

пациенту был установлен клинический диагноз: Болезнь Иценко-Кушинга АКТГ-секретирующая микроаденома гипофиза. Состояние после удаления кортикотропиномы. Рецидив. Артериальная гипертензия II степени. Ожирение III степени.

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Болезнь Иценко-Кушинга» - 2016. – 47 с. – URL: [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84\\_bolezn\\_icenko-kushinga.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84_bolezn_icenko-kushinga.pdf) (дата обращения: 01.03.2024) – Текст: электронный.
2. Storr H.L. Management of Endocrine Disease: Pediatric Cushing's disease / H.L. Storr, M.O. Savage. – Текст: электронный. // Eur J Endocrinol. – 2015. – Vol. 173, № 1. – P. 35–45. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26036813/> (дата обращения – 19.03.2024)
3. Болезнь Иценко-Кушинга у ребенка с нетипичным дебютом болезни. Клинический случай с кратким обзором литературы / М.А. Тюльпаков, О.Б. Безлепкина, Е.В. Нагаева [и др.]. – Текст: электронный // Проблемы эндокринологии. — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 92-101. - URL: <https://doi.org/10.14341/probl13102> (дата обращения - 7.03.2024)
4. Pediatric Cushing's Disease and Pituitary Incidentaloma: Is This a Real Challenge? / R.M. Paragliola, P. Locantore, A. Pontecorvi, S.M. Corsello. // Case Rep Endocrinol. – 2014. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25386368/> (дата обращения: 25.03.2024)
5. Sulentic, P. Cushing's Syndrome. / Sulentic P., Grossman A. – Текст: электронный // Endotext. – 2017. – Vol. 170, № 1. – P. 10-40 – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279088/> (дата обращения – 25.03.2024)
6. Волкова, Н.В. Особенности диагностического поиска и послеоперационного наблюдения болезни Иценко-Кушинга у детей: собственное наблюдение. / Волкова Н.В. // Педиатрия. Восточная Европа. – 2018. – Том 6, № 3 – С. 459-468.
7. Magiakou, M.A. Cushing's syndrome in children and adolescents: current diagnostic and therapeutic strategies. / M.A. Magiakou, G.P. Chrousos// The Journal of Endocrinological Investigation. – Vol. 25, № 2. – P. 181–194.

### **Сведения об авторах**

Д.В. Пескова\* – ординатор 1 года обучения, кафедра госпитальной педиатрии

И.О. Зайкова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии

### **Information about the authors**

D.V. Peskova\* - Postgraduate student of Department of Hospital Pediatric

I.O. Zaikova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

d.peskova@mail.ru

УДК: 616-01

## **ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ И ЕГО КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

Петерсон Кристина Юрьевна, Селиванов Артем Алексеевич, Шикина Елизавета Андреевна, Царькова Софья Анатольевна

Кафедра поликлинической педиатрии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

### **Аннотация**

**Введение.** Мировая медицина продолжает сталкиваться с последствиями пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ) в аспекте постковидного влияния на состоянии здоровья населения. Исследовательский материал продолжает накапливаться, однако в педиатрической практике недостаточно сведений о факторах риска формирования постковидного синдрома (ПКС) у детей и методах реабилитации. **Цель исследования** – установить факторы риска формирования ПКС у детей и его клинические проявления. **Материал и методы.** Исследование проводилось среди детей в возрасте <18 лет, перенесших лабораторно подтвержденную НКВИ (не ранее 12 недель). Проведен анализ анкет законных представителей пациентов на основании оптимизированной анкеты британского консенсуса. Опрошены респонденты из 12 городов РФ, получено 565 анкет, из которых 435 (76,9%) - соответствовали критериям включения. **Результаты.** В выборке из 435 исследуемых преобладали дети старше 7 лет (67%), 231 (53,1%) участник сообщили об одном или нескольких стойких симптомах заболевания. Наибольшую долю составляли нарушения со стороны нервной системы (НС). Респираторные симптомы отмечали около половины опрошенных (47,8%), желудочно-кишечные расстройства и поражение кожи – 26,9% и 14,3%. Исходя из количества респондентов, выявлены статистически значимые факторы риска (ОШ), влияющие на развитие ПКС. **Выводы.** Полученные результаты дают возможность персональной разработки реабилитационных мероприятий для детей, с учетом выявленных факторов риска развития различных вариантов течения постковида.

**Ключевые слова:** постковидный синдром, НКВИ, факторы риска, дети.

## **RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF POST-COVID - 19 SYNDROME IN CHILDREN AND ITS CLINICAL MANIFESTATIONS.**

Peterson Kristina Yurievna, Selivanov Artem Alekseevich, Shikina Elizaveta Andreevna, Tsarkova Sofya Anatolievna  
Department of Polyclinic Pediatrics  
Ural State Medical University  
Yekaterinburg, Russia

### **Abstract**

**Introduction.** Global medical community is grappling with the long-term health impacts of the novel coronavirus (2019-nCoV), with a growing body of research emerging. However, there's a notable gap in understanding specifically regarding the risk factors and rehabilitation strategies for post-Covid syndrome (PCS) in children. **The aim of the study** was to establish risk factors for the formation of PCS in children and its clinical manifestations. **Material and methods.** Children aged <18 years with laboratory-confirmed Covid-19 (not earlier than 12 weeks) participated in the study. The British consensus questionnaire was utilized for analyzing the questionnaires of legal representatives of patients. A survey was conducted in 12 Russian cities, involving 565 questionnaires, with 435 (76.9%) meeting the inclusion criteria. **Results.** In the sample of 435 participants, children over 7 years of age predominated (67%), and 231 (53.1%) participants reported one or more persistent symptoms of the disease. Largest proportion were disorders of nervous system (NS). About half of respondents reported respiratory symptoms (47.8%), followed by gastrointestinal disorders and skin lesions (26.9% and 14.3%). Statistically significant risk factors (OR) influencing the development of PCS were identified based on the number of respondents. **Conclusion.** The results enable personalized rehabilitation measures for children, considering identified risk factors for post-Covid variants.

**Keywords:** post-Covid syndrome, 2019-nCoV, risk factors, children.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Постковидный синдром (ПКС) — это набор стойких симптомов, возникающий после документально подтвержденной инфекции COVID-19, продолжительностью более 12 недель, не являющийся результатом другого заболевания [1]. Исследования по ПКС продолжают накапливаться. В одном из крупных международных систематических обзоров (12 когортных исследований, n=52636) установлены наиболее часто встречающиеся симптомы в постковидном периоде у детей: усталость - 87%, головная боль - 80%, артромиалгии - 66%, стеснение или боль в груди и одышка – 51,0 и в 57,1% случаев соответственно, у 58,9% детей снизилась работоспособность, что повлияло на учебу в школе [2]. В России самый крупный обзор опубликован в статье Османова И.М. со авт. (2022), который также был включен в данный систематический обзор [3]. Существует необходимость оценить долгосрочные последствия COVID-19 в педиатрической популяции, информировать врачей, исследователей и экспертов общественного здравоохранения, рассмотреть влияние этого состояния на пострадавших и их семьи [4], а также предупредить развитие возможных клинических проявлений.

**Цель исследования** – установить факторы риска формирования постковидного синдрома у детей и его клинические проявления.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Исследование проводилось среди родителей детей в возрасте от 1 года до 18 лет, перенесших лабораторно подтвержденную НКВИ, но ранее 12 недель от начала исследования, что соответствовало критериям включения. Получено 565 анкет, из которых 435 (76,9%) были доступны для последующего анализа. Критерии невключения в исследование не запланированы. Для анализа использованы результаты анкетирования законных представителей пациентов на основании оптимизированной анкеты британского консенсуса по изучению симптомов постковида [5] в рамках обследования здоровья и благополучия детей в связи с COVID-19, представленной в online формате. Стойкие симптомы (>3 месяцев) были дополнительно классифицированы по вовлеченным системам. Длительность жалоб, предъявляемых респондентами, начиная с 12 недель после перенесенной болезни, оценивалась в баллах: 1 балл - вообще не беспокоили; 2 балла - несколько дней; 3 балла - больше половины времени; 4 балла - почти каждый день. В исследование включены 12 городов РФ (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Среднеуральск, Первоуральск, Ижевск, Кемерово, Самара, Набережные Челны, Омск, Большеречье, Тюмень), Сравнение исследуемых факторов в группах проводилось расчетом показателя «отношения преобладания» (Odds ratio или ОШ). Ассоциация между изучаемыми признаками и риском развития постковидных симптомов

считалась значимой, если показатель ОШ превышал единицу при  $p < 0,05$ . Обработка результатов проводилась в Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В выборке из 435 исследуемых преобладали дети в возрасте старше 7 лет (67%). Информация о возрасте, выраженная в медиане (интерквартильный размах (IQR) составила 9,0 (0-18 лет). Гендерных различий не установлено, преобладала легкая форма НКВИ (77%). У 356 (82%) респондентов за весь период, зарегистрирован 1 эпизод заболевания. Медиана наблюдения от начала заболевания составила 231 день (91- 547 дней) или  $7,6 \pm 0,17$  мес. после перенесенной НКВИ.

На момент опроса хотя бы один симптом, персистирующий или возникший спустя 12 нед. после перенесенной НКВИ, был отмечен родителями у 231 (53,1%) из 435 детей. Средняя длительность жалоб/симптомов респондентов на момент опроса сохранялась более половины времени, начиная с 12 недель от начала болезни, и составила в баллах  $2,37 \pm 0,55$ . Из всей когорты были отмечены 290 (66,6%) человек, которые имели коморбидные состояния. Наиболее часто встречались рекуррентные респираторные заболевания (17,0%), за которыми следовали заболевания ЛОР органов (13,0%) и аллергические заболевания (11,0%), а также заболевания нервной системы (4%) и ожирение (2%) соответственно.

В лечении острого периода НКВИ 69,9% респондентов получили противовирусные препараты (ПВП) в остром периоде НКВИ. Среди лекарственных средств преобладал Умифеновир (52,0%), 2-е место занимали интерфероны (30,0%), а также применялись: анаферон детский (5,3%), эргоферон (3,9%) и другие. Большинство 250 (60,0%) респондентов получили ПВП в первые двое суток от начала заболевания.

Об одном или нескольких стойких симптомах на момент последующей оценки сообщали 231 (53,1%) участников. Среди выявленных клинических синдромов наибольшую долю составляли нарушения со стороны нервной системы: астенический синдром (53,1%), нейрокогнитивные расстройства (48,9%), тревожность (43,9%), вегетативная дисфункция (28,5%), нарушение обоняния и вкуса (27,3%). Респираторные симптомы отмечали около половины опрошенных респондентов (47,8%), желудочно-кишечные расстройства и поражение кожи – 26,9% и 14,3% соответственно (Рис. 1).

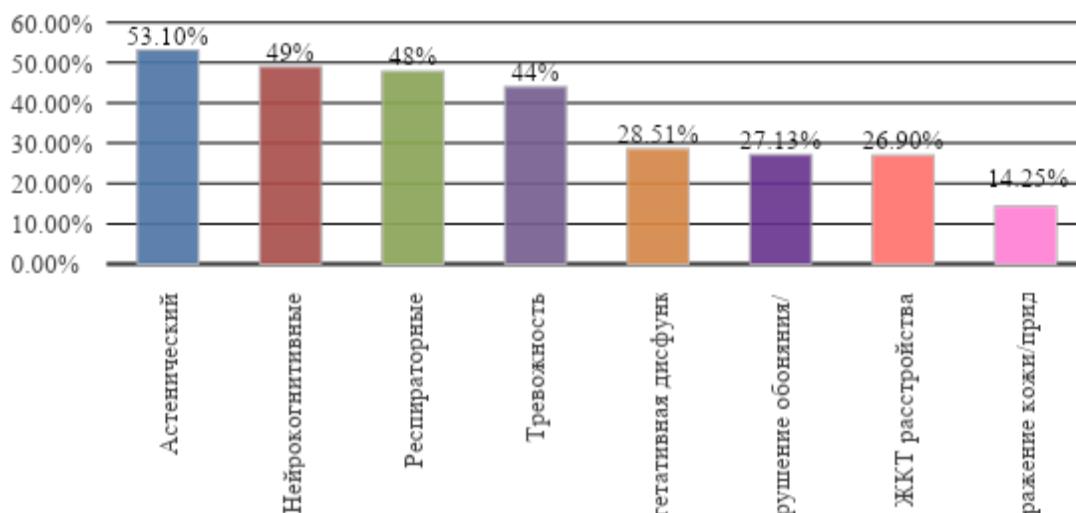


Рис.1. Основные клинические синдромы проявлений постковида у детей, (n=435)

Среди 8 регистрируемых клинических синдромов, выявленных у респондентов на 7-й месяц после перенесенной НКВИ, установлены ведущие клинические синдромы: астенический, нейрокогнитивных расстройств, синдром тревожности (эмоциональные расстройства) и респираторный синдром. Доля проявлений постинфекционной астении, составила около 53,1% среди всех проявлений постковида.

Среди жалоб, характерных для астенического синдрома, ведущими являлись: “Я легко могу заплакать” (91,34%), “Я легко раздражаюсь или “выхожу из себя” (51,08%) и “Возникает

слишком много тревоги и беспокойства” (39,83%). В структуре жалоб, характеризующих нейрокогнитивные нарушения, преобладали: нарушение концентрации внимания (65,7 %), плохой сон (64,3%), плохая успеваемость в школе (46%). Также, в отношении респираторного синдрома большинство респондентов предъявляли жалобы на кашель (88,46%), затруднение дыхания при физической нагрузке (25,96%), тяжесть и боль в груди (24,04%). Ведущий симптом в отношении вегетативной дисфункции - головные боли (79,8%). К следующей группе синдромов относились нарушение обоняния и вкусов, среди которых ведущими жалобами были: искажение вкуса (56,78%), извращенное обоняние (55,08), потеря удовольствия от еды (45,76%).

Небольшое количество детей жаловались на желудочно-кишечные расстройства (27,1% - боли в животе) и поражение кожи и ее дериватов (14,3% - потеря волос).

Проведена оценка ОШ с 95% доверительным интервалом для факторов, способных влиять на развитие постковидного синдрома. ОШ рассчитано в зависимости от возраста, пола, преморбидного фона, тяжести перенесенного COVID-19 и назначения ПВП, установленная взаимосвязь признаков представлена на рисунках 2 и 3.

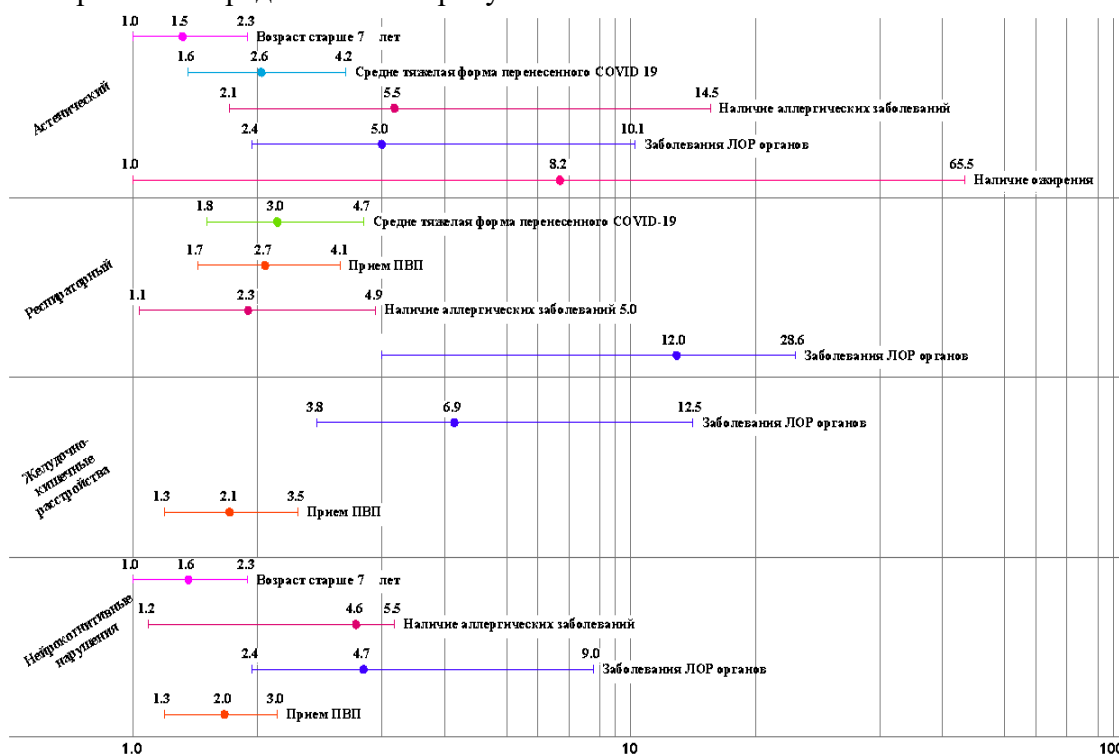


Рис. 2 Оценка отношения шансов с 95% доверительным интервалом для факторов, способных влиять на развитие различных синдромов постковида (n=435). Основные синдромы: Астенический, респираторный, ЖКТ расстройства, нейрокогнитивные нарушения

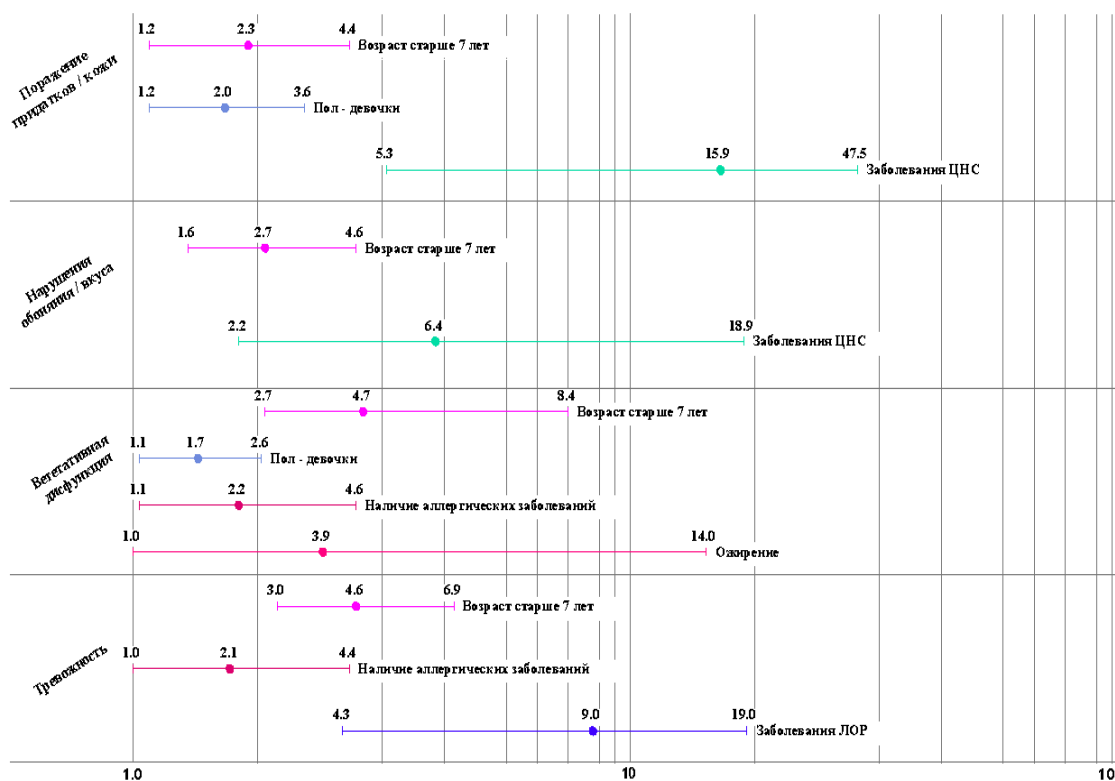


Рис. 3 Оценка отношения шансов с 95% доверительным интервалом для факторов, способных влиять на развитие различных синдромов постковида (n=435). Основные синдромы: поражение кожи/придатков, нарушение обоняния/вкуса, вегетативная дисфункция, тревожность

Как следует из представленных на рисунках данных, наиболее значимый набор факторов риска был характерен для астенического синдрома, среди которых наблюдались: заболевания ЛОР органов, аллергические заболевания и ожирение. В тоже время респираторный синдром, желудочно-кишечные расстройства, тревожность и нейрокогнитивные нарушения коррелировали с заболеваниями ЛОР органов. Основным фактором при поражении кожи и придатков, нарушении обоняния и вкуса являлись заболевания нервной системы. При проявлении признаков вегетативной дисфункции преобладали: наличие ожирения, а также возраст старше 7 лет.

Исходя из количества респондентов, имеющих постковидные проявления (n=231), были выявлены статистически значимые факторы риска (ОШ), способные влиять на развитие клинических синдромов постковида. У переболевших среднетяжелой формой НКВИ отмечено 2 из 8 синдромов, а именно: астенический и респираторный. Женский пол коррелировался с вегетативной дисфункцией, поражением кожи и придатков. Ожирение с вегетативной дисфункцией и астеническим синдромом. Заболевания ЦНС с нарушением обоняния и вкуса, поражением кожи и придатков. Преобладающее число (5 из 8 синдромов) были взаимосвязаны с аллергическими заболеваниями в анамнезе, а также с заболеваниями ЛОР органов. В первом случае основными являлись нейрокогнитивные нарушения и астеновегетативный синдром, во втором респираторные проявления и тревожность.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Отдаленные проявления НКВИ у детей являются малоизученными. Результаты, полученные в нашей работе, в целом, совпадают с опубликованными литературными данными. Однако, нами впервые установлено отсутствие взаимосвязи формирования ПКС с приемом ПВП в остром периоде НКВИ и наличием заболеваний желудочно-кишечного тракта в анамнезе. Вместе с тем, выявлена значимая роль аллергических заболеваний и заболеваний ЛОР органов в анамнезе, что требует изучения взаимосвязи состояния микробиоты носоглотки и аллергического статуса и формирования комбинации постковидных синдромов. Полученные результаты необходимо учитывать при планировании мероприятий по диспансерному наблюдению детей, перенесших НКВИ. Дополнительно к опубликованным

данным в представленном исследовании доказана необходимость привлечения к наблюдению детей, перенесших НКВИ, не только врачей неврологов, оториноларингологов, но и аллергологов и эндокринологов.

## **ВЫВОДЫ**

1. В данном исследовании персистирование или появление хотя бы одного симптома спустя 12 нед. после НКВИ отмечено у 53,1% детей в возрасте от 0 до 18 лет.

2. В структуре жалоб преобладали: утомляемость и слабость (91,3%), кашель (88,5%), боль в животе (93,6%), нарушение сна (64,3%) и внимания (65,7%), выпадение волос (82,3%), сильная головная боль (79,8%), раздражительность и плаксивость (65,5%), потеря вкуса (56,8%) и обоняния (55,1%).

3. Наибольшее число жалоб предъявляли дети в возрасте от 7 до 17 лет (66,6%).

4. Среди выявленных клинических синдромов наибольшую долю составляли нарушения со стороны нервной системы: астенический синдром (53,1%), нейрокогнитивные расстройства (48,9%), тревожность (43,9%), вегетативная дисфункция (28,5%), нарушение обоняния и вкуса (27,3%). Респираторные симптомы отмечали около половины опрошенных респондентов (47,8%), желудочно-кишечные расстройства и поражение кожи – 26,9 и 14,3% соответственно.

5. Прием ПВП в остром периоде НКВИ не предотвращал развития постковида у детей.

6. Установлены статистически значимые факторы риска (ОШ с 95% ДИ), способные влиять на развитие конкретных клинических синдромов постковида: возраст детей старше 7 лет, женский пол, среднетяжелая форма НКВИ, коморбидные состояния (заболевания ЦНС, аллергические заболевания, заболевания ЛОР-органов, ожирение), что необходимо учитывать при планировании мероприятий по диспансерному наблюдению детей, перенесших НКВИ. Наличие в анамнезе заболеваний со стороны ЖКТ не влияет на развитие постковида у детей.

7. Полученные результаты дают возможность персональной разработки реабилитационных мероприятий для детей, перенесших НКВИ, с учетом выявленных факторов риска развития различных вариантов течения постковида.

8. Дополнительно к опубликованным данным в представленном исследовании доказана необходимость привлечения к наблюдению детей, перенесших НКВИ, не только врачей неврологов, ЛОР-врачей, но и аллергологов и эндокринологов.

## **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Perrin, A. Nouveau défi: syndrome post-Covid à l'adolescence; A new challenge: post-COVID syndrome in teenagers / Perrin A., Caflisch M. // Rev Med Suisse. – 2022. – Vol. 18(778). - P. 737-740.
2. Prevalence and clinical presentation of long COVID in children: a systematic review / Pellegrino R, Chiappini E, Licari A [et al.] // European Pediatric Journal. - 2022 Vol. 15. P.1–15.
3. Факторы риска постковидного состояния у ранее госпитализированных детей с использованием протокола последующего наблюдения ISARIC Global: проспективное когортное исследование / И. Османов, Е. Спиридонова, П. Бобкова [и др.] // РМС. - 2022.
4. Характеристика Covid-19 в долгосрочной перспективе: быстрый систематический обзор жизни / М. Мишлен, Л. Манохаран, Н. Элькхейр [и др.] // medRxiv. – 2020.
5. Infographic. Graduated return to play guidance following COVID-19 infection / Elliott N, Martin R, Heron N [et al.] // British Journal of Sports Medicine. – 2020. – Vol. 54. – P. 1174–1175.

## **Сведения об авторах**

К.Ю. Петерсон – студент

А.А. Селиванов – студент

Е.А. Шикина\* – студент

С.А. Царькова – доктор медицинских наук, профессор

## **Information about authors**

K.Yu. Peterson – student

A.A. Selivanov – student

E.A. Shikina – student

S.A. Tsarkova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

elizaveta.shikina@yandex.ru