экспрессируемые в почках, сердце, легких и, наконец, мозге [96].

Кроме того, тот факт, что в спинномозговой жидкости были обнаружены специфические антитела, указывающие на острую инфекцию, может указывать на то, что мы имеем дело с нейротропным вирусом, который может приводить к множественному неврологическому поражению [27].

И болезнь Кавасаки, и МВС-Д связаны с общим инфекционным триггером, который вызывает значительный цитокиновый шторм, который приводит к системному воспалению и дисфункции многих органов, включая неврологические симптомы.

Из всего указанного выше следует, что COVID-19 может иметь грозные осложнения, мишенью которых станет нервная система. В свете недостаточности данных по данной тематике на текущий момент дальнейшее изучение критически важно.

Психоэмоциональное состояние детей в условиях пандемии Covid-19

В период пандемии COVID-19 дети были вынуждены проводить продолжительное время в домашних условиях из-за обязательной изоляции и закрытия школ. Это привело к общему снижению уровня физической и социальной активности, резкому ограничению контактов с другими детьми.

Одно из ранних исследований, проведенное во время пандемии COVID-19 в Китае [4], выявило паттерны негативных эмоциональных особенностей, характерных для разных возрастных групп. У детей младшей возрастной группы (3–6 лет) наиболее частыми симптомами были неуклюжесть и страх за жизнь и здоровье близких. В более старших группах, в возрасте от 6 до 18 лет, преобладали утомляемость и нарушение внимания. Для всех возрастных групп были характерны повышенная раздражительность и навязчивость. Интенсивность негативных эмоций и переживаний, таких как страха и тревоги, была значительно выше среди детей, проживающих в эндемичных районах.

В связи с распространенными ограничениями по передвижению, самым частым способом купирования таких психоэмоциональных проявления детей была медиатерапия, а не чтение или физические нагрузки. К сожалению, действительность такова, что медиатерапия оказывается неэффективной, а иногда и ухудшает состояние ребенка. Поэтому в вопросах психоэмоционального восстановления ведущую роль должен играть врач-реабилитолог, в самом лучшем случае мультидисциплинарный консилиум врачей, который позволит грамотно подобрать, адаптировать, оценить эффект и скорректировать реабилитационные мероприятия в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции.

Прочие симптомы у детей с COVID-19

Симптомы COVID-19 у детей менее выражены, чем у взрослых [25]. В исследовании Dong et al., в которое были включены 2143 ребенка, диагноз

COVID-19 подтверждался с помощью лабораторных тестов в сочетании с клиническим и эпидемиологическим анамнезом. Из них 34,1% имели лабораторно подтвержденные болезнь, в то время как у остальных было клинически подозрение на болезнь [25].

Их симптомы были типичны для ОРВИ: лихорадка, кашель, боль в горле, чихание, миалгия и утомляемость. Некоторое количество детей отмечали осиплость голоса.

Еще одно исследование из Детской больницы провинции Ухань [66], исследовали 171 ребенка с подтвержденным заболеванием и представили более подробные симптомы.

Наиболее частыми симптомами были:

- кашель (48,5%),
- гиперемия глотки (46,2%)
- лихорадка не менее 37,5 ° C (41,5%)

Авторы сообщили, что 32,1% детей имели лихорадка выше 38 ° C, и у большинства из них была 38,1 ° C-39,0 ° C. 52

Другими симптомами были:

- диарея (8,8%),
- усталость (7,6%),
- ринорея (7,6%)
- рвота (6,4%).

У четырех детей из 171 (2,3%) отмечалось снижение SpO_2 до цифр менее 92%.

Следует отметить, что в ряде публикаций по COVID-19 отмечалось снижение SpO_2 до цифр ниже 93% или 94%. У значительной части детей наблюдались тахипноэ (28,7%) и тахикардия (42,1%) при поступлении в стационар [66].

Пищеварительная система

По аналогии со взрослыми пациентами, желудочно-кишечная симптоматика проявлялась у педиатрических пациентов с Covid-19. Диарея и рвота наблюдалась у 8,8% и 11 6,4% этих детей, соответственно [66].

В другом исследовании, посвященном элиминированию вирусов у детей с Covid-19, диарея наблюдалась у 3 из 10 инфицированных детей [106].

Несмотря на разные клинические признаки, например, более легкое течение болезни 14 и более редкие респираторные симптомы 3, были предположено, что у детей с Covid-19 желудочно-кишечные симптомы встречаются чаще, чем у взрослого населения, хотя необходимо больше данных, чтобы с уверенностью это утверждать.

В другом исследовании, в котором наблюдали за 10 педиатрическими пациентами и оценивали их назофарингеальные и ректальные мазки, восемь детей показали положительный результат мазка из прямой кишки даже после отрицательных результатов мазков из носоглотки [106].

Кроме того, у двух детей был положительный ректальный мазки после двух последовательных отрицательных ректальных мазков с интервалом не менее 24 ч [23].

Распространение вируса из желудочно-кишечного тракта может быть более интенсивным и длиться в течение долгого времени после разрешения клинических симптомов [19,48,70].

Действительно, исследование SARS-CoV показал, что вирусная РНК может быть обнаружена стуле больных спустя 30 дней с момента начала заболевания [16].

Тем не менее, путь вирусных частиц SARS-CoV-2 в желудочно-кишечном тракте до конца не изучен и может не соответствовать таковому в респираторном тракте [78,114].

Такая тропность вируса к эпителию ЖКТ может быть опосредована тем, что SARS-CoV-2 имеет 79,6% идентичности последовательности с SARS-

CoV,в участках, кодирующих и и экспрессирующих гликопротеин spike (S), который может связываться с ACE2-рецептором для проникновения в клетки человека [113,35,65].

Домен связывания на SARS-CoV-2 может связываться с человеческим ACE2-рецептором с высоким сродством, что коррелирует с эффективным распространением вируса среди людей [102,93].

Хотя ACE2 высоко экспрессируется в альвеолоцитах 2 типа типа II (АЦ2) в легких, рецептор также в изобилии экспрессируется в желудочно-кишечном тракте, особенно в тонком и толстом кишечнике [33,104].

Окрашивание вирусного нуклеокапсидного белка было визуализировано в цитоплазме эпителия желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки [112]. Этот факт позволяет заключить, что рецептор-опосредованный вход вируса в клетки человека может служить субстратом для фекально-оральной передачи вируса. Однако до конца не понятно, насколько высока роль этого пути передачи в циркуляции вируса в популяции [61].

Желудочно-кишечные нарушения, ассоциированные с COVID-19

В случае преимущественного поражения ЖКТ у детей основными симптомами COVID-19 будут являться, помимо лихорадки и общей интоксикации (вялость, головная боль), специфические гастроинтестинальные проявления: боли в животе, жидкий стул (около 8,8% случаев), многократная рвота (6.4% случаев). Примечательно, что в таких случаях респираторные признаки инфекции либо проявлялись значительно позже гастроэнтерологических симптомов, либо вообще не возникали [141,142].

Как упоминалось ранее, вирус SARS-CoV-2 проникает в эпителиальные клетки кишечника, воздействуя на рецепторы АПФ-2 [143]. Данный процесс запускает каскад провоспалительных местных и системных иммунных реакций, включая повышенную выработку цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17 и

TNFα [144]. Некоторые исследователи выявили отсутствие макроскопических изменений слизистой оболочки кишечника при проведении эндоскопии, однако подтвердили наличие микроскопической воспалительной активности [145]. Эти находки позволяют предположить, что желудочно-кишечные проявления заболевания вызваны именно микроскопическим повреждением слизистой оболочки, в частности – опосредуемой воспалением потерей абсорбционной способности энтероцитов [146].

Известно, что микробиота ЖКТ и дыхательной системы находятся в ассоциации друг с другом, соответственно, являясь маркером и имея влияние на возникновение и развитие патологии каждой из них [147].

Дисбиоз микрофлоры кишечника и методы его коррекции.

В дополнение к основным и широкоизвестным функциям, микробиота кишечника играет ключевую роль в иммуномодуляции, обладая про- и противовоспалительными эффектами. Существует взаимосвязь между инфекцией SARS-CoV-2 и состоянием микробиоты, которая является взаимной. Известно, что инфекция SARS-CoV-2 вызывает дисбактериоз в респираторной и желудочно-кишечной микробиоте, что может оказывать негативное воздействие на состояние желудочно-кишечного тракта. Сам термин «дисбиоз» подразумевает, что происходят изменения не только в соотношении бактерий, но и тотальные нарушения микрофлоры на уровне вирусов, риккетсий и грибов [148]. Данный процесс запускает цикл усугубления негативного влияния вируса на организм в целом за счет создания благоприятной среды для репликации вируса [149]. Поэтому одним из обязательных компонентов коррекции таких состояний является пробиотиков [150]. Содержащиеся в них специфические микробиотические штамма позволяют восстановить местный иммунитет и успешно применяются в лечении кишечных расстройств. Их перспективность в

контексте заболеваний дыхательных путей подчеркивает важность рассмотрения микробиоты не только как фактора поддержания желудочно-кишечного здоровья, но и как потенциального влияния на систему иммунитета в целом. [151].

Для подбора эффективной терапии пробиотиками важно учитывать ряд аспектов. Прежде всего, необходимо учитывать информацию о качестве сырья препарата и предшествующих исследований его эффективности и области применения [151]. Параметры оценки качества пробиотика должны учитывать данные о видовом составе микроорганизмов, их потенциальной антагонистической активности, чувствительности к потенциально назначаемым антибиотикам, а также дополнительных свойствах, например, о способности синтезировать витамины или биогенные амины.Также в ряде исследований показано, что поликомпонентные препараты, включающие в себя микроорганизмы нескольких видов, обладают более высокой эффективностью [153].

Вытеснение с помощью пробиотиков патогенной флоры обеспечивается не только за счет прямой конкуренции за питательные вещества, но и за счет выработки веществ, подавляющих рост патогенной и условно-патогенной флоры, блокирования рецепторов адгезии и стимуляции локального иммунного ответа [154].

Опыт пандемии COVID-19 ярко продемонстрировал возможные последствия этой болезни для детей и необходимость своевременной коррекции вызванных нарушений, которые часто недооцениваются в связи с общим легким течением заболевания.

Тяжесть течения заболевания

Критическое состояние по литературным данным определяется как, требующее коррекции с помощью ИВЛ, иногда сопровождающееся острым

респираторным дистресс-синдромом, шоком, полиорганной недостаточностью: могут развиваться энцефалопатия, сердечная недостаточность, нарушение свертываемости и острая почечная недостаточность [25].

Распространенность критических состояний составляла 10,6% у детей в возрасте <1 года на момент постановки диагноза, 1-5 лет (7,3%), 6-10 лет (4,2%),11-15 лет (4,1%) и 16-17 лет (3,0%) [25].

Высокая распространенность тяжелых заболеваний наблюдалась у очень маленьких детей также и в другом исследовании [22]. Из 171 ребенка, проходящего лечение в Детском учреждении Ухань, трём (1,8%) потребовалась интенсивная терапия, у всех была выявлена сопутствующая патология. Из 123 американских детей с COVID-19, нуждающихся в больнице госпитализация составила 1,6–2,5%, и ни один ребенок не нуждался в интенсивной терапии.

Смертность у детей с COVID-19

В исследовании 44 672 подтвержденных случаев COVID-19 до 11 февраля 2020 года (как взрослые, так и дети) погибло 965 человек (2,2%).

Один ребенок умер в возрастной группе 10-19 лет, в группе 0-9 лет ни одного летального исхода зафиксировано не было.

Умерший ребенок был 14-летним мальчиком [25, 107].

В Китае, по официальным данным, летальных исходов среди детей на момент 13 апреля 2020 г зарегистрировано не было [12].

По данным Bhopal S. S. et.al., опубликованным в Lancet в марте 2021 года, дети и подростки остаются в зоне низкого риска летального исхода от COVID-19 [8].

Прогноз течения заболевания

Исследование Цао и др. в 398 педиатрических случаях за пределами провинции Хубэй утверждали, что большинство детей выздоравливали в течение 1-2 недель [12].

Предполагаемые причины меньшей уязвимости детей для COVID-19.

Необходимо разобраться, почему течение COVID-19 различается в разных возрастных группах. Лучшее знание болезни, вызванной SARS-CoV2, поможет правильно расставить акценты в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения.

Сообщается, что по состоянию на 20 марта 6,3% всех случаев с положительным результатом на COVID-19 были дети до 19 лет возраст. Данные из Кореи часто обновляются [102].

Как уже было сказано, дети, как правило, переживают COVID-19 в легкой форме.

Это означает, что дети и молодые люди, у которых нет сопутствующей патологии, такой как нарушения функции легких или иммуносупрессия, имеют гораздо более низкий риск развития тяжелых форм COVID-19, чем люди другого возраста.

В целом, иммунная система детей и взрослых различаются как по составу, так и по механизмам функционирования [24]. В течение первых недель жизни новорожденный ребенок подвергается воздействию целого ряда новых антигенов и это является стрессом для организма [32].

Еще одно различие между новорожденными/младенцами и детьми старшего возраста - наличие некоторых материнских антител в первые месяцы жизни. Среди них отсутствуют антитела против SARS-CoV2 [58].

Это может служить одним из возможных объяснений более мягкого течения COVID-19 у детей ввиду качественно иного иммунного ответа, чем у взрослых.

Другая возможность состоит в том, что присутствие единовременное присутствие других вирусов на слизистой оболочке легких и дыхательных путей, которые часто встречаются у маленьких детей, может ограничить рост SARS-CoV2 путем прямой конкуренции между разными вирусами [21].

Другая возможная теория легкой инфекции COVID-19 у детей связано с различиями в экспрессии ACE2-рецепторов, необходимых для внедрения SARS-Cov2 и последующего заражения.

Этот рецептор выраженно экспрессируется на поверхности эпителя дыхательных путей, легких и кишечника, но не в иммунных клетках [11].

Ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов вызывают повышенную экспрессию ACE2-рецепторов по принципу отрицательной обратной связи.

Оба класса препаратов широко используются в терапии артериальной гипертензии у взрослых и гораздо реже у детей. Это позволяет предполагать, что повышенная экспрессия ACE2 может объяснить более тяжелое течение заболевания SARS-Cov2 у взрослых, нежели у детей.

Тяжелая форма заболевания COVID-19 проявляется в форме системного воспалительного синдрома, ТОРС, затем развивается шок, в следствие чего наступает смерть.

Дети не менее подвержены развитию ТОРС при инфекциях дыхательных путей чем взрослые [13].

И последний момент, на который следует обратить внимание, это то, что даже несмотря на то, что у детей COVID-19 обычно протекает в легкой форме, не означает, что мы должны игнорировать тех, кто болен, даже и в легкой форме. По-прежнему необходимо предпринимать меры для предотвращения их заражения. Дети являются носителями большое

количество вирусных частиц, даже если клиническая картина выражена слабо [18].

Также не следует забывать о том, что вирусы могут сохраняться в фекалиях долгое время после того, мазок из носоглотки дает отрицательный результат.

Реабилитация детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Медицинская реабилитация на данный момент признается в качестве одного из ключевых компонентов в оказании помощи детям, перенесшим новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Задачи такой реабилитации включают в себя разработку персонифицированной программы, основанной на методах лечебной физкультуры (ЛФК), механотерапии, физиотерапии, рефлексотерапии и психологической реабилитации, что требует мультидисциплинарного подхода и соответствующей команды [1].

Одним из важнейших компонентов реабилитации является своевременное добавление физической нагрузки. Для определения приемлемого уровня, типа и интенсивности предстоящих физических нагрузок необходимо провести предварительное изучение текущего физического и функционального состояния организма ребенка. Окончательное решение о допуске к физическим нагрузкам должно приниматься медицинским консилиумом, в который входят педиатр и другие специалисты [1].

Лечебная физическая культура (ЛФК)

При реабилитации детей после вирусной пневмонии акцент делается на целенаправленном воздействии на дыхательную систему с целью восстановления ее нормальной функции. Для достижения этой цели применяются дыхательная гимнастика, а также используются упражнения на крупные группы мышц с целью восстановления гемодинамики и повышения общей толерантности к физической нагрузке.

Основные принципы ЛФК у детей после перенесенной COVID-19 включают в себя небольшую стартовую продолжительность занятий (12–15 минут) с постепенным увеличением нагрузки раз в 2-3 дня на 1 минуту, а также постоянный контроль за темпом и интенсивностью занятий (не более 50% плотность тренировки, средний темп, до 10-12 повторов упражнений).

Общие задачи ЛФК в процессе восстановления детей после вирусной пневмонии включают укрепление мышечного каркаса, стимуляцию внесердечных факторов кровообращения, улучшение функции внешнего дыхания и адаптацию нейрогуморальной регуляции дыхания. Специфические задачи включают восстановление правильной механики дыхания, улучшение бронхиальной проходимости, обеспечение адекватного отделения и удаления мокроты, а также увеличение объема движения грудной клетки [1].

Механотерапия

Использование аэробной нагрузки в различных условиях двигательной активности способствует восстановлению функции вспомогательной дыхательной мускулатуры и активизирует работу скелетных мышц, способствуя восстановлению повседневной двигательной активности.

В остром периоде заболевания для формирования индивидуальной программы медицинской реабилитации (ИПМР) для детей младшей возрастной группы не рекомендуется использовать форсированный выдох и гимнастику, направленную на активную тренировку дыхательных мышц. Приоритет следует отдавать произнесению звуков на выдохе. В более поздние сроки, в качестве дренажных упражнений, рекомендуется ползание в колено-кистевом, колено-локтевом, колено-плечевом положении с симметричным и асимметричным поворотом в сторону наиболее пораженного легкого [2].

ИПМР для детей школьного возраста существенно не отличается от программы, предназначенной для взрослых. Дозировка физической нагрузки определяется с учетом возрастных норм толерантности и текущего уровня сатурации [2].

Физиотерапия

На данный момент накоплен опыт применения большого спектра лечебных физиотерапевтических методик для категории пациентов, перенесших COVID-19. Выбор конкретного физического метода в комплексном лечении зависит от таких факторов, как возраст пациента, основной патологии, степени нарушений, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний. В число общих рекомендаций по проведению относятся время процедуры (предпочтительно в первой половине дня) и их частота и комбинация. Оптимальной считается комбинация одной процедуры общего воздействия и одной местной процедуры, при этом местная процедура предшествует общей, с интервалом 1–2 часа. Также высокую эффективность показало сочетание местных нагрузочных физиотерапевтических воздействий с общими процедурами, включая седативные, стимулирующие и общеукрепляющие методы. Однако физиопроцедуры не рекомендуется проводить в дни, когда пациент подвергается сложным диагностическим исследованиям, таким как лучевая диагностика и прочее [85].

Международная классификация функционирования.

Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (ICF) [115] и его расширенная версия для детей и подростков (ICF-CY) [116] используются клиницистами и исследователями в качестве концептуальной отправной точки всестороннего описания сохранности повседневного статуса функционирования. ICF-CY включает в себя 1454 категории, 393 из которых могут относиться к вовлеченности в процессы жизнедеятельности [116]. В ICF-CY вовлеченность определяется как “участие индивида в процессах жизнедеятельности”, на которое влияют состояние здоровья, характер деятельности и прочие факторы [116]. Состояния здоровья – это заболевания, расстройства или травмы, которые влияют на функционирование и инвалидность детей. Функционирование и инвалидность является первой частью ICF-CY и содержит следующие компоненты с уникальными алфавитными обозначениями: Структуры тела (s), указывающие на анатомические части тела; Функции тела (b), указывающие на физиологические и психологические функции; деятельность и участие (d), которая включает в себя полный спектр областей жизни, в которых может иметь место вовлечение детей [116]. Каждый компонент включает дополнительные домены и категории, которые организованы иерархически на 4 разных уровнях и которым присвоен цифровой код. Кроме того, вторую часть ICF-CY составляют контекстуальные факторы [116], поскольку индивиды взаимодействуют со своими соответствующими контекстами и определяют свой уровень функционирования. Контекстуальные факторы в ICF-CY состоят из личных факторов (pf) и факторов окружающей среды (e).

Также в ICF-CY вводится концептуальное различие между участием (вовлеченностью в жизненные ситуации) и деятельностью (выполнением задачи или действия ребенком), они объединены в единый компонент деятельности и участия и охватывают 9 областей:

1. обучение и применение знаний;
2. общие задачи и требования;
3. общение;
4. мобильность;
5. самообслуживание;
6. семейная жизнь;
7. межличностные отношения;
8. основные сферы жизни;
9. общественная, гражданская и социальная жизнь [116].

Наконец, в рамках ICF-CY были разработаны базовые наборы для определения состояния здоровья у детей с церебральным параличом [117]. Лонго и др. [118] подчеркнули, что крайне важно принять биопсихосоциальную модель реабилитации, усилив роль ближайшего окружение (членов семьи и близких) в период пандемии COVID-19 для реабилитации детей.

Большая группа неврологических и скелетно-мышечных заболеваний приводит к двигательным нарушениям, неоднородным по этиологии, тяжести и сопутствующим нарушениям. В 2011 году Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) расширила концепцию здоровья и его оценки, вместе с чем представила публикацию Международной Классификации Функционирования (МКФ) [115], согласно которой здоровье оценивается в рамках трех паттернов:

- функции и структура тела;
- активность;
- вовлеченность.

Вовлеченность определяется в МКФ как «участие и поведение в жизненных ситуациях» и является важным аспектом здоровья, развития и благополучия у детей и подростков [115].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика исследования и отбор пациентов.

Диссертационная работа проведена в соответствии с этическими стандартами. Пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие.

На базе ГБУЗ НПЦ ДП ДЗМ в период с 2020 по 2022 гг. было обследовано 180 детей и подростков, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Ввиду невозможности проведения очной реабилитации в период самоизоляции, часть пациентов после очного обследования проходила реабилитацию дистанционно.

В соответствии с дизайном исследования (Рис.2), исследование подразумевало два ключевых этапа:

1) Оценка клинических, лабораторных и инструментальных признаков после перенесенной новой коронавирусной инфекции для принятия решения о наличии показаний и отсутствии противопоказаний, необходимости проведения реабилитации
2) Оценка предпринятых реабилитационных мероприятий с точки зрения эффективности коррекции постковидных нарушений.

Ввиду того, что часть пациентов проходила дистанционную реабилитацию, а часть – очную, все пациенты были разделены на две соответствующие группы:

- Группа 1 - дети, ранее не имевшие хронических неврологических заболеваний, но проявившие неврологические симптомы после перенесенной COVID-19. Поступили в НПЦ ДП после перенесенной COVID-19 (легкой, средней и тяжелой степени) с неврологическими симптомами (снижение уровня физической активности, головные боли,

повышенная утомляемость, слабость, эмоциональная лабильность, возбудимость, нарушение сна, тревожные расстройства, аносмия/дизосмия, агевзия/дисгевзия); (n=89);

Проведена дистанционная реабилитация ввиду эпидемиологических факторов в условиях пандемии COVID-19.

- Группа 2 – дети с ранее диагностированной хронической неврологической патологией, ранее наблюдаемые в НПЦ ДП, и вновь приобретенными неврологическими нарушениями (ухудшение состояния по основному неврологическому заболеванию, снижение уровня физической активности, головные боли, повышенная утомляемость, слабость, повышение мышечного тонуса, усиление спастичности, уменьшение обьема движений, нарушение способности к ходьбе, эмоциональная лабильность, нарушение сна, тревожно-фобические расстройства); (n=91).

  Проведена очная реабилитация.

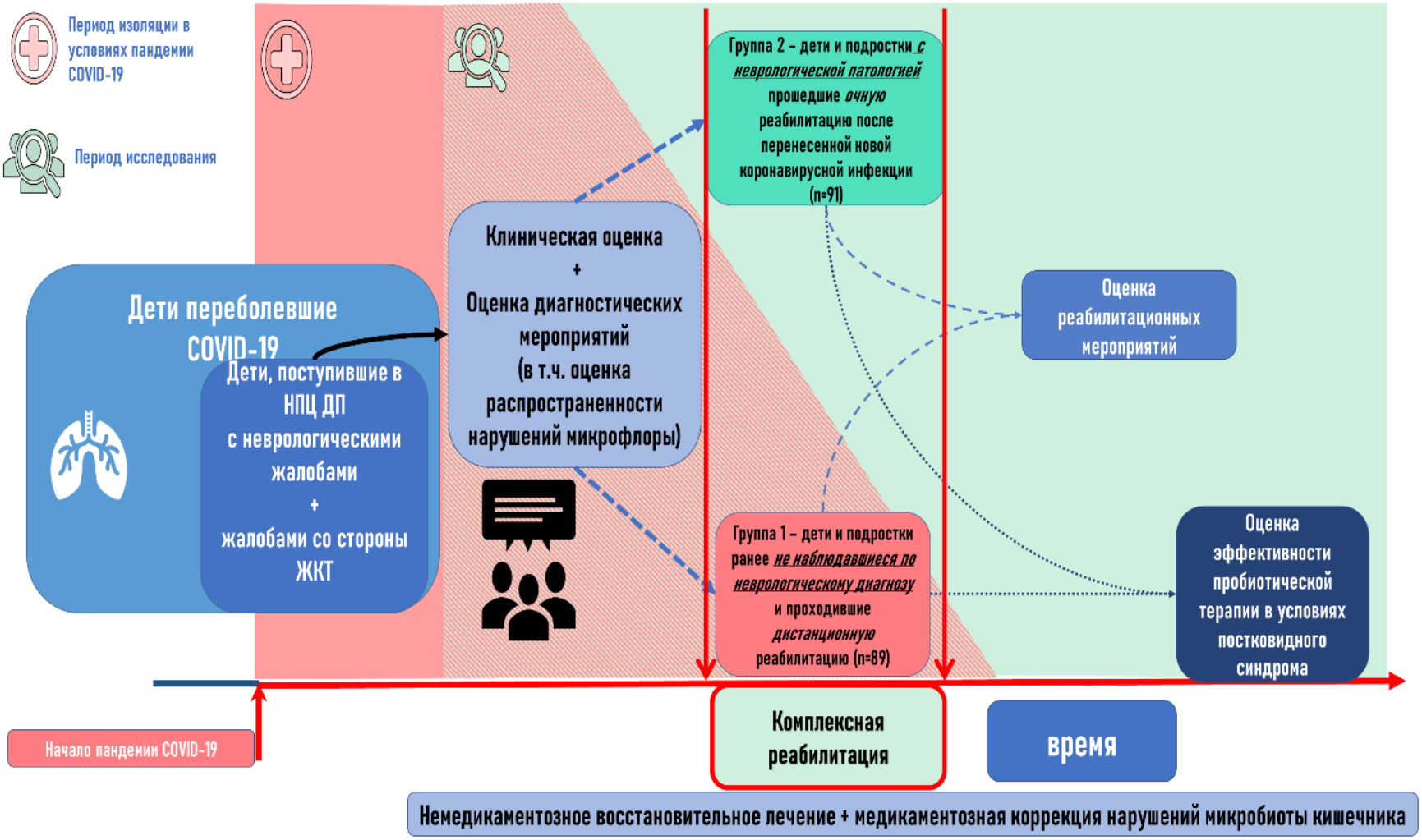


Рисунок 2. Дизайн настоящего клинического исследования.

2.2. Материал исследования

Как отмечено ранее, в рамках исследования пациенты были разделены на 2 группы:

- Группа 1 - дети, ранее не имевшие хронических неврологических заболеваний, но проявившие неврологические симптомы после перенесенной COVID-19; (n=89);
- Группа 2 – дети с ранее диагностированной хронической неврологической патологией, ранее наблюдаемые в НПЦ ДП, и вновь приобретенными неврологическими нарушениями; (n=91).

Критерии включения субъектов.

- Возраст до 18 полных лет
- Подтвержденный COVID-19 в анамнезе (МКБ U07.1 Коронавирусная инфекция)
- Отсутствие клинических проявлений вирусной инфекции не менее 14 дней
- Наличие двух отрицательных анализов методом ПЦР на COVID-19 с интервалом не менее 1 дня у пациента и у сопровождающего его официального представителя
- Выписка из стационара (в случае госпитального лечения COVID-19) и/или выписка из истории развития ребенка из поликлиники по месту жительства
- Хороший вербальный контакт с ребенком
- Заинтересованность официальных представителей ребенка
- Возможность устойчивого подключения к интернет-связи (для дистанционной реабилитации)

Критерии невключения субъектов.

- Наличие у ребенка острых сопутствующих заболеваний, а также хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации

- Наличие психических нарушений: психопатий, психозов.
- Острые инфекционные заболевания.
- Отказ пациента или официальных представителей от участия в исследовании;

Критерии исключения субъектов (т.е. основания прекращения применения исследуемого лечения):

- Развитие нежелательных явлений (нарушения со стороны сердечно-сосудистой нервной и опорно-двигательной систем) вследствие прохождения курса лечения;
- Отказ пациента или законного представителя от принятия участия в исследовании;
- Появлении симптомов острой патологии в соматическом или неврологическом статусе.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Диагностические мероприятия

В рамках клинической диагностики проводились осмотры профильными специалистами, такими как:

- Невролог
- Педиатр
- Кардиолог
- Офтальмолог
- Диетолог
- Ортопед
- Психолог
- Логопед

Инструментальная диагностика включала в себя:

- ЭКГ
- УЗИ щитовидной железы
- УЗИ брюшной полости
- УЗИ почек и мочевого пузыря
- УЗИ сердца
- УЗИ легких
- КТ легких
- ЭЭГ
- МРТ головного мозга

В рамках лабораторной диагностики оценивались:

- Лейкоциты
- Нейтрофилы (абсолютное количество)
- Нейтрофилы %
- Лимфоциты (абсолютное количество)
- Лимфоциты %
- Тромбоциты
- СРБ
- СОЭ
- АЛТ
- АСТ
- Д-димер

Отдельно в рамках предварительного исследования пациентов проводилась клиническая оценка неврологического статуса врачом-неврологом, а именно: неврологический осмотр пациента, оценка мышечного тонуса по модифицированной шкале Ashworth, измерение мышечной силы по пятибальной системе, оценка по шкале функционирования конечностей MACS, измерение диапазона движений суставов.

Устанавливался ведущий неврологический диагноз, при наличии дополнительной неврологической патологии указывался дополнительный неврологический диагноз.
Проводился осмотр специалистами мультидисциплинарной реабилитационной командой МРК в составе: лечащий врач (невролог), врач лечебной физкультуры (врач физической реабилитационной медицины), инструктор лечебной физкультуры, логопед и психолог, а также врачи специалисты по показаниям (педиатр, офтальмолог, кардиолог, ЛОР-врач, эндокринолог, психиатр), медицинская сестра и официальный представитель ребенка.

Пациентам проводились оценочные функциональные тесты, включающие вегетативно-сосудистые пробы (ортостатическая проба), гипоксические тесты (проба Штанге, проба Генчи), пробы с дозированной физической нагрузкой (проба Мартине-Кушелевского) до и после реабилитации.

Проба Генчи. Исследуемому предлагается сделать максимально возможный выдох и задержать дыхание, закрыв плотно рот и зажав руками нос. Регистрировалось время задержки дыхания. Важно, чтобы перед форсированным выдохом дыхание было спокойным и свободным.

Проба Штанге. Исследование проводится так же, как и проба Генчи, но задержка дыхания выполняется после почти максимального (85-95% возможного) вдоха.

Проба Мартине-Кушелевского. Проводится фиксация значений ЧДД и ЧСС после 1-1,5 мин. нахождения в покое, сразу после серии из 20 приседаний и через 1, 2 и 3 минуты после нагрузки.
Методика оценки ортостатической пробы заключается в подсчете ЧСС (уд/мин) у исследуемого после нахождения в течение 15 мин в положения лежа на спине. После этого испытуемый переходит в вертикальное положение, и через 1 мин у него производятся подсчет ЧСС.

В результате взаимодействия членов МРК, результаты проведенных оценочных методик были кодированы в домены МКФ.

В работе использовались категории МКФ (b320 функции артикуляции, b710 функции подвижности сустава, b770 функции стереотипа походки, b7603 опорные функции руки или ноги, b 7400 выносливость изолированных мышц, b7354 тонус мышц всех конечностей, b7355 тонус мышц туловища, b7303 силы мышц нижней половины тела, b4552 утомляемость, b7300 сила изолированных мышц и мышечных групп, b7304 сила мышц всех конечностей, b4550 общая физическая выносливость, b134 функции сна, b 152 фунции эмоций), которые были наиболее значимыми для ребенка, наиболее полно отражали функциональное состояние на момент оценки, на основе формировался курс реабилитации.

В ходе первичного осмотра психологом в обязательном порядке проводился опрос родителей пациента для комплексной оценки психоэмоционального статуса и существующих взаимоотношений членов семьи после перенесенной COVID-19, после чего следовали сбор психологического анамнеза родителей и ребенка и нейропсихологическая диагностика детей и подростков для оценки высших психических функций, диагностика эмоционально-личностной сферы с целью построения дальнейшей программы реабилитационных мероприятий.

Для диагностики психоэмоционального статуса родителей и социального климата в семье были использованы следующие системы оценки:

Методика САН (оценка самочувствия, активности и настроения). САН представляет собой инструмент, включающий 30 пар характеристик для оценки психоэмоционального состояния. Каждая пара характеристик оценивается в диапазоне от 1 до 7 баллов, где негативные и положительные аспекты представлены соответственно. Полученные баллы группируются, делятся на 10 и подсчитываются для трех категорий. Средний балл шкалы установлен на 4, и оценки выше 4 баллов указывают на благоприятное состояние, в то время как оценки ниже 4 баллов свидетельствуют о неблагоприятном состоянии. Нормальные оценки состояния находятся в диапазоне 5,0—5,5 баллов.

Опросник Спилбергера – Ханина. Опросник состоит из 20 высказываний, к каждому их которых необходимо определить степень согласия по 4-хбальной шкале. Часть утверждений относятся к тревожности как состоянию (состояние

тревожности, реактивная или ситуативная тревожность), а часть направления на выявление тревожности как диспозиции и личностной особенности (свойство тревожности). Совокупный балл по всем высказываниям интерпретируется как низкая (до 30 баллов), умеренная (31-45 баллов) или высокая (46 и выше) тревожность.

Тест депрессии Бека. Шкала депрессии Бека состоит из двадцати одного вопроса, каждый из которых включает в себя четыре альтернативных утверждения, оцениваемых, в порядке возрастания интенсивности проявления - от 0 до 3 баллов. В утверждениях выражаются чувства, общие для депрессии (например: вина, низкая самооценка и суицидальные мысли).

«Шкала семейного окружения» (ШСО) (адаптация Куприянова С.Ю.). ШСО включает 90 утверждений, относящихся к 10 шкалам по различным характеристикам семейного окружения. Задача родителя заключается в согласии и несогласии с данными утверждениями как описывающими их семейную среду. После обработки данных для каждой шкалы вычисляется показатель, объединяя ответы по всем соответствующим пунктам. Затем вычисляются средние значения для всех членов семьи, формируя семейный профиль, который сравнивается с нормативными данными. Повышенный балл по конкретной шкале указывает на более выраженные особенности, характерные для данной семейной характеристики.

Для диагностики эмоционально-личностной сферы подростков были использованы следующие системы оценки:

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) Шкала состоит из 14 вопросов, объединенных в 2 подшкалы: подшкала А (тревога), подшкала D (депрессия). Результат оценивается по каждой из двух шкал отдельно, при этом: 0–7 баллов - норма; 8–10 баллов - субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 баллов и выше - клинически выраженная тревога/депрессия.

Проективная методика «Рисунок несуществующего животного» Оценивался рассказ пациента по рисунку и проведен анализ графического компонента рисунков.

Для оценки состояния психики использовались исследования моторики (в частности, моторики рисующей доминантной правой руки, зафиксированной в виде графического следа движения, рисунка). Оценивался ряд характеристик рисунка (положение на листе, акцентуация смысловой части фигуры, положения отдельных частей фигуры, контуры фигуры, общие характеристика рисования, типы животных, агрессивность, творческие возможности, название).

Проективная продукция позволила оценить психоэмоционального состояние пациента, особенности межличностного взаимодействия и взаимоотношения в семье.

Рисунок «Образ Я во время болезни», «Образ Я после болезни». Это трансформация базовой арт-терапевтической техники для объективного анализа психоэмоционального статуса пациента, его отношения к болезни. Выполнила только одна девочка.

Опросник Спилбергера – Ханина. Опросник состоит из 20 высказываний, к каждому их которых необходимо определить степень согласия по 4-хбальной шкале. Часть утверждений относятся к тревожности как состоянию (состояние тревожности, реактивная или ситуативная тревожность), а часть направления на выявление тревожности как диспозиции и личностной особенности (свойство тревожности). Совокупный балл по всем высказываниям интерпретируется как низкая (до 30 баллов), умеренная (31-45 баллов) или высокая (46 и выше) тревожность.

Основные методы исследования детей и подростков

- Для диагностики детей от 3 до 6,11 лет использовалась батарея нейропсихологического исследования для дошкольного возраста по Глозман, Потаниной, Соболевой.
- Для диагностики детей от 7 до 18 лет – классические стимульные материалы нейропсихологической диагностики, предложенные А.Р.Лурия.

По окончании курса лечения проводится динамическое очное обследование командой специалистов ГБУЗ НПЦ ДП ДЗМ для оценки эффективности проведенной терапии.

Оценка эффективности реабилитационных мероприятий осуществлялась с помощью неврологического осмотра и оценочных методик, результатов функциональных тестов функциональные тесты, включающиие вегетативно-сосудистые пробы (ортостатическая проба), гипоксические тесты (проба Штанге, проба Генчи), пробы с дозированной физической нагрузкой (проба Мартине-Кушелевского), с учетом доменов МКФ (в том числе и подгрупповой анализ доменов МКФ у детей с ДЦП), а также на основании динамики психологического статуса.

В результате оценки было показано, что в группе 1 преобладало 2 основных нозологии (Рис.3, Таб.1):

- G 90.8. – Другие расстройства вегетативной [автономной] нервной системы - (n=24, 27%)
- G 93.3. – Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни - (n=65, 73%)

В группе 2 было показано большее разнообразие диагнозов (Рис.3, Таб.1):

- G 80.0 – Спастический церебральный паралич (n=2, 2,2%)
- G 80.1 – Спастическая диплегия (n=29, 31,9%)
- G 80.2 – Детская гемиплегия (n=10, 11%)
- G 80.4 – Другой вид детского церебрального паралича (n=3, 3,3%)
- G 82.3 – Вялая тетраплегия (n=1, 1,1%)
- G 93.4 – Энцефалопатия неуточненная (n=18, 19,8%)
- G 96.8 – Другие уточненные поражения центральной нервной системы (n=18, 19,8%)
- Q 90.0 – Трисомия 21, мейотическое нерасхождение (n=2, 2,2%)
- G 40.8 – Другие уточненные формы эпилепсии (n=1, 1,1%)

- G 31.9 – Дегенеративная болезнь нервной системы неуточненная (n=2, 2,2%)
- G 61.9 – Воспалительная полиневропатия неуточненная (n=2, 2,2%)
- G 35 – Рассеянный склероз (n=2, 2,2%)
- G 40.0 – Локализованная (фокальная) (парциальная) идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными припадками с фокальным началом (n=1, 1,1%)

В отношении сопутствующих неврологических нарушений было выявлено, что в группе 1 также у пациентов отмечались (Таб.2. Рис.4):

- G 44.2. – Головная боль напряженного типа - (n=23, 25,8%)
- G 90.8. – Другие расстройства вегетативной [автономной] нервной системы - (n=28, 31,5%)
- G 90.9. – Расстройство вегетативной [автономной] нервной системы неуточненное - (n=8, 9%)
- G 93.3. – Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни - (n=2, 2,2%)
- G 96.8. – Другие уточненные поражения центральной нервной системы - (n=1, 1,1%)

У 27 (30,3%) пациентов дополнительного неврологического диагноза не было выявлено.

В отношении сопутствующих неврологических нарушений было выявлено, что в группе 2 у пациентов отмечались (Таб.2, Рис.4):

- G 04. – Энцефалит, миелит и энцефаломиелит- (n =1,1,1%)
- G 25.3. – Миоклонус – (n=1, 1,1%)
- G 40.2. – Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками – (n=4, 4,4%)
- G 44.2. – Головная боль напряженного типа – (n=3, 3,3%)

- G 83.1. – Моноплегия нижней конечности – (n=1, 1,1%)
- G 90.8. – Другие расстройства вегетативной [автономной] нервной системы – (n=1, 1,1%)
- G 90.9. – Расстройство вегетативной [автономной] нервной системы неуточненное – (n=1, 1,1%)
- G 91.8. – Другие виды гидроцефалии – (n=1, 1,1%)
- G 93.3. – Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни – (n=9, 9,89%)
- M 35.8. – Другие уточненные системные поражения соединительной ткани - (n=2, 2,2%)
- Q 87.8. – Другие уточненные синдромы врожденных аномалий, не классифицированные в других рубриках – (n=1, 1,1%)
- G 94.8. – Другие уточненные поражения головного мозга при болезнях, классифицированных в других рубриках – (n=1, 1,1%).

У 65 (71,43%) пациентов дополнительного неврологического диагноза не было выявлено.

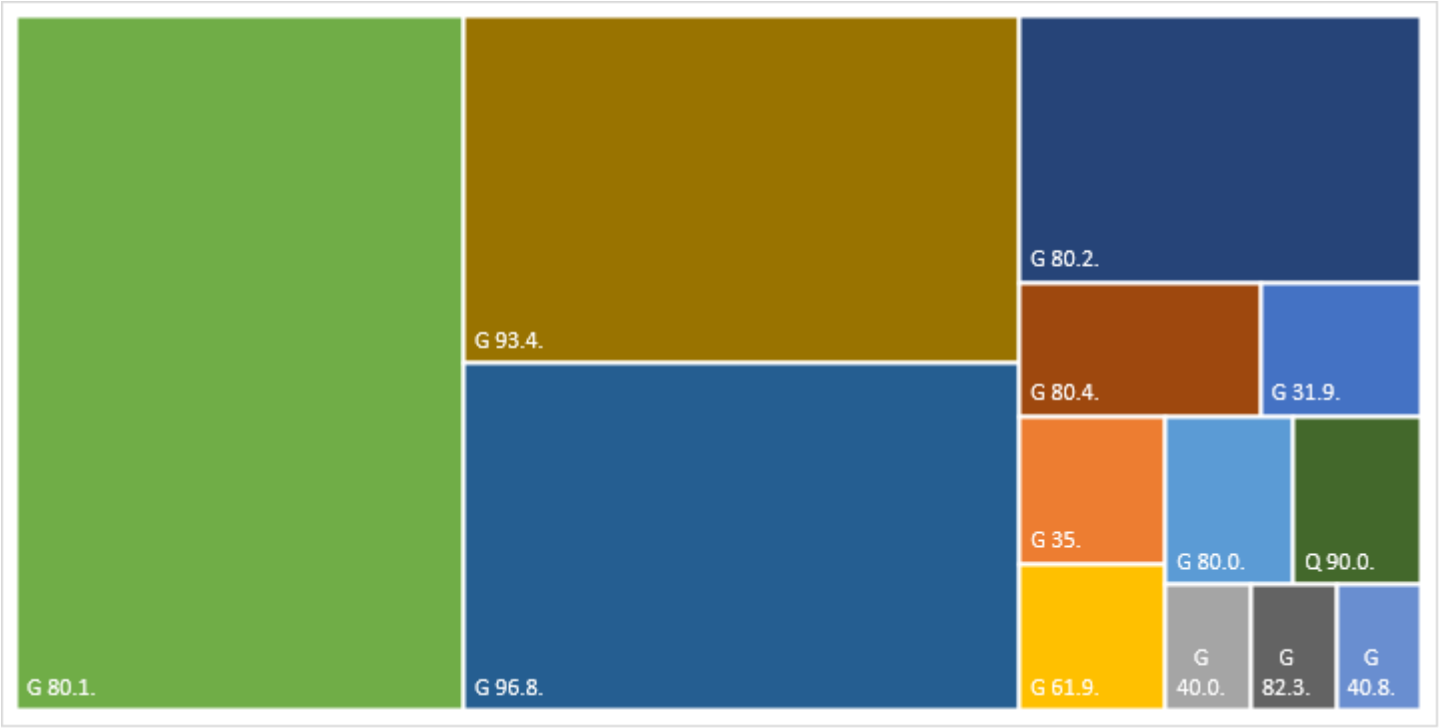
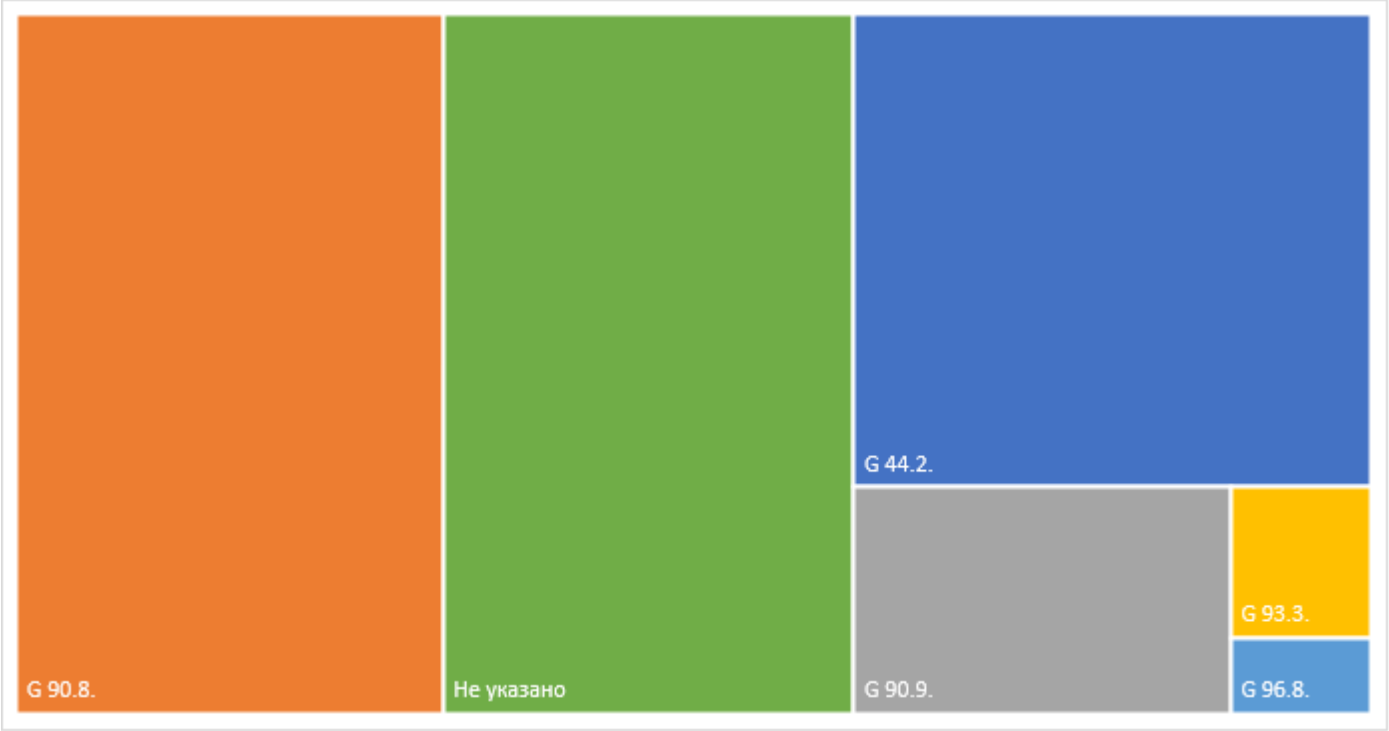


Рисунок 3. Количественное распределение ведущих неврологических заболеваний в исследуемых группах пациентов.



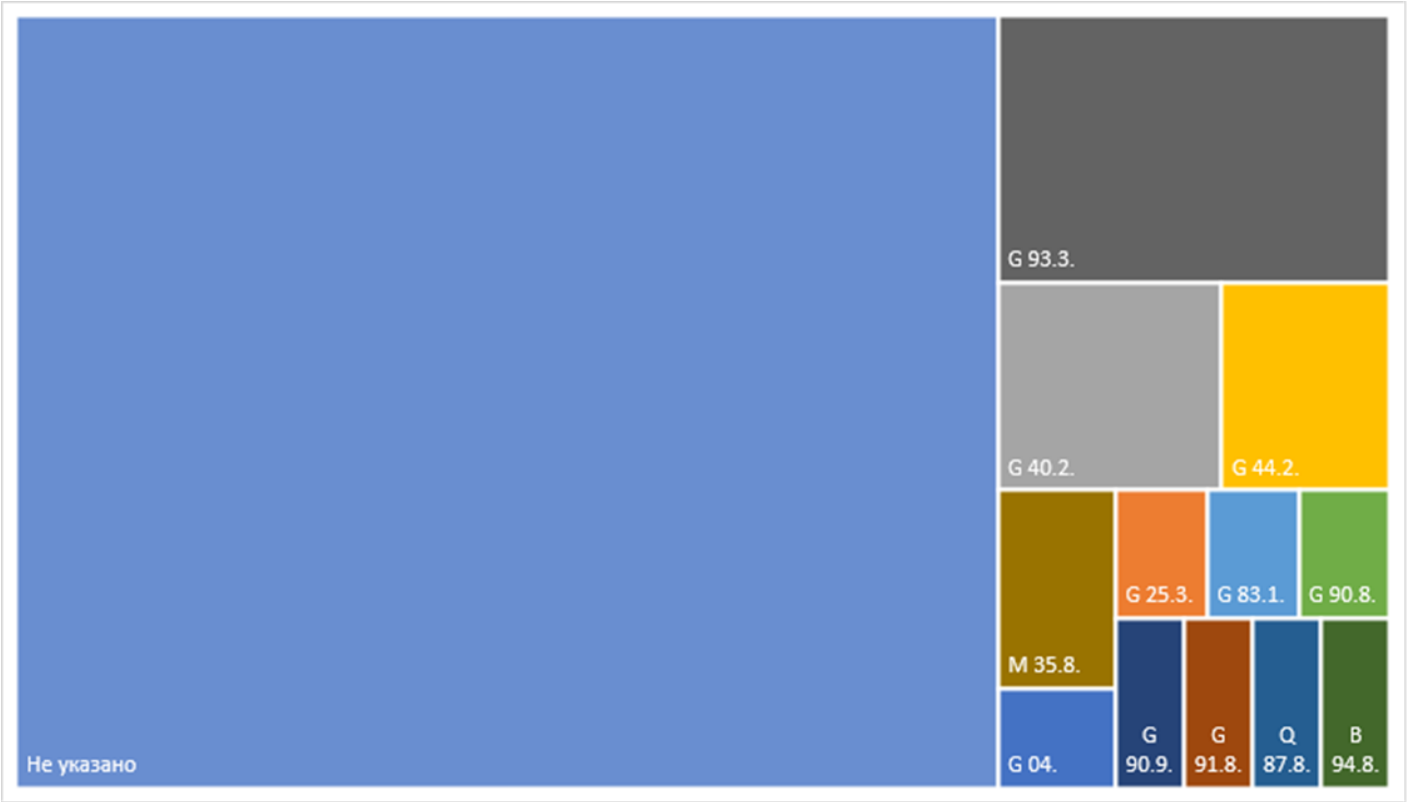


Рисунок 4. Количественное распределение иных неврологических нарушений в исследуемых группах пациентов.

Таблица 1. Ведущий неврологический д-з		
Шифр МКБ	группа 1	группа 2
G 31.9.	0,00	*2,00*
G 35.	0,00	*2,00*
G 40.0.	0,00	*1,00*
G 61.9.	0,00	*2,00*
G 80.0.	0,00	*2,00*
G 80.1.	0,00	**29,00**
G 80.2.	0,00	*10,00*

G 80.4.	0,00	*3,00*
G 82.3.	0,00	*1,00*
G 90.8.	**24,00**	0,00
G 93.3.	**65,00**	0,00
G 93.4.	0,00	**18,00**
G 96.8.	0,00	**18,00**
Q 90.0.	0,00	*2,00*
G 40.8.	0,00	*1,00*

Таблица 2. Сопутствующие неврологические нарушения

Шифр МКБ	группа 1	группа 2
G 04.	0	1
G 25.3.	0	1
G 40.2.	0	4
G 44.2.	**23**	3
G 83.1.	0	1
G 90.8.	**28**	1
G 90.9.	8	1
G 91.8.	0	1
G 93.3.	2	9
G 96.8.	1	0
M 35.8.	0	2
Q 87.8.	0	1
G 94.8.	0	1
Не указано	**27**	**65**

Среди неврологической симптоматики, появившейся после COVID-19 в группе 1 наблюдалось:

Таблица 4. Неврологическая симптоматика в группе 1.	
Головные боли	61.80%
Повышенная утомляемость, слабость	77.53%
Снижение уровня физической активности	75.28%
Эмоциональная лабильность	73.03%
Возбудимость	56.18%
Нарушение сна	69.66%
Тревожные расстройства	65.17%
Аносмия, агевзия (дизосмия/дисгевзия)	15.79%

Среди неврологической симптоматики, появившейся после COVID-19 в группе 2 наблюдалось:

Таблица 5. Неврологическая симптоматика в группе 2.	
Ухудшение функционального неврологического статуса	74,73%
Уменьшение объема движений	23,08%
Нарушение способности к ходьбе	43,96%
Снижение уровня физической активности	73,63%
Головные боли	68,13%
Повышенная утомляемость, слабость	63,74%
Эмоциональная лабильность	71,43%
Нарушение сна	68,13%
Повышение мышечного тонуса, усиление спастичности	36,26%
Тревожно-фобические расстройства	64,84%

Помимо указанного выше, оценивалось наличие и характер сопутствующих соматических расстройств, не связанных с респираторной системой. Результаты анализа представлены в Таб.3.

Таблица 3. Частота встречаемости и характер Covid-19 в исследуемой популяции

Covid-19		Частота	Процент
группа 1	Впервые выявленные IgG к новой коронавирусной инфекции Covid-19	4,00	4,4
	Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) подтвержденная, легкой степени	80,00	89,9
	Новая коронавирусная инфекция подтвержденная (COVID-19), средней степени	5,00	5,62
	Итого	**89,00**	**100,00**
	Впервые выявленные IgG к новой коронавирусной инфекции Covid-19	11	12.0
группа 2	Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) подтвержденная, легкой степени	72,00	79,12
	Новая коронавирусная инфекция подтвержденная (COVID-19), средней степени	8,00	8,79
	Итого	**91,00**	**100,00**

2.3.2. Технологии реабилитации и МКФ

Лечебные мероприятия для восстановления здоровья детей, переболевших COVID-19, осуществлялись после завершения острой (подострой) стадии заболевания – на втором и третьем этапах медицинской реабилитации. Процесс осуществлялся в условиях стационаров реабилитационных центров, отделений медицинской реабилитации в специализированных медицинских учреждениях, а также в структурных подразделениях санаторно-курортных организаций. Дневной стационар и

домашняя реабилитация также предусматривались после обучения методикам восстановления.

Определение структуры и разработка программы реабилитации включали в себя совместную работу мультидисциплинарной реабилитационной команды (МРК), которая состояла из следующих специалистов:

- Невролога (предоставлявшего консультации как очно, так и онлайн)

- Педиатра (осуществлявшего оценку соматического статуса)

- Врача ЛФК (ФРМ) и специалиста по физической реабилитации (проводивших онлайн-занятия и записывавших видеоуроки)

- Логопеда (проводившего как очные, так и онлайн-занятия, а также записывавшего видеоуроки)

- Дефектолога (организующего как очные, так и онлайн-занятия, а также записывавшего видеоуроки)

- Арт-терапевта

- Психолога (проводившего консультации как очно, так и онлайн с пациентами и их родителями).

Специалисты разрабатывали индивидуальные программы медицинской реабилитации, определяли цели и задачи текущего курса, а также проводили необходимые исследования. В рамках реабилитационных мероприятий включались ЛФК, вокалотерапия, индивидуальные занятия с дыхательным тренажером, механотерапия, физические методы восстановления, логопедическая коррекция, а также остеопатическая и рефлексотерапия. Особое внимание уделялось психологической реабилитации, предоставляя детям и их родителям доступ к ежедневным консультациям, как медицинским, так и психологическим, а также виртуальным практическим занятиям.

Лечебная физическая культура

Лечебная гимнастика представляет собой комплекс упражнений, специально разработанных для пациентов с определенными патологиями. В

контексте реабилитации детей, переболевших вирусной пневмонией, основным фокусом становится дыхательная система и её восстановление. В этом случае используются дыхательные упражнения и упражнения для больших мышечных групп с целью восстановления нормального кровотока и повышения физической выносливости после перенесенной вирусной инфекции.

Основные принципы ЛФК для наших пациентов включают:

1. Длительность занятий 8-12 минут с последующим ежедневным увеличением на 1 минуту через 3-5 дней.

2. Интенсивность занятий не превышает 50%, выполнение упражнений в среднем темпе, с 10-12 повторениями.

3. Ведение тренировочного дневника.

4. Дыхательные упражнения как основной элемент реабилитационного комплекса.

Вокалотерапия

Глубокое дыхание способствует обеспечению тканей организма достаточным количеством кислорода, что замедляет метаболизм в клетках органов. Работая над увеличением выдоха для достижения высокого качества вокального исполнения, человек создает условия не только для расширения легких и обеспечения их эффективной вентиляции, но и для увеличения релаксационного момента, связанного с выдохом (расслабление), в контрасте с вдохом (напряжение).

Первый раздел включает в себя физические упражнения, фокусирующиеся на растяжении, напряжении и последующем расслаблении мышц лица, шеи и туловища. Эти упражнения способствуют быстрому устранению скованности и напряжения подчелюстных мышц.

Второй раздел состоит из комплекса дыхательной гимнастики по методу Стрельниковой, тренировки нижнереберно-диафрагмального дыхания и формирования правильной певческой позиции.

Третий раздел урока начинается с настройки грудных и головных резонаторов с использованием вокальных упражнений.

Четвертый раздел направлен на внимание к процессу произношения отдельных звуков, слогов, фраз и текстов. Здесь внедряются элементы игры и театральности для тренировки выразительной, эмоционально насыщенной и четкой речи. Артикуляционная гимнастика способствует снятию напряжения с мышц речевого аппарата, правильному формированию гласных и согласных звуков, а также общему раскрепощению.

Пятый, заключительный раздел вокалотренинга – творческое задание. Это может быть работа над отрывком из вокального произведения, над художественным или поэтическим произведением, небольшой театральной постановкой и др.

Механотерапия

Применение аэробных нагрузок в различных положениях способствует восстановлению функции дыхательной мускулатуры и стимулирует работу глобальных мышц для создания базы для повседневной двигательной активности. Правильность выполнения упражнений на циклических тренажерах становится важным аспектом механотерапии, превалирующим над продолжительностью занятий.

Физические методы реабилитации

В настоящее время для лечения детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, широко используется разнообразие физиотерапевтических методов и техник. При этом выбор конкретного метода зависит от множества факторов, таких как возраст пациента, характер патологии, степень нарушений, наличие осложнений и сопутствующих заболеваний.

Лечение физическими методами обычно проводится в первой половине дня. Рекомендуется проведение одной общей и одной местной процедуры с интервалом 1-2 часа между ними. Эффективным вариантом является

сочетание местного нагрузочного воздействия с общими процедурами, имеющими седативный, стимулирующий или общеукрепляющий эффект.

При выборе методики реабилитации необходимо учитывать этиологические и патогенетические факторы. Рациональным подходом является сочетание нозологического и синдромно-патогенетического подходов для индивидуализации реабилитационного комплекса.

Перед началом реабилитационных мероприятий проводится первичная оценка параметров функциональных тестов и психологического статуса детей. Основные жалобы пациентов и их родителей включают ухудшение состояния по основным неврологическим показателям, снижение толерантности к физической активности, увеличение утомляемости, эмоциональные и соматические расстройства. Такими показателями являются балл по отобранным шкалам международной классификации функционирования (МКФ), оценка при помощи функциональных тестов (пробы Штанге, Генчи, Мартине-Кушелевского, ортостатическая проба), а также оценка психологического статуса.

Учитывая основные жалобы при поступлении, данные осмотра, для оценки эффективности восстановительного лечения были оценены следующие домены по международной классификации функционирования (МКФ):

- b320 функции артикуляции
- b710 функции подвижности сустава
- b770 функции стереотипа походки
- b7603 опорные функции руки или ноги
- b7400 выносливость изолированных мышц
- b7354 тонус мышц всех конечностей
- b7355 тонус мышц туловища
- b7303 силы мышц нижней половины тела
- b7300 сила изолированных мышц и мышечных групп

- b7304 сила мышц всех конечностей
- b4550 общая физическая выносливость
- b4552 утомляемость
- b134 функции сна
- b152 функции эмоций

Курс восстановительного лечения в условиях очного стационара ГБУЗ НПЦ ДП ДЗМ составлял от 14 до 21 дня и включал в себя мероприятия, такие как коррекция невротических проявлений, тренировка моторных навыков, расширение функциональных возможностей, коррекция речевых нарушений и психологическое сопровождение.

Оценка эффективности реабилитационных мероприятий проводится после завершения курса лечения.

2.3.3. Психологическая реабилитация

Психологическая реабилитация играла ключевую роль в комплексе мероприятий по восстановлению детей после COVID-19. Пандемия привела к широкому распространению психоэмоциональных расстройств у детей, таких как депрессия, тревожность, мнительность, сопровождаемых нарушениями когнитивных процессов, поведения, и социального взаимодействия, а также к нарушениям взаимоотношений между детьми и их родителями.

Медицинские психологи работали в тесном сотрудничестве с другими специалистами мультидисциплинарной реабилитационной команды под контролем лечащего врача. При подходе к ребенку учитывались семейные, возрастные, индивидуальные и характерологические особенности, а также тяжесть заболевания, чтобы обеспечить индивидуализированный подход к каждому пациенту.

В рамках психологической коррекции основное внимание уделялось следующим аспектам:

- Работе с личностными особенностями, тревожностью, раздражительностью, агрессией, апатичными состояниями с использованием различных подходов, включая сказкотерапию, элементы НЛП, телесно ориентированную терапию, когнитивно-поведенческую терапию и работу с метафорическими картами.
- Оптимизации и развитию высших психических функций с применением методик нейропсихологической коррекции.
- Активации, стабилизации и оптимизации работы стволовых и корковых структур головного мозга с использованием элементов программы нейропсихологической коррекции по методу замещающего онтогенеза.

2.3.4. Пробиотическая терапия дисбиоза кишечника и методы оценки ее эффективности

Принимая во внимание жалобы пациентов по поводу проблем в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), мы провели анализ представителей резидентной и транзитной микрофлоры методом хромато-масс-спектрометрии (анализ по Осипову). Все дети были предоставлены пробиотиком (комбинация лактобактерий ацидофильных и грибков кефирных) в возрастной дозировке: по 1 капсуле 3 раза в день за 30 минут до приема пищи, курсом длительностью 1 месяц. Повторные клинические анализы крови и ультразвуковое исследование брюшной полости не проводились. Нежелательные эффекты после приема препарата не выявлены.

По прошествии 4 месяцев после завершения курса пробиотиков были взяты образцы капиллярной крови для проведения анализа состава резидентной и транзитной микрофлоры с использованием метода хромато-масс-спектрометрии по Осипову. Клинические анализы крови и повторное ультразвуковое исследование брюшной полости не проводились.

Метод газовой хроматографии масс-спектрометрии (ГХ-МС) использовался для обнаружения маркеров, представляющих собой компоненты микробной клетки. Этот метод позволяет более детально изучить состав микрофлоры и выявить потенциальные изменения в результате проведенного курса пробиотиков, являясь быстрым и высокочувствительным. С 2010 года Росздравнадзор разрешил его использование как новую медицинскую технологию "Оценка микроэкологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии" на территории Российской Федерации [154,155].

Систематические исследования микробных маркеров в крови позволили нам обнаружить гомеостаз микробов и его соответствие составу кишечной микробиоты здорового человека. Этот подход предоставляет уникальную возможность неинвазивного мониторинга состояния микробиоты кишечника с использованием анализа крови.

После проведения начального обследования в рамках исследовательского дизайна и экспресс-анализа состава микрофлоры все дети принимали лактобактерии ацидофильные и грибки кефирные в возрастной дозировке: 1 капсула 3 раза в день за 30 минут до приема пищи в течение 1 месяца. Спустя 4 месяца после завершения курса пробиотика проводилась повторная оценка микроэкологического статуса участников исследования методом хромато-масс-спектрометрии по Осипову на основе анализа капиллярной крови.

2.3.5. «Дневной стационар 2.0.»
Дистанционная реабилитация

Курс медицинской реабилитации в дистанционном дневном стационаре длился от 14 до 21 дня и включает в себя интерактивные занятия лечебной физкультурой, адаптивным спортом, с психологом, а также упражнения с дыхательным тренажером. Психологическое сопровождение оказывалось как

ребенку, так и его родителям (опекунам). Занятия могли быть как индивидуальными, так и мини-групповыми.

Для составления индивидуального реабилитационного плана (ИРП) дистанционной реабилитации отвечал консилиум мультидисциплинарной реабилитационной команды (МРК), в которую входили различные специалисты, включая лечащего врача (невролога), врача лечебной физкультуры (ФРМ), пульмонолога, инструктора ЛФК, медицинскую сестру – координатора, логопеда, психолога, а также другие специалисты по показаниям, такие как кардиолог, хирург, эндокринолог и т. д. Руководителем команды являлся лечащий врач.

Для проведения занятий и консультаций использовались цифровые решения, которые позволяли проводить интерактивные занятия и предоставлять материалы для домашней работы. Каждое занятие сопровождалось рекомендацией посильного «домашнего задания», материалы для которого доступны на сайте НИИОЗММ ДЗМ в разделе «библиотека», представленные в виде текста, аудио и видеоинформации.

Перед разработкой ИРП специалисты собирали информацию у родителей (опекунов) пациента о наличии реабилитационного оборудования, условиях для занятий и режиме дня ребенка. Нагрузка зависела от возраста и состояния ребенка, а также возможностей родителей. В среднем, это три-четыре онлайн-сессии в день.

2.4. Статистический анализ

Сбор и анализ данных проводились с использованием программного обеспечения MS Excel 2016 и JASP v. 0.16.3. Количественные переменные были представлены в виде таблиц с указанием среднего значения, медианы, стандартного отклонения и интерквартильного размаха (ИКР).

Для анализа категориальных переменных использовалась частотная таблица с абсолютным числом пациентов в каждой категории. Для проверки статистической значимости использовался критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса, а также приводились точные значения вероятности ошибки первого рода (p-value) и logOR с 95% доверительным интервалом.

Для анализа количественных переменных в двух независимых группах применялся непараметрический критерий Манна-Уитни, в связанных группах - критерий Вилкоксона. Для сравнения более двух независимых групп использовался критерий Краскела-Уоллиса с апостериорным попарным анализом по методу DSCF. Статистически значимыми считались результаты при $p \leq 0,05$.

Для визуализации количественных переменных использовались описательные графики средних с 95% доверительным интервалом, а также box-violin plot и raincloud plot. Для визуализации категориальных переменных применялись столбчатые, внутристолбиковые и круговые диаграммы. Форест-диаграмма использовалась для визуализации logOR с 95% ДИ.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Часть 1. Диагностика пациентов

В исследование было включено 180 пациентов. Среди них в группе 1 (дети, ранее не наблюдавшиеся по неврологическому диагнозу, но проявившие неврологические симптомы после перенесенной коронавирусной инфекции) и прошедшие дистанционную реабилитацию, наблюдалось 89 респондентов (n=89), в группе 2 (дети с основной неврологической патологией и прошедшие очную реабилитацию) наблюдался 91 респондент (n=91).

Медиана возраста в группе 1 составила 10 лет (ИКР:7;15), а в группе 2 составила 5 лет (ИКР:3;9).

Распределение по полу в группе 1 составило 51 (57,3%) мальчик и 38 (43,7%) девочек, в группе 2 составило 49 (53,85%) мальчиков и 41 (46,15%) девочка.

Прочие описательные статистики для возраста представлены в таблице 4 и на рисунке 5.

Таблица 4. Описательные статистики для возраста в группах сравнения

	Возраст	
	группа 1	группа 2
Медиана	10.000	5.000
СЗ	10.48	6.124
СО	4.546	4.112
P-value критерия Шапиро-Уилка	**< 0.001**	**< 0.001**
Мин	1.000	0.200
Макс	17.000	17.000
Q1	7.000	3.000
Q3	15.000	9.000
p-value критерия Манна-Уитни	**<0,001**	

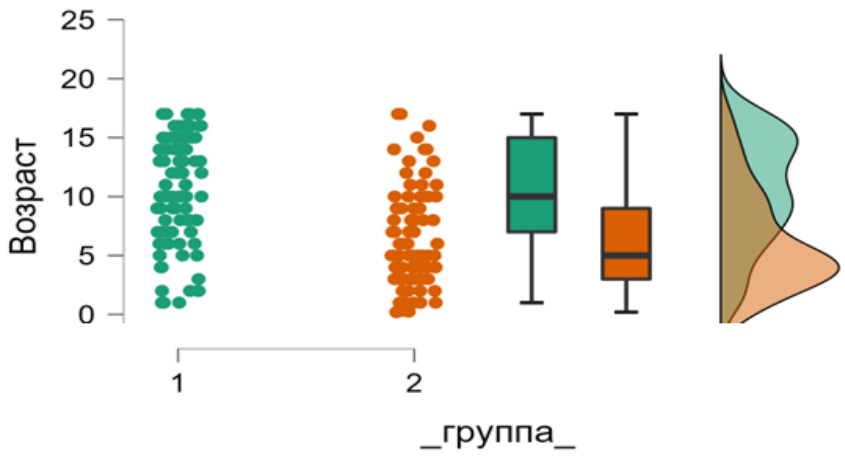
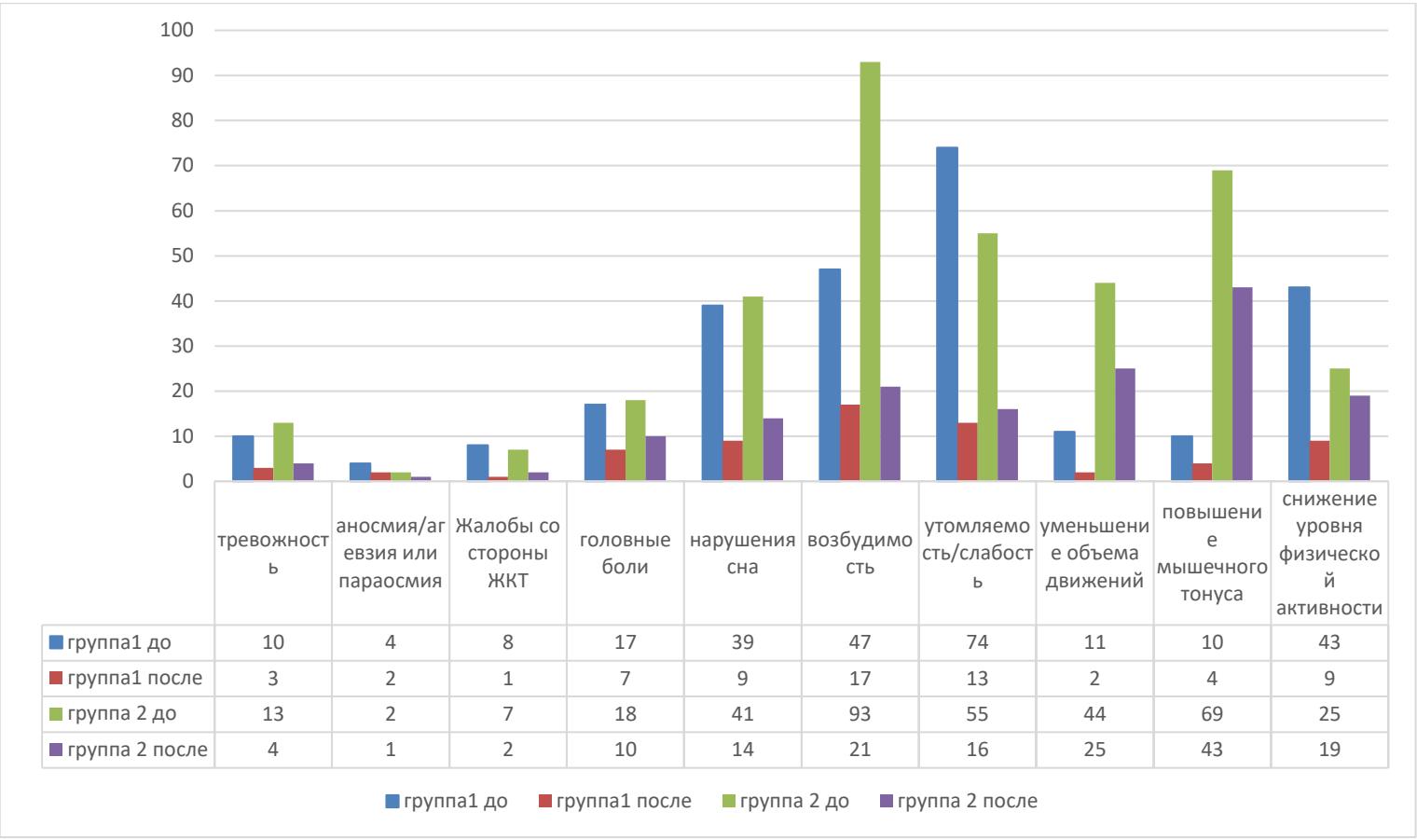


Рисунок 5. График типа «raincloud» для описания переменной «возраст» в группах 1 и 2, наглядно проиллюстрировано, что в группе 1 возраст статистически значимо выше, чем в группе 2 (p<0,001).

При сравнении групп критерием Манна-Уитни были получены статистически значимые отличия по возрасту (p<0,001). В группе 1 возраст статистически значимо выше, чем в группе 2.

В рамках оценки клинической картины пациентов, участвующих в исследовании, проводилось отслеживание жалоб. Для унификации оценки и удобства восприятия результаты регистрации жалоб на этапе скрининга приводились вместе со значениями регистрируемых жалоб по завершении реабилитации.

Результаты этой оценки приведены на рисунке 6. Согласно этим результатам, в обеих группах пациентов количество предъявляемых жалоб после проведения реабилитации снижалось. Их профиль и количественная характеристика представлены на рисунке 6.



	тревожность	аносмия/агевзия или параосмия	Жалобы со стороны ЖКТ	головные боли	нарушения сна	возбудимость	утомляемость/слабость	уменьшение объема движений	повышение мышечного тонуса	снижение уровня физической активности
группа1 до	10	4	8	17	39	47	74	11	10	43
группа1 после	3	2	1	7	9	17	13	2	4	9
группа 2 до	13	2	7	18	41	93	55	44	69	25
группа 2 после	4	1	2	10	14	21	16	25	43	19

Рисунок 6. Количественный профиль жалоб, предъявляемых пациентами групп сравнения на до и после-реабилитационном этапе, наглядно продемонстрирована динамика снижения количества жалоб в обеих группах исследования..

При диагностике оценивались параметры клинической, инструментальной и лабораторной диагностики.

В рамках клинической диагностики проводились осмотры профильными специалистами, такими как:

- Невролог
- Педиатр
- Офтальмолог
- Диетолог
- Ортопед
- Логопед

- Кардиолог
- Психолог

В рамках инструментальной диагностики оценивались:

- ЭКГ
- УЗИ щитовидной железы
- УЗИ брюшной полости
- УЗИ почек и мочевого пузыря
- УЗИ сердца
- УЗИ легких
- КТ легких
- ЭЭГ

В рамках лабораторной диагностики оценивались:

- Лейкоциты
- Нейтрофилы (абсолютное количество)
- Нейтрофилы %
- Лимфоциты (абсолютное количество)
- Лимфоциты %
- Тромбоциты
- СРБ
- СОЭ
- АЛТ
- АСТ
- Д-димер

Также отдельно проводилось клиническая оценка врачом-неврологом, устанавливался основной неврологический диагноз (неврологический диагноз 1), при наличии дополнительной неврологической патологии указывался сопутствующий неврологический диагноз (неврологический диагноз 2).

Инструментальная диагностика

ЭКГ

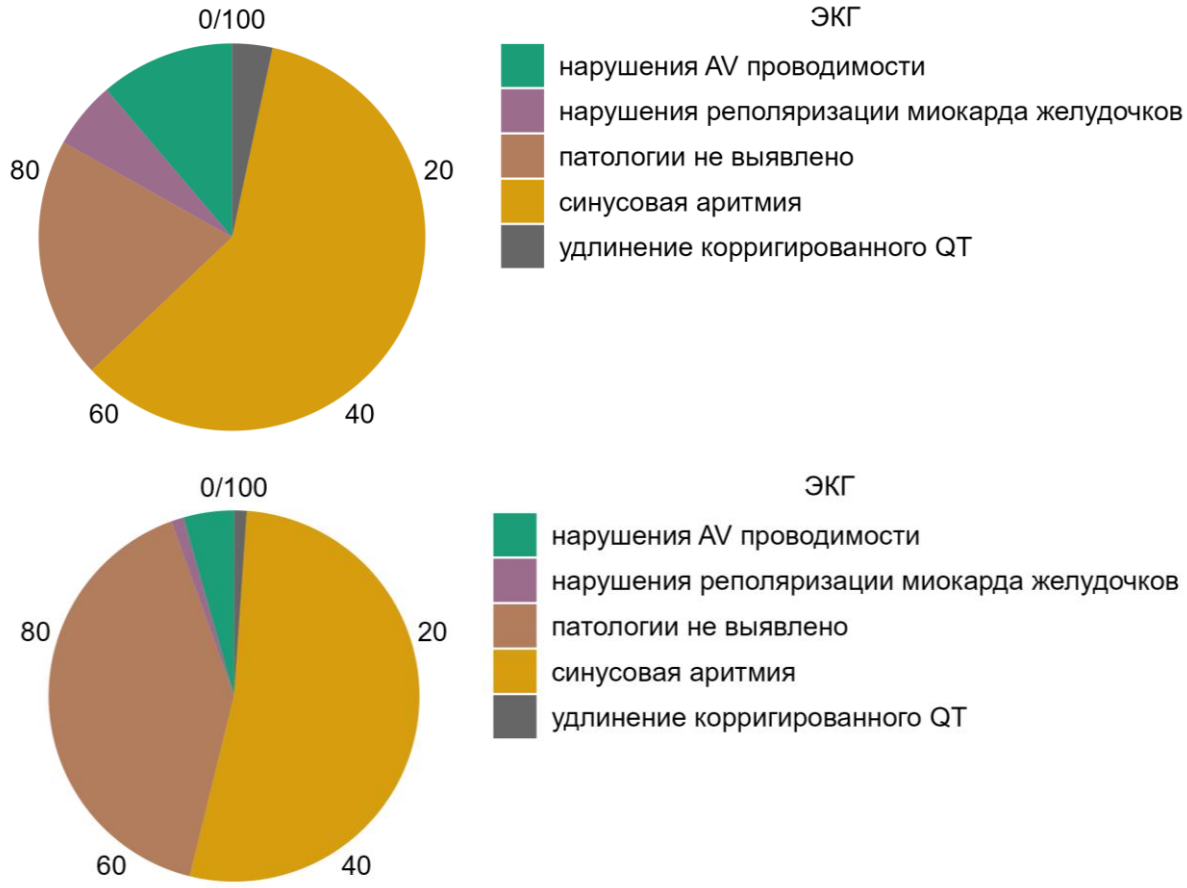


Рисунок 7. Количественное распределение результатов ЭКГ в 1 и 2 группах пациентов

Таблица 5. Частота встречаемости результатов ЭКГ в исследуемых группах			
ЭКГ		Частота	Процент
группа 1	нарушения AV проводимости	10,00	11,20
	нарушения реполяризации миокарда желудочков	5,00	5,60
	патологии не выявлено	18,00	20,20
	синусовая аритмия	53,00	59,60

	удлинение корригированного QT	3,00	3,40
	Итого	**89,00**	**100,00**
группа 2	нарушения AV проводимости	4,00	4,40
	нарушения реполяризации миокарда желудочков	1,00	1,10
	патологии не выявлено	37,00	40,70
	синусовая аритмия	48,00	52,70
	удлинение корригированного QT	1,00	1,10
	Итого	**91,00**	**100,00**

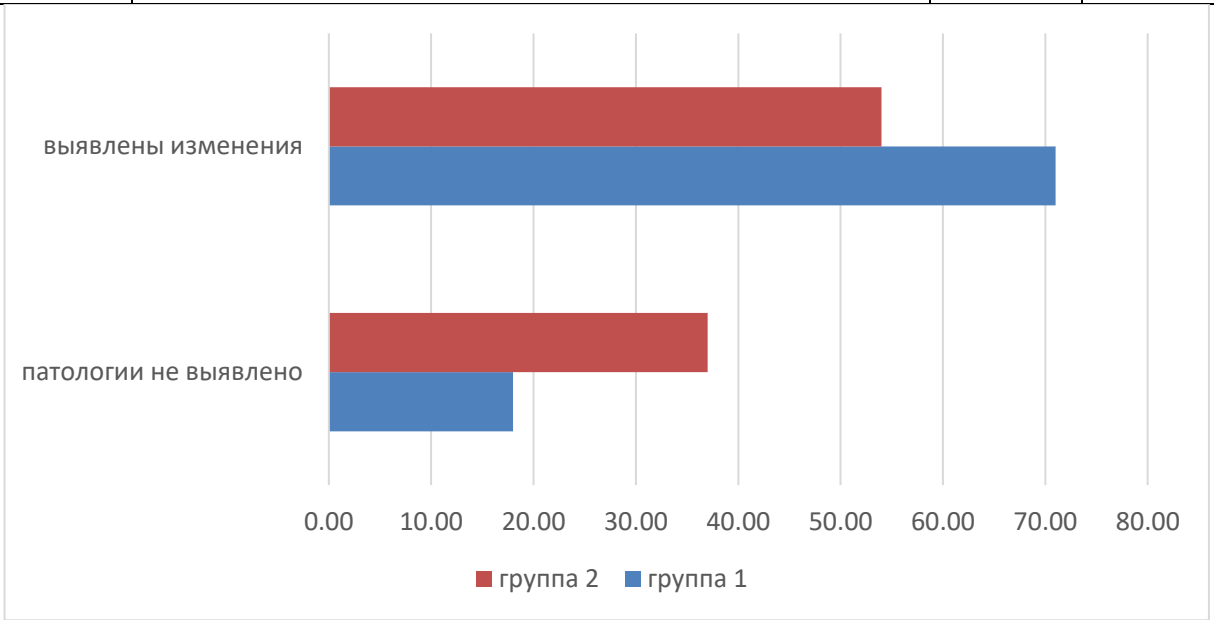


Рисунок 8. Столбчатая диаграмма, иллюстрирующая количественное распределение наличия изменений на ЭКГ между группами 1 и 2.

Таблица 6. Таблицы сопряженности для ЭКГ			
ЭКГ	группа		Итого
	1,00	2,00	
Патологии не выявлено	18,00	37,00	55,00
Выявлены изменения	71,00	54,00	125,00
Итого	89,00	91,00	180,00
Log ОШ			

Отношение Шансов	Log ОШ	95% ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
	-0,994	-1,659	-0,329	
p критерия $\chi 2$ с поправкой на непрерывность				0.005

При исследовании результатов ЭКГ были выделены следующие паттерны отклонений от нормы:

- нарушения AV проводимости
- нарушения реполяризации миокарда желудочков
- патологии не выявлено
- синусовая аритмия
- удлинение корригированного QT

Количественное распределение результатов ЭКГ в группах 1 и 2 можно видеть на рисунке 7 и в таблице 5.

Кроме того, в рамках анализа результатов ЭКГ была выполнена кластеризация заключений на 2 группы:

- Патологии не выявлено
- Выявлены изменения

Впоследствии группы 1 и 2 сравнивались с помощью точного критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по наличию или отсутствию изменений. В случае ЭКГ-исследования между группами 1 и 2 были выявлены статистически значимые различия (p =0,005), что продемонстрировано на рис.8 и в таб.6.

ЭЭГ

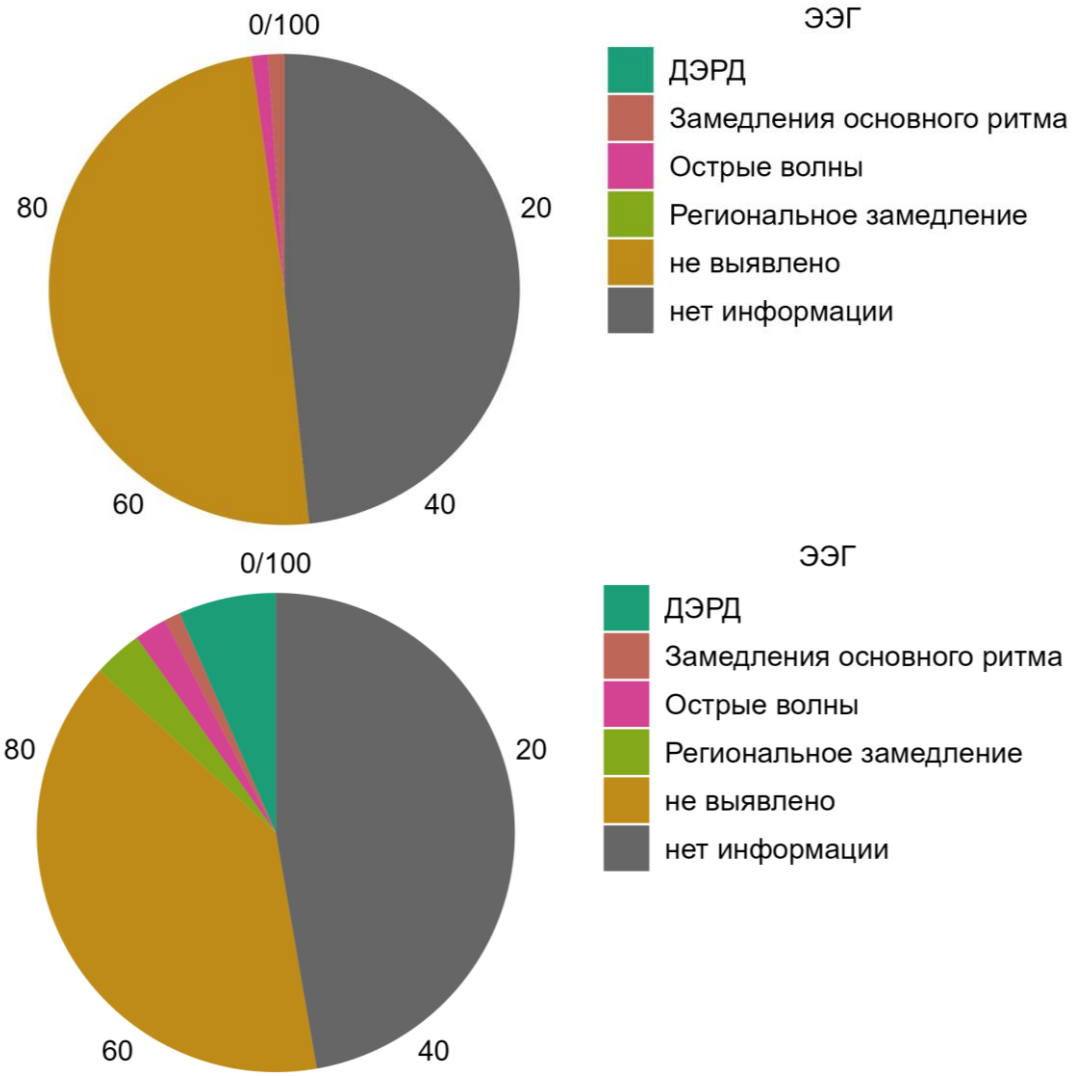


Рисунок 9. Количественное распределение результатов ЭЭГ в 1 и 2 группах пациентов

Таблица 7. Частота встречаемости результатов ЭЭГ в исследуемых группах			
ЭЭГ		Частота	Процент
группа 1	ДЭРД	0,00	0,00
	Замедления основного ритма	1,00	1,12
	Острые волны	1,00	1,12
	Региональное замедление	0,00	0,00
	не выявлено	44,00	49,44
	нет информации	43,00	48,31

	Итого	**89,00**	**100,00**
группа 2	ДЭРД	6,00	6,59
	Замедления основного ритма	1,00	1,10
	Острые волны	2,00	2,20
	Региональное замедление	3,00	3,30
	не выявлено	36,00	39,56
	нет информации	43,00	47,25
	Итого	**91,00**	**100,00**

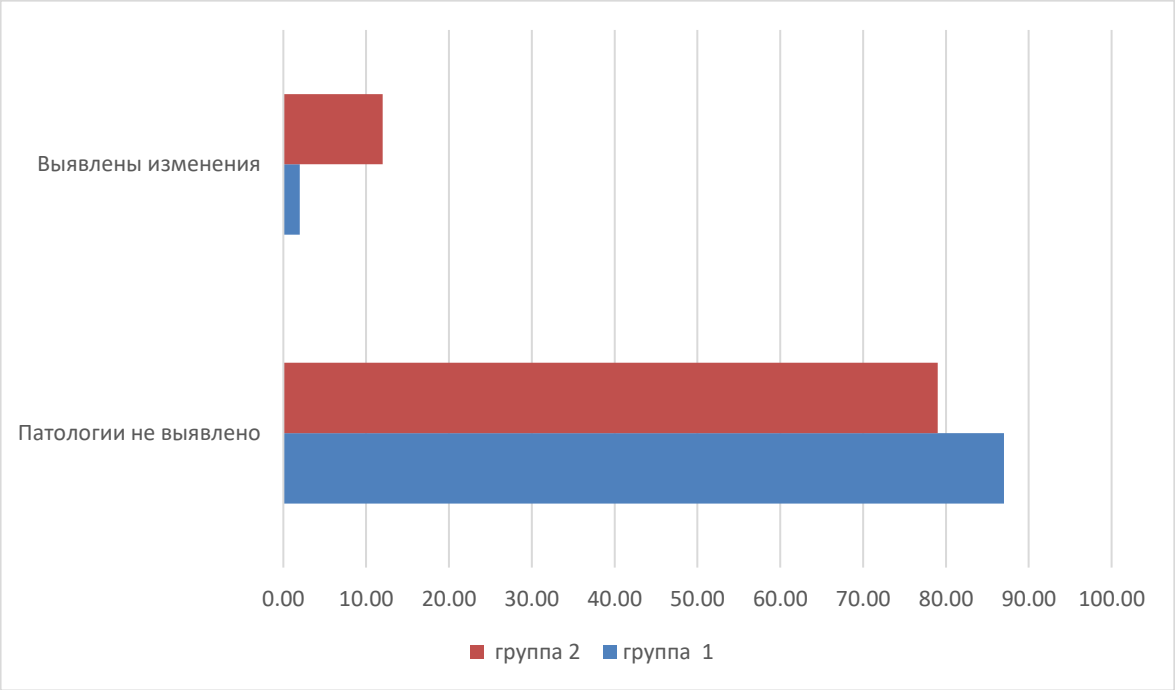


Рисунок 10. Столбчатая диаграмма, иллюстрирующая количественное распределение наличия изменений на ЭЭГ между группами 1 и 2.

Таблица 8. Таблицы сопряженности для ЭЭГ				
ЭЭГ	группа		Итого	
	1,00	2,00		
Патологии не выявлено	87,00	79,00	166,00	
Выявлены изменения	2,00	12,00	14,00	
Итого	89,00	91,00	180,00	
Log ОШ				
Отношение Шансов	Log ОШ	95% ДИ		p

		Нижняя граница	Верхняя граница	
	1,89	0,36	3,42	
p критерия χ2 с поправкой на непрерывность				0.01

При исследовании результатов ЭЭГ были выделены следующие паттерны отклонений от нормы:

- ДЭРД
- Замедления основного ритма
- Острые волны
- Региональное замедление
- не выявлено
- нет информации

Количественное распределение результатов ЭЭГ в группах 1 и 2 можно видеть на рисунке 9 и в таблице 7.

Кроме того, в рамках анализа результатов ЭЭГ была выполнена кластеризация заключений на 2 группы:

- Патологии не выявлено
- Выявлены изменения

Впоследствии группы 1 и 2 сравнивались с помощью точного критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по наличию или отсутствию изменений. В случае ЭЭГ-исследования между группами 1 и 2 были выявлены статистически значимые различия (p =0,01), что продемонстрировано на рис.10 и в таб.8.

УЗИ щитовидной железы

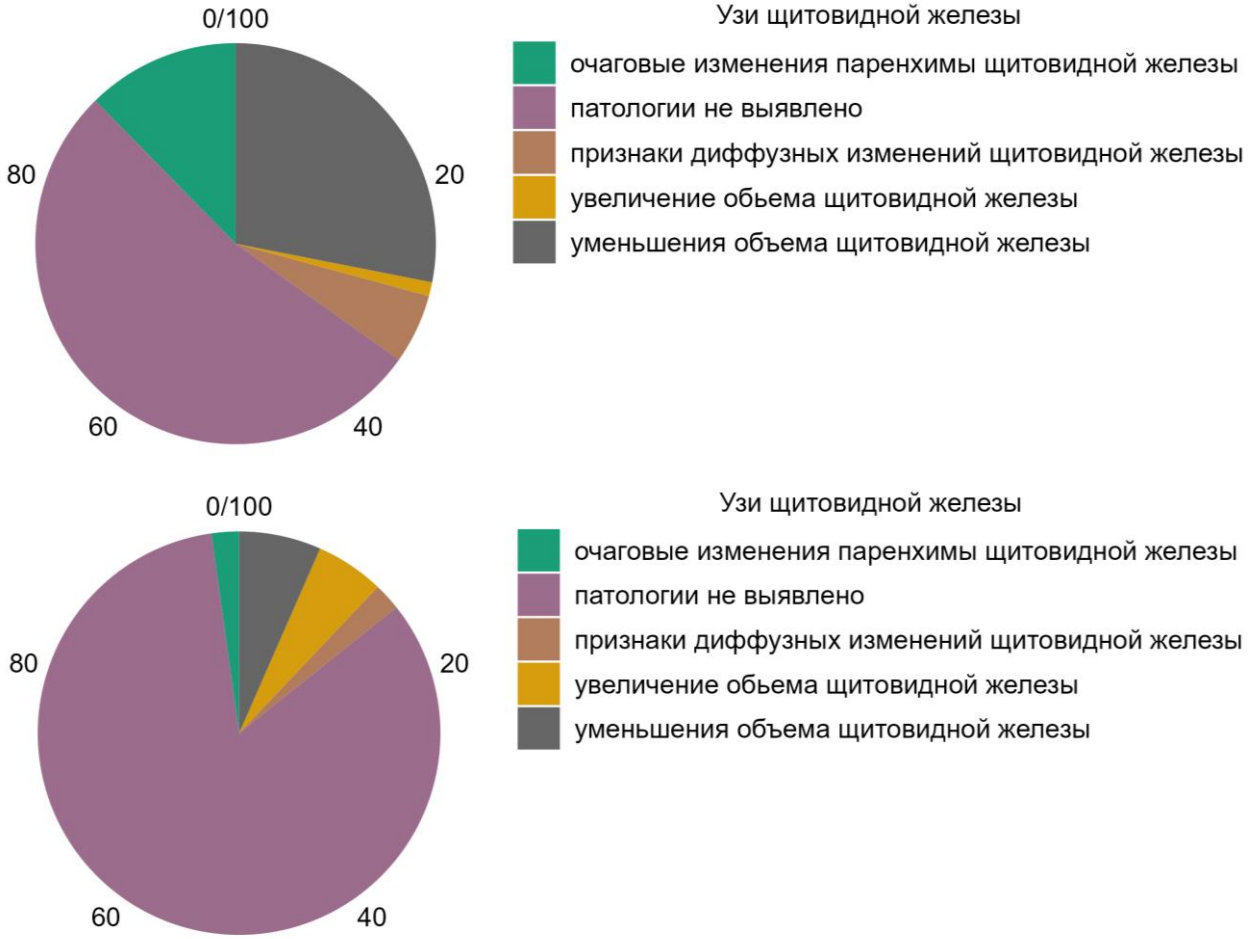


Рисунок 11. Количественное распределение результатов УЗИ щитовидной железы в исследуемых группах пациентов.

Таблица 9. Частота встречаемости результатов Узи щитовидной железы в исследуемых группах

Узи щитовидной железы		Частота	Процент
группа 1	очаговые изменения паренхимы щитовидной железы	11,00	12,36
	патологии не выявлено	47,00	52,81
	признаки диффузных изменений щитовидной железы	5,00	5,62
	увеличение обьема щитовидной железы	1,00	1,12
	уменьшения объема щитовидной железы	25,00	28,09
	Итого	**89,00**	**100,00**

группа 2	очаговые изменения паренхимы щитовидной железы	2,00	2,20
	патологии не выявлено	76,00	83,52
	признаки диффузных изменений щитовидной железы	2,00	2,20
	увеличение обьема щитовидной железы	5,00	5,49
	уменьшения объема щитовидной железы	6,00	6,59
	Итого	**91,00**	**100,00**

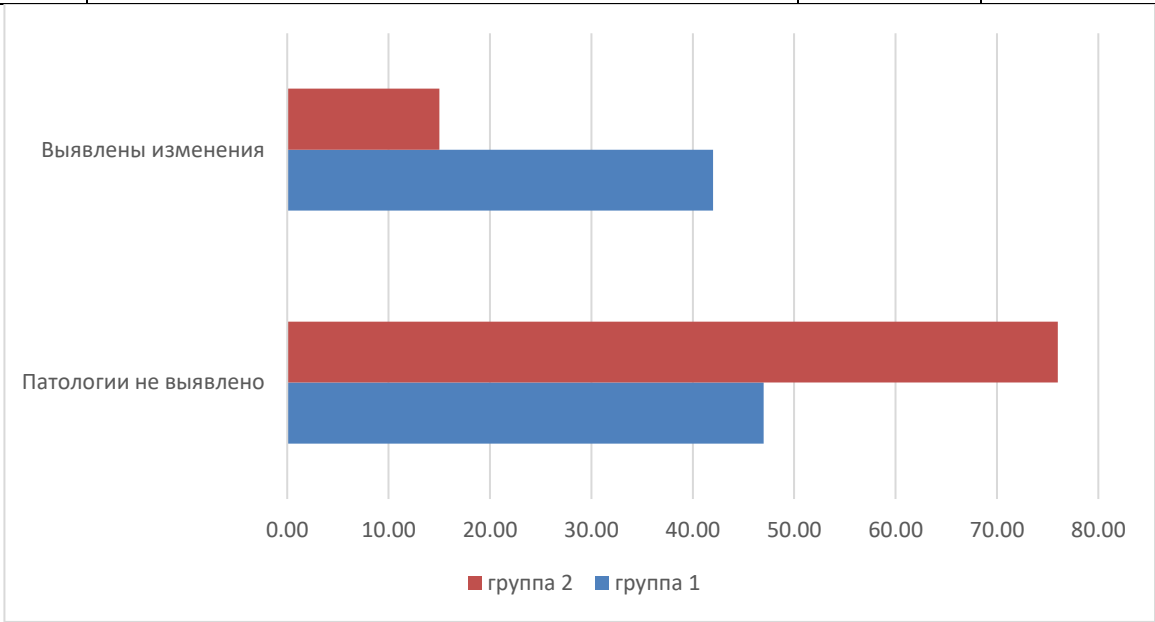


Рисунок 12. Столбчатая диаграмма, иллюстрирующая количественное распределение наличия изменений на УЗИ щитовидной железы между группами 1 и 2.

Таблица 10. Таблицы сопряженности для УЗИ Щитовидной железы			
УЗИ ЩЖ	группа		Итого
	1,00	2,00	
Патологии не выявлено	47,00	76,00	123,00
Выявлены изменения	42,00	15,00	57,00
Итого	89,00	91,00	180,00
Log ОШ			

Отношение Шансов	Log ОШ	95% ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
	-1,51	-2,20	-0,82	
p критерия χ2 с поправкой на непрерывность				<0.001

При исследовании результатов УЗИ щитовидной железы были выделены следующие паттерны отклонений от нормы:

- очаговые изменения паренхимы щитовидной железы
- патологии не выявлено
- признаки диффузных изменений щитовидной железы
- увеличение обьема щитовидной железы
- уменьшения объема щитовидной железы

Количественное распределение результатов УЗИ щитовидной железы в группах 1 и 2 можно видеть на рисунке 11 и в таблице 9.

Кроме того, в рамках анализа результатов УЗИ щитовидной железы была выполнена кластеризация заключений на 2 группы:

- патологии не выявлено
- выявлены изменения

Впоследствии группы 1 и 2 сравнивались с помощью критерия χ2 с поправкой на непрерывность по наличию или отсутствию изменений. В случае УЗИ щитовидной железы между группами 1 и 2 были выявлены статистически значимые различия (p <0,001), что продемонстрировано на рис.12 и в таб. 10.

УЗИ брюшной полости

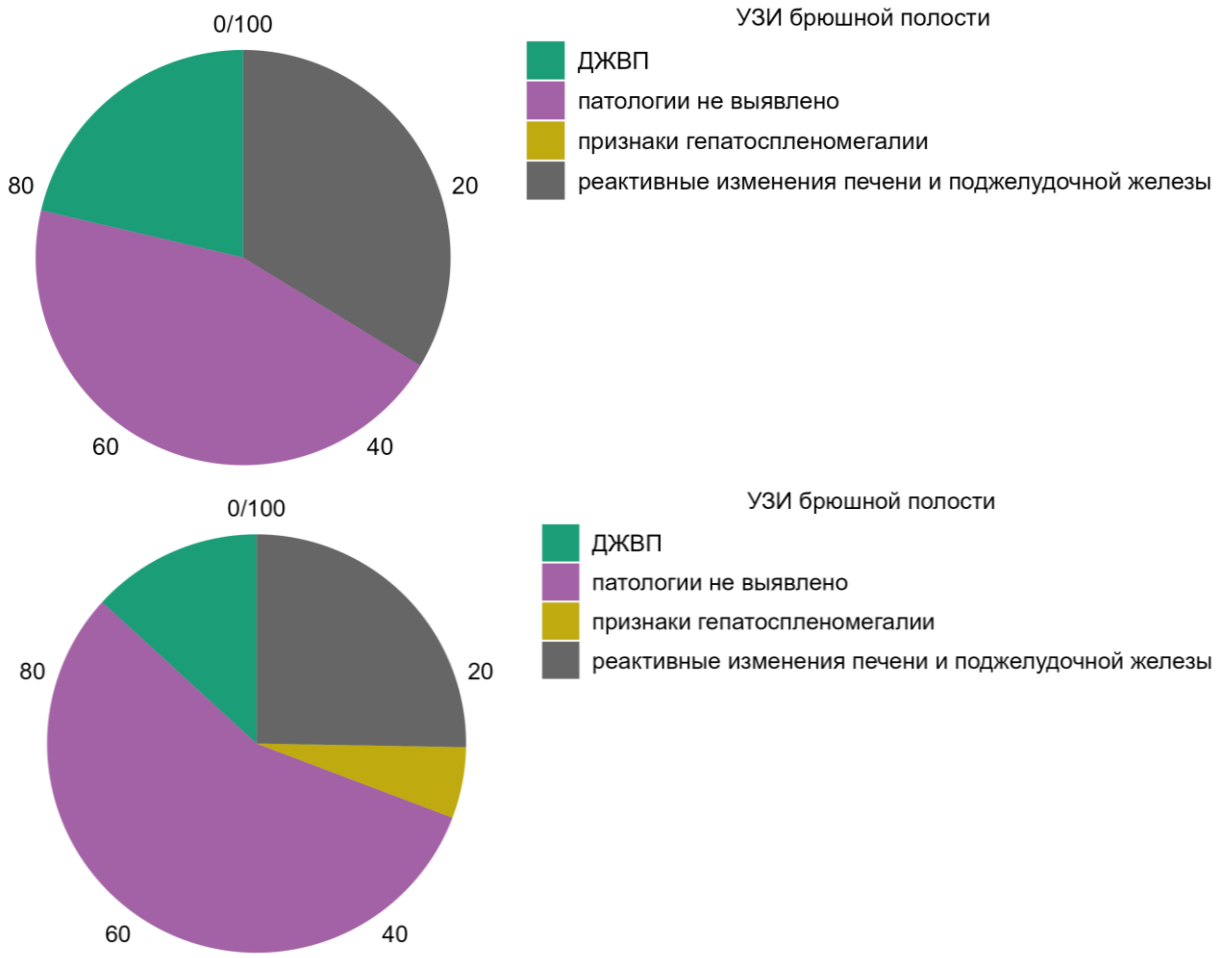


Рисунок 13. Количественное распределение результатов УЗИ брюшной полости в исследуемых группах пациентов.

Таблица 11. Частота встречаемости результатов УЗИ брюшной полости в исследуемых группах			
УЗИ брюшной полости		Частота	Процент
группа 1	ДЖВП	19,00	21,35
	патологии не выявлено	40,00	44,94
	признаки гепатоспленомегалии	0,00	0,00
	реактивные изменения печени и поджелудочной железы	30,00	33,71
	Итого	**89,00**	**100,00**
группа 2	ДЖВП	12,00	13,19

	патологии не выявлено	51,00	56,04
	признаки гепатоспленомегалии	5,00	5,49
	реактивные изменения печени и поджелудочной железы	23,00	25,27
	Итого	**91,00**	**100,00**

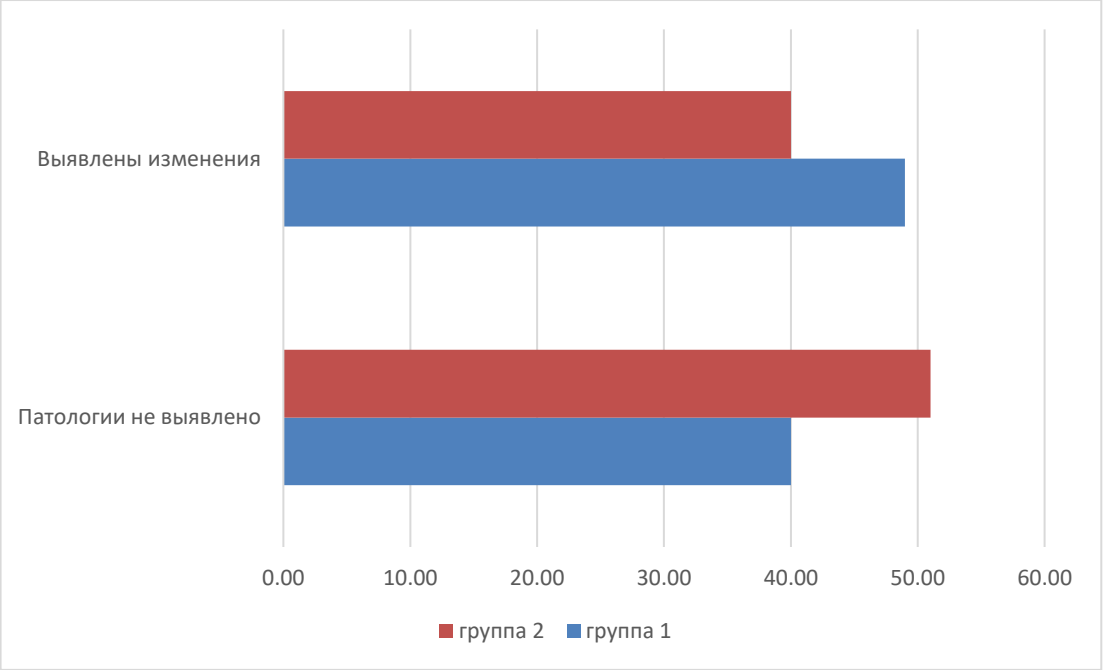


Рисунок 14. Столбчатая диаграмма, иллюстрирующая количественное распределение наличия изменений на УЗИ брюшной полости между группами 1 и 2.

Таблица 12. Таблицы сопряженности для УЗИ брюшной полости				
УЗИ БП	группа		Итого	
	1,00	2,00		
Патологии не выявлено	40,00	51,00	91,00	
Выявлены изменения	49,00	40,00	89,00	
Итого	89,00	91,00	180,00	
Log ОШ				
Отношение Шансов	Log ОШ	95% ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
	-0,45	-1,03	0,14	
p критерия $\chi 2$ с поправкой на непрерывность				0.18

При исследовании результатов УЗИ брюшной полости были выделены следующие паттерны отклонений от нормы:

- ДЖВП
- Признаки гепатоспленомегалии
- патологии не выявлено
- реактивные изменения печени и поджелудочной железы

Количественное распределение результатов УЗИ брюшной полости в группах 1 и 2 можно видеть на рисунке 13 и в таблице 11.

Кроме того, в рамках анализа результатов УЗИ брюшной полости была выполнена кластеризация заключений на 2 группы:

- есть изменения;
- нет изменений.

Впоследствии группы 1 и 2 сравнивались с помощью критерия $\chi 2$ с поправкой на непрерывность по наличию или отсутствию изменений. В случае УЗИ брюшной полости между группами 1 и 2 статистически значимые различия выявлены не были ($p=0,18$), что продемонстрировано на рис.14 и в таб.12.

УЗИ почек и мочевого пузыря

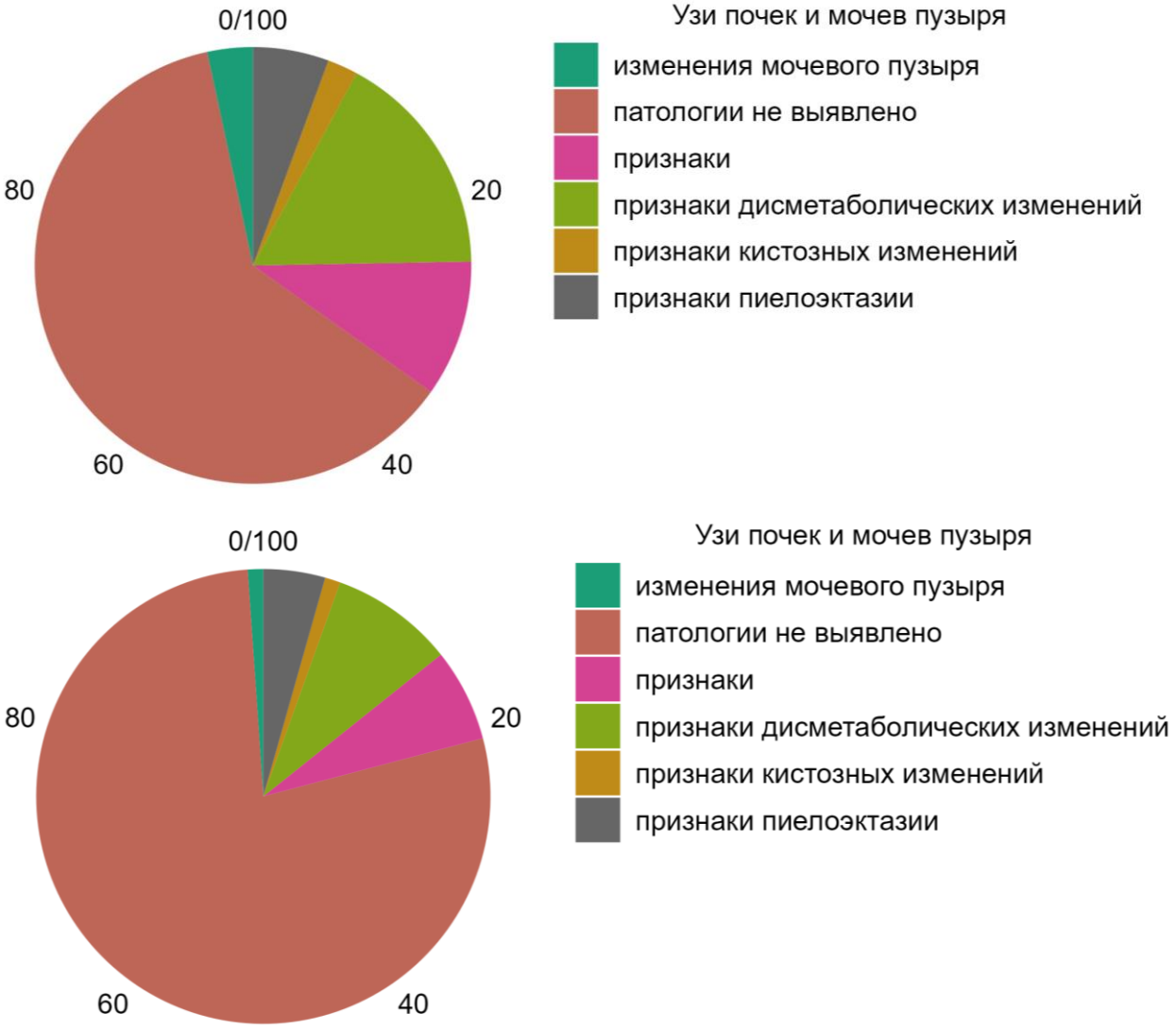


Рисунок 15. Количественное распределение результатов УЗИ почек и мочевого пузыря в исследуемых группах пациентов.

Таблица 13. Частота встречаемости результатов УЗИ Почек и мочевого пузыря в исследуемых группах			
Узи почек и мочевого пузыря		Частота	Процент
группа 1	изменения мочевого пузыря	3,00	3,37
	патологии не выявлено	55,00	61,80
	признаки	9,00	10,11
	признаки дисметаболических изменений	15,00	16,85
	признаки кистозных изменений	2,00	2,25
	признаки пиелоэктазии	5,00	5,62

	Итого	**89,00**	**100,00**
группа 2	изменения мочевого пузыря	1,00	1,10
	патологии не выявлено	71,00	78,02
	признаки	6,00	6,59
	признаки дисметаболических изменений	8,00	8,79
	признаки кистозных изменений	1,00	1,10
	признаки пиелоэктазии	4,00	4,40
	Итого	**91,00**	**100,00**

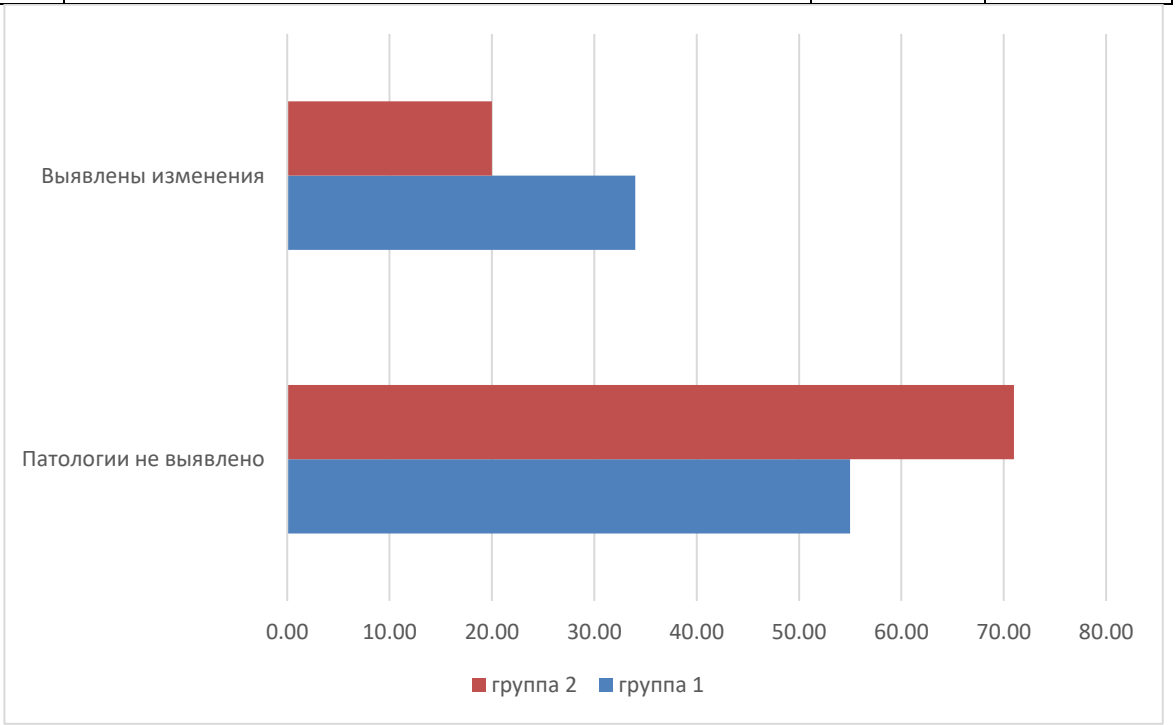


Рисунок 16. Столбчатая диаграмма, иллюстрирующая количественное распределение наличия изменений на УЗИ почек и мочевого пузыря между группами 1 и 2.

Таблица 14. Таблицы сопряженности для УЗИ Почек и мочевого пузыря			
УЗИ П и МП	группа		Итого
	1,00	2,00	
Патологии не выявлено	55,00	71,00	126,00
Выявлены изменения	34,00	20,00	54,00
Итого	89,00	91,00	180,00
Log ОШ			

Отношение Шансов	Log ОШ	95% ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
	-0,79	-1,44	-0,13	
p критерия χ2 с поправкой на непрерывность				0.03

При исследовании результатов УЗИ почек и мочевого пузыря были выделены следующие паттерны отклонений от нормы:

- изменения мочевого пузыря
- патологии не выявлено
- признаки асимметрии почек
- признаки дисметаболических изменений
- признаки кистозных изменений
- признаки пиелоэктазии

Количественное распределение результатов УЗИ почек и мочевого пузыря в группах 1 и 2 можно видеть на рисунке 15 и в таблице 13.

Кроме того, в рамках анализа результатов УЗИ почек и мочевого пузыря была выполнена кластеризация заключений на 2 группы:

- Патологии не выявлено
- Выявлены изменения

Впоследствии группы 1 и 2 сравнивались с помощью критерия χ2 с поправкой на непрерывность по наличию или отсутствию изменений. В случае УЗИ почек и мочевого пузыря между группами 1 и 2 были выявлены статистически значимые различия (p=0,03), что продемонстрировано на рис.16 и в таблице 14.

УЗИ сердца

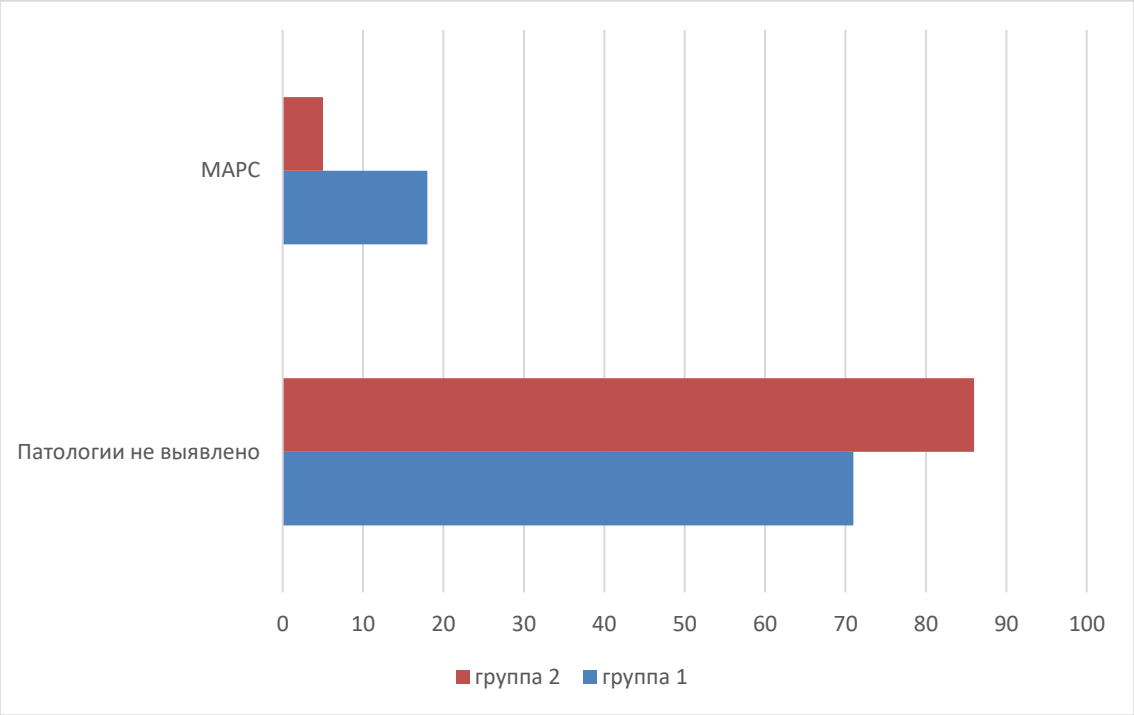


Рисунок 17. Количественное распределение результатов УЗИ сердца в исследуемых группах пациентов.

Таблица 15. Таблицы сопряженности для УЗИ сердца				
УЗИ сердца	группа		Итого	
	1,00	2,00		
Патологии не выявлено	71	86	157	
МАРС	18	5	23	
Итого	89	91	180	
Log ОШ				
Отношение Шансов	Log ОШ	95% ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
	-1,47	-2,51	-0,43	
p критерия $\chi 2$ с поправкой на непрерывность				0.006

При исследовании результатов УЗИ сердца были выделены следующие паттерны отклонений от нормы:

- МАРС
- патологии не выявлено

Количественное распределение результатов УЗИ сердца в группах 1 и 2 можно видеть на рисунке 17.

Впоследствии группы 1 и 2 сравнивались с помощью критерия $\chi 2$ с поправкой на непрерывность по наличию или отсутствию изменений. В случае УЗИ сердца между группами 1 и 2 были выявлены статистически значимые различия (p =0.006), что продемонстрировано на рис.17 и в таб.15.

КТ легких

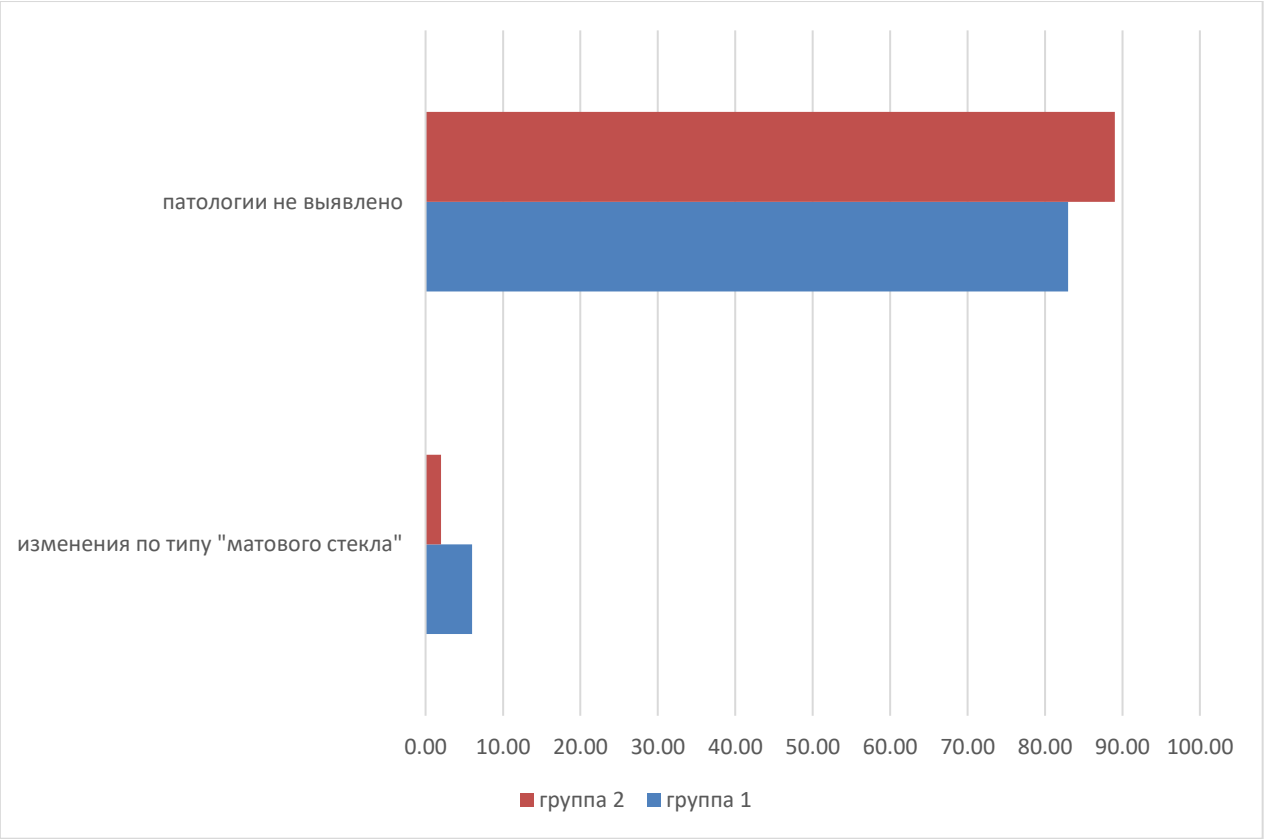


Рисунок 18. Количественное распределение результатов КТ легких в исследуемых группах пациентов.

Таблица 16. Таблицы сопряженности для КТ легких				
КТ легких	группа		Итого	
	1,00	2,00		
изменения по типу "матового	6,00	2,00	8,00	

стекла"				
патологии не выявлено	83,00	89,00	172,00	
Итого	89,00	91,00	180,00	
Log ОШ				
Отношение Шансов	Log ОШ	95% ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
	1,17	-0,46	2,80	
p критерия $\chi 2$ с поправкой на непрерывность				0.264

При исследовании результатов КТ легких были выделены следующие паттерны отклонений от нормы:

- изменения по типу "матового стекла"
- патологии не выявлено

Количественное распределение результатов КТ легких в группах 1 и 2 можно видеть на рисунке 18.

Впоследствии группы 1 и 2 сравнивались с помощью критерия $\chi 2$ с поправкой на непрерывность по наличию или отсутствию изменений. В случае КТ легких между группами 1 и 2 статистически значимые различия выявлены не были (p=0,264), что продемонстрировано на рис.18 и в таб.16.

Офтальмолог

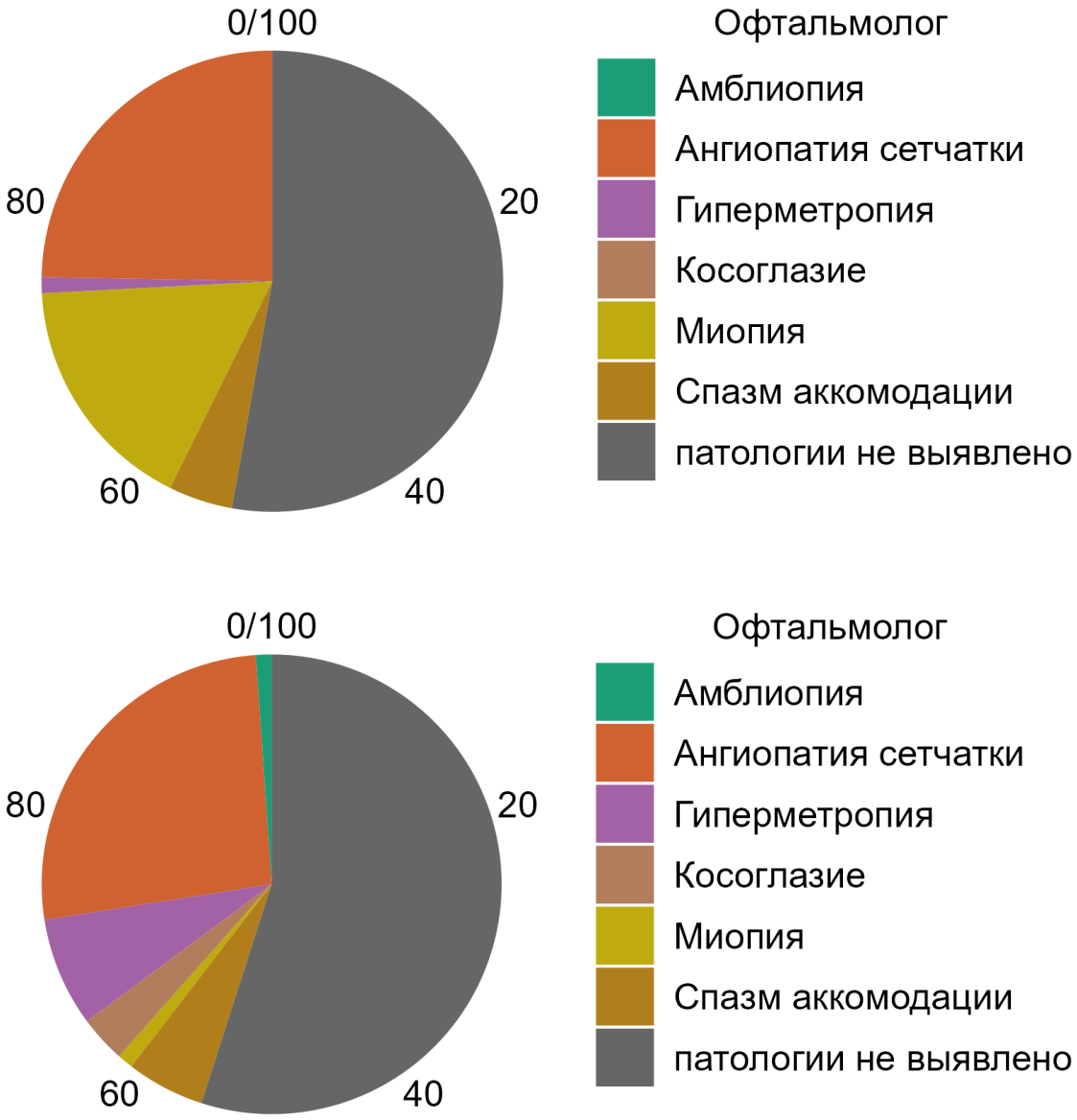


Рисунок 19. Количественное распределение результатов обследования у офтальмолога в исследуемых группах пациентов.

Таблица 17. Частота встречаемости заключений офтальмолога в исследуемых группах			
Офтальмолог		Частота	Процент
группа 1	Амблиопия	0,00	0,00
	Ангиопатия сетчатки	22,00	24,70
	Гиперметропия	1,00	1,10
	Косоглазие	0,00	0,00
	Миопия	15,00	16,90
	Спазм аккомодации	4,00	4,50
	патологии не выявлено	47,00	52,80
	Итого	**89,00**	**100,00**
группа 2	Амблиопия	1,00	1,10
	Ангиопатия сетчатки	24,00	26,40
	Гиперметропия	7,00	7,70
	Косоглазие	3,00	3,30
	Миопия	1,00	1,10
	Спазм аккомодации	5,00	5,50
	патологии не выявлено	50,00	54,90
	Итого	**91,00**	**100,00**

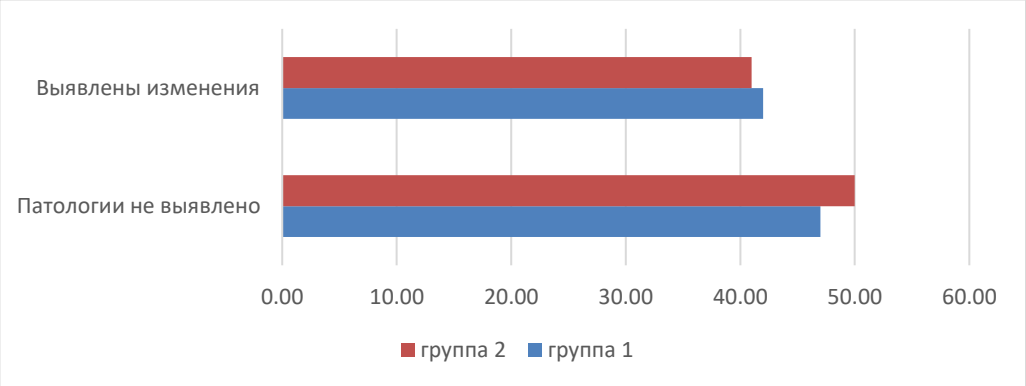


Рисунок 20. Столбчатая диаграмма, иллюстрирующая количественное распределение наличия изменений при обследовании у офтальмолога между группами 1 и 2.

Таблица 18. Таблицы сопряженности для заключений офтальмолога				
Офтальмолог	группа		Итого	
	1,00	2,00		
Патологии не выявлено	47,00	50,00	97,00	
Выявлены изменения	42,00	41,00	83,00	
Итого	89,00	91,00	180,00	
Log ОШ				
Отношение Шансов	Log ОШ	95% ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
	-0,09	-0,67	0,50	
p критерия $\chi 2$ с поправкой на непрерывность				0.890

При исследовании заключений офтальмолога были выделены следующие паттерны отклонений от нормы:

- Амблиопия
- Ангиопатия сетчатки
- Гиперметропия
- Косоглазие
- Миопия
- Спазм аккомодации
- патологии не выявлено

Количественное распределение результатов обследования у офтальмолога в группах 1 и 2 можно видеть на рисунке 19 и в таб.17.

Кроме того, в рамках анализа результатов обследования офтальмолога была выполнена кластеризация заключений на 2 группы:

- Патологии не выявлено
- Выявлены изменения

Впоследствии группы 1 и 2 сравнивались с помощью критерия $\chi 2$ с поправкой на непрерывность по наличию или отсутствию изменений. В случае заключений офтальмолога между группами 1 и 2 статистически

значимые различия выявлены не были (p=0,890), что продемонстрировано на рис.20 и в таб.18.

Диетолог

Рисунок 21. Количественное распределение результатов обследования у диетолога в исследуемых группах пациентов.

Таблица 19. Частота встречаемости заключений диетолога в исследуемых группах			
Диетолог		Частота	Процент
группа 1	избыточная масса тела	16,00	18,00
	нарушения пищеварения	1,00	1,10

	недостаточность питания	13,00	14,60
	патологии не выявлено	59,00	66,30
	Итого	89,00	100,00
группа 2	избыточная масса тела	7,00	7,70
	нарушения пищеварения	1,00	1,10
	недостаточность питания	9,00	9,90
	патологии не выявлено	74,00	81,30
	Итого	91,00	100,00

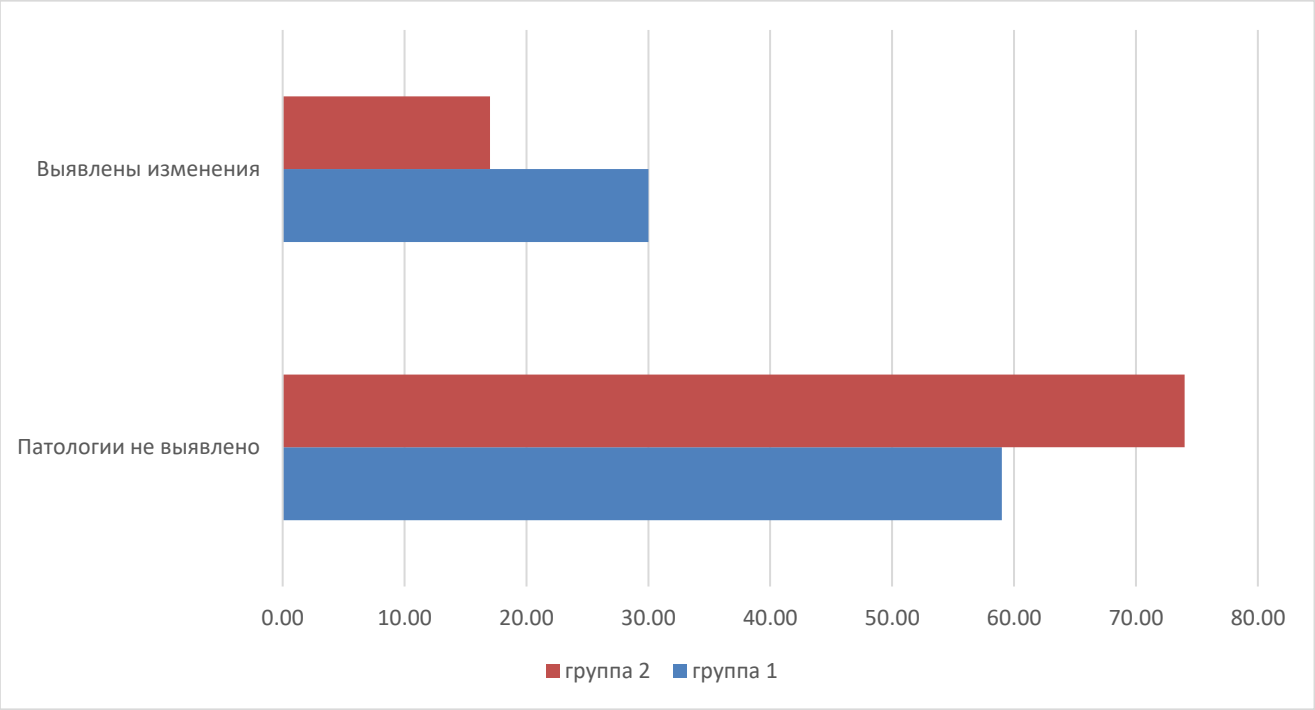


Рисунок 22. Столбчатая диаграмма, иллюстрирующая количественное распределение наличия изменений при обследовании у диетолога между группами 1 и 2.

Таблица 20. Таблицы сопряженности для заключений диетолога				
Диетолог	группа		Итого	
	1,00	2,00		
Патологии не выявлено	59,00	74,00	133,00	
Выявлены изменения	30,00	17,00	47,00	
Итого	89,00	91,00	180,00	
Log ОШ				

Отношение Шансов	Log ОШ	95% ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
	-0,80	-1,48	-0,11	
p критерия χ2 с поправкой на непрерывность				0.034

При исследовании заключений диетолога были выделены следующие паттерны отклонений от нормы:

- избыточная масса тела
- нарушения пищеварения
- недостаточность питания
- патологии не выявлено

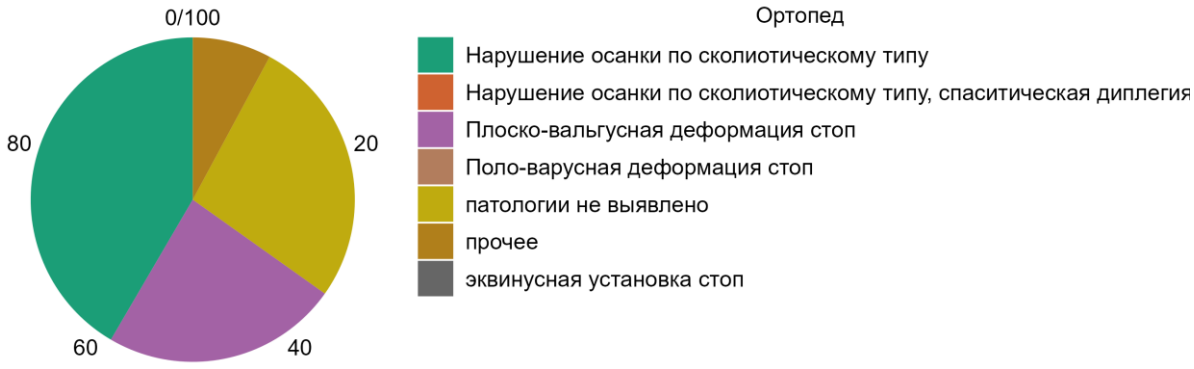
Количественное распределение результатов обследования у диетолога в группах 1 и 2 можно видеть на рисунке 21 и в таблице 19.

Кроме того, в рамках анализа результатов обследования диетолога была выполнена кластеризация заключений на 2 группы:

- Патологии не выявлено
- Выявлены изменения

Впоследствии группы 1 и 2 сравнивались с помощью критерия χ2 с поправкой на непрерывность по наличию или отсутствию изменений. В случае заключений диетолога между группами 1 и 2 были выявлены статистически значимые различия (p =0,034), что продемонстрировано на рис.22 и в таб.20.

Ортопед



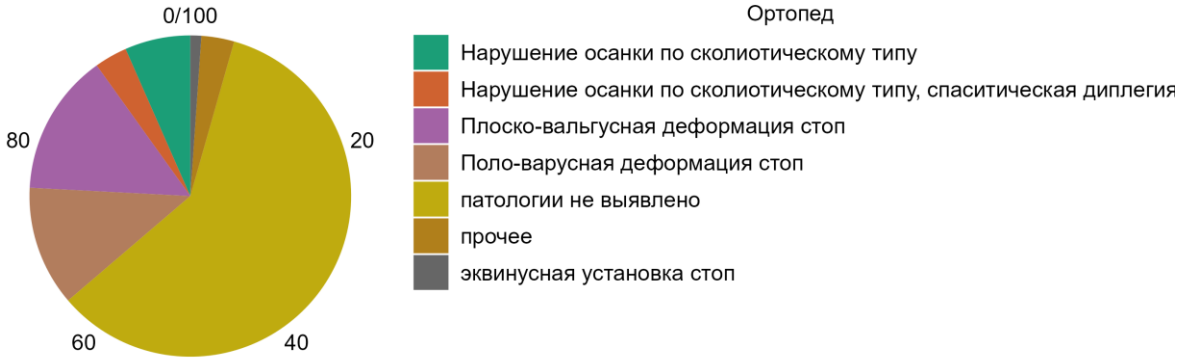


Рисунок 23. Количественное распределение результатов обследования у ортопеда в исследуемых группах пациентов.

Таблица 21. Частота встречаемости заключений диетолога в исследуемых группах			
Ортопед		Частота	Процент
группа 1	Нарушение осанки по сколиотическому типу	37,00	41,60
	Нарушение осанки по сколиотическому типу, спастическая диплегия	0,00	0,00
	Плоско-вальгусная деформация стоп	21,00	23,60
	Поло-варусная деформация стоп	0,00	0,00
	патологии не выявлено	24,00	27,00
	Прочее	7,00	7,90
	эквинусная установка стоп	0,00	0,00
	Итого	**89,00**	**100,00**
группа 2	Нарушение осанки по сколиотическому типу	6,00	6,60
	Нарушение осанки по сколиотическому типу, спастическая диплегия	3,00	3,30
	Плоско-вальгусная деформация стоп	13,00	14,30
	Поло-варусная деформация стоп	11,00	12,10
	патологии не выявлено	54,00	59,30
	Прочее	3,00	3,30
	эквинусная установка стоп	1,00	1,10

	Итого	**91,00**	**100,00**

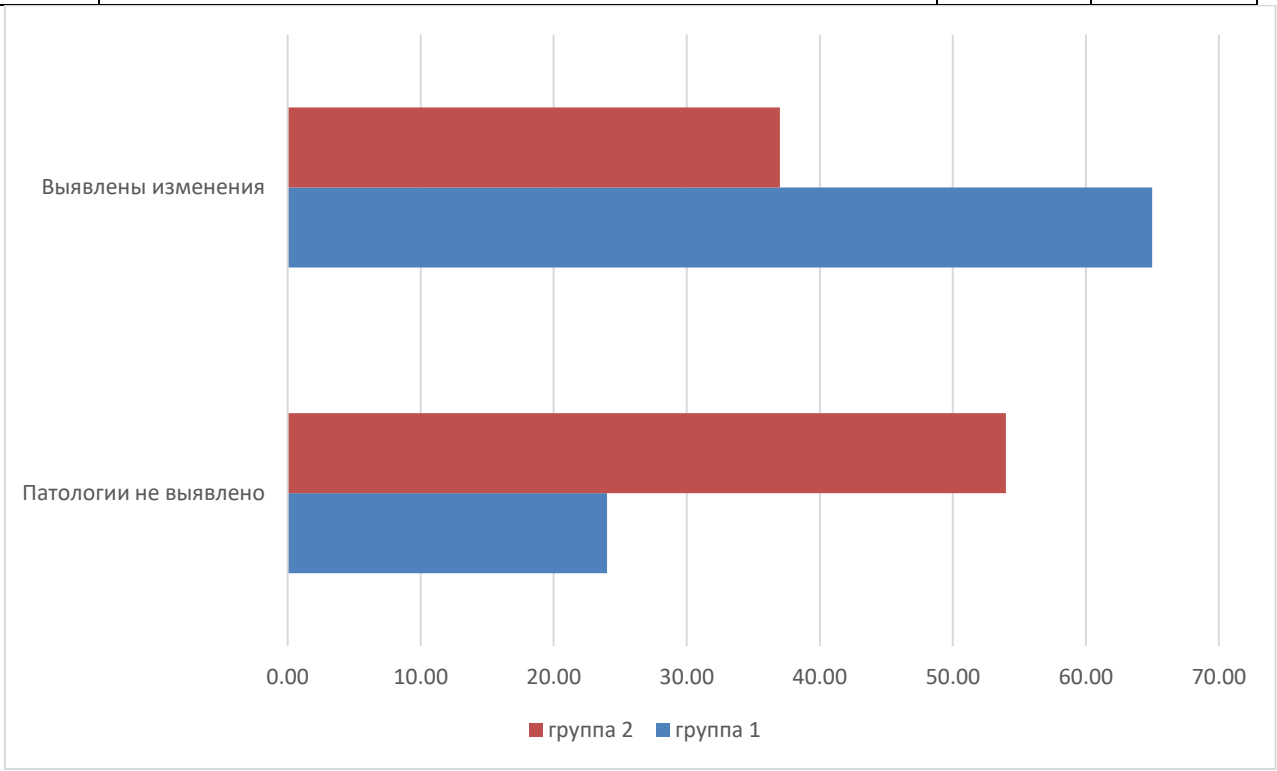


Рисунок 24. Столбчатая диаграмма, иллюстрирующая количественное распределение наличия изменений при обследовании у ортопеда между группами 1 и 2

Таблица 22. Таблицы сопряженности для заключений ортопеда				
Ортопед	группа		Итого	
	1,00	2,00		
Патологии не выявлено	24,00	54,00	78,00	
Выявлены изменения	65,00	37,00	102,00	
Итого	89,00	91,00	180,00	
Log ОШ				
Отношение Шансов	Log ОШ	95% ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
	-1,34	-2,00	-0,75	
p критерия $\chi 2$ с поправкой на непрерывность				<0.001

При исследовании заключений ортопеда были выделены следующие паттерны отклонений от нормы:

- Нарушение осанки по сколиотическому типу
- Нарушение осанки по сколиотическому типу, спастическая диплегия
- Плоско-вальгусная деформация стоп
- Поло-варусная деформация стоп
- патологии не выявлено
- эквинусная установка стоп
- прочее

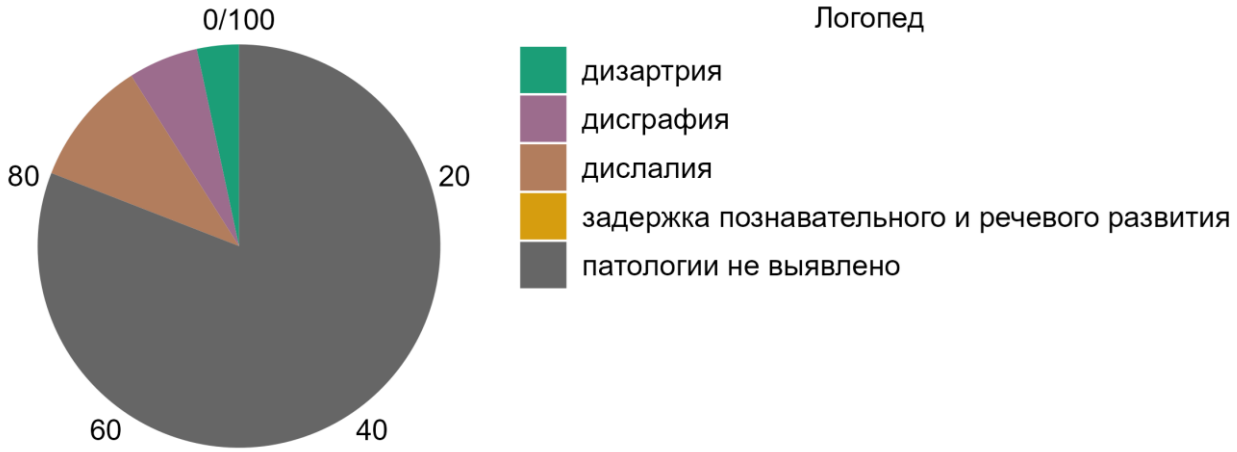
Количественное распределение результатов обследования у ортопеда в группах 1 и 2 можно видеть на рисунке 23 и в таблице 21.

Кроме того, в рамках анализа результатов обследования ортопеда была выполнена кластеризация заключений на 2 группы:

- Патологии не выявлено
- Выявлены изменения

Впоследствии группы 1 и 2 сравнивались с помощью критерия $\chi 2$ с поправкой на непрерывность по наличию или отсутствию изменений. В случае заключений ортопеда между группами 1 и 2 были выявлены статистически значимые различия ($p < 0.001$), что продемонстрировано на рис.24 и в таб.22.

Логопед



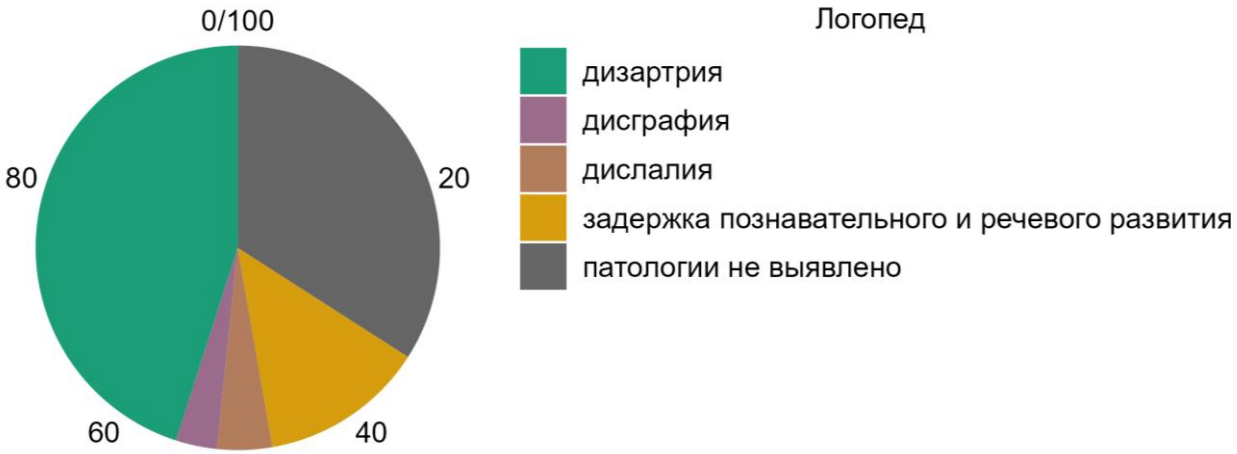


Рисунок 25. Количественное распределение результатов обследования у логопеда в исследуемых группах пациентов.

Таблица 23. Частота встречаемости заключений логопеда в исследуемых группах			
Логопед		Частота	Процент
группа 1	Дизартрия	3,00	3,37
	Дисграфия	5,00	5,62
	Дислалия	9,00	10,11
	задержка познавательного и речевого развития	0,00	0,00
	патологии не выявлено	72,00	80,90
	Итого	**89,00**	**100,00**
группа 2	Дизартрия	41,00	45,06
	Дисграфия	3,00	3,30
	Дислалия	4,00	4,40
	задержка познавательного и речевого развития	12,00	13,19
	патологии не выявлено	31,00	34,07
	Итого	**91,00**	**100,00**

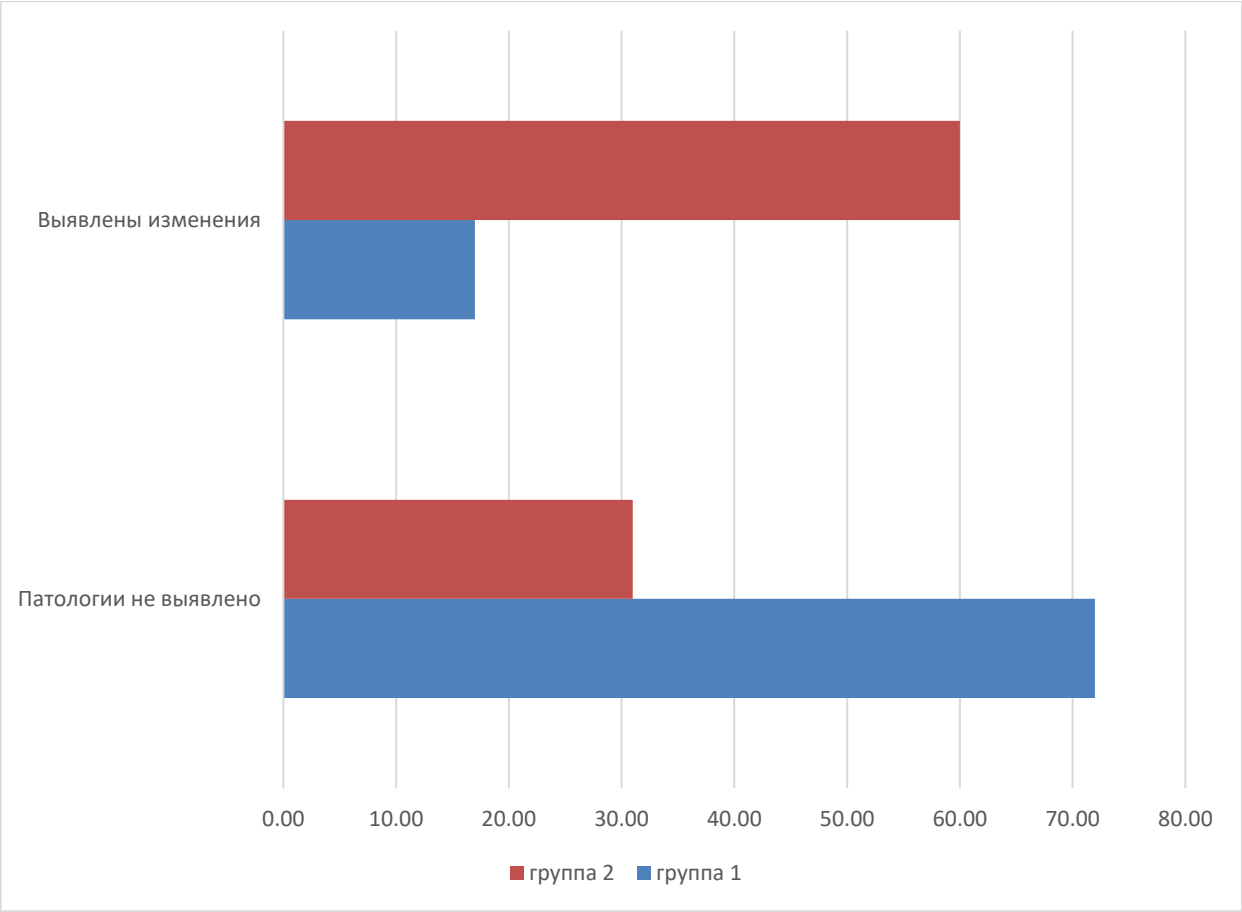


Рисунок 26. Столбчатая диаграмма, иллюстрирующая количественное распределение наличия изменений при обследовании у логопеда между группами 1 и 2

Таблица 24. Таблицы сопряженности для заключений логопеда				
Логопед	группа		Итого	
	1,00	2,00		
Патологии не выявлено	72,00	31,00	103,00	
Выявлены изменения	17,00	60,00	77,00	
Итого	89,00	91,00	180,00	
Log ОШ				
Отношение Шансов	Log ОШ	95% ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
	2,10	1,42	2,79	
p критерия $\chi 2$ с поправкой на непрерывность				<0.001

При исследовании заключений логопеда были выделены следующие паттерны отклонений от нормы:

- дизартрия
- дисграфия
- дислалия
- задержка познавательного и речевого развития
- патологии не выявлено

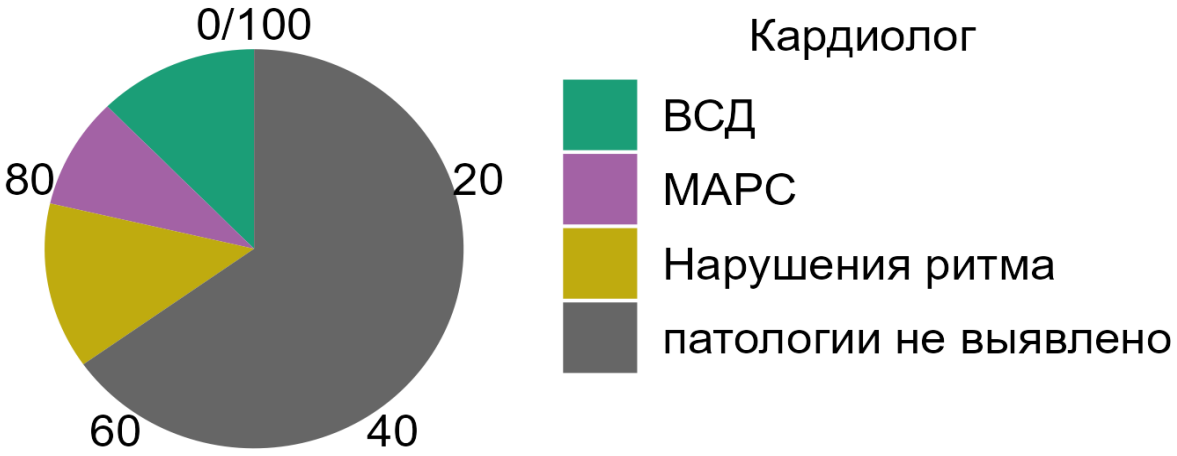
Количественное распределение результатов обследования у логопеда в группах 1 и 2 можно видеть на рисунке 25 и в таблице 23.

Кроме того, в рамках анализа результатов обследования логопеда была выполнена кластеризация заключений на 2 группы:

- Патологии не выявлено
- Выявлены изменения

Впоследствии группы 1 и 2 сравнивались с помощью критерия $\chi 2$ с поправкой на непрерывность по наличию или отсутствию изменений. В случае заключений логопеда между группами 1 и 2 были выявлены статистически значимые различия ($p < 0{,}001$), что продемонстрировано на рис.26 и таб. 24.

Кардиолог



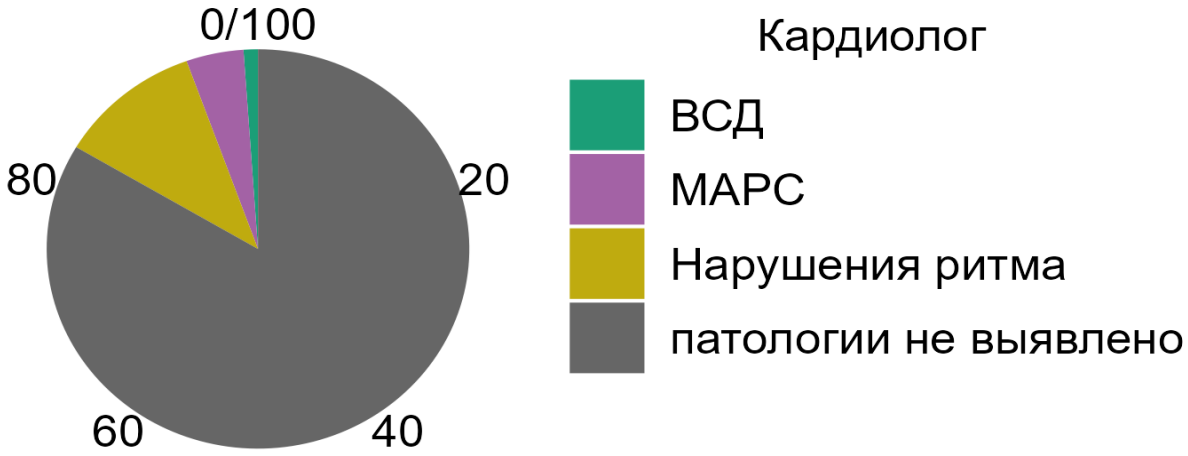


Рисунок 27. Количественное распределение результатов обследования у кардиолога в исследуемых группах пациентов.

Таблица 25. Частота встречаемости заключений кардиолога в исследуемых группах

Кардиолог		Частота	Процент
группа 1	ВСД	11,00	12,36
	МАРС	8,00	8,99
	Нарушения ритма	12,00	13,48
	патологии не выявлено	58,00	65,17
	Итого	**89,00**	**100,00**
группа 2	ВСД	1,00	1,10
	МАРС	4,00	4,40
	Нарушения ритма	10,00	10,99
	патологии не выявлено	76,00	83,52
	Итого	**91,00**	**100,00**

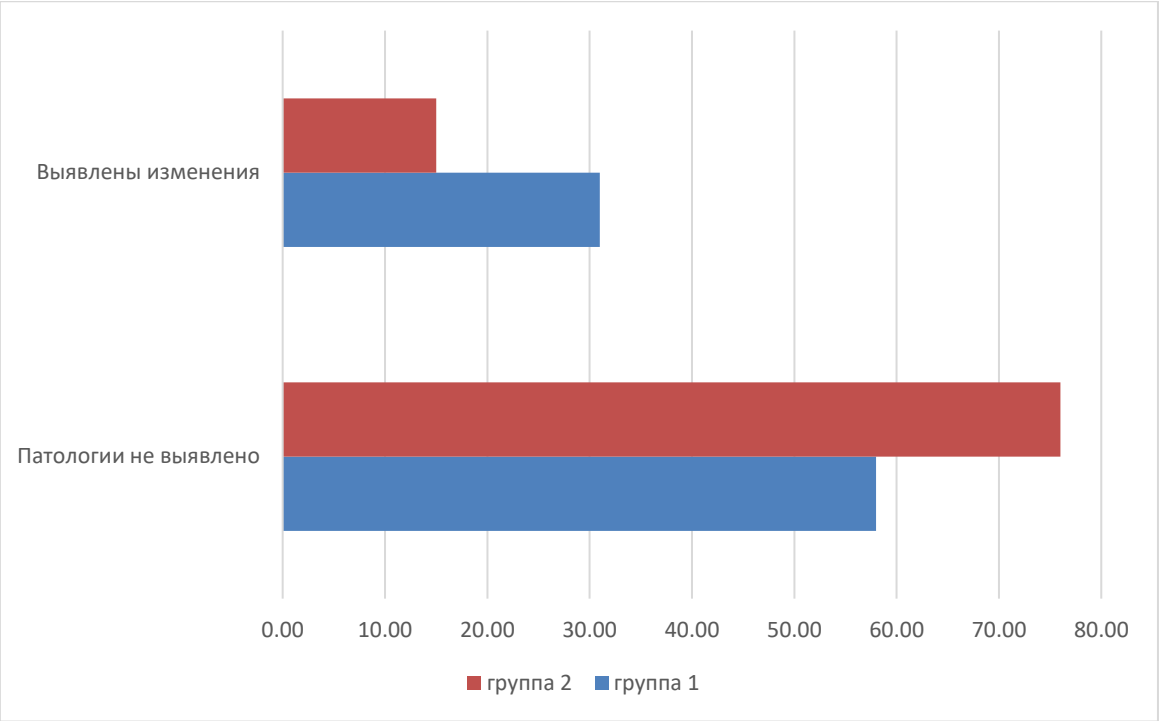


Рисунок 28. Столбчатая диаграмма, иллюстрирующая количественное распределение наличия изменений при обследовании у кардиолога между группами 1 и 2

Таблица 26. Таблицы сопряженности для заключений кардиолога				
Кардиолог	группа		Итого	
	1,00	2,00		
Патологии не выявлено	58,00	76,00	134,00	
Выявлены изменения	31,00	15,00	46,00	
Итого	89,00	91,00	180,00	
Log ОШ				
Отношение Шансов	Log ОШ	95% ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
	-1,00	-1,70	-0,29	
p критерия $\chi 2$ с поправкой на непрерывность				0.008

При исследовании заключений кардиолога были выделены следующие паттерны отклонений от нормы:

- ВСД

- МАРС
- Нарушения ритма
- Патологии не выявлено

Количественное распределение результатов обследования у кардиолога в группах 1 и 2 можно видеть на рисунке 27 и в таблице 25.

Кроме того, в рамках анализа результатов обследования кардиолога была выполнена кластеризация заключений на 2 группы:

- Патологии не выявлено
- Выявлены изменения

Впоследствии группы 1 и 2 сравнивались с помощью критерия $\chi 2$ с поправкой на непрерывность по наличию или отсутствию изменений. В случае заключений кардиолога между группами 1 и 2 были выявлены статистически значимые различия ($p = 0{,}008$), что продемонстрировано на рис.28 и в таб. 26.

Все указанные выше параметры обобщены на рис. 29 и в таб. 27, на котором наглядно отображены преобладающие отклонения в одной из сравниваемых групп. Так, по результатам ЭКГ, УЗИ щитовидной железы, УЗИ почек и мочевого пузыря, УЗИ Сердца, а также по заключениям диетолога, ортопеда и кардиолога по наличию патологических изменений преобладала группа 1. По результатам ЭЭГ и заключению логопеда по наличию патологических изменений преобладала группа 2. Статистически значимых отличий по результатам КТ легких между исследуемыми группами выявлено не было.

Этот вывод можно сделать на основании того, что значение рассчитанного LogOR, а также нижний и верхний пределы 95% ДИ (-1,00, -1,70, -0,29, соответственно) меньше нуля и все 3 значения лежат по одну сторону от нуля, что говорит о статистической значимости полученного результата.

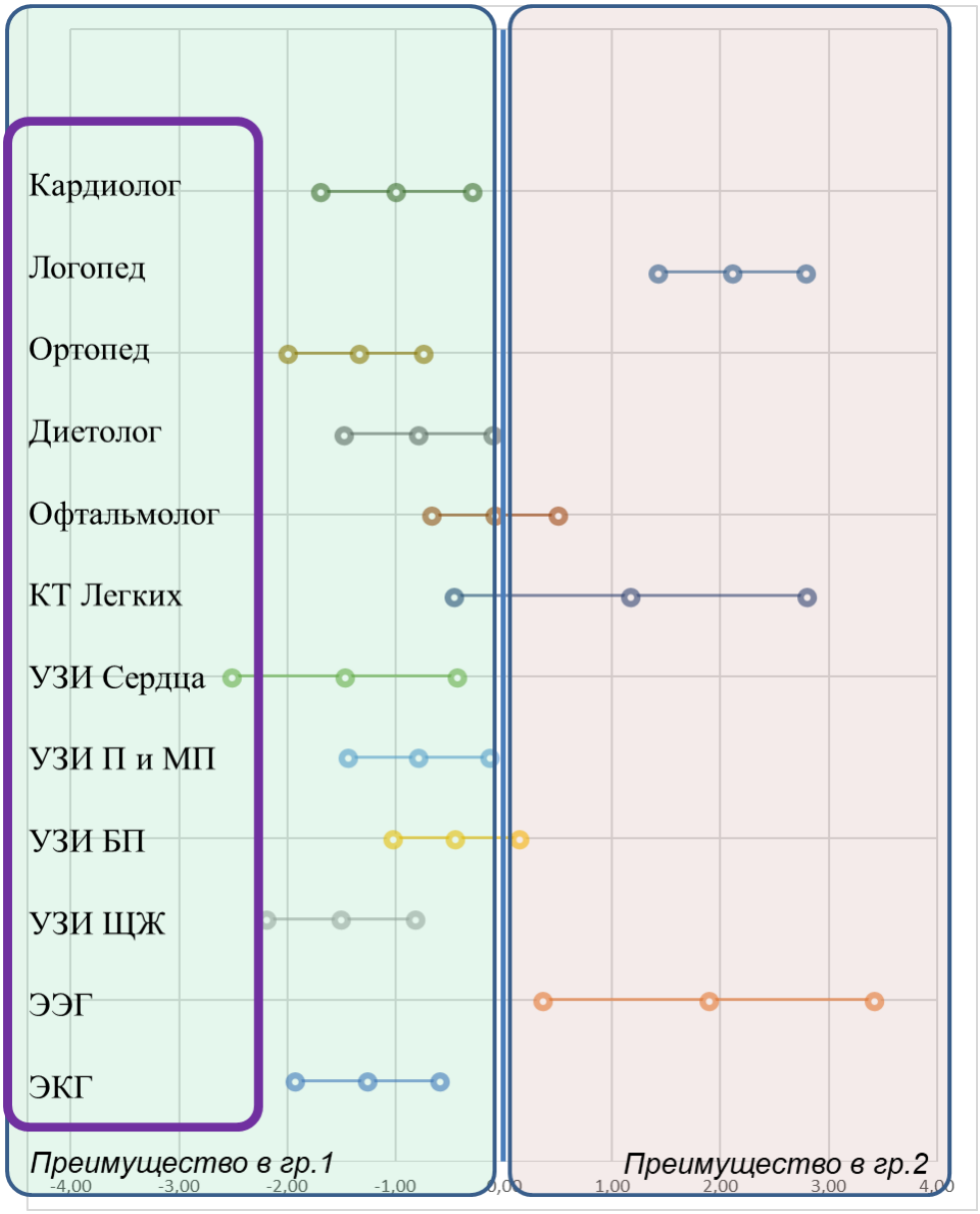


Рисунок 29. Форест-диаграмма для logOR и 95% ДИ для параметров качественного межгруппового сравнительного анализа.

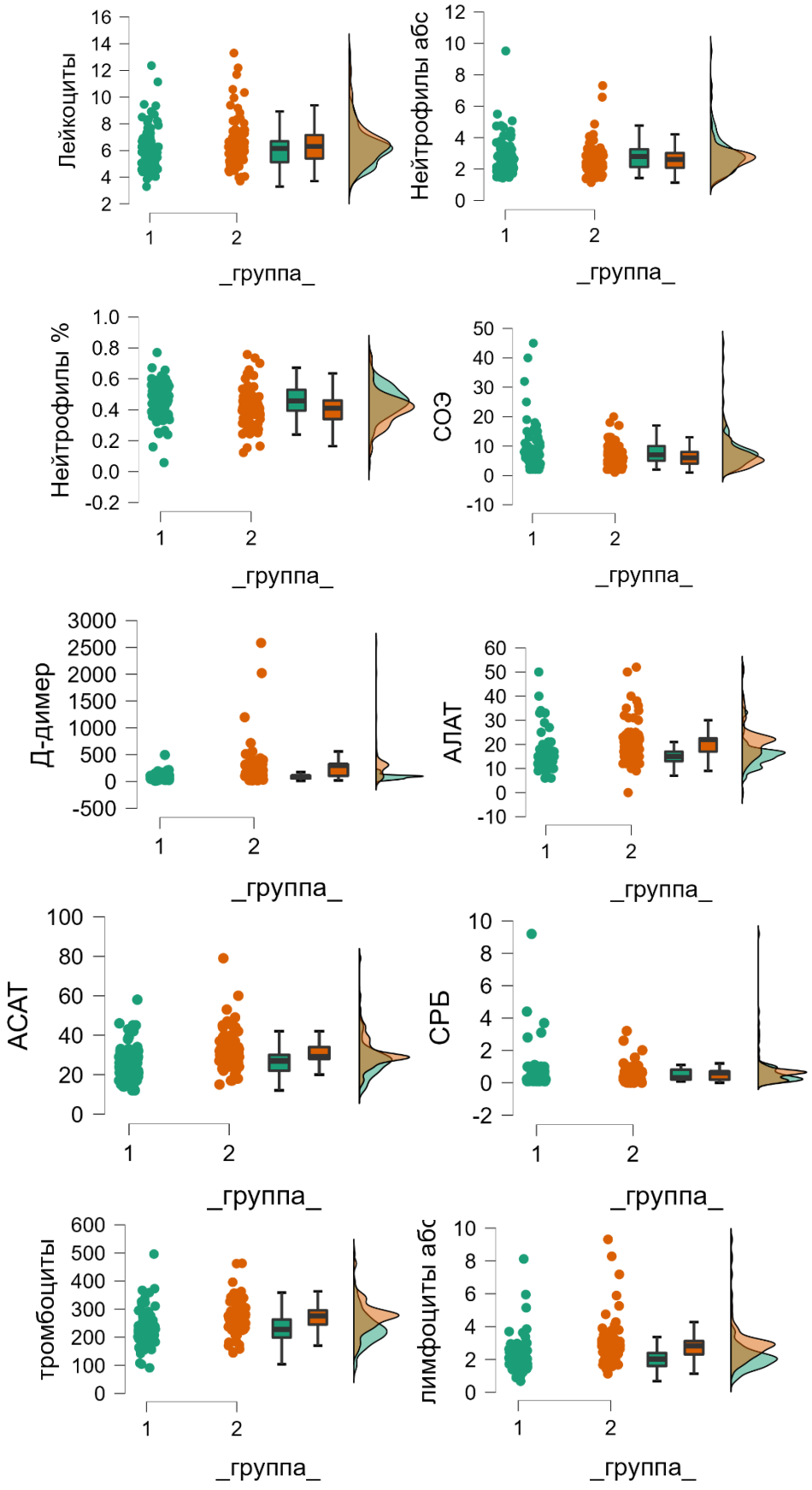
Таблица 27. Значения logOR и 95% ДИ для параметров качественного межгруппового сравнительного анализа			
Параметр	logОШ	Нижняя гр. 95% ДИ	Верхняя гр. 95% ДИ
ЭКГ	**-1,26**	**-1,93**	**-0,60**
ЭЭГ	**1,89**	**0,36**	**3,42**
УЗИ ЩЖ	**-1,51**	**-2,20**	**-0,82**
УЗИ БП	-0,45	-1,03	0,14
УЗИ П и МП	**-0,79**	**-1,44**	**-0,13**
УЗИ Сердца	**-1,47**	**-2,51**	**-0,43**
КТ Легких	1,17	-0,46	2,80
Офтальмолог	-0,09	-0,67	0,50
Диетолог	**-0,80**	**-1,48**	**-0,11**
Ортопед	**-1,34**	**-2,00**	**-0,75**
Логопед	**2,10**	**1,42**	**2,79**
Кардиолог	**-1,00**	**-1,70**	**-0,29**

Лабораторная диагностика

В ходе сравнений групп 1 и 2 по показателям, указанным выше, были получены результаты, представленные в таблице 28 и на рисунке 30.

Таблица 28. Описательные статистики для лабораторных показателей и результаты межгруппового сравнения критерием Манна-Уитни

	группа	Медиана	Среднее	СО	Мин	Макс	Q1	Q3	P Манна-Уитни
Лейкоциты	1	6,15	6,17	1,52	3,29	12,36	5,12	6,69	0,06
	2	6,30	6,59	1,74	3,70	13,30	5,40	7,16	
Нейтрофилы абс	1	2,80	2,86	1,13	1,43	9,52	2,13	3,26	0,18
	2	2,61	2,64	0,94	1,14	7,31	2,08	3,02	
Нейтрофилы %	**1**	**0,46**	**0,46**	**0,11**	**0,06**	**0,77**	**0,40**	**0,53**	**< 0.001**
	2	**0,41**	**0,41**	**0,12**	**0,12**	**0,76**	**0,34**	**0,46**	
СОЭ	**1**	**7**	**8,79**	**7,16**	**2**	**45**	**5**	**10**	**0,01**
	2	**6**	**6,48**	**3,83**	**1**	**20**	**4**	**8**	
Д-димер	**1**	**91**	**92,28**	**60,58**	**13**	**495**	**56**	**106**	**< 0.001**
	2	**302**	**296,34**	**348,28**	**19**	**2584**	**105,50**	**321**	
АЛАТ	**1**	**15**	**16,28**	**7,05**	**6**	**50**	**13**	**17**	**< 0.001**
	2	**22**	**21,12**	**7,73**	**0**	**52**	**17**	**22,50**	
АСАТ	**1**	**27**	**26,70**	**7,87**	**12**	**58**	**22**	**30**	**< 0.001**
	2	**29**	**31,60**	**9,17**	**15**	**79**	**28**	**34**	
СРБ	1	0,30	0,68	1,17	0,09	9,20	0,20	0,81	0,49
	2	0,62	0,57	0,50	0	3,20	0,20	0,70	
тромбоциты	**1**	**228**	**231,58**	**62,22**	**91**	**496**	**199**	**263**	**< 0.001**
	2	**276**	**274,02**	**56,09**	**144**	**463**	**245**	**296**	
лимфоциты абс	**1**	**2,03**	**2,16**	**1,03**	**0,68**	**8,12**	**1,60**	**2,39**	**< 0.001**
	2	**2,83**	**2,97**	**1,25**	**1,13**	**9,31**	**2,31**	**3,12**	
лимфоциты %	**1**	**0,34**	**0,35**	**0,13**	**0,15**	**0,95**	**0,28**	**0,42**	**< 0.001**
	2	**0,44**	**0,45**	**0,10**	**0,18**	**0,71**	**0,40**	**0,50**	


Лейкоциты
Нейтрофилы абс
Нейтрофилы %
СОЭ
Д-димер
АЛАТ
АСАТ
СРБ
тромбоциты
лимфоциты абс
группа

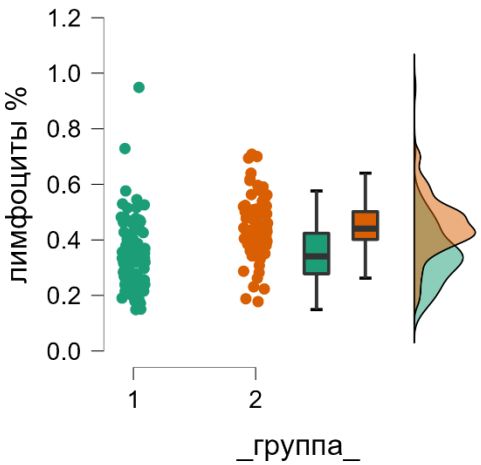


Рисунок 30. Графики отражения распределения количественных параметров исследуемых лабораторных показателей: Лейкоцитов, Нейтрофилов (абс), Нейтрофилов (%), СОЭ, Д-димер, АЛАТ, АСАТ, СРБ, тромбоциты, лимфоциты (абс), лимфоциты (%). Наглядно визуализированы статистически значимые отличия по исследуемым показателям: нейтрофилы % (ст.зн. выше в группе 1), СОЭ (ст.зн. выше в группе 1), Д-димер (ст.зн. выше в группе 2), АЛАТ (ст.зн. выше в группе 2), АСАТ (ст.зн. выше в группе 2), Тромбоциты (ст.зн. выше в группе 2), лимфоциты абс (ст.зн. выше в группе 2),лимфоциты % (ст.зн. выше в группе2)

При сравнении исследуемых групп по указанным параметрам с помощью критерия Манна-Уитни (табл.28), были обнаружены статистически значимые различия по параметрам:

- Нейтрофилы % (ст.зн. выше в группе 1)
- СОЭ (ст.зн. выше в группе 1)
- Д-димер (ст.зн. выше в группе 2)
- АЛАТ (ст.зн. выше в группе 2)
- АСАТ (ст.зн. выше в группе 2)
- Тромбоциты (ст.зн. выше в группе 2)
- лимфоциты абс (ст.зн. выше в группе 2)
- лимфоциты % (ст.зн. выше в группе 2)

Часть 2. Реабилитация

В исследование было включено 138 пациентов. Среди них в группе 1 (дети, прошедшие дистанционную реабилитацию) наблюдалось 85 респондентов (n=85), в группе 2 (дети, прошедшие очную реабилитацию) наблюдалось 53 респондента (n=53).

Среди всех детей

Оценка функциональных проб физической активности

В рамках функциональной оценки физической активности и темпов ее восстановления по ортостатической пробе, пробам Штанге, Генчи и Мартине-Кушелевского полученные результаты представлены в таблице 29 и на рисунке 31.

Таблица 29. Описательные статистики для проб физической активности и результаты сравнения критерием Краскела-Уоллиса										
	Группа	Время	Среднее	Ст. Откл	Минимум	Максимум	Медиана	Q1	Q3	Критерий Краскела-Уоллиса
ортостатическая проба (разница)	1,00	до	12,12	5,44	3,00	26,00	13,00	7,00	16,00	<0,001
		после	11,54	4,55	3,00	20,00	12,00	7,50	15,00	
	2,00	до	16,51	7,09	4,00	36,00	16,00	12,00	20,00	
		после	21,08	12,67	1,00	51,00	19,00	12,00	29,00	
ШТАНГЕ время задержки	1,00	до	16,40	8,73	5,00	45,00	15,50	10,00	20,25	<0,001
		после	14,41	6,44	5,00	28,00	14,00	9,00	19,00	
	2,00	до	32,42	14,63	9,00	83,00	29,00	21,00	40,00	
		после	36,33	18,05	15,00	90,00	32,00	25,50	40,50	
ШТАНГЕ дельта пульса	1,00	до	-3,33	9,61	-25,00	18,00	-4,00	-12,00	3,75	<0,001
		после	-1,97	7,28	-14,00	10,00	-2,00	-8,00	5,00	
	2,00	до	5,94	8,77	-14,00	66,00	4,00	2,00	8,00	
		после	1,36	20,05	-35,00	66,00	2,00	-11,00	9,00	
ГЕНЧИ время задержки	1,00	до	11,26	5,82	0,00	21,00	12,00	6,00	15,50	<0,001
		после	10,03	6,36	0,00	21,00	10,00	5,00	17,00	
	2,00	до	19,85	8,09	6,00	47,00	19,00	14,00	24,00	
		после	21,75	10,23	11,00	55,00	20,00	14,75	27,25	
ГЕНЧИ дельта пульса	1,00	до	2,62	10,23	-13,00	26,00	2,50	-6,25	10,75	0,002
		после	0,70	9,00	-13,00	16,00	1,00	-8,00	6,00	
	2,00	до	3,54	5,50	-13,00	28,00	4,00	0,00	5,00	
		после	-1,46	7,75	-19,00	16,00	-1,00	-6,25	1,75	

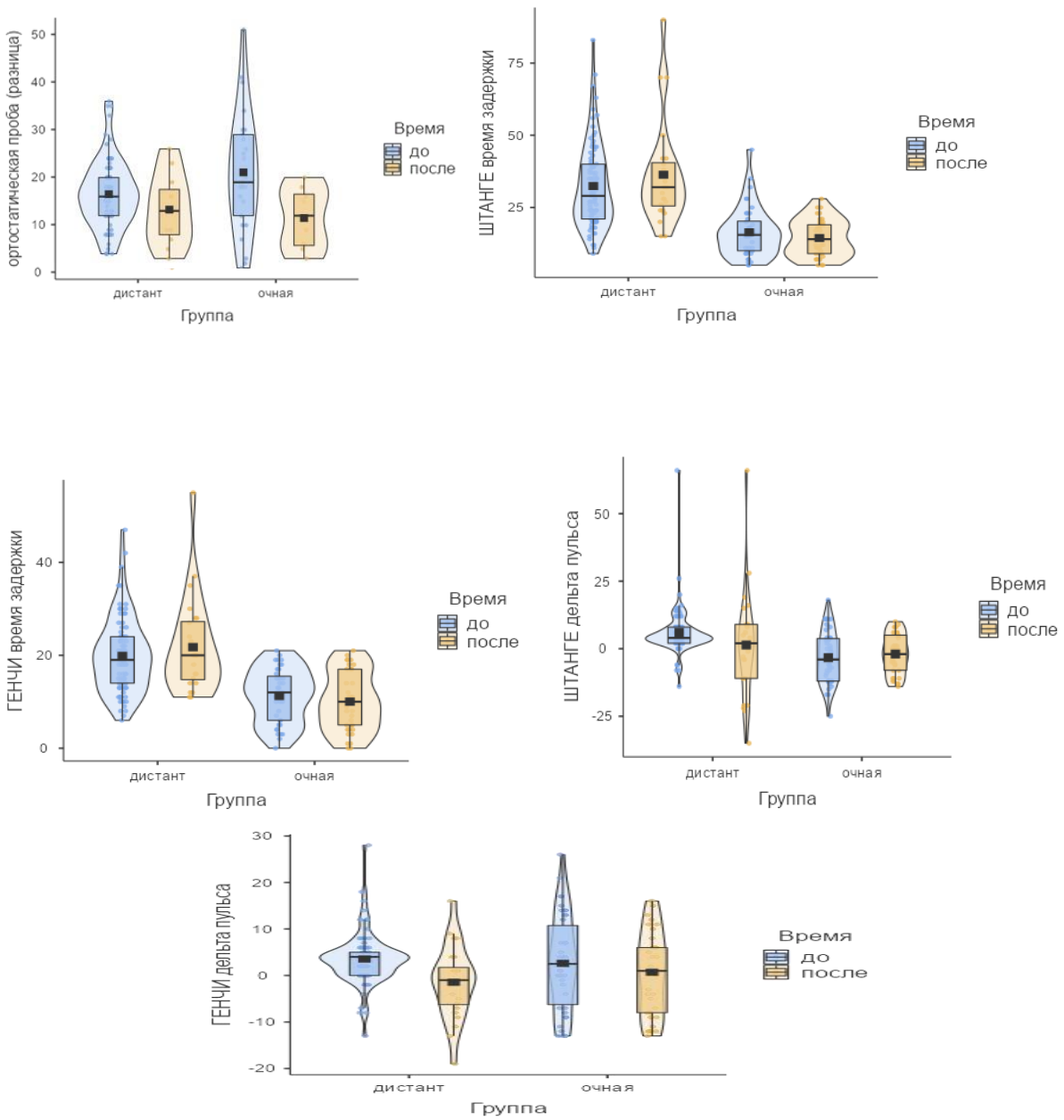


Рисунок 31. Графики типа «ящики с усами» для демонстрации количественных параметров исследуемых проб физической активности: Ортостатическая проба, Проба Штанге, Проба Генчи. Показано, что только изменение пульса в ортостатической пробе и время задержки дыхания в пробе Генчи показало себя в достаточной мере наглядным критерием эффективности реабилитации и дефиниции групп.

Согласно результатам сравнительного анализа до и после реабилитации по всем пробам наблюдались статистически значимые различия. В то же время при попарном сравнении с помощью DSCF теста было показано, что для определения динамики в группах дистанционной и очной реабилитации только изменение пульса в ортостатической пробе и пробе Генчи показало себя в достаточной мере чувствительным критерием эффективности реабилитации (Таб.29, Рис.31).

Такой вывод был сделан на основании того, что по итогу реабилитации данный показатель менялся статистически значимо внутри каждой группы (дельта пульса между началом пробы и ее завершением снижалась в обеих группах и приближалась к нулю, что свидетельствует об увеличении адаптогенности и более быстром восстановлении сердечной деятельности в исследуемой детской популяции).

Результаты оценки пробы Мартине-Кушелевского отражены в Таб.30 и на Рис. 32-33.

Таблица 30. Описательные статистики для ЧСС и ЧДД в пробе Мартине-Кушелевского

	Группа	Время	Среднее	Ст.Откл	Минимум	Максимум	Медиана	Q1	Q3
ЧСС до начала	1,00	до	90,20	7,18	78,00	106,00	90,00	85,00	96,00
		после	87,80	8,54	77,00	112,00	87,50	79,80	94,00
	2,00	до	81,00	14,09	23,00	112,00	83,00	72,00	88,00
		после	86,30	13,97	52,00	113,00	84,00	79,00	92,50
ЧСС 1мин	1,00	до	95,10	12,03	79,00	155,00	93,00	89,30	96,80
		после	93,90	11,18	77,00	139,00	92,00	88,80	96,30
	2,00	до	96,70	13,85	68,00	128,00	100,00	88,00	107,00
		после	87,00	20,09	56,00	140,00	83,00	73,00	100,00
ЧСС 2 мин	1,00	до	90,90	12,13	73,00	109,00	91,00	79,00	103,30
		после	91,20	10,81	74,00	109,00	91,00	81,50	100,80
	2,00	до	84,50	12,74	56,00	116,00	84,00	77,00	92,00
		после	79,60	15,14	50,00	106,00	79,00	70,00	91,00
ЧДД до начала	1,00	до	17,60	1,16	15,00	19,00	18,00	17,00	18,00
		после	17,50	1,06	16,00	19,00	17,00	17,00	18,00
	2,00	до	19,70	3,18	12,00	32,00	20,00	18,00	20,00
		после	18,10	3,69	12,00	28,00	18,00	16,00	20,00
ЧДД 1мин	1,00	до	18,90	1,53	15,00	24,00	19,00	18,00	20,00
		после	19,00	1,33	17,00	24,00	19,00	18,00	20,00
	2,00	до	22,00	3,16	16,00	32,00	22,00	20,00	24,00
		после	19,90	3,26	14,00	26,00	20,00	17,50	22,00
ЧДД 2 мин	1,00	до	17,00	1,02	15,00	20,00	17,00	16,00	18,00

		после	16,90	0,75	16,00	18,00	17,00	16,00	17,00
	2,00	до	20,40	2,98	16,00	32,00	20,00	20,00	22,00
		после	18,20	3,30	12,00	24,00	18,00	16,00	20,00

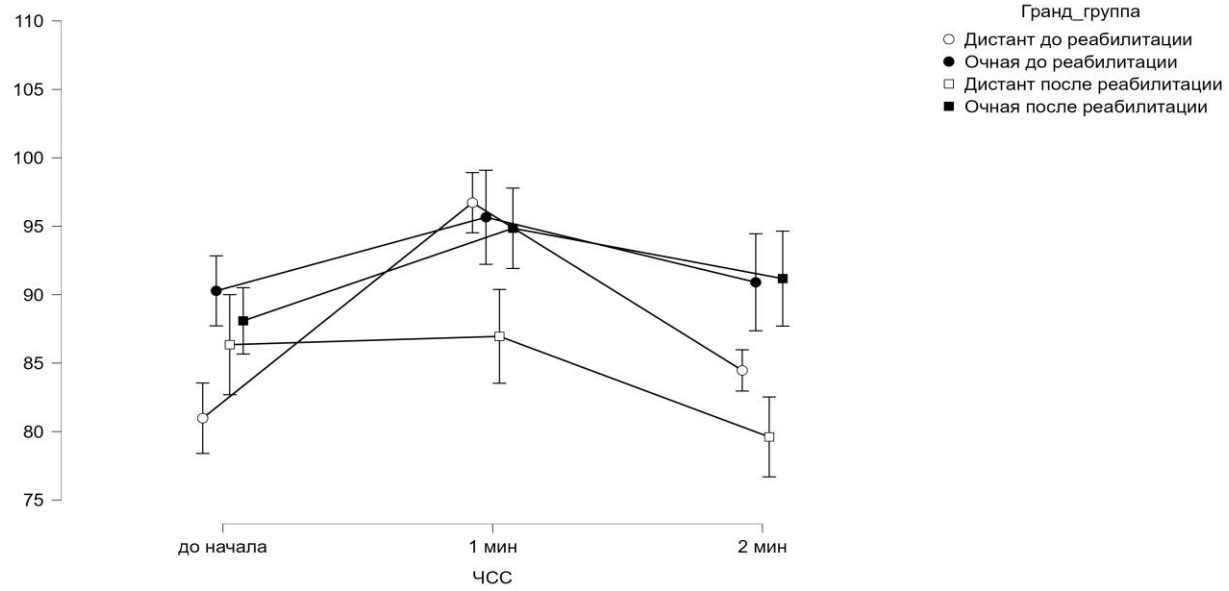


Рисунок 32. Описательный график для демонстрации ЧСС в пробе Мартине-Кушелевского до реабилитации и после реабилитации соответственно.

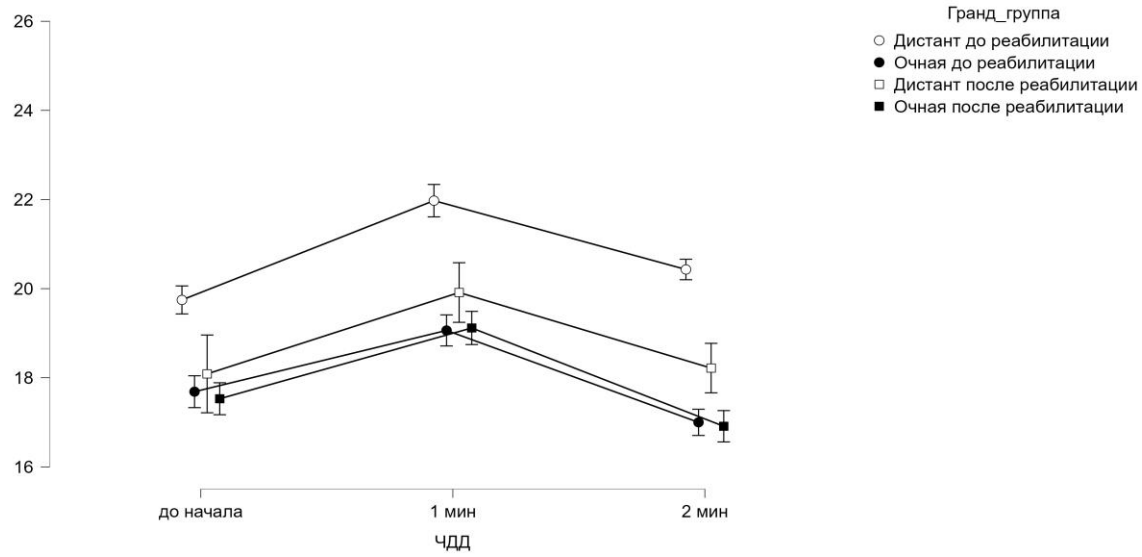


Рисунок 33. Описательный график для демонстрации ЧДД в пробе Мартине-Кушелевского до реабилитации и после реабилитации соответственно.

По результатам оценки в пробе Мартине-Кушелевского статистически значимых различий в группах до и после реабилитации отмечено не было, что свидетельствует о малой информативности данной пробы в исследуемых группах.

Психологическая реабилитация

В результате психологической реабилитации пациентов было показано статистически значимое снижение частоты отклонений от нормы во всех оцениваемых аспектах в обеих группах пациентов (p <0,001). Процент по каждому отклонению было решено не указывать, так как у одного пациента могло наблюдаться 2 3 и даже 4 симптома, ввиду чего общее количество наблюдаемых симптомов было бы существенно больше количества исследуемых.

Таким образом мы видим, что при сравнении результатов выраженности нарушений до и после проведенной клинико-психологической коррекции, после проведенных коррекционных процедур – степень выраженности симптоматики у пациентов снижается, что подтверждает эффективность психологической коррекции у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

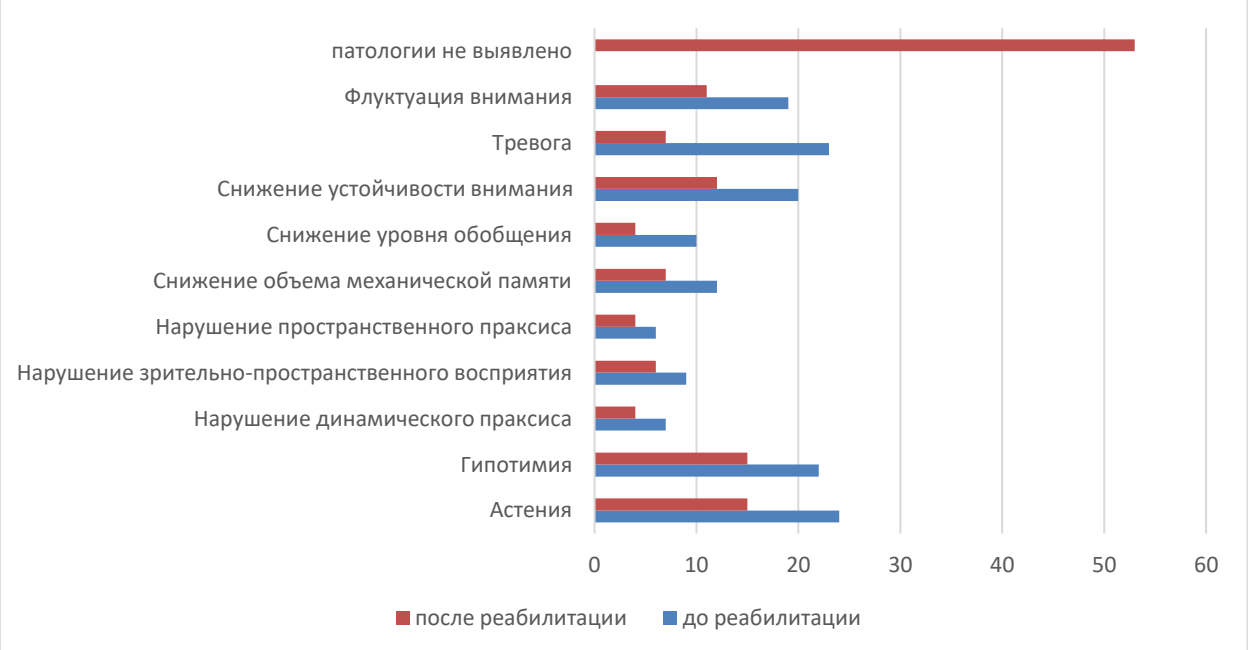


Рисунок 34. Столбчатая диаграмма, иллюстрирующая количественное распределение психологических симптомов и жалоб в исследуемой популяции до и после проведения реабилитационных мероприятий. Наглядно проиллюстрирован тренд на уменьшение количества предъявляемых симптомов.

Таблица 31. Количественное распределение психологических симптомов в исследуемой популяции до и после проведения реабилитационных мероприятий.		
	до реабилитации	после реабилитации
Астения	24	15
Гипотимия	22	15
Нарушение динамического праксиса	7	4
Нарушение зрительно-пространственного восприятия	9	6
Нарушение пространственного праксиса	6	4
Снижение объема механической памяти	12	7
Снижение уровня обобщения	10	4
Снижение устойчивости внимания	20	12
Тревога	23	7
Флуктуация внимания	19	11
патологии не выявлено	0	53

При разделении симптомокомплекса тревоги на легкую, умеренную и высокую степени выраженности было показано, что умеренная степень доминировала в обеих группах пациентов (74%), в то время как на легкую и высокую степени приходилось по 13%. После реабилитации, высокая степень тревожности не была отмечена ни у одного пациента, процент умеренной тревоги регрессировал до 17,3%, процент легкой тревоги остался в области значения 13% (Рис.35).

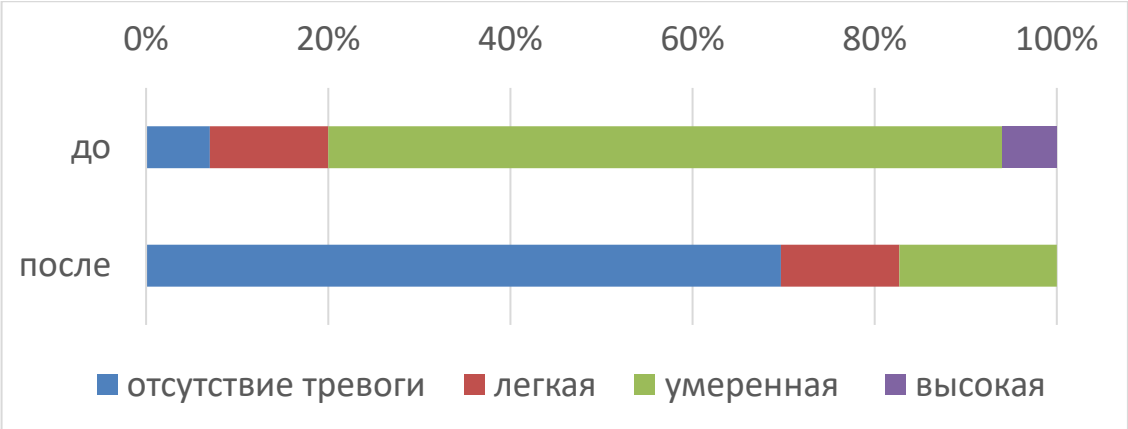


Рисунок 35. Столбчатая диаграмма, иллюстрирующая количественное распределение симптомов тревоги в исследуемой популяции до и после проведения реабилитационных мероприятий. Наглядно показано увеличение процента пациентов, не предъявляющих жалобы на тревогу.

.

Таблица 32. Анализ динамики показателей МКФ									
	группа	период	Среднее	Медиана	Ст.Откл	Минимум	Максимум	Q1	Q3
B320	1,00	до	0,35	0	0,79	0	3,00	0	0
		после	0,18	0	0,44	0	2,00	0	0
	2,00	до	1,90	2,00	1,15	0	4,00	1,00	3,00
		после	1,31	1,00	1,11	0	4,00	0,75	2,00
B710	1,00	до	0,14	0	0,49	0	3,00	0	0
		после	0,10	0	0,33	0	2,00	0	0
	2,00	до	1,06	1,00	1,21	0	4,00	0	2,00
		после	0,71	0	0,94	0	3,00	0	1,00
B770	1,00	до	0,11	0	0,50	0	3,00	0	0
		после	0,08	0	0,39	0	3,00	0	0
	2,00	до	1,74	2,00	1,47	0	4,00	0	3,00
		после	1,35	1,00	1,42	0	4,00	0	2,00
B7603	1,00	до	0,11	0	0,48	0	3,00	0	0
		после	0,07	0	0,32	0	2,00	0	0
	2,00	до	1,17	1,00	1,32	0	4,00	0	2,00
		после	0,94	0	1,23	0	4,00	0	1,00
B7400	1,00	до	0,62	1,00	0,66	0	2,00	0	1,00
		после	0,10	0	0,30	0	1,00	0	0
	2,00	до	2,00	2,00	0,92	0	4,00	1,00	3,00
		после	1,13	1,00	0,86	0	3,00	1,00	2,00
B7354	1,00	до	0,37	0	0,74	0	2,00	0	0
		после	0,18	0	0,44	0	2,00	0	0
	2,00	до	1,94	2,00	1,03	0	4,00	1,00	3,00
		после	1,26	1,00	0,92	0	3,00	1,00	2,00
B7355	1,00	до	0,48	0	0,64	0	2,00	0	1,00
		после	0,08	0	0,27	0	1,00	0	0
	2,00	до	1,88	2,00	0,92	0	4,00	1,00	2,00
		после	1,06	1,00	0,84	0	3,00	0,75	1,00
B7303	1,00	до	0,02	0	0,20	0	2,00	0	0
		после	0,02	0	0,20	0	2,00	0	0
	2,00	до	1,38	2,00	1,34	0	4,00	0	2,25
		после	1,17	1,00	1,30	0	4,00	0	2,00
B7300	1,00	до	0,05	0	0,29	0	2,00	0	0
		после	0,03	0	0,22	0	2,00	0	0
	2,00	до	1,43	2,00	1,32	0	4,00	0	3,00

		после	1,03	1,00	1,18	0	4,00	0	2,00
B7304	1,00	до	0,03	0	0,22	0	2,00	0	0
		после	0,02	0	0,20	0	2,00	0	0
	2,00	до	1,36	1,50	1,34	0	4,00	0	2,25
		после	1,15	1,00	1,25	0	4,00	0	2,00
B4550	1,00	до	0,98	1,00	0,37	0	3,00	1,00	1,00
		после	0,04	0	0,24	0	2,00	0	0
	2,00	до	1,78	2,00	0,91	0	4,00	1,00	2,00
		после	0,97	1,00	0,96	0	4,00	0	1,00
B4552	1,00	до	0,31	0	0,54	0	3,00	0	1,00
		после	0,03	0	0,22	0	2,00	0	0
	2,00	до	1,49	1,00	0,92	0	4,00	1,00	2,00
		после	0,90	1,00	1,04	0	4,00	0	1,00
b134	1,00	до	0	0	0	0	0	0	0
		после	0	0	0	0	0	0	0
	2,00	до	0,94	1,00	0,92	0	4,00	0	2,00
		после	0,43	0	0,65	0	3,00	0	1,00
b152	1,00	до	0	0	0	0	0	0	0
		после	0	0	0	0	0	0	0
	2,00	до	1,58	2,00	0,92	0	4,00	1,00	2,00
		после	0,94	1,00	0,84	0	4,00	0	1,00

Согласно результатам анализа доменов МКФ было показано, что балл по исследуемым доменам (а именно b320 функции артикуляции, b710 функции подвижности сустава, b770 функции стереотипа походки, b7603 опорные функции руки или ноги, b 7400 выносливость изолированных мышц, b7354 тонус мышц всех конечностей, b7355 тонус мышц туловища, b7303 силы мышц нижней половины тела, b4552 утомляемость, b7300 сила изолированных мышц и мышечных групп, b7304 сила мышц всех конечностей , b4550 общая физическая выносливость) статистически значимо снижался после прохождения реабилитации сравнению с измерением до нее в обеих группах пациентов ($p < 0,001$), при этом преимущественно клинически более значимая динамика наблюдалась в группе 2 (дети с основной неврологической патологией, прошедшие очную реабилитацию).

Описательные данные представлены в Таб.32 и на Рис.36. В настоящих таблице и графике отражены все необходимые описательные показатели по группам сравнения 1 и 2 до и после реабилитации соответственно.

При этом кажущийся логичным вывод о том, что очная реабилитация эффективнее дистанционной, является неверным, так как у детей из группы 2 баллы по показателям МКФ были исходно выше, а в группе 1 были близки к нулю и, что характерно и уже отмечалось, *статистически* значимые различия наблюдались в обеих группах, даже несмотря на разницу в исходных баллах.

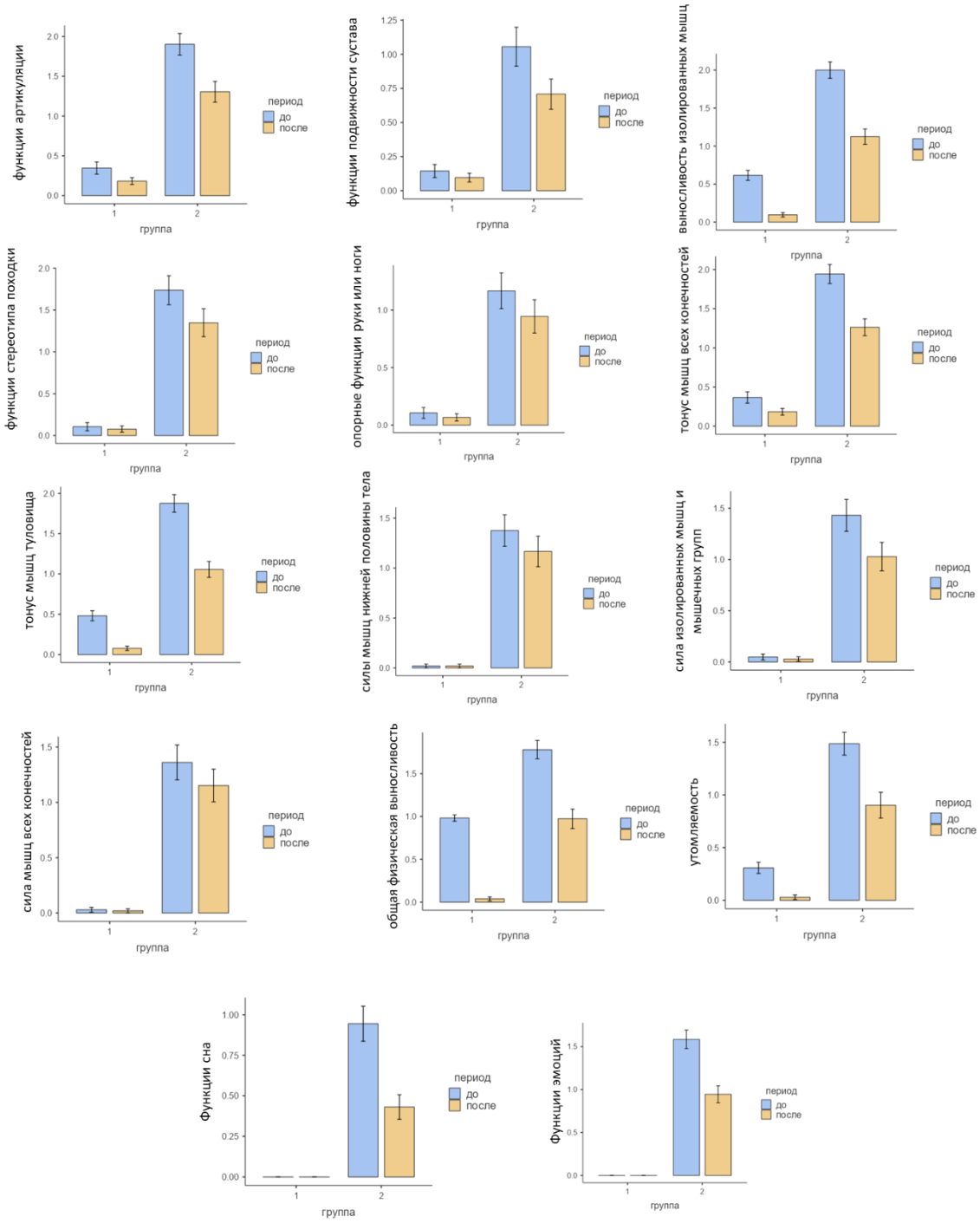


Рисунок 36. Описательные графики для динамики показателей МКФ до и после реабилитации. Наглядно продемонстрировано статистически значимое снижение баллов после прохождения реабилитации сравнению с измерением до нее в обеих группах пациентов (p <0,001), при этом преимущественно клинически более значимая динамика наблюдалась в группе 2 (дети с основной неврологической патологией, прошедшие очную реабилитацию).

Подгрупповой анализ доменов МКФ у детей с ДЦП

Исследуемая популяция состояла из 44 детей с детским церебральным параличом, в возрасте от 1 года до 18 лет, перенесших COVID-19, которые *наблюдались в ГБУЗ НПЦ ДП ДЗМ.*

Таблица 33. Характеристика подгруппы детей с ДЦП			
G 80.0.	Спастический церебральный паралич (спастический тетрапарез)	2	4,50%
G 80.1.	Спастическая диплегия	29	66%
G 80.2.	Детская гемиплегия	10	22,70%
G 80.4.	Атактический церебральный паралич	3	6,80%
GMFCS	1	17	38,64%
	2	12	27,27%
	3	6	13,64%
	4	6	13,64%
	5	3	6,82%

Результаты анализа доменов МКФ в подгруппе детей с ДЦП до и после проведения реабилитационных мероприятий представлены в таблице 34 и на рисунке 37.

Таблица 34. Описательные статистики и результаты сравнения критерием Вилкоксона распределения баллов по доменам МКФ до и после проведения реабилитации у детей с ДЦП.

Домен МКФ	Этап исследования	Q1	Медиана	Q3	Минимум	Максимум	Значение p критерия Вилкоксона
B320	до	1	2	3	0	4	<0.001
	после	1	1	2	0	4	
B710	до	1	2	3	0	3	<0.001
	после	1	1	2	0	3	
B770	до	2	3	4	1	4	<0.001
	после	1	2	4	1	4	
B7603	до	1	2	3	1	4	<0.001
	после	1	1	3	0	4	

B7400	до	2	2,50	3	2	3	<0.001
	после	1	2	2	1	3	
B7354	до	2	3	3	2	4	<0.001
	после	1	2	2	1	3	
B7355	до	2	2	3	1	4	<0.001
	после	1	1	2	0	3	
B7303	до	2	2	3	2	4	<0.001
	после	1	2	3	1	4	
B7300	до	2	2	3	2	4	<0.001
	после	1	2	3	1	3	
B7304	до	2	2	3	2	4	<0.001
	после	1	2	3	1	3	
B4550	до	2	2	3	1	3	<0.001
	после	1	1	2	0	3	
B4552	до	1	2	2	1	3	<0.001
	после	0	1	2	0	3	
b134	до	0	1	1	0	2	<0.001
	после	0	0	0	0	2	
b152	до	1	1	2	0	3	<0.001
	после	0	1	1	0	3	

Согласно результатам анализа, у детей с ДЦП статистически значимо снижался балл при оценке каждого из доменов МКФ ($p < 0.001$) (B320, B710, B770, B7603, B7400, B7354, B7355, B7303, B7300, B7304, B4550, B4552, b134, b152). При этом среди общего снижения, наиболее интенсивно снижался балл по доменам B770, B710, B7355, B 7354, B7603, B 7400, B4550, B4552, B320, что наглядно проиллюстрировано на рисунке 37.

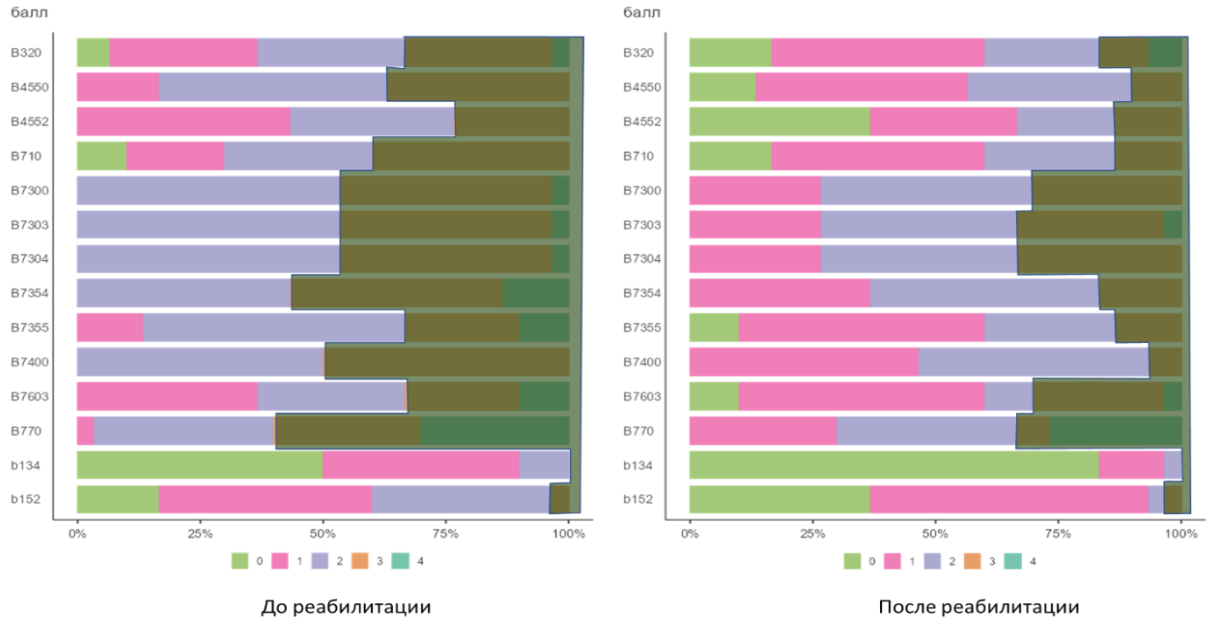


Рисунок 37. Внутристолбиковая диаграмма распределения баллов по доменам МКФ до и после проведения реабилитации у детей с ДЦП. Наглядно проиллюстрировано снижение общего балла по всем доменам МКФ.

По результатам проведенного восстановительного лечения была отмечена положительная динамика по оцененным доменам МКФ: в большей степени улучшилась выносливость изолированных мышц (домен b7400, отмечено в 90.7 % случаев), а также тонус мышц туловища и конечностей (домены b7355 и b7354, 84% и 88,4% соответственно). У 86% обследованных детей повысилась общая физическая выносливость (домен b4550), 72% пациентов отмечают уменьшение утомляемости (домен b4552). Более чем у 50 % детей увеличилась подвижность суставов и улучшился стереотип походки (домены b710 и b770, 65% и 58% соответственно). В меньшей степени , у 34.8 % пациентов улучшилась артикуляция речи (домен b320). У 46,5% пациентов отмечено нарастание силы в изолированных мышцах (домен b7300). Около 30% пациентов отмечают нарастание силы всех мышц тела и мышц нижних конечностей (домены b7304 и b7303 соответственно).

Часть 3. Анализ нарушений микрофлоры кишечника

При поступлении на реабилитацию у 8 % пациентов наблюдались жалобы со стороны ЖКТ: снижение аппетита, неустойчивый стул, боли в эпигастральной области.

Методом хромато-масс-спектрометрии (анализ на микробиоту по Осипову) в исследуемой популяции детей были проанализированы представители резидентной и транзитной микрофлоры до и через 4 месяца после окончания курса пробиотика (Таблица 35).

Таблица 35. Состав резидентной и транзитной микрофлоры по данным метода хромато-масс-спектрометрии (анализ на микробиоту по Осипову)

Представители резидентной микрофлоры	**Представители транзитной микрофлоры**
Streptococcus spp.	Bacillus cereus
Streptococcus mutans (анаэробные)	Enterococcus spp.
Staphylococcus epidermidis	Staphylococcus aureus
Bifidobacterium spp.	Bacteroides fragilis
Clostridium spp. (группа C. tetani)	Clostridium difficile
Clostridium perfringens	Cl. hystolyticum/Str. Pneumonia
Clostridium propionicum	Peptostreptococcus anaerobius 18623
Clostridium ramosum	Peptostreptococcus anaerobius 17642
Eubacterium spp.	Helicobacter pylori
Eggerthella lenta	Campylobacter mucosalis
Fusobacterium spp.	Kingella spp.
Haemophilus spp.	Flavobacterium spp.
Lactobacillus spp.	Porphyromonas spp.
Prevotella spp.	Pseudomonas aeruginosa
Propionibacterium acnes	Цитомегаловирус

Propionibacterium freudenreichii Propionibacterium jensenii Ruminicoccus spp. Actinomyces spp. Actinomyces viscosus Ruminicoccus spp. Actinomyces spp. Actinomyces viscosus Nocardia asteroids Rhodococcus spp. Streptomyces spp. Candida spp. Микроскопические грибы, продуцирующие кампестерол Микроскопические грибы, продуцирующие ситостерол Herpes spp., вирус Эпштейна – Барр	Chlamydia trachomatis

При этом в начале исследования у всех детей по результатам оценки микроэкологического статуса методом хромато-масс-спектрометрии (анализ по Осипову) показатели были ниже нормы (Рисунок 38, 39).

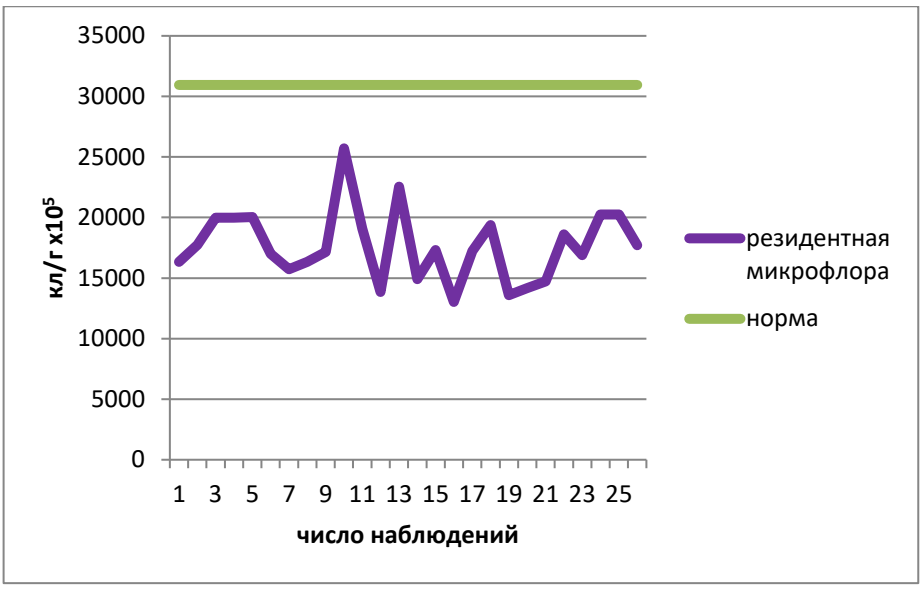


Рисунок 38. Значения уровня резидентной микрофлоры по данным анализа на микробиоту по Осипову

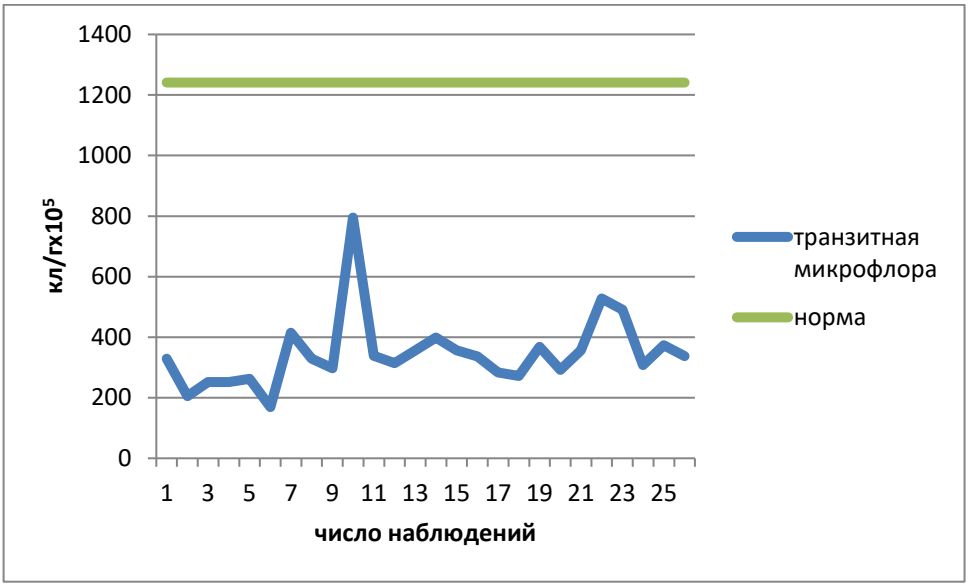


Рисунок 39. Значения уровня транзитной микрофлоры по данным анализа на микробиоту по Осипову.

Все пациенты были комплаентны пробиотической терапии. За время наблюдения нежелательных явлений на фоне приема препарата не отмечено ни у одного пациента. При исследовании капиллярной крови в динамике через 4 месяца после окончания приема пробиотика отмечено, что показатели микрофлоры у большинства детей по-прежнему не достигали нормы (Рисунок 40, 41).

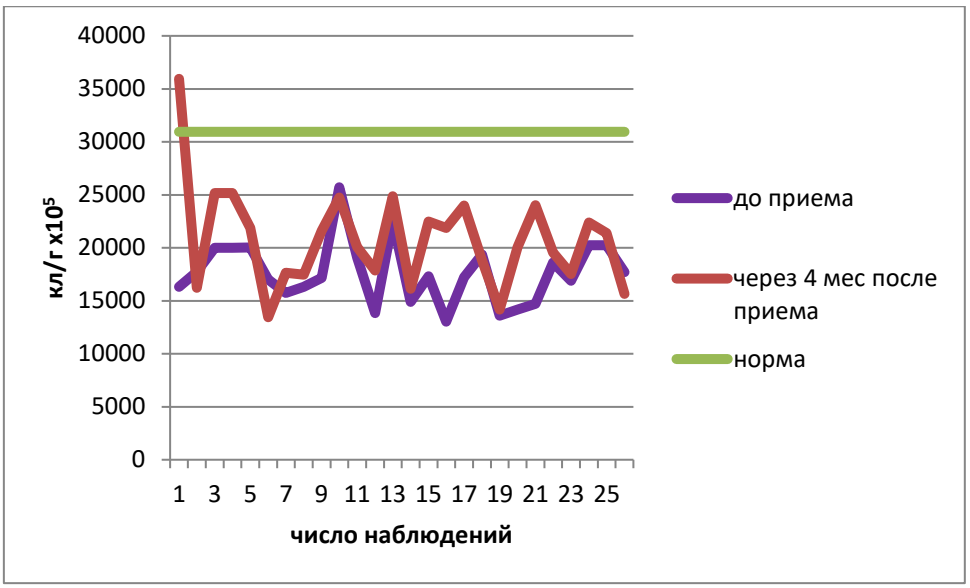


Рисунок 40. Результаты анализа на микробиоту по Осипову до и через 4 месяца после приема пробиотика (резидентная микрофлора) (p=0,002)

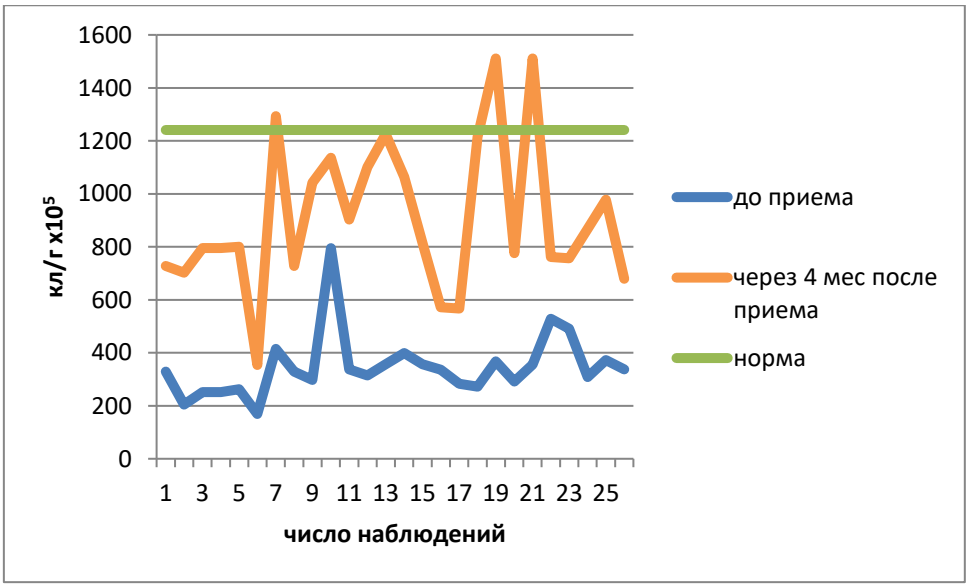


Рисунок 41. Результаты анализа на микробиоту по Осипову до и через 4 месяца после приема пробиотика (транзитная микрофлора) (p <0,001).

По данным сравнения уровней микрофлоры у детей до и после проведения пробиотической терапии (критерий Вилкоксона) выявлено статистически значимое увеличение резидентной микрофлоры (p=0,002) через 4 месяца после курса пробиотика, однако, у большинства детей значения не достигли нормальных значений. Это обуславливает необходимость увеличения продолжительности курса пробиотика.

По данным сравнения уровней микрофлоры у детей до и после проведения пробиотической терапии (критерий Вилкоксона) выявлено значимое увеличение транзитной микрофлоры ($p < 0,001$), через 4 месяца после приема пробиотика.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На этапе первичного скрининга пациентов первой находкой, требующей детального анализа, стала статистически значимая разница в возрасте между группами очной и дистанционной реабилитации на этапе первичных диагностических мероприятий: дети из группы дистанционной реабилитации, ранее не имевшие хронических неврологических заболеваний, были статистически значимо старше ($Me_{Группа_1}$=10, $Me_{Группа_2}$=5).

Второй важной находкой на этапе скрининга, которая потребовала глубокого анализа, являлось то, что согласно физикальному обследованию профильными специалистами и результатам инструментальной диагностики в группе детей, ранее не наблюдавшихся по неврологическому диагнозу, статистически значимо чаще выявлялись отклонения от нормы по показателям сердечно-сосудистой системы (осмотр Кардиолога, УЗИ сердца, ЭКГ), эндокринной системы (осмотр Диетолога, УЗИ щитовидной железы) и мочеполовой системы (УЗИ почек и мочевого пузыря). Также больше нарушений в группе 1 было выявлено при осмотре ортопедом, однако здесь следует учесть тот факт, что большая часть из этих патологий представляла собой нарушение осанки по сколиотическому типу (n=37, 41,6% в группе 1), в то время как специфические признаки, отвечающие такой патологии, как ДЦП, которая, следует отметить, является самой многочисленной подгруппой в группе 2 (n=44, 48,5% в группе 2), на общем фоне терялись. Кроме того, среди нарушений со стороны сердца особо примечательной категорией являются малые аномалии развития (МАРС), который также преобладали в первой группе согласно данным клинической и инструментальной оценки. Данная находка в ассоциации с преобладанием сколиотической деформации в группе 1 позволяет сделать вывод о наличии у детей из этой группы дисплазии соединительной ткани [133].

Преобладание отклонений от нормы в группе 2 наблюдалось только по параметрам ЭЭГ и осмотра логопеда. Однако эти результаты интуитивно

понятно и обусловлены тем, что группу 2 в большинстве своем составляли пациенты, ранее наблюдающиеся в ГБУЗ НПЦ ДП ДЗМ по основному неврологическому диагнозу.

На этапе лабораторной диагностики также были выявлены интересные находки. В контексте того, что возраст пациентов второй группы (дети с сопутствующей неврологической патологией) был статистически значимо меньше, согласно нашим предположениям, вероятность развития у этих детей МВС-Д (MIS-C) была выше. Эти данные согласуются с результатами Miller A. D. et al., согласно которым на возрастные группы 1-4 и 5-11 лет суммарно приходится 66,3% всех случаев MIS-C [134]. Кроме того, в исследовании Dufort et al. около 30% пациентов с COVID-19 не имели выраженной картины МВС-Д, однако у них наблюдались лабораторные нарушения, схожие с таковыми при МВС-Д [26], что также согласуется с нашими результатами.

Например, по данным Dufort et al. в возрастных группах детей 0-5, 6-12 и 13-20 лет количество лимфоцитов снижалось по мере увеличения возраста [17.9 (11.7–23.0), 8.5 (4.0–12.0) и 6.0 (4.0–11.3) соответственно], что абсолютно согласуется с нашими результатам. Подобные ассоциированные с возрастом результаты получены по показателю тромбоцитов в крови. Однако, стоит отметить, что в данном исследовании тромбоциты от наименьшего значения в группе 6-12 лет, в возрастной группе 13-20 лет принимали большее значение (125 (100–200), 162 (130–223) соответственно). Однако когорта пациентов 13-20 лет была наименьшей из трех когорт (n=26) и теоретически могла являться не в полной мере репрезентативной по данному показателю.

Исследование Henry B. M. et al., посвященное лабораторным изменениям у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию в среднетяжелой и тяжелой форме, показало, что такие лабораторные показатели, как АЛТ, АСТ и D-димер в группе детей с более тяжелым

течением COVID-19 повышались, что опять-таки полностью согласуется с нашими результатами [135].

Таким образом, можно заключить, что в группе 2 дети, несмотря на сглаженное клиническое течение новой коронавирусной инфекции, были в зоне повышенного риска развития тяжелого течения вплоть до МВС-Д

То есть лабораторные маркеры могут являться ранним и даже доклиническим прогностическим признаком тяжелого течения новой коронавирусной инфекции у детей.

При этом, не стоить упускать из внимания тот факт, что в исследуемой нами когорте пациентов у 100% представителей отмечались неврологические нарушения, так как это являлось общим критерием включения. В свете данной информации обязательно необходимо упомянуть о том, что Sars-CoV-2 является нейротропным вирусом и по обонятельному тракту проникает в центральную нервную систему, в частности в головной мозг, индуцируя каскад воспалительного ответа вплоть до развития цитокинового шторма. Однако, данные о патогенезе новой коронавирусной инфекции являются пока что неоднородными и несистемными, о патогенезе неврологических нарушений при COVID-19 имеющиеся данные еще более туманные, о патогенезе неврологических нарушений при уже имеющейся неврологической патологии наблюдается публикационный пробел. Без сомнения, этот вопрос будет конкретизирован со временем, но на текущий момент релевантной информации крайне недостаточно.

При этом библиографические сервисы, такие как PubMed и Google Scholar, изобилуют данными о влиянии новой коронавирусной инфекции на ментальное и психологическое здоровье детей и их родителей с ранее выявленными неврологическими нарушениями и без них, предлагаются разного рода схемы терапии и реабилитации.

У всех детей , включенных в исследование, независимо от тяжести COVID-19 и наличия хронических неврологических заболеваний, были выявлены постковидные неврологические и психологические симптомы. Все

дети нуждались в реабилитации, которая была проведена как очно, так и дистанционно. Оба метода показали высокую эффективность в коррекции неврологических и психологических симптомов. Важно отметить, что в реабилитации использовались немедикаментозные методы, включая психофизическую реабилитацию.

Как в своей работе пишет Susana Boronat, текущие данные подтверждают благотворную роль телемедицины в уходе за детьми с неврологическими нарушениями в эпоху COVID-19 [139]. Родители таких детей нуждаются в поддержке и помощи в принятии решения об обращении за медицинской помощью во избежание осложнений и потенциально опасных для жизни ребенка состояний.

В исследовании Özaslan A. et al. было обнаружено, что тревога родителей по поводу коронавируса является самым сильным предиктором симптомов тревоги и депрессии у детей с ДЦП, что очевидно свидетельствует о том, что пандемия COVID-19 увеличила потребности в охране психического здоровья как детей с ДЦП, так и их родителей [136].

В исследовании Cristinziano M. et al., посвященном телереабилитации детей с ДЦП в эпоху пандемии SARS-CoV-2, было показано, что после телереабилитации наблюдалось статистически значимое увеличение медианного значения баллов GMFM как по общей выборке (с 54,82% до 63,18%, P=0,000005), так и в подгруппах. В частности, у детей, классифицированных как I и II уровни в GMFCS, это значение увеличилось больше после периода телереабилитации. Только в группе GMFCS уровня V не было выявлено статистически значимых изменений, и только в двух случаях произошло снижение показателя GMFM после фазы телереабилитации. Эти результаты свидетельствуют о том, что телереабилитационные программы эффективны для восстановления двигательной функции у пациентов с ДЦП и новой коронавирусной инфекцией [137].

Наконец, о едином мультидисциплинарном подходе к телереабилитации и создании лечебно-образовательной платформы для детей с неврологическими нарушениями, в частности, с аутизмом, упоминается в исследовании Vallefuoco E. et al. [138]. В рамках этого исследования авторы описывают реализованную на территории Италии платформу SUPER (итал. Sistema Unitario in una Piattaforma Riabilitativa ed Educativa) и показывают, что данная платформа была разработана как средство поддержки врачей и педагогов в реагировании на конкретные, индивидуальные потребности детей с аутизмом и их семей с помощью подхода, опирающегося на степень развития каждого ребенка.

В нашем исследовании показан единый мультидисциплинарный подход как в цифровой так и очной реабилитации для детей с неврологическими нарушениями, перенесших COVID-19. Подобное решение для детей с неврологическими расстройствами, такими как и ДЦП, было предложено и апробировано нами в рамках настоящего исследования, была показана эффективность данного мультидисциплинарного подхода в лечения детей с неврологическими нарушениями после COVID-19.

Стоит отметить, что при разработке данной программы реабилитации применена международная классификация функционирования МКФ.

Проведена оценка функциональности Международной Классификации Функционирования, как чувствительной методики, используемой для формирования программы реабилитации детей и определения функционального состояния пациентов, особенно в случае детей с ДЦП. Для них рекомендуется более специфичный подход.

Насколько нам известно, наше исследование, наряду с исследованием Bıyık K. S. et al., является одним из первых, посвященных изучению функционального состояния здоровья детей с ДЦП в период пребывания дома из-за COVID-19 [157]. Оценка состояния здоровья детей с ДЦП с помощью категорий МКФ, показала, что пандемия новой коронавирусной инфекции и сопровождающие ее карантинные мероприятия серьезно, но

неоднородно по характеру влияния, воздействовали на популяцию детей и подростков с ДЦП. Согласно данным Bıyık K. S. et al., по крайней мере у одного из четырех детей имели место повышенный уровень стресса и/или тревоги, усиление болевого синдрома, проблемы со сном и повышенный мышечный тонус [157]. Было обнаружено, что в период пребывания на дому уровень поддержки реабилитационных служб снизился. Кроме того, ограничения в активности повлияло на функциональное состояние организма детей. Соответственно, было обнаружено, что способность к ходьбе у серьезно болевших детей была в основном нарушена в период пребывания дома. Жизненные привычки детей с ДЦП изменились из-за пандемийных ограничений.

Кроме того, в результате длительного отсутствия физической активности у детей с ДЦП могли наблюдаться атрофические изменения скелетных мышц в следствие ослабления синтеза белка в мышечной ткани, уменьшения площади поперечного сечения мышечных волокон и общего снижения мышечной массы тела [158]. Помимо уже перечисленного, у детей с ДЦП в период карантина могло происходит снижение плотности костной ткани, развитие одышки и контрактур, что в свою очередь замыкает порочный круг «гиподинамия-контрактуры-атрофия» [159]. По результатам Bıyık K. S. et al. было показано, что у детей, которые чаще занимались в помещении, реже и медленнее развивалась мышечная атрофия, снижались уровни боли и стресса, в то время как количество и продолжительность сна увеличивались. Кроме того, было показано, что коммуникативные навыки у 25% детей возрастали, даже несмотря на то, что активность детей в помещении снизилась и это негативно сказалось на функциях организма. Таким образом, домашние цифровые занятия с детьми даже в домашних условиях значимо улучшают состояние детей с ДЦП в условиях карантина [157].

В исследовании Bıyık K. S. et al. было обнаружено, что в то время, как большинство детей продолжили предыдущие программы домашних

упражнений, четверть из них воспользовались программами телереабилитации с помощью приложений для смартфонов, видеоконференций и / или видеозаписей консультация по телефону [157].

В свою очередь Goldschmidt et al. [160] заявляют, что для обеспечения социального, эмоционального и функционального благополучия детей в период COVID-19 следует использовать подходы, основанные на мощностях телемедицинских технологий. Использование телереабилитации обеспечивает такие преимущества, как лучшие клинические результаты, большее вовлечение и завершение курса терапии по сравнению с другими видами лечения [161,162].

Что касается МКФ, результаты исследования Schiariti V. et al. [163] подчеркивают необходимость комплексной оценки показателей, основанных на МКФ в случае для детей с ДЦП, отмечая, однако, что некоторые категории МКФ недостаточно конкретны, чтобы полностью отразить состояние некоторых аспектов функционирования. Так, например, параметры, касающиеся эмоциональных функций (печаль, счастье, гнев, тревога), были объединены в одну большую и широкую категории “b152-эмоциональные функции”, в которой не была сохранена подробная информация о каждом из эмоциональных состояний, что косвенно обуславливает необходимость специализированной оценки психологического состояния ребенка профильным специалистом, что и было реализовано в нашей работе. Проведена комплексная психологическая диагностика и коррекция, показана эффективность.

В отношении сохранения клинической симптоматики у пациентов детской и подростковой популяции, перенесших новую коронавирусную инфекцию, уместно привести заключение Zimmermann P., Pittet L. F. и Curtis N., которые в своей публикации, посвященной развитию синдрома длительного ковида (Long-COVID), постулируют, что доказательства распространенности long-COVID у детей и подростков ограничены, а все исследования на сегодняшний день имеют существенные ограничения или не

показывают разницы между детьми, которые были инфицированы SARS-CoV-2, и теми, кто не был инфицирован, при этом учитывая большое число детей и подростков, инфицированных SARS-CoV-2, влияние даже низкой распространенности сохраняющихся симптомов может стать значительным[140]. Авторы одного из исследований, включенных в обзор Zimmermann P., Pittet L. F. и Curtis N., сообщают, что к 8 неделям наблюдения большинство симптомов регрессировало [140].

В отношении нарушений микрофлоры кишечника, следует отметить, что в нашем исследовании , учитывая у части пациентов жалобы со стороны ЖКТ, у всех детей выявлено существенное снижение уровня нормальной микрофлоры кишечника. Это свидетельствует о том, что данные физикального обследования не всегда четко отражают реальную картину последствий заболевания.

Выявлена взаимосвязь между степенью снижения уровня резидентной микрофлоры кишечника и степенью тяжести перенесенной коронавирусной инфекции. Это подтверждает гипотезу Trottein F. et al. о том, что микрофлора кишечника может служить биомаркером тяжести заболевания [156]. У детей после перенесенной коронавирусной инфекции выявлен значительный дисбиоз микробиоты кишечника.

Проведенный анализ показал, что после курса пробиотиков наблюдалось существенное улучшение состояния нормальной микрофлоры кишечника. Однако, не у всех детей значения достигли нормальных, что говорит о необходимости продолжения приема пробиотиков в течение более длительного времени.

ВЫВОДЫ

1. В рамках одного клинического центра нам удалось собрать объемную и репрезентативную базу данных пациентов педиатрической популяции, перенесших новую коронавирусную инфекцию и имевших неврологические заболевания. Все дети в исследуемой выборке имели неврологические нарушения разной степени выраженности и проявлений, и имели показания к проведению реабилитации. Кроме того, удалось всесторонне оценить и проанализировать состояние данной популяции как в аспекте клинического течения, так и в аспекте лабораторных проб, по полученным результатам предоставлена расшифровка полученных результатов, а также оценена степень их согласованности с мировыми данными.

2. У всех детей, перенесших COVID-19, проявлялась неврологическая симптоматика и изменения в психологическом статусе, в отдельных случаях в отдаленном периоде наблюдения, вне зависимости от тяжести течения новой коронавирусной инфекции и вне зависимости от того, были ли ранее у них неврологические заболевания.

3. Все дети нуждались в реабилитации. Дистанционные программы реабилитации актуальны, применялись и применяются наравне с очными программами. Каждый ребенок, в дополнение к персонализированной программе реабилитации, находился под постоянным наблюдением и контролем благодаря работе мультидисциплинарной команды. Вне зависимости от формы реабилитации – очная или дистанционная – была показаны высокая эффективность этих программ в коррекции неврологических, психологических и прочих отклонений у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Важно отметить, что каждая из программ предполагала именно немедикаментозный подход - восстановительное лечение с использованием психофизических методов реабилитации.

4. В отношении МКФ, как метода систематизации работы МРК и формировании эффективных реабилитационных мероприятий, следует отметить, что данный метод показал себя в большой степени чувствительным и эффективным. МКФ позволила систематизировать информацию, полученную мультидисциплинарной командой специалистов , в результате чего существенно улучшились показатели МКФ в реабилитации пациентов.

5. При подгрупповом анализе детей с ДЦП было показано, что такие пациенты, как особенно тяжелые, нуждаются в своевременной оценке по базовому набору МКФ, так как это позволяет своевременно выявить и скорректировать двигательные и эмоциональные нарушения путем либо телемедицинских технологий, либо очной реабилитации.

6. Нарушение микробиоты кишечника выявлено у всех детей. Нарушения микробиоты кишечника играют одну из важных ролей в патогенезе новой коронавирусной инфекции, особенно в педиатрической популяции, косвенно опосредуя дисбиоз и прогрессирование поражения дыхательной системы. Восстановление нормальной микрофлоры кишечника посредством пробиотической терапии играет важную роль в восстановлении здоровья детей и снижении развития осложнений после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, особенно в данной популяции пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Реабилитация после перенесенной новой коронавирусной инфекции может проводится как очно, так и дистанционно.
2. Комплексная программа реабилитации детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции должна включать в себя психологическую реабилитацию.

3. Пробу Генчи, а также ортостатическую пробу можно использовать для оценки динамики таких показателей как адаптогенность и восстановление сердечной деятельности у детей и подростков, прошедших реабилитацию после перенесенной новой коронавирусной инфекции, в дополнение к обязательному применению МКФ.

4. Терапию пробиотиками широкого спектра действия следует рассматривать как обязательную терапию нарушений микробиоты кишечника у детей и подростков, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович Ю. С. и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2 //Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17. – №. 3.
2. Иванова Г. Е. и др. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) //Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – Т. 2. – №. 2.
3. Усков А. Н. и др. Течение новой коронавирусной инфекции у детей: некоторые аспекты мониторинга заболеваемости и анализа летальности //Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12. – №. 3. – С. 12-20.
4. Хиао В. Я. и др. Поведенческие и эмоциональные нарушения у детей во время эпидемии COVID-19 //Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17. – №. 3. – С. 230-233.
5. Abdel-Mannan O. et al. Neurologic and radiographic findings associated with COVID-19 infection in children //JAMA neurology. – 2020. – Т. 77. – №. 11. – С. 1440-1445.
6. American College of Radiology et al. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection //ACR website. Advocacy-and Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CTfor-Suspected-COVID19-Infection. Updated March. – 2020. – Т. 22.
7. Arts R. J. W. et al. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity //Cell host & microbe. – 2018. – Т. 23. – №. 1. – С. 89-100. e5.
8. Bhopal S. S. et al. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality //The Lancet Child & Adolescent Health. – 2021. – Т. 5. – №. 5. – С. e12-e13.
9. Bi Q. et al. Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts //MedRxiv. – 2020.

10. Brooks S. K. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence //The Lancet. – 2020.
11. Cai J. et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features //Clinical Infectious Diseases. – 2020.
12. Cao Q. et al. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics //Journal of the Formosan Medical Association. – 2020. – Т. 119. – №. 3. – С. 670.
13. Caselli D., Aricò M. 2019-nCoV: Polite with children! //Pediatric reports. – 2020. – Т. 12. – №. 1.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et al. Discontinuation of Isolation for Persons with COVID-19 Not in Healthcare Settings (Interim Guidance). – 2020.
15. Chan J. F. W. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster //The Lancet. – 2020. – Т. 395. – №. 10223. – С. 514-523.
16. Chan K. H. et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS //Emerging infectious diseases. – 2004. – Т. 10. – №. 2. – С. 294.
17. Chen F. et al. Frist case of severe childhood novel coronavirus pneumonia in China //Zhonghua er ke za zhi= Chinese journal of pediatrics. – 2020. – Т. 58. – С. E005.
18. Chen Z. M., Fu J. F., Shu Q. New coronavirus: new challenges for pediatricians. – 2020.
19. Choi W. S. et al. Clinical presentation and outcomes of Middle East respiratory syndrome in the Republic of Korea //Infection & chemotherapy. – 2016. – Т. 48. – №. 2. – С. 118-126.
20. Chowell G. et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza //New England journal of medicine. – 2009. – Т. 361. – №. 7. – С. 674-679.
21. Cruz A. T., Zeichner S. L. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease //Pediatrics. – 2020. – Т. 145. – №. 6.

22. Cui Y. et al. A 55-Day-Old Female Infant infected with COVID 19: presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage //The Journal of infectious diseases. – 2020.

23. Ding Y. et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways //The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. – 2004. – Т. 203. – №. 2. – С. 622-630.

24. Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time //The Lancet infectious diseases. – 2020. – Т. 20. – №. 5. – С. 533-534.

25. Dong Y. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China //Pediatrics. – 2020.

26. Dufort E. M. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State //New England Journal of Medicine. – 2020. – Т. 383. – №. 4. – С. 347-358.

27. Ellul M. A. et al. Neurological associations of COVID-19 //The Lancet. Neurology. – 2020. – Т. 19. – №. 9. – С. 767-783.

28. Feldstein L. R. et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents //New England Journal of Medicine. – 2020. – Т. 383. – №. 4. – С. 334-346.

29. Fenrich M. et al. SARS-CoV-2 dissemination through peripheral nerves explains multiple organ injury //Frontiers in cellular neuroscience. – 2020. – Т. 14. – С. 229.

30. Garg S. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020 //MMWR. Morbidity and mortality weekly report. – 2020. – Т. 69.

31. Gu H. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus //Scientific reports. – 2016. – Т. 6. – С. 19840.

32. Guan W. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China //New England journal of medicine. – 2020. – Т. 382. – №. 18. – С. 1708-1720.

33. Harmer D. et al. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme //FEBS letters. – 2002. – Т. 532. – №. 1-2. – С. 107-110.

34. He J. et al. Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis //Journal of medical virology. – 2020.

35. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor //Cell. – 2020.

36. Hofmann H. et al. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2005. – Т. 102. – №. 22. – С. 7988-7993.

37. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China //The lancet. – 2020. – Т. 395. – №. 10223. – С. 497-506.

38. Huang P. et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion //Radiology. – 2020. – Т. 295. – №. 1. – С. 22-23.

39. Huang S. H. et al. Epidemiology of human coronavirus NL63 infection among hospitalized patients with pneumonia in Taiwan //Journal of Microbiology, Immunology and Infection. – 2017. – Т. 50. – №. 6. – С. 763-770.

40. Ianniello S. et al. First-line diagnosis of paediatric pneumonia in emergency: lung ultrasound (LUS) in addition to chest-X-ray (CXR) and its role in follow-up //The British journal of radiology. – 2016. – Т. 89. – №. 1061.

41. Ibrahim I. M. et al. COVID-19 spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction //Journal of Infection. – 2020.

42. Jeong E. K. et al. Coronavirus disease-19: The first 7,755 cases in the Republic of Korea //Osong public health and research perspectives. – 2020. – Т. 11. – №. 2.

43. Jin Y. et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. Viruses, 12 (4), 372. – 2020.

44. Jubelt B., Narayan O., Johnson R. T. Pathogenesis of human poliovirus infection in mice: II. Age-dependency of paralysis //Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. – 1980. – Т. 39. – №. 2. – С. 149-159.

45. Kabeerdoss J. et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management //Rheumatology international. – 2021. – Т. 41. – №. 1. – С. 19-32.

46. Kasap C. Utilizing Blended Learning for Customer Support During the COVID-19 Pandemic: An Experience from the UK and Ireland.

47. Kim H. et al. Psychological Impact of Quarantine on Caregivers at a Children's Hospital for Contact with Case of COVID-19 //Journal of Korean medical science. – 2020. – Т. 35. – №. 28.

48. Kim K. M. et al. Epidemiologic features of the first MERS outbreak in Korea: focus on Pyeongtaek St. Mary's Hospital //Epidemiology and health. – 2015. – Т. 37.

49. Kim L. et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged< 18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19—COVID-NET, 14 States, March 1–July 25, 2020 //Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2020. – Т. 69. – №. 32. – С. 1081.

50. Kim L. et al. Risk factors for intensive care unit admission and in-hospital mortality among hospitalized adults identified through the US coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated hospitalization surveillance network (COVID-NET) //Clinical Infectious Diseases. – 2020.

51. Kleinnijenhuis J. et al. Long-lasting effects of BCG vaccination on both heterologous Th1/Th17 responses and innate trained immunity //Journal of innate immunity. – 2014. – Т. 6. – №. 2. – С. 152-158.

52. Ko W. C. et al. Remdesivir for SARS-CoV-2 pneumonia //Int J Antimicrob Agents. – 2020.

53. Lai C. C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges //International journal of antimicrobial agents. – 2020. – С. 105924.
54. Lee J. et al. Do We Really Need to Isolate All Children with COVID-19 in Healthcare Facilities? //Journal of Korean Medical Science. – 2020. – Т. 35. – №. 29.
55. Lee K. H. et al. Characteristics of community-acquired respiratory viruses infections except seasonal influenza in transplant recipients and non-transplant critically ill patients //Journal of Microbiology, Immunology and Infection. – 2019.
56. Lee P. I., Hsueh P. R. Emerging threats from zoonotic coronaviruses-from SARS and MERS to 2019-nCoV //Journal of Microbiology, Immunology and Infection. – 2020.
57. Levin M. Childhood multisystem inflammatory syndrome—a new challenge in the pandemic. – 2020.
58. Li Q. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia //New England Journal of Medicine. – 2020.
59. Li W. et al. Chest computed tomography in children with COVID-19 respiratory infection //Pediatric radiology. – 2020. – С. 1-4.
60. Liu L. et al. Anti–spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection //JCI insight. – 2019. – Т. 4. – №. 4.
61. Liu W. W. et al. Detection of novel coronavirus by rt-pcr in stool specimen from asymptomatic child, china //Emerging Infectious Diseases. – 2020. – Т. 26. – №. 7.
62. Liu Y. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury //Science China Life Sciences. – 2020. – Т. 63. – №. 3. – С. 364-374.
63. Liu Y. et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19 //The Lancet Infectious Diseases. – 2020.

64. Loke Y. H., Berul C. I., Harahsheh A. S. Multisystem inflammatory syndrome in children: Is there a linkage to Kawasaki disease? //Trends Cardiovasc Med. – 2020. – С. 389-396.

65. Lu R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding //The Lancet. – 2020. – Т. 395. – №. 10224. – С. 565-574.

66. Lu X. et al. SARS-CoV-2 infection in children //New England Journal of Medicine. – 2020. – Т. 382. – №. 17. – С. 1663-1665.

67. Meena J. et al. Clinical features and outcome of SARS-CoV-2 infection in children: A systematic review and meta-analysis //Indian Pediatrics. – 2020. – Т. 57. – №. 9. – С. 820-826.

68. Miller A. et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study //MedRxiv. – 2020.

69. Musolino A. M. et al. Lung ultrasound in children with COVID-19: preliminary findings //Ultrasound in Medicine & Biology. – 2020.

70. Nam H. S. et al. High fatality rates and associated factors in two hospital outbreaks of MERS in Daejeon, the Republic of Korea //International Journal of Infectious Diseases. – 2017. – Т. 58. – С. 37-42.

71. Nankabirwa V. et al. Child survival and BCG vaccination: a community based prospective cohort study in Uganda //BMC Public Health. – 2015. – Т. 15. – №. 1. – С. 175.

72. Netea M. G. et al. Defining trained immunity and its role in health and disease //Nature Reviews Immunology. – 2020. – С. 1-14.

73. Novel C. P. E. R. E. et al. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China //Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi. – 2020. – Т. 41. – №. 2. – С. 145.

74. Olson D. R. et al. Epidemiological evidence of an early wave of the 1918 influenza pandemic in New York City //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2005. – Т. 102. – №. 31. – С. 11059-11063.

75. Onouchi Y. The genetics of Kawasaki disease //International journal of rheumatic diseases. – 2018. – Т. 21. – №. 1. – С. 26-30.

76. Oualha M. et al. Severe and fatal forms of COVID-19 in children //Archives de Pédiatrie. – 2020. – Т. 27. – №. 5. – С. 235-238.

77. Parri N., Lenge M., Buonsenso D. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy //New England Journal of Medicine. – 2020. – Т. 383. – №. 2. – С. 187-190.

78. Peiris J. S. M. et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study //The Lancet. – 2003. – Т. 361. – №. 9371. – С. 1767-1772.

79. Poggiali E. et al. Can lung US help critical care clinicians in the early diagnosis of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia? //Radiology. – 2020. – Т. 295. – №. 3. – С. E6-E6.

80. Qiu H. et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study //The Lancet Infectious Diseases. – 2020.

81. Raissaki M. et al. Management strategies for children with COVID-19: ESPR practical recommendations //Pediatric radiology. – 2020. – Т. 50. – №. 9. – С. 1313-1323.

82. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. – 2020.

83. Sankoh O. et al. The non-specific effects of vaccines and other childhood interventions: the contribution of INDEPTH Health and Demographic Surveillance Systems. – 2014.

84. Shen K. et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement //World journal of pediatrics. – 2020. – С. 1-9.

85. Shen K. et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement //World journal of pediatrics. – 2020. – Т. 16. – №. 3. – С. 223-231.

86. Song R., Preston G., Yosypiv I. V. Ontogeny of angiotensin-converting enzyme 2 //Pediatric research. – 2012. – Т. 71. – №. 1. – С. 13-19.

87. Sprang G., Silman M. Posttraumatic stress disorder in parents and youth after health-related disasters //Disaster medicine and public health preparedness. – 2013. – Т. 7. – №. 1. – С. 105-110.

88. St Geme J. W. et al. Nelson textbook of pediatrics. – 2020.

89. Sun D. et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study //World Journal of Pediatrics. – 2020. – С. 1-9.

90. Tan M. et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China //Immunology. – 2020.

91. To K. K. W. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study //The Lancet Infectious Diseases. – 2020.

92. Verdoni L. et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study //The Lancet. – 2020. – Т. 395. – №. 10239. – С. 1771-1778.

93. Walls A. C. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein //Cell. – 2020.

94. Wang D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China //Jama. – 2020. – Т. 323. – №. 11. – С. 1061-1069.

95. Wang G. et al. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak //The Lancet. – 2020. – Т. 395. – №. 10228. – С. 945-947.

96. Wang J., Chen S., Bihl J. Exosome-mediated transfer of ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) from endothelial progenitor cells promotes survival and

function of endothelial cell //Oxidative medicine and cellular longevity. – 2020. – T. 27. – C. 1451-1454.

97. Wang K. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein //BioRxiv. – 2020.

98. Wei M. et al. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China //Jama. – 2020. – T. 323. – №. 13. – C. 1313-1314.

99. Whittaker E. et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 //Jama. – 2020.

100. Wölfel R. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 //Nature. – 2020. – T. 581. – №. 7809. – C. 465-469.

101. World Health Organization et al. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. – World Health Organization, 2020. – №. WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5.

102. Wrapp D. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation //Science. – 2020. – T. 367. – №. 6483. – C. 1260-1263.

103. Xia W. et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults //Pediatric pulmonology. – 2020. – T. 55. – №. 5. – C. 1169-1174.

104. Xiao F. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 //Gastroenterology. – 2020. – T. 158. – №. 6. – C. 1831-1833. e3.

105. Xing Y. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 in feces of pediatric patients during the convalescent phase //medRxiv. – 2020.

106. Xu Y. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding //Nature medicine. – 2020. – T. 26. – №. 4. – C. 502-505.

107. Yang P. et al. Corona Virus Disease 2019, a growing threat to children? //The Journal of Infection. – 2020.

108. Yang Y. et al. Laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections //MedRxiv. – 2020.

109. Yuan M. et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV //Science. – 2020. – Т. 368. – №. 6491. – С. 630-633.

110. Zhang C. et al. Clinical Characteristics of 34 Children with Coronavirus Disease-2019 in the West of China: a Multiple-center Case Series //medRxiv. – 2020.

111. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review //Journal of medical virology. – 2020. – Т. 92. – №. 5. – С. 479-490.

112. Zhao D. et al. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias //Clinical Infectious Diseases. – 2020.

113. Zhou P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin //nature. – 2020. – Т. 579. – №. 7798. – С. 270-273.

114. Zou L. et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients //New England Journal of Medicine. – 2020. – Т. 382. – №. 12. – С. 1177-1179.

115. World Health Organization et al. IFC: International Classification of Functioning, Disability and Health. – 2001.

116. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability, and Health: Children & Youth Version: ICF-CY. – World Health Organization, 2007.

117. Schiariti V. et al. International Classification of Functioning, Disability and Health Core Sets for children and youth with cerebral palsy: a consensus meeting //Developmental Medicine & Child Neurology. – 2015. – Т. 57. – №. 2. – С. 149-158.

118. Longo E., de Campos A. C., Schiariti V. COVID-19 pandemic: is this a good time for implementation of home programs for children's rehabilitation in low-and middle-income countries? //Physical & occupational therapy in pediatrics. – 2020. – Т. 40. – №. 4. – С. 361-364.

119. Tufan A., Güler A. A., Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposingantirheumatic drugs //Turkish journal of medical sciences. – 2020. – Т. 50. – №. 9. – С. 620-632.

120. Riphagen S. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic //The Lancet. – 2020. – Т. 395. – №. 10237. – С. 1607-1608.

121. Gustine J. N., Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19 //The American journal of pathology. – 2021. – Т. 191. – №. 1. – С. 4-17.

122. Williamson E. J. et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients //Nature. – 2020. – Т. 584. – №. 7821. – С. 430.

123. Esai Selvan M. Risk factors for death from COVID-19 //Nature Reviews Immunology. – 2020. – Т. 20. – №. 7. – С. 407-407.

124. Ingravallo F. Death in the era of the COVID-19 pandemic //The Lancet Public Health. – 2020. – Т. 5. – №. 5. – С. e258.

125. Lin J. E. et al. Neurological issues in children with COVID-19 //Neuroscience letters. – 2021. – Т. 743. – С. 135567.

126. Abdel-Mannan O. et al. Neurologic and radiographic findings associated with COVID-19 infection in children //JAMA neurology. – 2020. – Т. 77. – №. 11. – С. 1440-1445.

127. Chen T. H. Neurological involvement associated with COVID-19 infection in children //Journal of the neurological sciences. – 2020. – Т. 418. – С. 117096.

128. Schober M. E., Pavia A. T., Bohnsack J. F. Neurologic manifestations of COVID-19 in children: emerging pathophysiologic insights //Pediatric Critical Care Medicine. – 2021. – Т. 22. – №. 7. – С. 655.

129. Principi N., Esposito S. Are we sure that the neurological impact of COVID 19 in childhood has not been underestimated? //Italian Journal of Pediatrics. – 2021. – Т. 47. – №. 1. – С. 1-4.

130. Liu J. J. et al. Mental health considerations for children quarantined because of COVID-19 //The Lancet Child & Adolescent Health. – 2020. – Т. 4. – №. 5. – С. 347-349.

131. de Miranda D. M. et al. How is COVID-19 pandemic impacting mental health of children and adolescents? //International journal of disaster risk reduction. – 2020. – Т. 51. – С. 101845.
132. Imran N., Zeshan M., Pervaiz Z. Mental health considerations for children & adolescents in COVID-19 Pandemic //Pakistan journal of medical sciences. – 2020. – Т. 36. – №. COVID19-S4. – С. S67.
133. Захарова Ю. В. Малые аномалии развития сердца у детей как проявление дисплазии соединительной ткани //Consilium Medicum. Педиатрия. – 2011. – Т. 2. – С. 41-43.
134. Miller A. D. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children—United States, February 2020–July 2021 //Clinical Infectious Diseases. – 2022. – Т. 75. – №. 1. – С. e1165-e1175.
135. Henry B. M. et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis and review //Clinical biochemistry. – 2020. – Т. 81. – С. 1-8.
136. Özaslan A. et al. Investigation of Depression and Anxiety Symptoms and Associated Factors in Children with Cerebral Palsy in the COVID-19 Pandemic: Parents' Perceived Social Support, Depression and Corona Anxiety //Genel Tıp Dergisi. – 2022. – Т. 32. – №. 5. – С. 1-1.
137. Cristinziano M. et al. Telerehabilitation during Covid-19 lockdown and gross motor function in cerebral palsy: an observational study //European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine. – 2021.
138. Vallefuoco E. et al. A Multidisciplinary Telerehabilitation Approach for Supporting Social Interaction in Autism Spectrum Disorder Families: An Italian Digital Platform in Response to COVID-19 //Brain Sciences. – 2021. – Т. 11. – №. 11. – С. 1404.
139. Boronat S. Neurologic care of COVID-19 in children //Frontiers in Neurology. – 2021. – Т. 11. – С. 613832.

140. Zimmermann P., Pittet L. F., Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? //The Pediatric infectious disease journal. – 2021. – Т. 40. – №. 12. – С. e482.

141. Cruz A. T., Zeichner S. L. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease //Pediatrics. – 2020. – Т. 145. – №. 6.

142. Wang D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China //Jama. – 2020. – Т. 323. – №. 11. – С. 1061-1069.

143. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor //cell. – 2020. – Т. 181. – №. 2. – С. 271-280. e8.

144. Lin L. et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection–a review of immune changes in patients with viral pneumonia //Emerging microbes & infections. – 2020. – Т. 9. – №. 1. – С. 727-732.

145. Xiao F. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 //Gastroenterology. – 2020. – Т. 158. – №. 6. – С. 1831-1833. e3.

146. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal–oral transmission //Gastroenterology. – 2020. – Т. 158. – №. 6. – С. 1518-1519.

147. Zhou D., Wang Q., Liu H. Coronavirus disease 2019 and the gut–lung axis //International Journal of Infectious Diseases. – 2021. – Т. 113. – С. 300-307.

148. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии: Методическое пособие //Методическое пособие. – 2000. – С. 15.

149. She J., Liu L., Liu W. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children //Journal of medical virology. – 2020. – Т. 92. – №. 7. – С. 747-754.

150. Guarnes F. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. – 2017.

151. Dumas A. et al. The role of the lung microbiota and the gut–lung axis in respiratory infectious diseases //Cellular microbiology. – 2018. – Т. 20. – №. 12. – С. e12966.

152. Markowiak P., Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health //Nutrients. – 2017. – Т. 9. – №. 9. – С. 1021.

153. Perceval C. et al. Prophylactic use of probiotics for gastrointestinal disorders in children //The Lancet Child & Adolescent Health. – 2019. – Т. 3. – №. 9. – С. 655-662.

154. Осипов Г. А., Родионов Г. Г. Применение метода масс-спектрометрии микробных маркеров в клинической практике //Поликлиника. – 2013. – №. 1-3. – С. 68-73.

155. Осипов Г. А., Родионов Г. Г. Микроэкология человека в норме и патологии по данным масс спектрометрии микробных маркеров //Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2016. – №. 2. – С. 43-53.

156. Trottein F., Sokol H. Potential causes and consequences of gastrointestinal disorders during a SARS-CoV-2 infection //Cell reports. – 2020. – Т. 32. – №. 3. – С. 107915.

157. Bıyık K. S. et al. The functional health status of children with cerebral palsy during the COVID-19 pandemic stay-at-home period: a parental perspective //Turkish Journal of Pediatrics. – 2021. – Т. 63. – №. 2.

158. Verschuren O. et al. Determinants of muscle preservation in individuals with cerebral palsy across the lifespan: a narrative review of the literature //Journal of cachexia, sarcopenia and muscle. – 2018. – Т. 9. – №. 3. – С. 453-464.

159. Barrett R. S., Lichtwark G. A. Gross muscle morphology and structure in spastic cerebral palsy: a systematic review //Developmental Medicine & Child Neurology. – 2010. – Т. 52. – №. 9. – С. 794-804.

160. Goldschmidt K. The COVID-19 pandemic: Technology use to support the wellbeing of children //Journal of pediatric nursing. – 2020. – Т. 53. – С. 88.

161. Kairy D. et al. A systematic review of clinical outcomes, clinical process, healthcare utilization and costs associated with telerehabilitation //Disability and rehabilitation. – 2009. – Т. 31. – №. 6. – С. 427-447.

162. Edirippulige S. et al. Availability, spatial accessibility, utilisation and the role of telehealth for multi-disciplinary paediatric cerebral palsy services in Queensland //Journal of Telemedicine and Telecare. – 2016. – Т. 22. – №. 7. – С. 391-396.

163. Schiariti V. et al. Comparing contents of outcome measures in cerebral palsy using the International Classification of Functioning (ICF-CY): a systematic review //European Journal of Paediatric Neurology. – 2014. – Т. 18. – №. 1. – С. 1-12.