

Получена: 28 Июня 2024 / Принята: 03 Августа 2024 / Опубликовано online: 30 Августа 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.4.020

УДК 614.2:616-052



ДОЛГОСРОЧНЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Арайлым К. Турманбетова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9798-3702>

Маржан М. Лепесова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4912-4229>

Гульназ С. Кайшибаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-3431-7300>

¹ Казахстанско-Российский медицинский университет, г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, 10-20% взрослых пациентов, перенесшие COVID-19, испытывают длительные симптомы, которые продолжаются с острого периода инфекции или проявляются спустя некоторое время после него. По данным разных авторов, от 1% до 70% пациентов, перенесших COVID-19, испытывают неврологические симптомы.

Цель: анализ литературных данных по вопросу долгосрочных неврологических симптомов COVID-19 у детей.

Стратегия поиска: Поиск литературы был проведен в базе MEDLINE/PUBMED для выявления работ, исследующих длительное течение COVID-19 у детей, с использованием следующих ключевых слов: «SARS-CoV-2» или «COVID-19» и «long COVID» или «post COVID» и «children» или «pediatric» и «nervoussystem» или «neurological». В результате поиска было найдено 2997 источника, из них 31 исследование подходило по критериям отбора.

Результаты и обсуждение. Наиболее частыми неврологическими симптомами, сообщаемыми у детей после острого периода COVID-19, были головные боли, выявляемые от 0,5% до 80% случаев. В основном они распространены среди детей старшего возраста и подростков. Вторым важным симптомом отмечено нарушение вкуса и обоняния с частотой от 0,3% до 84%. Нарушение когнитивных функций, таких как ухудшение памяти и трудности с концентрацией внимания, встречались до 48% случаев. До 33,3% детей имели нарушение сна. Помимо того регистрировались: миалгия, головокружение, судороги, тремор и тики. Единичными исследованиями сообщалось о таких симптомах, как спутанность сознания, дезориентация или сонливость, заикание, парестезия, шум в ушах, атаксия, нарушение мелкой моторики. Симптом «туман в голове», который часто описывается у взрослых, регистрировался лишь в двух педиатрических исследованиях. Также в одном исследовании сообщили о таком серьезном неврологическом симптоме как регресс развития.

Выводы. Долгосрочные неврологические симптомы у детей, перенесших COVID-19, не являются редкостью. Самыми частыми длительными неврологическими проявлениями у детей были головные боли, нарушение вкуса и обоняния, когнитивные дисфункции и нарушение сна. Отсутствие достаточного количества исследований, направленных на изучение длительных неврологических признаков у педиатрических пациентов, создает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Ключевые слова: состояние после COVID-19, SARS-CoV-2, пост-COVID-19, неврологические симптомы, нервная система, дети.

Abstract

LONG-TERM NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF COVID-19 IN CHILDREN: REVIEW

Arailym K. Turmanbetova¹, <https://orcid.org/0000-0002-9798-3702>

Marzhan M. Lepesova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4912-4229>

Gulnaz S. Kayshibaeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-3431-7300>

¹ Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Introduction. According to the World Health Organization, 10-20% of adult patients who have had COVID-19 experience long-term symptoms that last from the acute period of infection or manifest themselves sometime after it. According to various authors, from 1% to 70% of patients who have undergone COVID-19 experience neurological symptoms.

Aim: analysis of literature data on the issue of long-term neurological symptoms of COVID-19 in children.

Search strategy: A literature search was conducted in the MEDLINE/PUBMED database to identify works investigating the long-term course of COVID-19 in children using the following keywords: "SARS-CoV-2" or "COVID-19" and "long COVID" or "post COVID" and "children" or "pediatric" and "nervous system" or "neurological". As a result of the search, 2,997 sources were found, of which 31 studies met the selection criteria.

Results and discussion. The most common neurological symptoms reported in children after the acute period of COVID-19 were headaches, detected in 0.5% to 80% of cases. They are mainly common among older children and adolescents. The second important symptom was a violation of taste and sense of smell with a frequency from 0.3% to 84%.

Cognitive impairment, such as memory impairment and difficulty concentrating, occurred in up to 48% of cases. Up to 33.3% of children had sleep disorders. In addition, myalgia, dizziness, seizures, tremors and tics were recorded. Isolated studies have reported symptoms such as confusion, disorientation or drowsiness, stuttering, paresthesia, tinnitus, ataxia, and impaired fine motor skills. The "fog in the head" symptom, which is often described in adults, has been recorded in only two pediatric studies. Also, one study reported such a serious neurological symptom as developmental regression.

Conclusions. Long-term neurological symptoms in children who have had COVID-19 are not uncommon. The most common long-term neurological manifestations in children were headaches, impaired taste and sense of smell, cognitive dysfunction and sleep disorders. The lack of a sufficient number of studies aimed at studying long-term neurological signs in pediatric patients creates the need for further study of this problem.

Keywords: condition after COVID-19, SARS-CoV-2, post-COVID-19, neurological symptoms, nervous system, children.

Түйіндеме

БАЛАЛАРДАҒЫ COVID-19-ДЫҢ ҰЗАҚ МЕРЗІМДІ НЕВРОЛОГИЯЛЫҚ КӨРІНІСТЕРІ: ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Арайлым К. Турманбетова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9798-3702>

Маржан М. Лепесова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4912-4229>

Гульназ С. Кайшибаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-3431-7300>

¹Қазақстан-Ресей медициналық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметтері бойынша COVID-19 жұқтырған ересек пациенттердің 10-20% инфекцияның жедел кезеңінен басталып немесе одан біраз уақыттан кейін пайда болып ұзақ мерзім бойы жалғасатын белгілерді сезінеді. Өртүрлі авторлардың айтуынша COVID-19 жұқтырған науқастардың 1% -дан 70% -ға дейін неврологиялық белгілерді сезінеді.

Мақсаты: балалардағы COVID-19 ұзақ мерзімді неврологиялық симптомдары мәселесі бойынша әдебиет деректерін талдау.

Іздеу стратегиясы: «SARS-CoV-2» немесе «COVID-19» және «long COVID» немесе «post COVID» және «children» немесе «pediatric» және «nervous system» немесе «neurological» кілт сөздерін пайдалана отырып, балалардағы COVID-19-дың ұзақ ағымын зерттейтін зерттеулерді анықтау үшін MEDLINE/PUBMED-те әдебиеттік іздеу жүргізілді. Іздестіру нәтижесінде 2997 дереккөз табылды. Оның ішінде 31 зерттеу іріктеу талаптарына сай болды.

Нәтижелер мен пікірталас. COVID-19-дың жедел кезеңінен кейін балаларда тіркелген ең жиі кездесетін неврологиялық симптом 0,5% - 80% жағдайда кездесетін бас ауруы болды. Олар негізінен ересек жастағы балалар мен жасөспірімдер арасында жиі кездеседі. Екінші маңызды симптом жиілігі 0,3%-дан 84%-ға дейін болатын дәм мен иістің бұзылуы болды. Жадтың бұзылуы және зейінді тұрақтандыру қиындықтары сияқты когнитивті функцияның бұзылуы 48% жағдайда орын алды. Балалардың 33,3%-ында ұйқының бұзылуы болды. Сонымен қатар, миалгия, бас айналу, құрысулар, тремор және тиктер тіркелді. Аздаған зерттеулер сананың шатасуы, бағдардың бұзылуы немесе ұйқышылдық, кекештену, парестезия, құлақтағы шуыл, атаксия және ұсақ моториканың бұзылуы сияқты белгілер туралы хабарлады. Ересектерде жиі сипатталатын симптом болып табылатын «ми тұманы» тек екі педиатриялық зерттеуде хабарланды. Сонымен қатар, бір зерттеу ауыр неврологиялық симптом болып табылатын дамудың регрессиясы жайлы хабарлады.

Қорытынды. COVID-19-ды басынана өткерген балалардың арасында ұзақ мерзімді неврологиялық симптомдар сирек емес. Балалардағы ең жиі кездесетін ұзақ мерзімді неврологиялық көріністер бас ауруы, дәм мен иістің бұзылуы, когнитивті дисфункция және ұйқының бұзылуы болды. Педиатриялық науқастарда ұзақ мерзімді неврологиялық белгілерді зерттейтін зерттеулердің жеткілікті болмауы бұл мәселені одан әрі зерттеу қажеттілігін тудырады.

Түйінді сөздер: COVID-19-дан кейінгі жағдай, SARS-CoV-2, пост-COVID-19, неврологиялық белгілер, жүйке жүйесі, балалар.

Для цитирования / For citation / Дәйексөзүшін:

Турманбетова А.К., Лепесова М.М., Кайшибаева Г.С. Долгосрочные неврологические проявления COVID-19 у детей: обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (4). С. 162-176. doi 10.34689/SH.2024.26.4.020

Turmanbetova A.K., Lepesova M.M., Kayshibaeva G.S. Long-term neurological manifestations of COVID-19 in children: review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26(4), pp. 162-176. doi 10.34689/SH.2024.26.4.020

Турманбетова А.К., Лепесова М.М., Кайшибаева Г.С. Балалардағы COVID-19-дың ұзақ мерзімді неврологиялық көріністері: әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (4). Б.162-176. doi 10.34689/SH.2024.26.4.020

Введение

Прошедшая пандемия COVID-19 вызвала значительную заболеваемость и смертность во всем мире. Согласно данным ВОЗ, на июнь 2024 года во всем мире зарегистрировано более 775 миллиона подтвержденных случаев заболевания и более семи миллионов летальных исходов [54]. Дети от 0 до 18 лет, зараженных вирусом SARS-CoV-2, составляют 2-6% всех зарегистрированных случаев [41, 49]. Учитывая, что у детей заболевание в основном протекает бессимптомно или в легкой форме [1, 31, 41, 47], эти цифры могут не в полной мере отражать действительное число детей, заразившихся SARS-CoV-2. Исследование, проведенное в США с описанием эпидемиологии острых инфекции дыхательных путей у детей, проанализировала положительную реакцию на респираторные патогены по результатам мультиплексной ПЦР в период с 2018 по 2023 год. По итогам этого исследования было выявлено, что за указанный период наиболее распространенной острой респираторной инфекцией у детей был риновирус/энтеровирус человека. Такая картина сохранялась и во время пандемии COVID-19. Тем не менее, многочисленные исследования доказывают то, что бремя SARS-CoV-2 оказалось более ощутимым [48] и COVID-19 является более тяжелым заболеванием по сравнению с сезонными острыми респираторными заболеваниями [6].

Важной проблемой COVID-19 является то, что многие пациенты испытывают длительные симптомы, которые продолжаются с острого периода инфекции или появляются спустя некоторое время после него. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 10-20% взрослых пациентов, переболевших COVID-19, имеют длительные симптомы [55]. Со временем стало ясно, что дети, также как и взрослые, испытывают схожие симптомы, которые могут влиять на их повседневную жизнь. По определению ВОЗ, состояние после COVID-19 у детей и подростков – это состояние, возникший у лиц с подтвержденной или вероятной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, при появлении симптомов продолжительностью не менее 2 месяцев, которые первоначально возникли в течение 3 месяцев после острого заболевания COVID-19 и обычно влияют на повседневную жизнь. Симптомы могут возникать впервые после первоначального выздоровления от COVID-19 или сохраняться после первоначального заболевания, также могут колебаться или рецидивировать с течением времени. В отличие от определения состояния после COVID-19 у взрослых, у детей выявление дополнительных диагнозов не исключает диагноз состояния после COVID-19 [56].

На сегодняшний день существуют несколько объяснений развития состояния после COVID-19. Есть такие объяснения механизма развития этого состояния, как активация противовирусного врожденного иммунитета и индукция интерферона [42], стойкая эндотелиопатией и повышение свертывания крови [15], сохраняющийся резервуар активного вируса [46] и наличие аутоантител, виремии, реактивация латентных вирусов во время первичного заражения SARS-CoV-

2[45] у пациентов, имеющих длительные симптомы после COVID-19. Согласно данным британских ученых, иммунная дисрегуляция, вследствие нарушения Т-клеток, приводит к длительным симптомам после COVID-19 [25]. Наличие дизиммунии у пациентов после COVID-19 также сообщили польские ученые, которые обнаружили дисфункциональную истощенную / стареющую популяцию CD8+ у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Такие же изменения играют роль в различных заболеваниях или состояниях, связанных с хронической иммунной активацией, таких как, ВИЧ-инфекция, рак, внутриклеточные инфекции, хронические легочные заболевания и аутоиммунные заболевания. Это в свою очередь может объяснить развитие аутоиммунных заболеваний после перенесенной коронавирусной инфекции, которые часто наблюдаются на практике [51]. Также одним из возможных патогенетических механизмов усталости при состоянии после COVID-19 рассматриваются митохондриальная дисфункция и окислительный стресс, которые являются одним из причин синдрома хронической усталости [52].

Распространенность состояния после COVID-19 у детей заметно варьируется в зависимости от исследования и составляет от 4% до 66% случаев [10, 27, 33, 44, 53, 57]. Но учитывая масштаб пандемии, мы должны понимать, что та малая доля случаев может оказать существенную нагрузку на здоровье подрастающего поколения и на здравоохранение. Многие исследования с включением контрольной группы, показывают, что стойкие симптомы более распространены у детей после заражения SARS-CoV-2 в сравнении с контрольной группой [8, 9, 32, 43]. Также в исследовании проведенном *Morand A. и др.* с использованием ПЭТ головного мозга у детей и взрослых, у детей с длительным COVID-19 были обнаружены похожие модели гипометаболизма [¹⁸F]-ФДГ, что и у взрослых, которые не зависели от возраста и первоначальной тяжести инфекции [34]. Это в свою очередь может говорить о том, что количество педиатрических пациентов с состоянием после COVID-19 может быть гораздо больше, так как они в большинстве случаев не диагностируются ввиду преобладания у них бессимптомного и легкого течения заболевания и возрастных особенностей формирования жалоб. К тому же неизвестно, какие могут быть последствия этого состояния для развивающегося мозга.

Основными симптомами состояния после COVID-19 у детей являются симптомы со стороны респираторной системы, нервной системы и желудочно-кишечного тракта [7, 26].

По данным разных авторов, доля неврологической симптоматики при состоянии после COVID-19 составляет от 1% до 70% [4, 17, 33, 35, 39]. Тем не менее, масштабы прошедшей пандемии означают, что даже небольшая часть этих эпизодов может привести к большому числу случаев.

Цель: анализ литературных данных по вопросу долгосрочных неврологических симптомов COVID-19 у детей.

Стратегия поиска. Был проведен поиск литературы в базе MEDLINE/PUBMED по теме длительного течения COVID-19 у детей. В приоритете рассматривали

оригинальные исследования. Мы включили наблюдательные (поперечные и когортные) исследования, исследования «случай-контроль» и исследования среди взрослых с включением детей. Использовались следующие ключевые слова для поиска: «SARS-CoV-2» или «COVID-19» и «long COVID» или «post COVID» и «children». Фильтры использовались для включения детей и подростков в возрасте ≤ 18 лет и полнотекстных статей.

Критерии включения:

- наблюдательные исследования (продольные и поперечные), в том числе включенные в рандомизированные контролируемые исследования с свободным доступом к полному тексту;

- исследования, проведенные среди детей до 18 лет или с включением этой категории участников;

- дети и подростки с документально подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 по клиническим, визуализирующим или лабораторным критериям с оценкой симптомов или последствий не менее чем через четыре недели после заражения, включая детей с бессимптомной или легкой симптоматической инфекцией.

В найденных исследованиях особое внимание было уделено неврологическим симптомам, имеющимся у участников.

Критерии исключения:

- исследования, проведенные среди участников старше 18 лет.

- исследования, не включающие наблюдение за пациентами после острого периода COVID-19, также исследования по вакцинации среди детей.

Всего было найдено 2997 источников. 57 источников были отобраны в соответствии с критериями включения. Сравнительный анализ был сделан по 31 исследованию, подходящим по цели запроса. Из них 21 когортные исследования, 9 поперечные исследования, 1 серия случаев, которые были проведены в 18 странах.

Результаты анализа

Одно исследование было реализовано в рамках международного проекта Pediatric Emergency Research Network, в котором приняли участие 8 стран (Аргентина, Канада, Коста-Рика, Италия, Парагвай, Сингапур, Испания, США) и одно совместное исследование, проведенное в Великобритании и США. 13 исследований включали контрольные группы. В основном сбор данных проводился посредством онлайн (10 исследований) и телефонного (7 исследований) опроса. В 4 исследованиях провели личный опрос при посещении медицинских организации, одно исследование основывалось на родительских отчетах. Только в 8 исследованиях применяли клиническую оценку и в одном исследовании телефонный опрос совмещали с клинической оценкой (Таблица 1).

Один из первых сообщений о постковидном синдроме у детей было сделано ноябре 2020 года шведским ученым *Ludvigsson J.F.*, который сообщил, что длительные симптомы после острой коронавирусной инфекции, схожие с взрослыми, наблюдаются и у детей. Он привел данные 5 детей, у которых были длительные жалобы на утомляемость, одышку, тахикардию, головные боли, нарушение

концентрации и внимания, мышечную боль и головокружение. Эти симптомы у детей сохранялись в течение 6-8 месяцев [28].

В проспективном когортном норвежском исследовании, включавшим 16 детей в возрасте от 0 до 15 лет (средний возраст 8 лет), стойкие длительные симптомы отмечались у 13%. У этих детей до 6 мес сохранялись нарушение обоняния и вкуса [12].

Более крупное поперечное исследование было проведено в Италии. *Buonsenso D. et al.* обследовали 129 детей от 0 до 14 лет (средний возраст $11 \pm 4,4$ года) и изучили разную степень тяжести острого заболевания, начиная от бессимптомного до тяжелого течения. Наиболее часто встречаемыми неврологическими симптомами были бессонница (18,6%), утомляемость (10,8%), мышечные боли (10,1%), а также трудности с концентрацией внимания (10,1%). Эти симптомы у детей сохранялись >60 дней после первоначального диагноза [18].

Этой же группой ученых было проведено исследование среди подростков 16-18 лет, которые провели опрос на онлайн-платформе среди детей Великобритании и США. Во время исследования оценивалось влияние длительного COVID-19 на психическое и физическое здоровье подростков. По его результатам большой процент подростков предъявляли неврологические жалобы. Наиболее распространенными неврологическими симптомами у подростков были головные боли (78,6%), мышечные боли (68,4%), необъяснимая раздражительность (51,4%), головокружение (48%). Кроме того отмечались такие симптомы, как тики (9,2%) и заикания (7,8%). У этих подростков персистирующие симптомы сохранялись в среднем 8,2 месяцев [17].

В шведском исследовании 55 детей, госпитализированных по поводу COVID-19, находились под наблюдением от 123 до 324 дней. У 12/55 (22%) детей были постоянные симптомы. Самым распространенным из них была усталость (8/12). У 4/12 пациентов в возрасте 4, 14, 15 и 16 лет были множественные тяжелые симптомы, такие как, усталость и головные боли или миалгии, когнитивные трудности [44].

Следующим, одним из крупных исследований, было исследование *I.M. Osmanov et al.*, в котором наблюдали за 518 детьми после выписки из стационара, куда они были госпитализированы с COVID-19. 126 (24,3%) из них сообщали о стойких симптомах. Усталость - 53, (10,7%), нарушение сна - 36 (6,9%) и сенсорные проблемы - 29 (5,6%) были самыми часто встречающимися признаками. Из них у 3% пациентов в долгосрочной перспективе наблюдались неврологические проблемы [35].

Согласно результатам другого исследования, проведенном британскими учеными с помощью мобильного приложения, у 4,4% (77/1734) детей с положительным анализом на вирус SARS-CoV-2 были длительные симптомы в течение 28 дней, а у 1,8% (25/1379) детей симптомы сохранялись до 56 дней. Средняя симптоматическая нагрузка составила 8 симптомов за все время наблюдения. Однако после 28 дня симптоматическая нагрузка снизилась до 2 симптомов.

Таблица 1.

Длительные неврологические симптомы, зарегистрированные у детей после COVID-19 / Long-term neurological symptoms registered in children after COVID-19.

Автор	Страна	Дизайн исследования	Метод сбора данных	Возраст (диапазон)	Число участников	Наличие контрольной группы	Продолжительность симптомов	Подтверждение диагноза	Выявленные неврологические симптомы
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Asadi-Pooya, 2021	Иран	поперечное исследование	телефонный опрос	12,3 года (6 до 17 лет)	58	-	3 мес	ПЦР	Трудности со сном (5%), мышечные боли (5%), головная боль (5%).
Ashkenazi-Hoffnung, 2021	Израиль	проспективное когортное	наблюдение	средний возраст 12 ± 5 лет	90	-	в среднем 112 дней (диапазон: 33–410)	ПЦР/серология	Нарушения сна (30, 33, 3%), парестезии (26, 28, 9%), головную боль (26, 28, 9%), anosmio-агезию или паросмия/зусомию (23, 25, 6%), головокружение (17, 18, 9%), ухудшение памяти (16, 17, 8%), тремор (12, 13, 3%), трудности с концентрацией внимания (8, 8, 9%), тик обострение (2, 2, 2%) и шум в ушах (1, 1, 1%), регресс развития (2, 2, 2%).
Baptista de Lima, 2023	Португалия	ретроспективное исследование	наблюдение	79 мес (0-18 лет)	137	-	12 мес	ПЦР	Через 4 недели: anosmia - 4,9%, нарушение сна - 2,8%, трудности с концентрацией внимания - 1,4%, дизгевзия - 1,4%. Через 12 недель: anosmia - 3%, дизгевзия - 1,5%, головная боль 1,5%, нарушения сна - 3,7%, трудности с концентрацией внимания - 2,2%. Через 24 недели: anosmia - 2,2%, дизгевзия - 1,5%, головная боль 0,7%, нарушения сна - 3,7%, трудности с концентрацией внимания - 0,7%.
Berg, 2022	Дания	поперечное исследование	онлайн-опрос	0 - 14 лет	10 997	33 016	> 8 нед. после инфицирования SARS-CoV-2	ПЦР	Головные боли 4-11 лет - 1,5%, 12-14 лет - 2,4%, проблемы с запоминанием или концентрацией внимания 4-11 лет - 0,9%, 12-14 лет - 2,2%.
Berg, 2022	Дания	поперечное исследование	онлайн-опрос	17,6 (16,5–18,6)	6630	21640	>8 недель и не менее 12 месяцев после диагностики COVID-19	ПЦР	В основной группе у 2,1% головная боль сохранялась до 12 мес.
Blankenburg, 2022	Германия	когортное исследование	анкета (лично)	средний возраст 15 лет	188	1365	нет данных	Серологический тест	Тяжелой степени трудности в концентрации внимания - 19 (10,7%), нарушение памяти - 12 (6,7%), головные боли - 19 (10,7%).
Bloise, 2022	Италия	поперечное исследование	телефонный опрос + прием	средний возраст 112,8 ± 21,9 месяцев	1423	-	87,49 ± 56,44 дня после постановки диагноза COVID-19	ПЦР	Трудности с концентрацией внимания и памятью (21,3%, n = 55), проблемы со сном-депрессия и другие нейropsychиатрические расстройства (17,8%, n = 46), головная боль (16,7%, n = 43), сохранение агевзии и anosmia (16,7%, n = 43).
Blomberg, 2021	Норвегия	проспективное когортное	личный опрос	8л (IQR 6-12)	16	-	6 мес	ПЦР/серологический тест	Нарушение вкуса/обоняния - 13,2%.

Продолжение Таблицы №1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Borgh, 2022	Дания	когортное исследование	онлайн-опрос	средний возраст детей 0–5 лет составил 2,7 года (положительный результат теста на SARS-CoV-2) и 2,8 года (контрольная группа), средний возраст детей 6–17 лет составил 12,0 лет (положительный результат теста на SARS-CoV-2) и 10,5 лет (контрольная группа).	15 041	15 080	> 4 нед. после инфицирования SARS-CoV-2	ПЦР	Потеря обоняния (до 29%) потеря вкуса (до 21%), головная боль (до 13%), трудности с концентрацией внимания (до 18%).
Bossley, 2022	Великобритания	проспективное когортное	телефонный опрос	средний возраст 6,7 года (11 дней–17 лет)	71	-	3-12 мес	ПЦР	Головные боли у 2/71 (3%), один пациент (1,4%) страдал anosmией.
Brackel, 2021	Нидерланды	поперечное исследование	наблюдение	средний возраст 13 лет (IQR: 9–15)	89	-	≥12 нед. после постановки диагноза COVID-19	ПЦР/серол.тест/клин.диагноз	45% - трудности с концентрацией внимания, 13% - нарушение памяти, 38% - головные боли, головокружение 3% , 2% - туман в голове.
Buonsenso, 2021	Италия	поперечное исследование	телефонный опрос/амбулаторная оценка	5 лет (до 18 лет)	129	-	120 дней	ПЦР	Бессонница (18,6%), мышечные боли (10,1%), трудности с концентрацией внимания (10,1%), головная боль (10,1%).
Buonsenso, 2022	Великобритания, США	поперечное исследование	онлайн-опрос	10,3 (1–18 лет)	510	-	8,2 месяцев	ПЦР/серологический тест/клинический диагноз/предположено (самоочет)	Головная боль (401 ребенок; 78,6% выборки), мышечные боли (349 детей; 68,4% выборки), необъяснимая раздражительность (262 ребенка; 51,4% выборки) и головокружение (245 детей; 48% выборки), тики (47 детей; 9,2% выборки), заикания (40 детей; 7,8%).
Calciaterra, 2024	Италия	проспективное когортное	телефонный опрос	медианный возраст - 1 год (IQR 5; диапазон 0–18)	167 пациентов, из них у 19 сохранялись длительные симптомы	-	до 12 мес	ПЦР	Нарушение сна 21,1% (4/19), головная боль 5,3% (1/19), когнитивные изменения 5,3% (1/19).

Продолжение таблицы №1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dun-Deu, 2023	Канада	проспективное когортное	личный опрос	средний возраст (IQR) - 2,0 (0,9–5,0) года	1192 (ПКС был 8 детей)	4371	12 мес	ПЦР	Через 12 мес неврологические симптомы отмечались у 1 из 8 пациентов [13%]. У одного пациента отмечалось учащение припадков, у одного рецидивирующая головная боль. От 0 до 8 лет: нарушение вкуса - 2/580 (0,3%), нарушение обоняния - 2/579 (0,3%), нарушение сна - 38/580 (6,6%), приступы/судороги - 3/580 (0,5%), обморок - 1/580 (0,2%), головокружение/ обморочное состояние - 4/580 (0,7%), головная боль 14/580 (2,4%), проблемы с равновесием 3/580 (0,5%), тремор/дрожь - 3/580 (0,5%), нарушение концентрации внимания - 3/580 (0,5%), от 8 до 18 лет: нарушение вкуса - 2/147 (1,4%), нарушение обоняния - 1/147 (0,7%), нарушение сна - 12/147 (8,2%), приступы/судороги - 1/147 (0,7%), обморок - 2/147 (1,4%), головокружение/обморочное состояние - 8/147 (5,4%), головная боль 15/147 (10,2%), тремор/дрожь - 1/147 (0,7%), нарушение концентрации внимания - 11/147 (7,5%).
Fink, 2021	Бразилия	продольное наблюдательное	наблюдение	медиана 14,65 лет (8-18)	53	52	4,4 месяца (0,8–10,7)	ПЦР+ для исследуемой группы, ПЦР- и отрицательный анализ на антигена к SARS-CoV-2 для контрольной группы	Головная боль (19%), сильная рецидивирующая головная боль (9%), трудности с концентрацией внимания (4%).
Funk, 2022	в рамках исследования Pediatric Emergency Research Network (Аргентина, Канада, Коста-Рика, Италия, Парагвай, Сингапур, Испания и США)	проспективное когортное	телефонный опрос	медианный возраст 3 года (IQR, 0–10 лет)	1884	1701	90 дней	ПЦР	У 17 (0,9%) из 110 детей с ПКС были неврологические симптомы: нарушение обоняния/вкуса 9 (0,5%), головные боли 7 (0,4%), судороги 1 (0,1%) .
Garazzino, 2023	Италия	НД*	наблюдение	3,64 года (IQR: 0,5–10,34)	417	-	9,8 месяцев (диапазон 6–18 месяцев)	НД*	Неврологические изменения мелкой моторики, головокружение и проблемы с поддержанием равновесия у 8 детей, гемифрания у 2 детей.

Продолжение Таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ludvigsson, 2020	Швеция	серия случаев	родительский отчет	12 лет (9–15 лет)	5	-	6–8 месяцев	родительские отчеты	Головные боли, трудности с концентрацией внимания, мышечная слабость, головокружение - 4 пациента.
Mancino, 2023	Италия	проспективное когортное	наблюдение	медианный возраст 9,6 лет; диапазон: 0,1–18,6	697	-	90 дней	ПЦР/быстрый тест на антиген	Через 30 дней 94 из 697 (13,5%) имели неврологические симптомы: аносмия (34/697; 4,9%), головная боль (32/697; 4,6%) и агевзия (17/697; 2,4%). Через 90 дней 47 из 697 (6,7%) имели неврологические симптомы: головная боль (19/697; 2,7%), аносмия (16/607; 2,3%) и отсутствие концентрации внимания (14/697; 2,0%).
Matteuci, 2021	Франция	когортное исследование	телефонный опрос	средний возраст 12,5 (IQR: 11-13)	137	-	до 10-13 мес после острой фазы	ПЦР	Трудности в обучении (8,0%) и головная боль (5,8%).
Miller, 2021	Англия и Уэльс	когортное исследование	онлайн-опрос	≤17 лет	1062	3970	33 дня (межквартильный размах 30–74)	ПЦР/серология	Чуть больше 15% детей сообщили о стойких неврологических симптомах (когнитивные нарушения/«туман в голове» и головную боль).
Molteni, 2021	Великобритания	проспективное когортное	онлайн-опрос	5-17 лет	1734	1734	56 дней	ПЦР/тест на антитела	LC28 - 77 детей (4,4%). Наиболее распространенными неврологическими симптомами у детей с LC28 были головная боль (60 детей [77,9%]), аносмия (60 детей [77,9%]). LC56 - 25 детей (1,8%). Наиболее распространенными неврологическими симптомами у детей с LC56 были аносмия (21 ребенок [84,0%]), головная боль (20 детей [80,0%]), 1 случай тика.
Osmanov, 2021	Россия	проспективное когортное	телефонный опрос	медиана возраста 10,4 (3–15,2) года	518	-	медиана 256 (223–271) дней	ПЦР	Нарушение сна (36, 6,9%) и сенсорные проблемы (29, 5,6%), неврологические проблемы 3% (14/465).
Radlke, 2021	Швейцария	продольное когортное	онлайн-опрос	медиана возраста серопозитивных детей - 11 лет, серонегативных детей - 12 лет	109	1246	6 мес	серологический тест	Трудности с концентрацией внимания (2/109 [2%]) и повышенная потребность во сне (2/109 [2%]).
Roge, 2021	Латвия	проспективное когортное	анкета (лично)	медианный возраст исследуемой группы - 10,0 лет [IQR: 5–14 лет; диапазон 1 месяц–18 лет], медианный возраст группы сравнения - 2 года (IQR: 1–6 лет; диапазон 1 месяц–17 лет)	236	142	73,5 дня (IQR 43–110 дней) в группе пациентов с COVID-19, 69 дней (IQR 58–84 дня) в группе сравнения	ПЦР/ретроспективная сероконверсия	Раздражительность (24,3%) и изменения настроения (23,3%), головные боли (16,9%), аносмия/дизгевзия (12,3%).

Продолжение Таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Selvakumar, 2023	Норвегия	проспективное когортное	наблюдение	ПЦР+ - средний возраст 18,1 [3,7] года, контрольная группа – средний возраст 17,6 [3,3] года	382	85	6 мес	ПЦР для случая, серология для контрольной группы	Головные боли - 32,5%, когнитивные симптомы - 33-48,3%, нарушение обоняния - 23,9%, нарушение вкуса - 17,9%.
Stephenson, 2022	Англия	когортное исследование	онлайн-опрос	11–17 лет	3065	3739	4,9 неделя (13,1–18,9) после тестирования	ПЦР	Через 3 мес - головная боль (23,2%), головокружение или предобморочное состояние (13,7%), потеря обоняния (13,5%), спутанность сознания, дезориентация или сонливость (6,5%), сильные мышечные боли (5,4%).
Sterku, 2021	Швеция	поперечное исследование	наблюдение	от 0 до 18 лет	55	-	медиана 219 дней, диапазон 123–324 дня	ПЦР	Когнитивные трудности у 3, изменение запаха/вкуса у 2, миалгия/головная боль у 4.
Tarani, 2022	Италия	когортное исследование	онлайн-опрос	от 0 до 16 лет	629 - амбулаторные, 60 – госпитализированные	-	от 2 до 9 мес	ПЦР	Амбулаторные пациенты - неврологические симптомы у 6,8%, у госпитализированных пациентов 11,7%.
Wang, 2024	Китай	поперечное исследование	онлайн-опрос	средний возраст 10,0 (IQR: 8,0–12,0) лет (диапазон 3–16 лет)	641	-	28 дней	ПЦР/серология	Когнитивная дисфункция (29,2% 7/24), проблемы со сном (22,7%, 5/22), гипосмия/гипогевзия (2,5%, 3/122).

Часто, выявляемыми неврологическими симптомами, которые испытывали эти 77 детей за всю их болезнь, были головная боль (60 детей [77,9%]) и anosmia (60 детей [77,9%]). Также 84 (14,3%) из 588 детей младшего возраста и 300 (26,2%) из 1146 детей старшего возраста жаловались на головокружение. Наиболее распространенными неврологическими симптомами у детей с длительными симптомами, сохраняющимися более 56 дней, были anosmia (21 ребенок [84,0%]) и головная боль (20 детей [80,0%]). Был 1 случай тиков. У нескольких детей (15 детей, 0,9%) в когорте с отрицательным результатом тестирования симптомы сохранялись, по крайней мере, 28 дней; однако у этих детей на протяжении всей болезни наблюдалось большее количество симптомов (9 симптомов, IQR 7-7-11-0 против 8, 6-9) и после 28-го дня (5 симптомов, IQR 1-5-6-5 против 2, 1-4), чем у детей с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 [33].

Roge I. и соавторы провели когортное исследование с участием 236 педиатрических пациентов с COVID-19 и 142 пациента группы сравнения. Среднее время наблюдения с момента появления острых симптомов составило 73,5 дня (IQR; 43-110 дней) в группе пациентов с COVID-19 и 69 дней (IQR, 58-84 дня) в группе сравнения. Наиболее частыми симптомами среди пациентов с COVID-19 были постоянная усталость (25,2%), раздражительность (24,3%) и изменения настроения (23,3%), а также головные боли (16,9%), ринорея (16,1%), кашель (14,4%) и anosmia / дисгевзия (12,3%). Кроме того, у 105 (44,5%) пациентов с COVID наблюдались стойкие симптомы после 12-недельного периода наблюдения, при этом наиболее частыми были раздражительность (27,6%, N = 29), изменения настроения (26,7%, N = 28) и усталость (19,2%, N = 20) [38].

Исследование, проведенное *Radtke T. и соавторами*, выявило низкую распространенность симптомов связанных состоянием после COVID-19. В исследование были включены дети школьного возраста с серопозитивным и серонегативным результатом анализа на антитела к SARS-CoV-2. 4% серопозитивных детей и 2% серонегативных детей сообщили, по крайней мере, об 1 симптоме, продолжающемся более 12 недель. Наиболее часто встречающимися симптомами у серопозитивных были усталость (3%), трудности с концентрацией внимания (2%) и повышенная потребность во сне (2%) [37].

В исследовании, проведенном *Ashkenazi-Hoffnung L. и др.* были выявлены такие неврологические симптомы как утомляемость (64, 71,1%), миалгия (41, 45,6%), парестезии (26, 28,9%), головная боль (26, 28,9%), anosmia-агевзия или паросмия/эуосмия (23, 25,6%), головокружение (17, 18,9%), нарушение памяти (16, 17,8%), тремор (12, 13,3%), затруднение концентрации внимания (8, 8,9%), обострение тика (2, 2,2%), шум в ушах (1, 1,1%). Это исследование вызвало интерес тем, что у 2 детей (2,2%) был такой серьезный симптом, как регресс развития, который не имел других альтернативных объяснении [4].

Miller F. и др. провели онлайн-опрос 5032 детей домохозяйств Англии и Уэльса. Было обнаружено, что

2,6% детей и подростков (129/5,032 ребенка; 95% ДИ 2,1–3,0%) имели персистирующие симптомы и 4,1% (43/1062 ребенка; 95% ДИ 2,9–5,4%) из них были детей, у которых в анамнезе была инфекция SARS-CoV-2 до появления этих симптомов. Дети с инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе в 1,8 раза чаще сообщали о стойких симптомах по сравнению с детьми не имевших это заболевание в анамнезе. Средняя продолжительность стойких симптомов составила 33 дня. Факторами риска развития стойких симптомов они выделили подростковый возраст и хроническое заболевание в анамнезе. Чуть больше 15% детей сообщили о стойких неврологических симптомах, таких как когнитивные нарушения/«туман в голове» и головная боль [32].

Наблюдение в течение 6-18 месяцев (средняя продолжительность наблюдения 9,8 месяцев) итальянских ученых за 417 детьми, госпитализированных с COVID-19, выявило, что 8,4% детей имели хотя бы один симптом через 4 и 12 недель после заражения SARS-CoV-2 и 25 детей все еще имели симптомы через 6 месяцев после заражения. У 8 детей наблюдались такие неврологические признаки как нарушение мелкой моторики, головокружение и проблемы с равновесием, 2 детей жаловались на гемикранию [24].

Asadi-Pooya A.A. и др. при телефонном опросе детей после COVID-19 через 3 месяцев выявили, что 44,8% детей и подростков имели длительные симптомы после COVID-19. Из неврологических симптомов отмечались такие симптомы, как трудности со сном у трех (5%), мышечные боли (5%) и головная боль (5%). Также они обнаружили что, старший возраст, мышечные боли при поступлении и поступление в отделение интенсивной терапии были в значительной степени связаны с длительными симптомами после COVID [3].

Brackel C.L. и др. провели опрос врачей-педиатров, которые выявили 89 детей с подозрением на длительное состояние после COVID-19. Наиболее распространенными жалобами у детей были усталость и одышка (87% и 55% соответственно). Помимо них дети предъявляли такие неврологические жалобы как трудности с концентрацией внимания (45%), нарушение памяти (13%), головные боли (38%), головокружение (3%) и туман в голове (2%) [16].

В исследовании *Fink T.T. и др.* 43% детей с лабораторно подтвержденным заболеванием предъявляли хотя бы одну жалобу при последующих визитах. Из них у 23% минимум один симптом сохранялся не менее 12 недель и у них был диагностирован длительный COVID-19. Из неврологических жалоб чаще всего отмечались головные боли (19%). Что примечательно, 9% исследуемых детей жаловались на сильную рецидивирующую головную боль. Также у небольшого числа пациентов наблюдались трудности с концентрацией внимания (4%) [22].

В когортном исследовании *Matteudi T. и др.* проведенном посредством телефонного опроса через 10-13 месяцев после острого заболевания у 16,8% были симптомы длительного COVID-19. Среди наиболее распространенных длительных симптомов COVID-19 были такие неврологические симптомы, как трудности в обучении (8,0%) и головная боль (5,8%) [30].

Одно из крупных исследований, проведенное британскими учеными *Molteni E. и др.*, было включено 1734 детей в исследуемую группу и 1734 в группу сравнения. Было сформированы две временные группы: дети с симптомами, сохраняющиеся 28 дней (LC28) и дети с симптомами, сохраняющиеся 56 дней (LC56). Так в группу LC28 вошли 77 детей (4,4%). Наиболее распространенными неврологическими симптомами у этих детей были головная боль (60 детей [77,9%]) и аносмия (60 детей [77,9%]). Доля детей с симптомами, сохраняющимися более 56 дней, составило 1,8% (25/1379). Наиболее распространенными неврологическими симптомами у детей с LC56 были аносмия (21 ребенок [84,0%]) и головная боль (20 детей [80,0%]). Также в этой группе был один случай ребенка с тиками. Что примечательно, в этом исследовании не было зарегистрировано нарушение внимания и концентрации, которые часто встречались в других исследованиях [33].

Более крупное национальное поперечное исследование под названием Long COVID Kids DK было проведено в Дании. В это исследование было включено 10997 детей в возрасте 0-14 лет и 6630 подростка 15-18 лет с положительным результатом теста на SARS-CoV-2. Также 33016 детей в возрасте 0-14 лет и 21640 подростка 15-18 лет были включены в группу контроля. Пациенты с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 в возрастных группах 0-3 года и 4-11 лет чаще сообщали о симптомах (40,0% и 38,1% соответственно), продолжающиеся более 2 месяцев, чем контрольная группа (27,3% и 33,7% соответственно). В группе пациентов с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 неврологические симптомы имели дети более старшего возраста. Головные боли у 1,5% детей 4-11 лет и у 2,4% детей 12-14 лет, проблемы с запоминанием или концентрацией внимания у 0,9% детей 4-11 лет и у 2,2% детей 12-14 лет сохранялись не менее 6 месяцев после острого заболевания. В возрастной группе 15-18 лет у 61,9% участников в группе случая был, по крайней мере, один симптом, продолжавшийся более 8 недель, по сравнению с 57,0% в контрольной группе. В группе случая 2,1% участников жаловались на головную боль и 3,3% на проблемы с запоминанием или концентрацией внимания. Эти симптомы у них сохранялись не менее 12 месяцев после острого заболевания [8, 9].

Blankenburg J. и др. провели исследование среди подростков с целью отличить длительные симптомы, связанные с инфекцией, от симптомов, связанных с пандемией. По результатам этого исследования у 10,7% серопозитивных подростков отмечались тяжелой степени трудности с концентрацией внимания, у 10,7% - головные боли и у 6,7% нарушение памяти. Они не обнаружили различий при сравнении зарегистрированных симптомов между серопозитивными и серонегативными учениками и сделали предположение, что длительные симптомы после COVID19 могут быть менее распространенным, чем считалось ранее и что симптомы длительного COVID-19 могут быть также связаны с режимом пандемии [10].

В исследовании *Bloise S. и др.* приняли участие 1423 детей, переболевших COVID-19. У 20% ($n = 258$) детей наблюдались персистирующие симптомы. У участников отмечались такие симптомы, как трудности с концентрацией внимания и памятью (21,3%, $n = 55$), головная боль (16,7%, $n = 43$), сохранение агевзии и аносмии (16,7%, $n = 43$), проблемы со сном-депрессия и другие нейропсихиатрические расстройства (17,8%, $n = 46$) [11].

В еще одном крупном датском исследовании, которое включало 15 041 детей в группе случая и 15080 детей в группе контроля в возрасте от 0 до 17 лет, в зависимости от возраста, у 12-51% детей с подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2, симптомы появились спустя > 4 недель после постановки диагноза инфекции SARS-CoV-2. В группе случая регистрировались такие неврологические симптомы, как потеря обоняния (до 29%), потеря вкуса (до 21%), головная боль (до 13%), трудности с концентрацией внимания (до 18%) [13].

В исследовании *Bossley S.J. и др.* было включено 71 госпитализированных детей и подростков. У 15% детей некоторые симптомы сохранялись более 4 недель после выписки. У 45% этих детей симптомы исчезли в течение первых 3 месяцев после острого заболевания. Из неврологических симптомов у детей наблюдались головные боли (2/71; 3%) и аносмия (1/71; 1,4%) [14].

Согласно результатам исследования *Funk A.L. и др.*, проведенном в рамках проекта Pediatric Emergency Research Network, 5,8% детей с 90-дневным наблюдением имели длительные симптомы после COVID-19. Неврологические признаки были менее распространены (0,9%), в частности, это были нарушение обоняния/вкуса (0,5%), головные боли (0,4%) и судороги (0,1%) [23].

Еще одно крупное исследование среди подростков 11-17 лет провели *Stephenson T. и др.*, которое включало контрольную группу. В результате телефонного опроса через 3 месяца после ПРЦ тестирования, 2038 (66,5%) участника с положительным тестом и 1993 (53,3%) участника, у которых тест оказался отрицательным, имели какие-либо симптомы. Наиболее распространенным неврологическим симптомом, среди подростков с положительным результатом ПЦР, была головная боль (23,2%), далее следовали головокружение или предобморочное состояние (13,7%), потеря обоняния (13,5%), спутанность сознания, дезориентация или сонливость (6,5%), сильные мышечные боли (5,4%) [43].

Trapani G. и др. включили в свое исследование как амбулаторных, так и госпитализированных пациентов, что дал возможность сравнивать долгосрочные проявления у разной категории пациентов. Согласно их результату, заболеваемость Long COVID-19 составила 24,3% у пациентов первичной медико-санитарной помощи и 58% у госпитализированных пациентов. Среди частых симптомов у амбулаторных пациентов были и неврологические симптомы, которые составили 6,8% среди всех сообщаемых симптомов. Госпитализированные пациенты в 11,7% случаях имели неврологические симптомы [49].

В исследовании *Baptistade Lima J. и др.* 17,6% исследуемой популяции имели длительную COVID-19. Были зарегистрированы такие неврологические признаки, как аносмия, дизгевзия, головная боли и трудности с концентрацией внимания. Через 4 недели после острого заболевания чаще отмечалась аносмия (4,9%), а через 12 и 24 недели из неврологических симптомов чаще встречалось нарушения сна (3,7% и 3,7% соответственно) [5].

Dun-Dery F. и др. провели опрос пациентов от 0 до 18 лет через 6 и 12 месяцев после острого периода COVID-19. Через 6 месяцев симптомы состояния после COVID-19 были обнаружены у 6 (0,52%) из 1152 детей с положительными тестами и у 4 (0,10%) из 3995 детей с отрицательными тестами. При 12-месячном наблюдении состоянию после COVID-19 соответствовали 8(0,67%) из 1192 детей с положительными тестами и 7(0,16%) из 4371 детей с отрицательными тестами. Наиболее часто встречаемыми неврологическими симптомами через 12 месяцев наблюдения, у детей от 0 до 8 лет с положительными тестами, были нарушения сна (38/580; 6,6%) и головная боль 2,4%, (14/580), а у детей от 8 до 18 лет чаще отмечались головная боль 10,2% (15/147), нарушения сна 8,2% (12/147), нарушения концентрации внимания 7,5% (11/147) и головокружение / обморочное состояние 5,4% (8/147) [21].

В другом исследовании, проведенном *Mancino E. и др.*, через 90 дней 12% (81/697) детей имели длительные симптомы COVID-19. Если более подробно рассмотреть неврологические симптомы, через 30 дней 13,5% (94/697) пациентов имели неврологические симптомы, это были аносмия 4,9% (34/697), головная боль 4,6% (32/697) и агевзия 2,4% (17/697). Через 90 дней неврологические жалобы имели 6,7% (47/697) пациентов. Наиболее распространенными из них были головная боль 2,7% (19/697), аносмия 2,3% (16/607) и отсутствие концентрации внимания 2,0% (14/697) [29].

По результатам исследования *Selvakumar J. и др.*, проведенном среди подростков и молодых людей, в их когорте точечная распространенность состояния после COVID-19 через 6 месяцев составила 48,5% в группе с положительным результатом на SARS-CoV-2 и 47,1% в контрольной группе. При осмотре через 6 месяцев головные боли отмечались у 32,5% пациентов, когнитивные симптомы от 33 до 48,3%, нарушения обоняния у 23,9%, нарушения вкуса у 17,9% пациентов [40].

В исследовании, проведенном *Calcaterra V. и др.*, 16,5% (19/115) пациентов, которые наблюдались в течении как минимум 6 месяцев после острого заболевания, сообщали по крайней мере об одном симптоме, связанным с длительным COVID-19, но чаще у них имелась комбинация нескольких симптомов. Они жаловались на нарушения сна (21,1%; 4/19), головную боль (5,3%; 1/19) и когнитивные изменения (5,3%; 1/19) [19].

Wang H. и др. сообщают, что 3,4% пациентов имели симптомы, продолжающиеся в течение 28 дней после острого периода заболевания составила 3,4%. Наиболее часто встречаемые неврологические симптомы в этот период были когнитивная дисфункция

29,2%, (7/24), проблемы со сном 22,7%, (5/22) и гипосмия/гипогевзия 2,5%, (3/122) [50].

Обсуждение

Долгосрочные неврологические симптомы у пациентов, перенесших COVID-19, является немаловажной проблемой, которая оказывает влияние на их повседневную жизнь. Эти симптомы хорошо описаны у взрослых [2, 26, 36], но недостаточно изучены у детей. Наиболее частым неврологическим симптомом, сообщаемым у детей и подростков после острого периода COVID-19, являются головные боли [3–5, 8–11, 13, 14, 16–19, 21–23, 29, 30, 33, 40]. Частота головных болей варьирует в широких пределах, от 0,5 до 80%. В основном они распространены среди детей старшего возраста и подростков. Но также есть сообщения о сильных рецидивирующих головных болях у детей, которые требуют особого внимания и наблюдения [21, 22]. Вторым по частоте описываемым симптомом было нарушение вкуса и обоняния. Они встречались от 0,3 до 84% детей с состоянием после COVID-19 [4, 5, 11–14, 20, 21, 23, 29, 33, 35, 40, 43, 50]. Но все же, этот симптом менее распространен среди детей. Следующим по частоте являются нарушения когнитивных функции, такие как ухудшение памяти и трудности с концентрацией внимания, которые встречаются до 48% случаях [4, 5, 9–11, 13, 18, 19, 22, 29, 30, 37, 38, 50].

Blankenburg J. и др. сообщают о тяжелой степени трудности концентрации внимания у подростков. Но в итоге, учитывая отсутствие различий при сравнении зарегистрированных симптомов между серопозитивными и серонегативными учащимися, они сделали предположение, что нейropsychические симптомы, схожие с длительным COVID-19, также могут быть связаны с режимом пандемии [10]. Также в нескольких исследованиях у детей отмечалось нарушение сна (от 2,8% до 33,3%) [3–5, 11, 18, 19, 21, 35, 37, 50]. Но все же, оно реже встречается среди детей. Так, согласно систематическому обзору и метаанализу, проведенном *Lopez-Leon S. и др.*, нарушение сна у взрослых был одним из самых распространенных симптомов и сохранялся более 12 месяцев [26]. Помимо выше перечисленных неврологических симптомов у детей также встречались миалгия, головокружение, судороги, тремор и появление или ухудшение тиков. По поводу судорог, к сожалению, в статьях нет уточнения являлись ли эти приступы эпилептическими пароксизмами. Также были единичные исследования в которых регистрировались такие симптомы, как спутанность сознания, дезориентация или сонливость [43], заикание [17], парестезия, шум в ушах [4], атаксия, нарушение мелкой моторики [24]. Симптом «туман в голове» который часто описывается у взрослых регистрировались в двух педиатрических исследованиях [16, 32].

Большой интерес вызвал исследование *Ashkenazi-Hoffnung L. и др.*, которые сообщили о таком серьезном неврологическом симптоме как регресс развития [4]. К сожалению, в статье эти случаи не описаны детально. Но у основной части пациентов COVID-19 протекал в легкой форме, что исключает возможность параинфекционного поражения центральной нервной

системы во время острого периода, который проявился бы регрессом развития.

Выводы

Хотя пандемия COVID-19 официально объявлена завершённой, длительные проявления этой инфекции не теряют своей актуальности. Как видно из нашего обзора, долгосрочные неврологические симптомы у детей, перенесших COVID-19, не являются редкостью. Наиболее частыми неврологическими проявлениями у детей в постинфекционный период являются головные боли, нарушение вкуса и обоняния, когнитивные дисфункции и нарушение сна. Отсутствие достаточного количества исследований, направленных на изучение длительных неврологических признаков у педиатрических пациентов, создаёт необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к конфликту интересов.

Вклад авторов: Авторы имели равноценный вклад при написании данной статьи.

Финансирование не заявлено. Авторы подтверждают, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы в другом печатном издании.

Литература:

1. Sankar J., Dhochak, S. K. Kabra, Lodha R. COVID-19 in Children: Clinical Approach and Management. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020. № 6 (87). С. 433–442.
2. Alkodaymi M.S., Omrani O.A., Fawzy N.A., Shaar B.A., Almamlouk R. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022. № 5 (28). С. 657–666.
3. Asadi-Pooya A.A., Nematı H., Shahisavandi M., Akbari A., Emami A. Long COVID in children and adolescents. *World Journal of Pediatrics*. 2021. № 5 (17). С. 495–499.
4. Ashkenazi-Hoffnung L., Shmueli E., Ehrlich Sh., Ziv A., Bar-On O. Long COVID in Children: Observations From a Designated Pediatric Clinic. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021. № 12 (40). С. e509.
5. Baptista de Lima J., Salazar L., Fernandes A., Teixeira C., Marques L. Long COVID in Children and Adolescents: A Retrospective Study in a Pediatric Cohort. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2023. № 4 (42). С. e109.
6. Beatty K., Hamilton V., Kavanagh P.M. Just a bad flu? Tackling the “infodemic” in Ireland through a comparative analysis of hospitalised cases of COVID-19 and influenza. *Public Health*. 2021. (194). С. 19–24.
7. Behnood S.A., Shafran R., Bennett S.D., Zhang A.X.D., O'Mahoney L.L. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *The Journal of Infection*. 2022. № 2 (84). С. 158–170.
8. Berg S.K., Nielsen S.D., Nygaard U., Bundgaard H., Palm P. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2022. № 4 (6). С. 240–248.
9. Berg S.K., Palm P., Nygaard U., Bundgaard H., Petersen M.N. Schmidt Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0–14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2022. № 9 (6). С. 614–623.
10. Blankenburg J., Wekenborg M.K., Reichert J., Kirsten C., Kahre E. Mental health of Adolescents in the Pandemic: Long-COVID19 or Long-Pandemic Syndrome? 2021. С. 2021. 257037. 05.11.21
11. Bloise S., Isoldi S., Marcellino A., De Luca E., Dilillo A. Clinical picture and long-term symptoms of SARS-CoV-2 infection in an Italian pediatric population. *Italian Journal of Pediatrics*. 2022. № 1 (48). С. 79.
12. Blomberg B., Mohn K.G., Brokstad K.A., Zhou F., Linchusen D.W. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nature Medicine*. 2021. № 9 (27). С. 1607–1613.
13. Borch L., Holm M., Knudsen M. Ellermann-Eriksen S, Hagstroem S. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children — a nationwide cohort study. *European Journal of Pediatrics*. 2022. № 4 (181). С. 1597–1607.
14. Bossley C.J., Kavaliunaite E., Harman K., Cook J., Ruiz G. Post-acute COVID-19 outcomes in children requiring hospitalisation. *Scientific Reports*. 2022. № 1 (12). С. 8208.
15. Boyarchuk O., Perestiuk V., Kosovska T., Volianska L. Coagulation profile in hospitalized children with COVID-19: pediatric age dependency and its impact on long COVID development. *Frontiers in Immunology*. 2024. (15). С. 1363410.
16. Brackel C.L.H., Lap C.R., Buddingh E.P., van Houten M.A., van der Sande L.J. Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? *Pediatric Pulmonology*. 2021. № 8 (56). С. 2495–2502.
17. Buonsenso D., Espuny Pujol F., Munblit D., Mcfarland S., Simpson F. MEDICINE & PHARMACOLOGY. Clinical Characteristics, Activity Levels and Mental Health Problems in Children with Long COVID: A Survey of 510 Children. 2021.
18. Buonsenso D., Munblit D., De Rose C., Sinatti D., Ricchiuto A. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2021. № 7 (110). С. 2208–2211.
19. Calcaterra V., Tagi V.M., D'Auria E., Lai A., Zanelli S. Long-term effects of SARS-CoV-2 infection in hospitalized children: findings from an Italian single-center study. *Italian Journal of Pediatrics*. 2024. № 1 (50). С. 27.
20. Chang T., Wijeyekoon R., Keshavaraj A., Ranawaka U., Senanayake S. Neurological disorders associated with COVID-19 in Sri Lanka. *BMC neurology*. 2023. № 1 (23). С. 351.
21. Dun-Dery F., Xie J., Winston K., Burstein B., Gravel J. Post-COVID-19 Condition in Children 6 and 12 Months After Infection. *JAMA Network Open*. 2023. № 12 (6). С. e2349613.
22. Fink T.T., Marques H.H.S., Gualano B., Lindoso L., Bain V. Persistent symptoms and decreased health-related quality of life after symptomatic pediatric COVID-19: A prospective study in a Latin American tertiary hospital. *Clinics*. 2021. (76). С. e3511.

23. Funk A.L., Kuppermann N., Florin T.A., Tancredi D.J., Xie J. Post-COVID-19 Conditions Among Children 90 Days After SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Network Open*. 2022. № 7 (5). C. e2223253.
24. Garazzino S., Denina M., Funiciello E., Ramenghi U., Fagioli F. Long COVID-19/post-COVID condition in children: do we all speak the same language? *Italian Journal of Pediatrics*. 2023. № 1 (49). C. 12.
25. Glynne P., Tahmasebi N., Gant V., Gupta R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. *Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research*. 2022. № 1 (70). C. 61–67.
26. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2021. № 1 (11). C. 16144.
27. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo del Valle N, Perelman C, Sepulveda R. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses // *Scientific Reports*. 2022. № 1 (12). C. 9950.
28. Ludvigsson J.F. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatrica*. 2021. № 3 (110). C. 914–921.
29. Mancino E., Nenna R., Matera L., La Regina D.P., Petrarca L. A Single Center Observational Study on Clinical Manifestations and Associated Factors of Pediatric Long COVID. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023. № 18 (20). C. 6799.
30. Matteudi T., Luciani L., Fabre A., Minodier P., Boucekine M. Clinical characteristics of paediatric COVID-19 patients followed for up to 13 months. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2021. № 12 (110). C. 3331–3333.
31. Meena J., Yadav J., Saini L., Yadav A., Kumar J. Clinical Features and Outcome of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian Pediatrics*. 2020. № 9 (57). C. 820–826.
32. Miller F., Nguyen V., Navaratnam A., Shrotri M., Kovar J. Prevalence and Characteristics of Persistent Symptoms in Children During the COVID-19 Pandemic: Evidence From a Household Cohort Study in England and Wales. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2022. № 12 (41). C. 979–984.
33. Molteni E., Sudre C.H., Canas L.S., Bhopal S.S., Hughes R.C. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2021. № 10 (5). C. 708–718.
34. Morand A., Campion J., Lepine A., Bosdure E., Luciani L. Similar patterns of [18F]-FDG brain PET hypometabolism in paediatric and adult patients with long COVID: a pediatrics case series. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2022. № 3 (49). C. 913–920.
35. Osmanov I.M., Spiridonova E., Bobkova P., Gamirova A., Shikhaleva A. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study // *European Respiratory Journal*. 2022. № 2 (59), 75–89.
36. Premraj L., Kannapadi N., Briggs J., Seal S.M., Battaglini D. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2022. (434). C. 120162.
37. Radtke T., Ulyte A., Puhan M.A., Kriemler S. Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA*. 2021. № 9 (326). C. 869–871.
38. Roge I., Smane L., Kivite-Urtane A., Pucuka Z., Racko I. Comparison of Persistent Symptoms After COVID-19 and Other Non-SARS-CoV-2 Infections in Children. *Frontiers in Pediatrics*. 2021. (9). C. 752385.
39. Say D., McNab S., Wurzel D., Steer A., Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2021. № 6 (5). C. e22–e23.
40. Selvakumar J., Havdal L.B., Drevvatne M., Brodwall E.M., Lund Berven L. Prevalence and Characteristics Associated With Post-COVID-19 Condition Among Nonhospitalized Adolescents and Young Adults. *JAMA Network Open*. 2023. № 3 (6). C. e235763.
41. Siebach M.K., Piedimonte G., Ley S.H. COVID-19 in childhood: Transmission, clinical presentation, complications and risk factors. *Pediatric Pulmonology*. 2021. № 6 (56). C. 1342–1356.
42. Sommen S.L., Zhao Z., Segtnan S., Stiansen-Sonerud T., Selvakumar J. Bulk RNA sequencing for analysis of post COVID-19 condition in adolescents and young adults. *Journal of Translational Medicine*. 2024. № 1 (22). C. 312.
43. Stephenson T, Pinto Pereira S, Shafran R, de Stavola B, Rojas N. Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLOcK): a national matched cohort study // *The Lancet. Child & Adolescent Health*. 2022. № 4 (6). C. 230–239.
44. Sterky E., Olsson-Åkefeldt S., Hertting O., Herlenius E., Alfvén T. Persistent symptoms in Swedish children after hospitalisation due to COVID-19. *Acta Paediatrica*. 2021. № 9 (110). C. 2578–2580.
45. Su Y., Yuan D., Chen D.G., Wang K., Choi J. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022. № 5 (185). C. 881–895.e20.
46. Swank Z., Senussi Y., Manickas-Hill Z., Yu X.G., Alter G. Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae. *Clinical Infectious Diseases*. 2023. № 3 (76). C. e487–e490.
47. Swann O.V., Swann K.A., Turtle L., Pollock L., Fairfield C. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2020. (370). C. m3249.
48. Timbrook T.T., Glancey M., Noble B., Heins Z., Hommel B. The epidemiology of pediatric outpatient acute respiratory tract infections in the US: a multi-facility analysis of multiplex PCR testing from 2018 to 2023. *Microbiology Spectrum*. № 1 (12). C. e03423-23.

49. *Trapani G., Verlato G., Bertino E., Maiocco G., Vesentini R.* Long COVID-19 in children: an Italian cohort study // *Italian Journal of Pediatrics*. 2022. № 1 (48). С. 83.
50. *Wang H., Lu F., Ni X., Luo R., Chen L.* Acute and persistent symptoms of COVID-19 infection in school-aged children: a retrospective study from China. *BMC Public Health*. 2024. № 1 (24). С. 344.
51. *Wiech M., Chrosicki P., Swatler J., Stepnik D., De Biasi S.* Remodeling of T Cell Dynamics During Long COVID Is Dependent on Severity of SARS-CoV-2 Infection. *Frontiers in Immunology*. 2022. (13). P.96-115
52. *Wood E., Hall K.H., Tate W.* Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A possible approach to SARS-CoV-2 'long-haulers'? *Chronic Diseases and Translational Medicine*. 2021. № 1 (7). С. 14–26.
53. *Zimmermann P., Pittet L.F., Curtis N.* How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021. № 12 (40). С. e482–e487.
54. COVID-19 Epidemiological Update - 27 October 2023 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-16-June-2024> (дата обращения: 25.06.2024).
55. Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition [Электронный ресурс]. URL: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition) (дата обращения: 06.02.2024).
56. Post COVID-19 Condition: Children and Young Persons [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/08/17/-default-calendar/post-covid-19-condition--children-and-young-persons> (дата обращения: 06.02.2024).
57. Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? - Brackel - 2021 - *Pediatric Pulmonology* - Wiley Online Library [Электронный ресурс]. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.25521> (дата обращения: 05.11.2023).

Контактная информация:

Турманбетова Арайлым Косаналиевна – докторант кафедры неврологии НУО «Казахстанско-Российского медицинского университета», 050004, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Абылай хана 51/53; E-mail: arailym.lmn@gmail.com; Телефон: +7 707 134 77 07.

Лепесова Маржан Махмутовна – д.м.н. профессор, заведующая кафедрой неврологии НУО «Казахстанско-Российского медицинского университета», 050004, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Абылай хана 51/53; E-mail: mar.izzhan@mail.ru; Телефон: +7 701 733 58 01.

Кайшибаева Гульназ Смагуловна – к.м.н. профессор, заведующая кафедрой неврологии НУО «Казахстанско-Российского медицинского университета», 050004, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Абылай хана 51/53; E-mail: gulnaz63@mail.ru; Телефон: +7 705 325 37 73.

Автор - корреспондент:

Турманбетова Арайлым Косаналиевна – докторант кафедры неврологии НУО «Казахстанско-Российского медицинского университета».

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050004, г. Алматы, пр. Абылай хана 51/53 010000, г. Астана, пр. Абая 47/А.

E-mail: arailym.lmn@gmail.com

Телефон: +7 707 134 77 07