

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Хуснутдинова Лилия Ринатовна

**Физиологические особенности изменения концентрации
катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови
у детей с COVID-19**

3.1.21. Педиатрия

1.5.5. Физиология человека и животных

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Садыкова Динара Ильгизаровна

доктор биологических наук, профессор
Нигматуллина Разина Рамазановна

Казань - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ПОРАЖЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ ПРИ COVID-19 У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1 Поражение сердечно-сосудистой и дыхательной систем при COVID-19 у детей.....	11
1.2 Роль серотонина и его метаболита при COVID-19 у детей.....	16
1.3 Роль катехоламинов и их метаболитов при COVID-19 у детей	21
1.4 Катамнестическое наблюдение за детьми, перенесшими COVID-19.	26
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1 Дизайн исследования	28
2.2 Методы исследования	30
2.2.1 Метод определения катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови.....	30
2.2.2 Инструментальные методы исследования.....	31
2.2.3 Статистические методы	32
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С COVID-19 В ОСТРЫЙ ПЕРИОД ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	34
ГЛАВА 4 Характеристика изменений концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов у детей в острый период COVID-19	44
4.1 Концентрация катехоламинов и метаболитов у детей в острый период COVID-19.....	44
4.2 Концентрация серотонина и его метаболита у детей в острый период COVID-19.....	59
4.3 Концентрация моноаминов в зависимости от степени тяжести поражения легких по результатам компьютерной томографии у детей с COVID-19 всех возрастов	52

4.4 Взаимосвязи концентрации моноаминов и уровня NT-pro-BNP у детей с COVID-19 всех возрастов.....	58
ГЛАВА 5 ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19	61
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	75
ВЫВОДЫ.....	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	89
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	93
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Коронавирусная инфекция (COVID-19) является заболеванием с широким спектром проявлений, приводящим к поражениям различных органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой и дыхательной [66]. Однако механизмы, лежащие в основе поражения легких, сердца и сосудов при инфекции SARS-CoV-2, остаются не до конца изученными.

Предполагается, что катехоламины и серотонин могут быть одними из ключевых факторов, участвующих в развитии симптомов при COVID-19. Моноамины, особенно в высоких концентрациях, вызывают нарушение регуляции физиологических процессов, приводящих к неблагоприятным исходам, таким как сердечно-сосудистая или легочная дисфункция, гиперкоагуляция и иммунная дисрегуляция [67; 83]. Механизмы их влияния на функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем реализуются через множество рецепторов, переносчиков, расположенных как на мембранах кардиомиоцитов, гладко-мышечных клеток, так и во внутриклеточных органоидах [65].

Проведенные исследования показали повышение концентрации серотонина и его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в крови у взрослых пациентов с COVID-19, что коррелировало с тяжестью заболевания [121; 149; 166]. При тяжелых формах COVID-19 уровень дофамина в сыворотке был ниже по сравнению со здоровыми обследованными [173]. Dammassa V. et al. (2023) выявили прямую связь уровня катехоламинов с интерлейкином 6 и уровнем С-реактивного белка у пациентов с COVID-19 [103]. Однако подобных исследований у детей крайне недостаточно.

Не менее актуальным является изучение механизмов развития состояний после перенесенного COVID-19, включающего комплекс разнообразных симптомов и продолжающееся более 12 недель, называемое как «постковидный синдром» или «long COVID» [17; 192; 193]. Распространенность его у детей

составляет около 25% среди всех, перенесших заболевание [127]. Одной из вероятных причин, возможно, дисрегуляция автономной нервной системы – основным медиатором симпатического отдела которой является норадреналин [27; 40]. Предполагается, что процессы, запущенные в острый период заболевания, могут способствовать развитию симптомов long COVID посредством разных механизмов. В связи с этим необходимо выявление маркеров, позволяющих спрогнозировать развитие постковидного синдрома и оптимизировать тактику ведения пациентов после перенесенного COVID-19.

Таким образом, изучение концентрации моноаминов при COVID-19 у детей в зависимости от тяжести заболевания и возраста, определение взаимосвязи с показателями морфофункционального состояния легких, сосудов и сердца позволит рассмотреть новые диагностические и профилактические подходы, а также определить возможные механизмы выявленных изменений.

Степень разработанности темы

COVID-19 остается одной из актуальных проблем здравоохранения во всем мире, при этом механизмы, лежащие в основе поражения легких, сердца и сосудов, остаются не до конца изученными. Ряд исследователей показали изменение баланса катехоламинов и серотонина в организме при инфекции SARS-CoV-2 у взрослых пациентов [103; 121; 149; 166; 173]. Однако таких данных по детям недостаточно.

Особый интерес в научном сообществе вызывает long COVID, который имеет сложный патогенез, множественные клинические проявления и длительное течение. Среди возможных механизмов постковидного синдрома выделены - длительная виремия, эндотелиопатия, дисрегуляция иммунного ответа и дисфункция автономной нервной системы [24,27]. Вопрос прогнозирования и профилактики постковидного синдрома остается недостаточно изученным.

Цель исследования: определение физиологических особенностей изменения концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови у

детей с COVID-19 в остром периоде и через 6 месяцев после заболевания для оптимизации тактики ведения.

Задачи исследования:

1. Оценить динамику показателей клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования у детей с COVID-19 в острый период и через 6 месяцев с акцентом на сердечно-сосудистую и дыхательную системы.
2. Исследовать особенности изменения концентрации катехоламинов (дофамина, норадреналина, адреналина), серотонина и их метаболитов в крови у детей с COVID-19 в остром периоде и через 6 месяцев после заболевания.
3. Установить взаимосвязи между показателями клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования и концентрацией катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови у детей с COVID-19.
4. Оптимизировать тактику ведения детей с COVID-19 с учетом изменения концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови.

Научная новизна

Установлено, что при COVID-19 у детей, как с поражением легких, так и при его отсутствии, наблюдается вовлеченность сердечно-сосудистой системы: у пациентов без поражения легких уровень N-концевого пропептид натрийуретического гормона (NT-pro-BNP) в крови был увеличен у 20% обследованных, в то время как с поражением легких - у 45,7%. Максимальные значения NT-pro-BNP выявлены статистически значимо чаще (в 3 раза) в возрасте до 1 года по сравнению с детьми 1-7 лет и 8-17 лет.

Впервые у детей с COVID-19 выявлено повышение концентрации моноаминов и их метаболитов в крови в острый период заболевания. Установлено статистически значимое повышение концентраций дофамина, норадреналина, адреналина, серотонина, метаболитов гомованилиновой кислоты (ГБК) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) относительно контрольной группы, что можно трактовать, как гипермоноаминергическое состояние у детей в острой фазе COVID-19.

Выявлено, что у детей в острый период COVID-19 изменения концентрации моноаминов и их метаболитов в крови различаются в возрастных группах. Концентрация дофамина и ГВК выше у пациентов до 1 года, тогда как соотношение ГВК/дофамин, отражающее активность его метаболизма, ниже по сравнению с детьми возрастных групп 1-7 лет и 8-17 лет.

Впервые установлено, что объем поражения легких коррелирует с концентрацией серотонина и диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) в крови у детей с COVID-19.

Показано, что изменение концентрации дофамина и его предшественника 3,4-дигидрокси-L-фенилаланин (ДОФА) в крови у детей при COVID-19 взаимосвязано с уровнем NT-pro-BNP.

Впервые установлено, что через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 у 85,2% детей сохраняется гипермоноаминергическое состояние за счет повышенных концентраций норадреналина и серотонина в крови, что требует динамического наблюдения таких пациентов.

Теоретическая и практическая значимость

В работе показано, что у детей в остром периоде COVID-19 наблюдается выраженное увеличение концентрации моноаминов в плазме крови, что можно оценить, как гипермоноаминергическое состояние. Высокие концентрации серотонина и катехоламинов являются одними из факторов развития морфофункциональных изменений в сердечно-сосудистой, дыхательной системах.

У детей с COVID-19 установлено, что повышение концентрации серотонина и метаболита дофамина ДОФУК в крови коррелирует с объемом поражения легких. Изменение концентрации дофамина и его предшественника ДОФА в крови у детей при COVID-19 связано с уровнем NT-pro-BNP.

Показано, что изменение концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в острый период и через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 является одним из факторов, участвующих в развитии постковидного синдрома.

Методология и методы исследования

Методология исследования соответствовала поставленным цели и задачам и была основана на современных рекомендациях по проведению научных медицинских исследований. В ходе работы использовались комплексные клинические, лабораторные и инструментальные методы, а также соответствующие методы статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. При COVID-19 у детей отмечается вовлеченность сердечно-сосудистой системы, как при поражении легких, так и при их отсутствии, которая в большей степени наблюдается у детей первого года жизни.

2. У детей с COVID-19 острый период характеризуется гипермоноаминергическим состоянием с существенным повышением концентрации катехоламинов (дофамина, норадреналина, адреналина) и серотонина в крови. Через 6 месяцев после заболевания у детей сохраняются высокие концентрации норадреналина и серотонина в крови.

3. Изменения концентрации катехоламинов и серотонина в крови являются одним из кофакторов, влияющих на тяжесть поражения легких и вовлеченность сердечно-сосудистой системы у детей с COVID-19.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных подтверждается достаточным объемом выборки, использованием адекватных и современных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также корректной статистической обработкой полученных результатов.

Результаты исследования представлены на XIII Ежегодном всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 2021); 8th International Conference on Nutrition & Growth (Lisbon, 2021), Российской научно-практической конференции «Казанская педиатрическая школа. Булатовские чтения» (Казань, 2021), конференции междисциплинарной

школы «Наглядная педиатрия» (Казань, 2022), VIII и X международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2021 и 2023), XXIV съезде физиологического общества им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, 2023), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Учение академика И. П. Павлова в современной системе нейронаук» (Санкт-Петербург, 2024), VIII Международном конгрессе, посвященном А.Ф. Самойлову “Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы современной медицины” (Казань, 2025).

Исследования, проведенные в рамках диссертационной работы, поддержаны грантами Российского научного фонда №23-15-00417, программой «УМНИК» (заявка №88195).

Внедрение результатов работы в практику.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии и кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Практические рекомендации диссертационного исследования используются в лечебно-диагностической работе ГАУЗ «РКИБ им. проф. А.Ф. Агафонова МЗ РТ», ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 1 статья – в журнале, индексируемом в Scopus, и 2 свидетельства о регистрации баз данных.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, выводов,

практических рекомендаций, списка литературы, включающего в себя 193 источника. Работа проиллюстрирована 17 таблицами, 14 рисунками.

Личное участие автора

Автор непосредственно принимал участие в проведении научно-исследовательской работы на этапах: определения цели и задач, разработки дизайна исследования, изучения литературных источников, обработки медицинской документации, обследовании пациентов при динамическом наблюдении, формирования базы данных. Автором выполнен статистический анализ всех полученных данных, анализ и интерпретация результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований, на основании которых были сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации. Автором лично подготовлены к печати публикации по результатам работы.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ПОРАЖЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ ПРИ COVID-19 У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Поражение сердечно-сосудистой и дыхательной систем при COVID-19 у детей

Коронавирусная инфекция (COVID-19) вызывается коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) и впервые была зарегистрирована в декабре 2019 года в городе Ухань, Китай [95]. Она быстро распространилась по всему миру и была объявлена Всемирной организацией здравоохранения пандемией 11 марта 2020 года [30]. Заболевание характеризуется весьма гетерогенным клиническим течением различной степени тяжести - от бессимптомного носительства до полиорганной недостаточности и летального исхода. Общий уровень распространенности COVID-19 среди детей составил 12% [43], при этом по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США детская заболеваемость достигала 18% среди всех выявленных случаев [21].

При COVID-19 чаще всего поражается дыхательная система, поэтому визуализация грудной клетки часто используется для первичной оценки и последующего наблюдения при подозрении на коронавирусную инфекцию [155]. При помощи компьютерной томографии грудной клетки можно обнаружить заболевание до появления клинических признаков [77]. Важно отметить, что аномалии, зарегистрированные на КТ грудной клетки у детей с COVID-19, отличаются от типичных изображений легких, наблюдаемых при других вирусных респираторных инфекциях в детской популяции. Согласно данным литературы у более трети детей с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) не было признаков поражения легких по КТ грудной клетки [87; 142].

Компьютерная томография имеет решающее значение как для диагностики, так и для оценки тяжести повреждения легких при COVID-19. Описанные

особенности, в том числе уплотнения паренхимы, напоминающие «матовое стекло», билатеральные изменения с субплевральной локализацией и отсутствие плеврального выпота, являются характерными показателями, которые могут быть обнаружены на КТ органов грудной клетки у пациентов с COVID-19. Подобные изменения требуют корреляции с клиническими симптомами и результатами лабораторных исследований для подтверждения диагноза COVID-19 и исключения других возможных причин [25; 68]

Согласно систематическому разбору Choi J.H. et al. дети с сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение, диабет, болезни сердца, хронические заболевания легких, судорожные расстройства и иммунодефицит, имели высокую распространенность тяжелой формы COVID-19. Новорожденные и недоношенные дети имели высокий риск тяжелого течения заболевания [32; 69]. Ожирение является важным независимым прогностическим фактором при COVID-19 [140]

COVID-19 является полиорганным заболеванием с широким спектром проявлений, приводящим к поражениям различных органов, в том числе сердечно-сосудистой системы [4; 7; 8; 66]. Исследования показали, что взаимосвязь между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и COVID-19 является двунаправленной, подразумевая, что ранее существовавшие сопутствующие ССЗ увеличивают заболеваемость и смертность от COVID-19, а вновь возникающие сердечные повреждения возникают в условиях острого COVID-19 у пациентов без ранее существовавших ССЗ [2; 51; 75; 188].

Сердечно-сосудистые проявления, связанные с COVID-19, включают в себя миокардит, кардиомиопатию, острый коронарный синдром и инфаркт миокарда, аритмию, остановку и тампонаду сердца, тромбоэмболии и так далее [20; 23; 49; 61; 72; 74; 76; 116; 158]. Исследователи показали, что одними из частых сердечно-сосудистых проявлений являются нарушения ритма [44; 66; 154], которые могут быть обусловлены возникающим гиперкатехоламинергическим состоянием при COVID-19 [5; 46; 67].

У педиатрических пациентов с COVID-19 были сердечно-сосудистые проявления такие, как тахикардия [120; 123; 139; 164], повышение активности

миокардиальных ферментов [39; 71; 174], дисфункция сердца и повреждение миокарда [47; 49; 80; 110; 137; 141].

При COVID-19 могут регистрироваться электрокардиографические изменения, как синусовая тахикардия, депрессия сегмента PR, инверсия зубца T, аномалия сегмента ST, удлинение интервала QT, различные аритмии и нарушения проводимости, включая блокаду синусового узла [50; 57; 60; 62; 63; 182]. У подростков по данным электрокардиографии на фоне COVID-19 диагностирована тахикардия, в редких случаях – брадикардия [63; 109; 182]. Данные других исследований показали, что у госпитализированных детей с COVID-19 частота нарушений ритма достигала 16-20%. В большинстве зарегистрированных случаев отмечалось доброкачественное течение заболевания или полное выздоровление при своевременном лечении. Однако сообщалось о летальных случаях у детей с тахиаритмией [70; 115].

Многоцентровое исследование показало, что сердечно-сосудистые осложнения от изолированных нарушений ритма на электрокардиограмме и заканчивая поражением миокарда с выраженной систолической дисфункцией возникают примерно у 30% детей с инфекцией SARS-COV-2 [64]. В другом исследовании поражение сердца встречалось у 9,5% педиатрических пациентов с острым COVID-19 [59].

Dong Y. и др. обнаружили повреждение миокарда и сердечную недостаточность у 0,6% детей с COVID-19, о которых сообщалось Китайским центром контроля и профилактики заболеваний [106]. Исследование Aldien A. et al. выявило у детей и подростков поражение сердца, связанные с COVID-19. При этом было выявлено, что у 69% из них развился миокардит у 14% - миокардит с Кавасаки-подобными симптомами, у 3% - только Кавасаки подобные симптомы и у 14% - другие типы поражения сердца. При этом ни у одного обследованного в анамнезе не было сердечно-сосудистых заболеваний, а у 89% из них не было других сопутствующих заболеваний [177].

Механизмы сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 в настоящее время изучаются. Учеными предлагаются следующие варианты поражения

миокарда SARS-CoV-2: прямая вирусная инвазия; повреждение эндотелия; нарушение регуляции иммунной системы и гипервоспалительное состояние; гиперкоагуляция с последующим тромбозом сосудов; состояние гипоксии [24; 66; 84; 119].

SARS-CoV-2 проникает в организм человека через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2), высокую экспрессию которых имеют альвеолярные клетки. Однако указанные рецепторы также локализованы в гладких мышцах артерий, артериальных и венозных эндотелиальных клетках, кардиомиоцитах. [160; 178]. В зависимости от вирусной нагрузки инфекция может распространяться через рецепторы АПФ-2 в различные органы [24].

Поражение сердца при COVID-19, возможно, связано с повреждением эндотелия, что активирует систему гемостаза и приводит к микротромбозу и микрососудистой дисфункции [104; 144]. С помощью электронной микроскопии и идентификации вирусных частиц были зарегистрированы доказательства инфицирования эндотелиальных клеток при аутопсии [100; 104]. Гиперактивация иммунной системы, клеток воспаления (таких как макрофаги) и высвобождение медиаторов воспаления (таких как интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α) могут дополнительно способствовать повреждению эндотелиальных клеток и высвобождению большего количества провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, лейкоцитарной инфильтрации и агрегации тромбоцитов [124].

Систематический обзор показал, что 20 исследовательских групп выявили наличие SARS-CoV-2 почти в 60% исследованных сердец при аутопсии [85]. Vulfamante G. P. et al. наблюдали дегенеративные изменения в кардиомиоцитах, содержащих вирусные частицы SARS-CoV-2 [107]. Другими исследователями данный коронавирус был обнаружен в эндотелиальных клетках сосудов и сердечных фибробластах [161; 184]. Тем самым вышеуказанные данные указывают на наличие кардиотропности SARS-CoV-2, что может быть причиной острого повреждения сердца и развития миокардита [85].

N-концевой пропептид натрийуретического гормона (NT-pro-BNP) является биомаркером для выявления сердечной недостаточности и дисфункции миокарда [14]. Он является производным натрийуретического пептида типа В (BNP), выброс которого в кровоток стимулируется повышением напряжения стенки левого желудочка сердца. BNP синтезируется в миокарде в виде неактивной молекулы препроBNP, которая затем превращается в прогормон – проBNP. Уже непосредственно в кардиомиоците этот белок расщепляется на активный нейrogормон BNP и неактивную молекулу NT-pro-BNP. В качестве биомаркера NT-pro-BNP отличается высокой стабильностью в крови, что является преимуществом для использования в клинической практике [18; 175].

Согласно данным Fraser M. et al. повышенная концентрация NT-pro-BNP в крови у пациентов с COVID-19 в нескольких исследованиях была независимо связана с длительной госпитализацией, необходимостью искусственной вентиляции легких, неблагоприятным прогнозом, независимо от наличия сердечной недостаточности в анамнезе [86]. Уровни NT-pro-BNP были значительно выше у пациентов с тяжелой степенью COVID-19 по сравнению с нетяжелой формой [19; 58; 102; 131].

В многоцентровом исследовании было проведено кардиологическое обследование 294 детей с активной или предшествующей инфекцией SARS-COV-2. Пациентам с изменениями на электрокардиограмме или наличием признаков гипервоспаления (146 детей) были определены маркеры поражения сердца. Было выявлено повышение уровня NT-pro-BNP у 57 обследованных (19%), среднее значение при этом составило 5057 ± 8640 пг/мл [64].

Инструментальные методы исследования являются важными для оценки функционального состояния и наличия структурных изменений в сердечно-сосудистой системе. Исследователи показали, что основными изменениями, обнаруженными при эхокардиографии у пациентов с COVID-19, были дилатация и дисфункция правого и левого желудочка, перикардальный выпот и дилатация коронарных артерий [96; 97; 176].

Электрокардиография и эхокардиография являются основными доступными инструментами для выявления различных функциональных и структурных аномалий сердца. Однако указанные методы недостаточно чувствительны в диагностике всех нарушений миокарда вследствие COVID-19 [136; 163].

Поражение дыхательной и сердечно-сосудистой системы являются одними из часто встречающихся при COVID-19. Однако механизмы, лежащие в основе поражения сердца и сосудов при инфекции SARS-CoV-2, остаются не до конца изученными.

1.2 Роль серотонина и его метаболита при COVID-19 у детей

Серотонин – 5-гидрокситриптамин (5-НТ) был открыт более 70 лет назад и впервые описан как сосудосуживающее вещество [156]. В настоящее время известны и другие функции 5-НТ, которые осуществляются посредством передачи сигналов через один из 15 различных рецепторов 5-НТ [179].

5-НТ модулирует основные физиологические функции органов, такие как частота сердечных сокращений, дыхательная активность, регулирует тонус сосудов, перистальтику кишечника, первичный гемостаз и клеточно-опосредованные иммунные ответы и др. [54; 65; 105; 113; 190].

5-НТ_{1B}, 5-НТ_{2A}, 5-НТ_{2B} и 5-НТ₇ рецепторы экспрессируются на гладкомышечных и эндотелиальных клетках артерий и вен, регулируя сосудистый тонус. 5-НТ_{2A} рецептор находится на тромбоцитах и участвует в их активации и агрегации [134].

Экспрессируемый в предсердиях и желудочках сердца 5-НТ₄-рецептор оказывает положительное инотропное и лужитропное действие, но также может вызывать аритмии [65].

5-НТ синтезируется энтерохромаффинными клетками кишечника из триптофана, незаменимой аминокислоты, поступающей с пищей. Первой ферментативной стадией является гидроксилирование триптофан-гидроксилазой с образованием 5-гидрокситриптофана. Следующим этапом является превращение в 5-гидрокситриптамин с помощью декарбоксилазы ароматических L-

аминокислот (ДДК) и выделение в плазму крови. Большая часть циркулирующего в крови серотонина поглощается тромбоцитами через мембранный переносчик SERT [130]. Тромбоциты, как основной циркулирующий резервуар 5-НТ, хранят его в своих плотных гранулах в высоких концентрациях и высвобождают при активации. Фермент моноаминоксидаза А (МАО-А) расщепляет 5-НТ с образованием 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК), которая в основном выводится из организма с мочой [121]. Отношение 5-ГИУК к 5-НТ (5-ГИУК/5-НТ) является косвенным маркером для оценки метаболизма 5-НТ [98].

Известно, что серотонин напрямую ускоряет агрегацию тромбоцитов и усиливает реакцию тромбоцитов на другие факторы, как тромбоксан А₂ и коллаген, связанные с каскадной активацией, что усугубляет сердечно-сосудистые события [180]. Поскольку сами тромбоциты экспрессируют серотониновые рецепторы 5-НТ 2А и 3, секреция плотных гранул приводит к петле обратной связи, усиливающей агрегацию тромбоцитов и активацию в месте повреждения сосудов [111].

Важность 5-НТ в процессе активации и агрегации тромбоцитов была показана на животных моделях: мыши, получавшие 5-НТ, страдали от повышенной агрегации тромбоцитов [41; 94]. В модели спонтанного окклюзионного коронарного тромбоза *in vivo* у собак можно было измерить повышенный уровень серотонина в плазме во время образования тромба [79]. На модели тромбоза сонных артерий у крыс было установлено пятнадцатикратное увеличение 5-НТ в крови [168].

У людей уровни переносчика серотонина SERT были связаны с венозным тромбозом [185], а у пациентов, страдающих карциноидным синдромом, повышенные уровни 5-НТ ассоциированы с состоянием гиперкоагуляции [111].

Данные систематического обзора Almamlouk R. et al. показали частоту тромботических осложнений при COVID-19: тромбы микрососудов (36,2%), тромбоэмболия легочной артерии (22,2%), тромбоз крупных сосудов сердца (14,3%), острый инфаркт миокарда (11,8%) [85].

Несколько исследовательских групп сообщили об увеличении активации и реактивности тромбоцитов при COVID-19 по сравнению со здоровым контролем [81; 147; 148; 152]. При этом предполагалось, что гиперреактивность тромбоцитов может быть основной причиной тромбоза у пациентов с тяжелой формой COVID-19, что способствовало развитию органной недостаточности и смерти. Возможно, это связано с повышенным содержанием в плазме серотонина.

Рецепторы 5-НТ обнаружены в иммунных клетках человека и грызунов. Дендритные клетки, макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты и В-лимфоциты размножаются в результате провоспалительного ответа, опосредованного 5-НТ, что позволяет предположить, что 5-НТ играет важную роль в иммунном ответе [29; 181]

Повышенный 5-НТ способствует привлечению иммунных клеток, таких как естественные клетки-киллеры, дендритные клетки, макрофаги и нейтрофилы во время воспаления. Впоследствии это приводит к усиленной продукции цитокинов, что может способствовать воспалительной реакции [181]. Исследования показали, что 5-НТ является ключевой провоспалительной молекулой при воспалении кишечника [93; 117].

Серотонин является общепризнанным медиатором легочной вазоконстрикции. Он оказывает свое влияние на легочные сосуды, сужая гладкие мышцы как артериол, так и посткапиллярных венул [38; 55; 129; 134].

Концентрация серотонина и его метаболита были исследованы у взрослых пациентов с COVID-19. Zaid Y. et al. (2020) выявили значительное повышение уровня серотонина в плазме пациентов COVID-19 независимо от тяжести заболевания. Кроме того, было обнаружено снижение его концентрации в тромбоцитах по сравнению со здоровым контролем, что может указывать на дегрануляцию тромбоцитов во время инфекции SARS-CoV-2 [152].

Результаты исследования На S. et al. [166] показали, что у пациентов с COVID-19 были значительно повышены уровни 5-НТ и 5-ГИУК в плазме по сравнению со здоровым контролем, при этом были выше по мере увеличения степени тяжести [112]. Zaid Y. et al показали, что плазма пациентов с COVID-19

содержит значительно повышенные уровни серотонина по сравнению со здоровым контролем и с пациентами с острым респираторным дистресс-синдромом без COVID-19 [149].

В другом исследовании уровень серотонина был ниже в сыворотке взрослых пациентов с положительным ПЦР тестом на SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами с отрицательным результатом, при этом был ниже при тяжелом течении COVID-19 [170].

В работах Wong A.C. et al. (2023) было показано, что уровень серотонина снижался во время острого периода COVID-19 и сохранялся сниженным при тяжелом постковидном синдроме у взрослых. Исследователи считают, что данные результаты могут быть вызваны снижением абсорбции триптофана, тромбоцитопенией и увеличением экспрессии моноаминоксидазы (MAO) [167].

У здоровых детей концентрация серотонина и его метаболита отличается по сравнению со взрослыми, при этом референсные значения для педиатрических пациентов отсутствуют [53] (таблица 1). Исследования по изучению концентрации серотонина и его метаболита у детей с COVID-19 ограничены.

Таким образом, проведенный обзор литературы показал, что результаты исследования уровня серотонина и его метаболита в крови у взрослых пациентов с COVID-19 не однозначны, что может быть связано с неоднородностью групп сравнения. Однако известно, что инфекция SARS-CoV-2 приводит к нарушению баланса 5НТ в организме, что может неблагоприятно влиять на течение и исход заболевания.

Таблица 1 – Уровень серотонина в крови у относительно здоровых детей в разных исследованиях

Исследование	Метод	Серотонин	Ед. измер.	Возраст
Hoshino Y. et al. (1984) [56]	Флюорометрия	124±44	нг/мл	10,5 лет
Badcock N. R. et al. (1987) [53]	ВЭЖХ	1 год - 1400; До 5-6 лет -1200; >7 лет – 900-1100	нмоль/л	От 1 года до 20 лет
Geller E. et al. (1988) [150]	Флюорометрия	245±12	нг/мл	1.6–11.6 лет
Abramson R. K. et al. (1989) [101]	Флюорометрия	184±97	нг/мл	13.9±5 лет
Tordjman S. et al. (1995) [145]	ВЭЖХ	196±72	нг/мл	7.70±2.45 лет
McBride P. A. et al. (1998) [99]	ВЭЖХ	297±105	нг/мл	8,2±2,6 лет
Leboyer M. et al. (1999) [189]	Флюорометрия	170±123	нг/мл	2–16 лет
Anderson G. M. et al. (2004) [34]	ВЭЖХ	81,3 ±32,5	нг/мл	новорожденные
Горина А.С. и др. (2012) [1]	ВЭЖХ	0,76±0,01	мкмоль/л	3 до 16 лет
Aflyatumova G.N. et al. (2018) [105]	ИФА	186,15±12,54	нг/мл	15,86±1,21 лет
Abdulamir H.A. et al. (2018) [45]	ИФА	54.97±18,53	нг/мл	6,9±2,6
Виндерлих М.Е. (2023) [3]	ИФА	120,0 [113,5 - 133,5]	нг/мл	4-15 лет

Примечание – ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; ИФА – иммуноферментный анализ

1.3 Роль катехоламинов и их метаболитов при COVID-19 у детей

Катехоламины представляют собой моноамины, содержащие катехиновое кольцо (орто-дигидроксibenзол), связанный с боковой аминогруппой. Биосинтез катехоламина начинается с преобразования фенилаланина в L-тирозин, который затем превращается в 3,4-дигидрокси-L-фенилаланин (ДОФА) тирозин-гидроксилазой. Из ДОФА образуется дофамин с помощью L-ароматической аминокислотной декарбоксилазы (ДДК). Если целью являются дофаминергические рецепторы, например, в дофаминергических нейронах; то здесь путь останавливается. В других нейронах и в мозговом веществе надпочечников дофамин гидроксилируется дофамин-гидроксилазой (ДБГ) в норадреналин. В симпатических аксонах норадреналин является конечным продуктом биосинтеза катехоламинов. В хромаффинных клетках надпочечников происходит дальнейшая ферментативная стадия: фенилэтанол-амин-N-метилтрансфераза (ФЭМТ), цитозольный фермент, катализирует N-метилирование норадреналина в адреналин. Нейроны симпатической системы не экспрессируют ФЭМТ и поэтому никогда не синтезируют адреналин. В мозговом веществе надпочечников в физиологических условиях большая часть адреналина (80–85% по сравнению с 15–20% норадреналина) высвобождается в кровообращение [135; 138].

Катехоламины схожи по своей структуре, однако их распределение в центральной и периферической нервной системе, а также их функции в мозге и периферических тканях различны и многогранны [138]. Биологические эффекты катехоламинов, высвобождаемых в синаптическую щель, очень быстро прекращаются путем обратного поглощения симпатическими нервными окончаниями и/или эффекторными клетками, или путем преобразования в неактивные метаболиты [122].

Катехоламины, которые избегают обратного захвата в клетки и местного метаболизма, попадают в кровоток. В условиях покоя в крови поддерживаются низкие уровни катехоламинов, которые поступают из мозгового вещества надпочечников и окончаний симпатических нервов. В норме в плазме они быстро

деградируют, период полувыведения составляет 2,5 мин [89]. Однако во время стрессовой стимуляции из мозгового вещества надпочечников может высвободиться большое количество адреналина (95%) и значительное количество норадреналина, что может составлять до 30% от общего количества циркулирующего норадреналина. Остальные 70% норадреналина высвобождаются из симпатических нервных окончаний и попадают в кровеносные сосуды [122].

Транспортеры моноаминов играют важную роль в метаболических и физиологических функциях катехоламинов, которые удаляются путем нейронального или экстранейронального захвата. Существует также ряд путей, которыми катехоламины могут катаболизироваться, и в первую очередь опосредованы катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ) и моноаминоксидазой, хотя дополнительные ферменты активны на нескольких стадиях катаболического цикла. Диоксифенилуксусная кислота является промежуточным продуктом гидролиза дофамина при помощи фермента МАО, далее из нее образуется основной метаболит - ГВК при участии фермента КОМТ [122; 172] (рисунок 1).

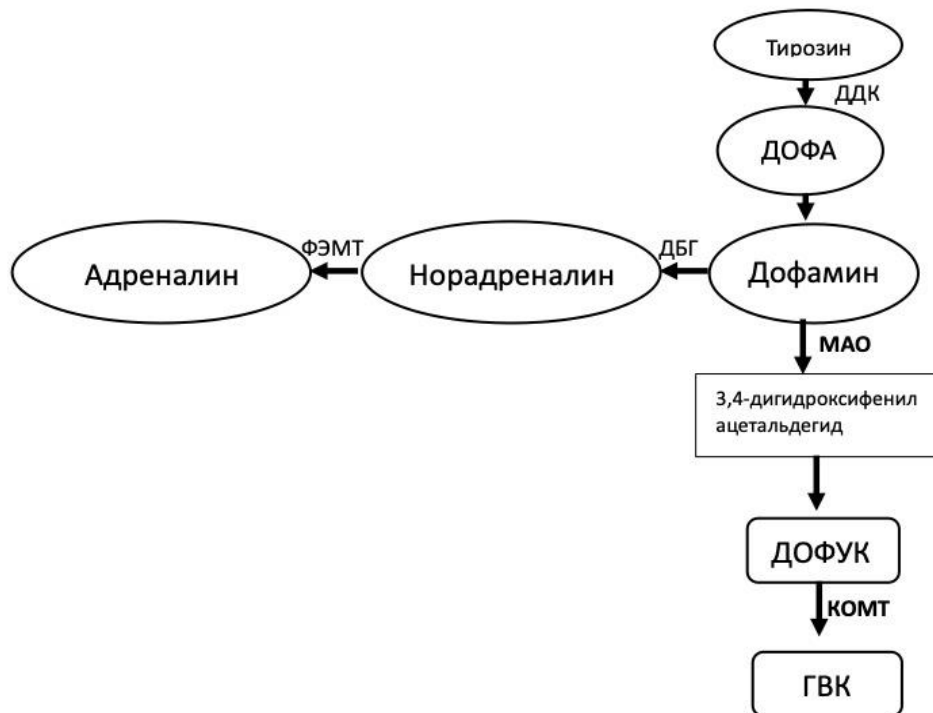


Рисунок 1 – Схема метаболизма катехоламинов [122]

Катехоламины воздействуют на альфа- и/или бета-адренорецепторы. Дофамин оказывает респираторную, сердечно-сосудистую, иммунную и другие функции, воздействуя на связанные с G-белком D1-подобные (D1, D5) и D2-подобные (D2, D3, D4) рецепторы, которые экспрессируются в различных субпопуляциях иммунных клеток и органах [13; 92]. Известна роль катехоламинов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, кардиомиопатии и т.п. [90; 135; 165]. Обсуждается роль дофаминовых и адренорецепторов в накоплении коллагена и развитии фиброза сердца, что в конечном итоге может приводить к сердечной недостаточности [35; 91; 191].

Клетки иммунной системы экспрессируют адренергические рецепторы, а также могут выделять катехоламины. Высокие уровни катехоламинов могут увеличивать выработку цитокинов и риск гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19 [67; 88; 112].

Катехоламины могут быть ключевыми медиаторами при COVID-19, особенно в высоких концентрациях, вызывая нарушение регуляции физиологических процессов, приводящих к неблагоприятным исходам, таким как сердечно-сосудистая дисфункция с нарушениями ритма, гиперкоагуляция, легочная и иммунная дисрегуляции. Повышенные уровни катехоламинов могут вызвать вазоконстрикцию, опосредованную $\alpha 1$ -адренорецепторами, что уменьшит приток крови к альвеолам, вызывая несоответствие между вентилиацией и перфузией в легких у пациентов с COVID-19 [67].

Значительное повышение уровня катехоламинов в сыворотке крови наблюдалось у взрослых пациентов во время острой фазы COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии. При этом дофамин, норадреналин и адреналин имели прямую связь с уровнем интерлейкина 6, а норадреналин был выше у лиц с систолической дисфункцией сердца и высоким уровнем С-реактивного белка [103].

В исследовании Mpekoulis G. et al. наблюдалось снижение уровня дофамина в сыворотке крови у взрослых пациентов, госпитализированных с COVID-19,

примерно в 4 раза по сравнению со здоровым контролем. Авторы считают, что при COVID-19 подавляется биосинтетическая часть дофаминавого пути и усиливается катаболизирующая часть независимо от наличия сопутствующих заболеваний [173].

Фермент MAO осуществляет окислительное дезаминирование биогенных моноаминов, в том числе дофамина, норадреналина, адреналина. Исследователи при помощи компьютерного моделирования показали, что SARS-CoV-2 способен взаимодействовать с MAO, что может изменять аффинность фермента к соответствующим субстратам, влияя на их метаболизм. Вариант B.1.351 SARS-CoV-2 приводил к увеличению данной аффинности, что может сопровождаться повышением катаболизма моноаминов [82]. Результаты других исследований показали, что SARS-CoV-2 повышал экспрессию гена MAO в инфицированных клетках и в образцах цельной крови госпитализированных пациентов с COVID-19 [173]. Кроме того, было выявлено, что обработка инфицированных клеток при помощи ДОФА или дофамином ослабляла цитопатический эффект вируса SARS-CoV-2 [173].

После перенесенного COVID-19 могут сохраняться или возникнуть неспецифические симптомы с нарушением функции различных органов и систем. Однако механизмы их возникновения не до конца изучены. Симптомы после перенесенного COVID-19 связывают с дисрегуляцией автономной нервной системы. При COVID-19 развивается «буря» цитокинового ответа, что является результатом симпатической активации, вызывающей высвобождение провоспалительных цитокинов [40].

У здоровых детей уровень катехоламинов отличается от показателей взрослых (таблица 2) Исследования по изучению роли катехоламинов при COVID-19 у детей крайне ограничены.

Таблица 2 – Уровень катехоламинов в крови у относительно здоровых детей в разных исследованиях

Исследование	Метод	Дофамин	Норадреналин	Адреналин	Ед. измер.	Возраст
Eichler I. et al. (1989) [146]	радиоферментный анализ	41±26	797±352	56±48	пг/мл	до 2 мес
		34±19	655±390	97±62	пг/мл	3мес - 2 года
		43±32	364±117	100±70	пг/мл	3-6 лет
		33±15	272±77	70±51	пг/мл	7-13 лет
		98±1	57±11	68±28	пг/мл	взрослые
Eldrup E. et al.(2001)	ВЭЖХ	0,00	0,26 (0,21–0,32)	0,1 (0,05–0,11)	мкг/л	0-14,6 лет
Weise M. et al. (2002) [187]	ВЭЖХ	-	мальчики 1110±367 девочки 1089±314	мальчики 197±135 девочки 141±108	пмоль/л	12,3±3,3 лет
Горина А.С. и др. (2012) [6]	ВЭЖХ	0,46±0,01	0,82±0,02	0,39±0,01	нмоль/л	3 до 16 лет

Примечание – ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

Таким образом, катехоламины известны своей ролью в регуляции сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем. Роль катехоламинов при COVID-19 у детей не исследована. При COVID-19 возможно изменение в путях биосинтеза дофамина и других катехоламинов. Изменение уровня дофамина в крови пациентов с COVID-19 может быть обусловлена с необходимостью его использования для синтеза других катехоламинов, таких как норадреналин и адреналин. В связи с этим исследование концентрации дофамина, норадреналина и адреналина, а также метаболитов дофамина ДОФУК и ГВК представляет возможность более подробно оценить состояние биосинтеза и катаболизма катехоламинов при COVID-19 у детей и определить механизмы поражения сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

1.4 Катамнестическое наблюдение за детьми, перенесшими COVID-19

Наблюдение за весь период пандемии за пациентами, перенесшими COVID-19, показало, что в некоторых случаях клинические симптомы могут сохраняться в течение нескольких месяцев после выздоровления.

Постковидный синдром также называют «длинный» COVID (long COVID) — в любом возрасте он включает множество неспецифических симптомов, присутствующих позднее, чем через 4 недели после подтвержденного или вероятного заражения SARS-CoV-2, без другого медицинского объяснения. Постковидный синдром у детей и подростков был определен Всемирной организацией здравоохранения как состояние, возникающий в течение 3 месяцев после COVID-19, продолжающийся не менее 2 месяцев и ограничивающий повседневную активность. Однако симптомы могут сохраняться более 1 года [17; 125].

По данным метаанализа распространенность длительного течения COVID-19 у детей составила 25,2%, наиболее распространенными клиническими проявлениями были перепады настроения (16,50%), утомляемость (9,66%), нарушения сна (8,42%), головная боль (7,84%) и респираторные симптомы (7,62%) [127].

Рандомизированное ретроспективное исследование Черновой Т.М. и др. медицинской документации 1079 детей показало, что в течение 12 месяцев после перенесенной лабораторно подтвержденной COVID-19 нарушение здоровья наблюдалось у 8,5%. Сердечно-сосудистые проявления были у 1,5% пациентов. При этом постковидные симптомы преимущественно встречались у детей, перенесших инфекцию в легкой степени, а у части было бессимптомное течение заболевания [33].

По данным обзора Filippatos F. et al. дискомфорт в груди ощущают до 9% детей и подростков после COVID-19, чувство сердцебиения и другие нарушения сердечного ритма колеблются в пределах 1-2% [28].

В работе Erol N. et al. сообщалось о статистически значимых различиях в диаметре задней стенки левого желудочка, относительной толщине стенки и значениях систолической экскурсии в плоскости трикуспидального кольца при сравнении детей, перенесших COVID-19 не менее 1 месяца и не более 1 года назад, с контролем [118].

В исследовании Rouva G. et al. изучалась частота и динамика изменений коронарных артерий в течение 6 месяцев после COVID-19 у 29 детей в возрасте до 2 лет, перенесших легкую форму инфекции. Эхокардиографические результаты показали расширение коронарных артерий в 10,3% случаях, при этом они полностью регрессировали в течение 3 месяцев [133].

Таким образом, механизмы поражения дыхательной и сердечно-сосудистой систем при COVID-19 недостаточно изучены и являются актуальной проблемой здравоохранения всего мира. Выявление механизмов позволит понять полную картину заболевания, облегчит принятие решений при диагностике и лечении, а также при профилактике осложнений. Изучение концентрации моноаминов при COVID-19 у детей в зависимости от стадии заболевания и возраста, определение взаимосвязи с поражением легких, сосудов и сердца позволит рассмотреть новые диагностические и профилактические подходы, а также определить возможные механизмы выявленных изменений.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнялось в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (главный врач – к.м.н. Зиатдинов А.И.). Проведение исследования одобрено на заседании Локального этического комитета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (председатель - профессор, д. м. н. Гурылёва М. Э.).

2.1. Дизайн исследования

Проведено обсервационное проспективное аналитическое исследование (рисунок 2).

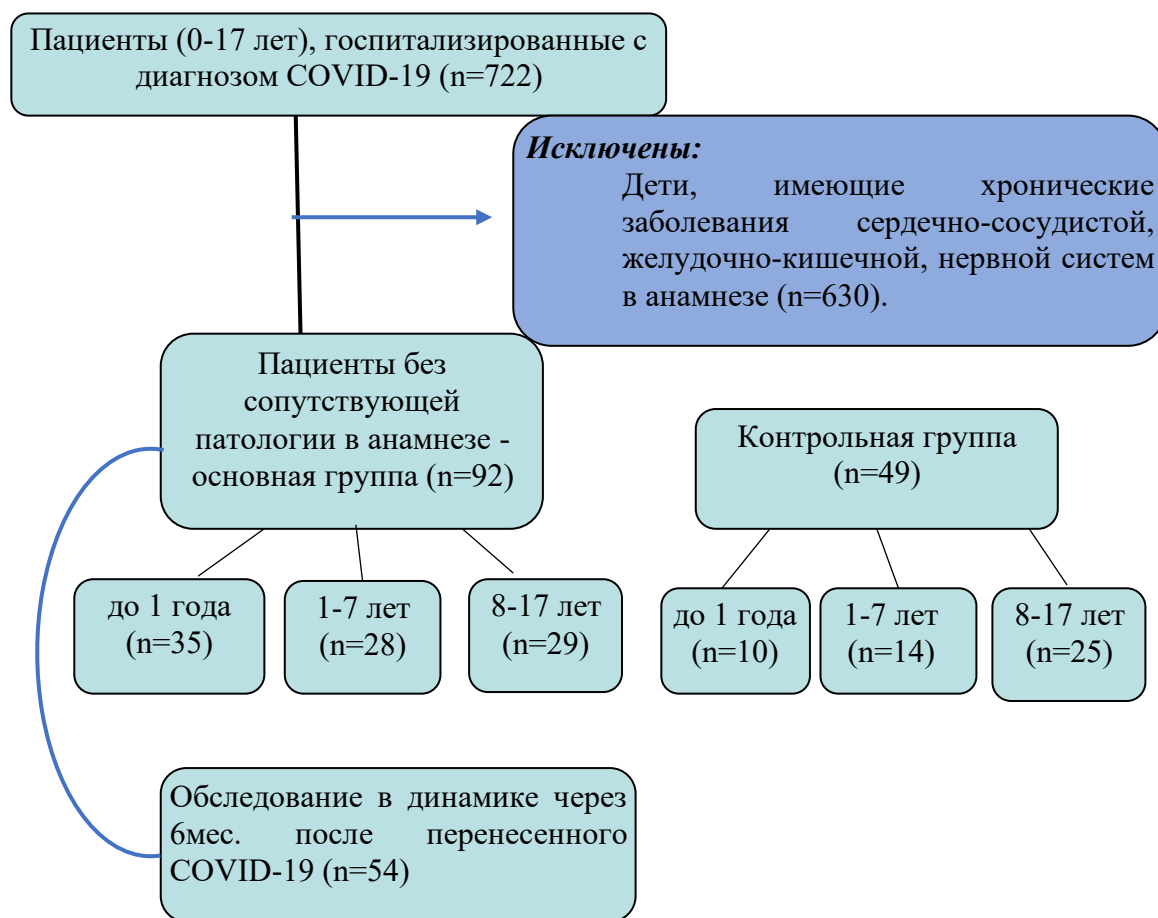


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Для проведения исследования среди детей, госпитализированных в стационар ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» с диагнозом COVID-19 в период с июня 2020 года по октябрь 2021 года были отобраны 92 пациента, не имеющие хронические заболевания сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, нервной систем. Всем детям проведены стандартные методы обследования в острый период заболевания согласно Временным методическим рекомендациям, действующим на территории Российской Федерации [11; 12]. Дети из основной группы через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 были приглашены для оценки динамики состояния здоровья и лабораторно-инструментальных показателей после перенесенного заболевания.

Медиана возраста основной группы составила 2,1 (0,5 - 10,4) лет. Мальчиков было 62% (n=57), девочек - 38% (n=35). Для проведения сравнения все дети были разделены на 3 возрастные группы: до 1 года, 1-7 лет, 8-17 лет.

Группу сравнения составили 49 относительно здоровых детей в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев и 29 дней включительно, не имеющих хронических заболеваний сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, нервной систем в анамнезе, сопоставимых по полу и возрасту.

Критерии включения в основную группу:

- Возраст пациента от 0 до 17 лет 11 месяцев и 29 дней включительно;
- Наличие подтвержденного диагноза COVID-19 (U07.1 – Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов));
- Информированное согласие детей и их родителей.

Критерии невключения:

- Возраст пациента более 17 лет 11 месяцев и 29 дней;
- Наличие хронических заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, нервной систем в анамнезе.

2.2 Методы исследования

Данные результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования в остром периоде COVID-19 были взяты из историй болезни детей. Проанализированы следующие данные: пол, возраст, диагноз, жалобы, анамнез жизни и заболевания, данные объективного осмотра (антропометрия: измерение массы и длины тела), сатурация кислорода в крови; результаты лабораторных исследований: общий анализ крови, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), С-реактивный белок (СРБ), ферритин, NT-pro-BNP), коагулограмма; данные рентгенографии, компьютерной томографии легких, электрокардиограммы.

При повторном обследовании пациентов через 6 месяцев после заболевания оценивались жалобы, данные объективного осмотра (рост, масса тела), сатурация кислорода в крови; лабораторные исследования: общий анализ крови, NT-pro-BNP, коагулограмма, электрокардиограмма, эхокардиография.

Оценка физического развития проводилась в соответствии со стандартами ВОЗ об исследовании физического развития детей (WHO Growth Reference) (при помощи программ для персональных компьютеров WHO Anthro и WHO AnthroPlus) [22; 37].

С целью диагностики COVID-19 все дети были протестированы на определение РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР путем исследования мазков отделяемого из носо- и ротоглотки.

2.2.1 Метод определения катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови

Для определения содержания серотонина и его метаболита 5-ГИУК, ДОФА, дофамина, норадреналина, адреналина, ДОФУК и ГВК использовали высокочувствительный и селективный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектированием (система LC-20ADsp HPLC, Япония), электрохимический детектор DECADE II (Antec, Нидерланды)).

Кровь для определения моноаминов брали из локтевой вены (около 2 мл), собирали в пробирки, содержащие 0,1% ЭДТА (Sigma, США) и 0,1% метабисульфита натрия, встряхивали и центрифугировали в течение 20 мин при $2000\times g$ и 4 °С. Полученную плазму после отбора замораживали и хранили до биохимических исследований при -20 °С.

В размороженную плазму добавляли внутренний стандарт 3,4-дигидроксibenзиламина в 0,1 N HClO₄ до конечной концентрации 250 пмоль/мл. После центрифугирования в $20\,000\times g$ в течение 20 мин при 4 °С, собирали надосадочную жидкость. Аналиты разделяли на колонке 100 × 4 мм ReproSil-Pur C18, 3 мкм (Германия) при 30 °С. Подвижная фаза состояла из 0,1 М цитратно-фосфатного буфера (pH 2,3) с 0,3 мМ октансульфоната натрия, 0,1 мМ ЭДТА и 8% ацетонитрила. Потокосную скорость 0,8 мл/мин обеспечивала система LC-20ADsp HPLC. Электрохимический детектор DECADE II был оснащен проточным кюветом из стеклоуглерода и электродом сравнения Ag/AgCl с солевым мостиком с установленным потенциалом +0,85 В. Пики катехоламинов и метаболитов определяли по времени элюирования в стандартном растворе.

Содержание веществ рассчитывали методом внутреннего стандарта с помощью программного обеспечения LabSolutions (Япония) как отношение площадей пиков в растворе стандартов и образце плазмы.

2.2.2 Инструментальные методы исследования

Для оценки степени поражения легких всем пациентам была проведена компьютерная томография органов грудной клетки на компьютерном томографе Philips Brilliance CT 64-slice (Нидерланды). Производился подсчет процента вовлечения в патологический процесс паренхимы легких [9]:

КТ-0 — отсутствие поражения легких;

КТ-1 — менее 25%;

КТ-2 — 25–49%;

КТ-3 — 50–74%;

КТ-4 — более 75%.

Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) проводилась в двенадцати общепринятых отведениях при скорости движения ленты 50 мм/с, калибровочный сигнал в 1 мВ наносился на каждую ленту. ЭКГ записывали в состоянии покоя в положении пациента лежа на спине. Эхокардиографическое исследование проводилось в кабинете ультразвуковой диагностики на аппарате «Philips Affiniti 70» производства «Philips» (Нидерланды), по стандартной методике.

2.2.3 Статистические методы

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.6.3 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в виде средней арифметической величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Количественные показатели, имеющие отличное от нормального распределение, описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$, $Q3$). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью Критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ).

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Теснота связи оценивалась по шкале Чеддока.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака определялось в точке cut-off по наивысшему значению индекса Юдена.

При сравнении количественных показателей в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона.

Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С COVID-19 В ОСТРЫЙ ПЕРИОД ЗАБОЛЕВАНИЯ

Пациенты поступали на 5 (3 – 6) день болезни, длительность госпитализации составляла 10 (8 – 11) дней. Все больные были выписаны с улучшением; неблагоприятных (летальных) исходов не отмечалось.

Пациентам с COVID-19 была проведена оценка физического развития. Было выявлено, что 58 (63%) обследованных детей имели нормальную массу тела по z-score ИМТ (индекс массы тела). Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) была обнаружена у 15 (16,3%) обследованных детей, из них легкая степень была у 8 (8,7%), умеренная – у 4 (4,3%) и тяжелая - у 3 (3,3%). Избыточная масса тела наблюдалась у 14 (15,2%) детей, ожирение встречалось у 5 (5,4%) пациентов.

Была проведена оценка физических параметров у детей с COVID-19 разных возрастных групп: до 1 года, 1-7 лет, 8-17 лет (рисунок 3).

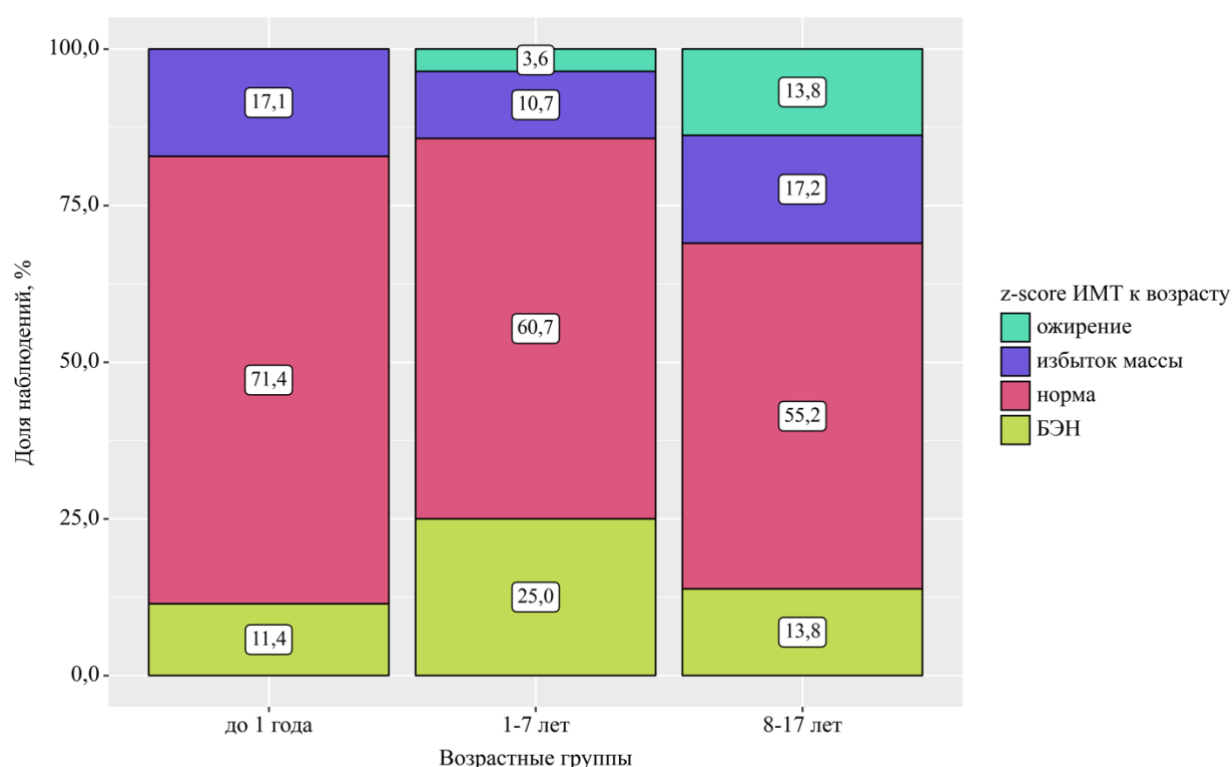


Рисунок 3 – Распределение детей в зависимости от физического развития и возрастной группы

В результате было выявлено, что у пациентов до 1 года нормальная масса тела была у 71,4% (25), белково-энергетическая недостаточность легкой степени выявлена у 11,4% (4) детей. Избыточная масса наблюдалась у 17,1% (6) обследованных.

В группе 1-7 лет нормальная масса тела по z-score ИМТ была у 60,7% (17) детей. Белково-энергетическая недостаточность была выявлена у 25 % пациентов, из них легкой степени у двоих, умеренной – у троих, тяжелой – у двоих обследованных. Избыточная масса тела встречалась у 10,7%, а ожирение 1 степени наблюдалось у 1 ребенка.

В группе 8-17 лет нормальную массу тела по z-score ИМТ имели 55,2% (16) детей с COVID-19. Белково-энергетическая недостаточность выявлена у 13,8% пациентов, из них легкой степени у двоих детей, умеренной – у одного и тяжелой – у одного ребенка. Избыточная масса тела зарегистрирована у 17,2% (5) обследованных, ожирение 2 и 3 степени обнаружена у 13,8% (4) детей.

Таким образом, у большинства детей с COVID-19 всех возрастов была нормальная масса тела. Белково-энергетическая недостаточность чаще наблюдалось у детей в группе 1-7 лет, а избыток массы тела выявлен чаще в возрасте до 1 года и 8-17 лет. Ожирение встречалось преимущественно у пациентов старшей возрастной группы 8-17 лет и у одного ребенка 1-7 лет.

В клинической картине наиболее частыми проявлениями были лихорадка – у 77 (83,7%) детей, у каждого второго пациента были кашель и ринит – у 42 (45,7%) и 40 (43,5%) соответственно, у каждого третьего наблюдалась слабость – у 28 (30,4%), у менее четверти больных встречались диарея – 18 (19,6%), срыгивания или рвота – у 15 (16,3%), фарингит – у 13 (14,1%), общемозговая симптоматика – у 12 (13%), anosmia – у 11 (12%), реже всего встречались симптомы поражения кожи и слизистых – у 7 (7,6%) (рисунок 4).

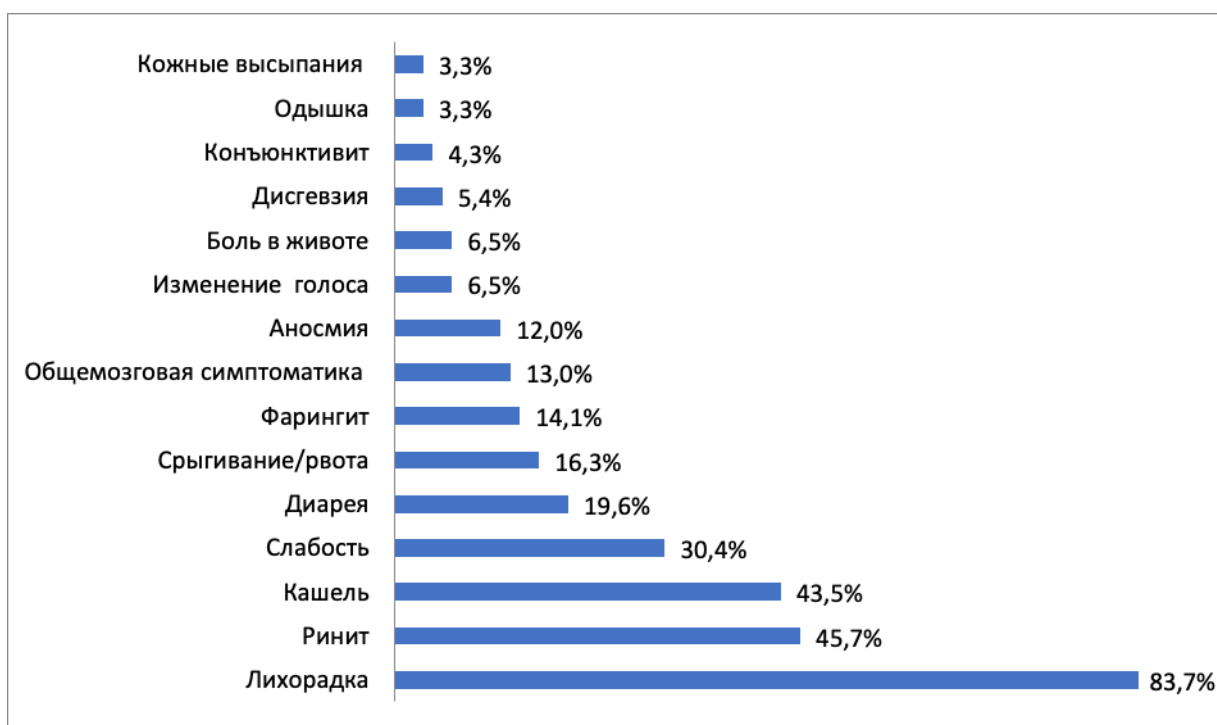


Рисунок 4 – Клиническая картина у детей в острый период COVID-19

Клиническая картина COVID-19 у детей была разнообразной и зависела от возраста. Была проанализирована клиническая картина в зависимости от возраста пациентов (таблица 3).

Было выявлено, что такие симптомы, как лихорадка, ринит, кашель встречались с одинаковой частотой во всех возрастных группах. Слабость, общемозговая симптоматика, фарингит чаще отмечались у детей 8-17 лет. Диарея статистически значимо чаще регистрировалась у детей в группах до 1 года и 1-7 лет по сравнению с 8-17 лет ($p=0,005$). Аносмия и дисгевзия выявлены только у детей в группе 8-17 лет (37,9% и 17,2% соответственно). Симптомы поражения кожи выявлены только у детей в возрасте до 1 года и 1-7 лет.

Таблица 3 – Клиническая картина у детей с COVID-19 разного возраста

Симптомы	до 1 года (n=35)	1-7 лет (n=28)	8-17 лет (n=29)	p
Лихорадка	30 (85,7%)	24 (85,7%)	23 (79,3%)	0,742
Слабость, вялость	7 (20,0%)	8 (28,6%)	13 (44,8%)	0,096
Ринит	19 (54,3%)	11 (39,3%)	12 (41,4%)	0,423
Фарингит	1 (2,9%)	3 (10,7%)	9 (31,0%)	0,005 $p_{\text{до 1 года} - 8-17 \text{ лет}}=0,006$
Изменение голоса	2 (5,7%)	2 (7,1%)	2 (6,9%)	0,970
Кашель	13 (37,1%)	12 (42,9%)	14 (48,3%)	0,667
Общемозговая симптоматика	2 (5,7%)	3 (10,7%)	7 (24,1%)	0,085
Аносмия			11 (37,9%)	-
Дисгевзия			5 (17,2%)	
Рвота	6 (17,1%)	7 (25,0%)	2 (6,9%)	0,178
Диарея	11 (31,4%)	7 (25,0%)	0 (0,0%)	0,005 $p_{\text{до 1 года} - 8-17 \text{ лет}}=0,003$ $p_{1-7 \text{ лет} - 8-17 \text{ лет}}=0,008$
Боль в животе	1 (2,9%)	4 (14,3%)	1 (3,4%)	0,136
Кожные высыпания	1 (2,9%)	2 (7,1%)	0 (0,0%)	0,311
Конъюнктивит	2 (5,7%)	1 (3,6%)	1 (3,4%)	0,881

Анализ распределения детей основной группы по результатам КТ органов грудной клетки показал, что у 28 (30,4%) пациентов не было поражения легких. Чаще всего встречалось поражение легких до 25% (КТ 1) – у 32 (34,8%) детей. КТ 2 было у каждого пятого пациента (19,6%), КТ 3 – у 12 (13%), самая тяжелая степень поражения легких (КТ4) была у 2 (2,2%) обследованных (рисунок 5).

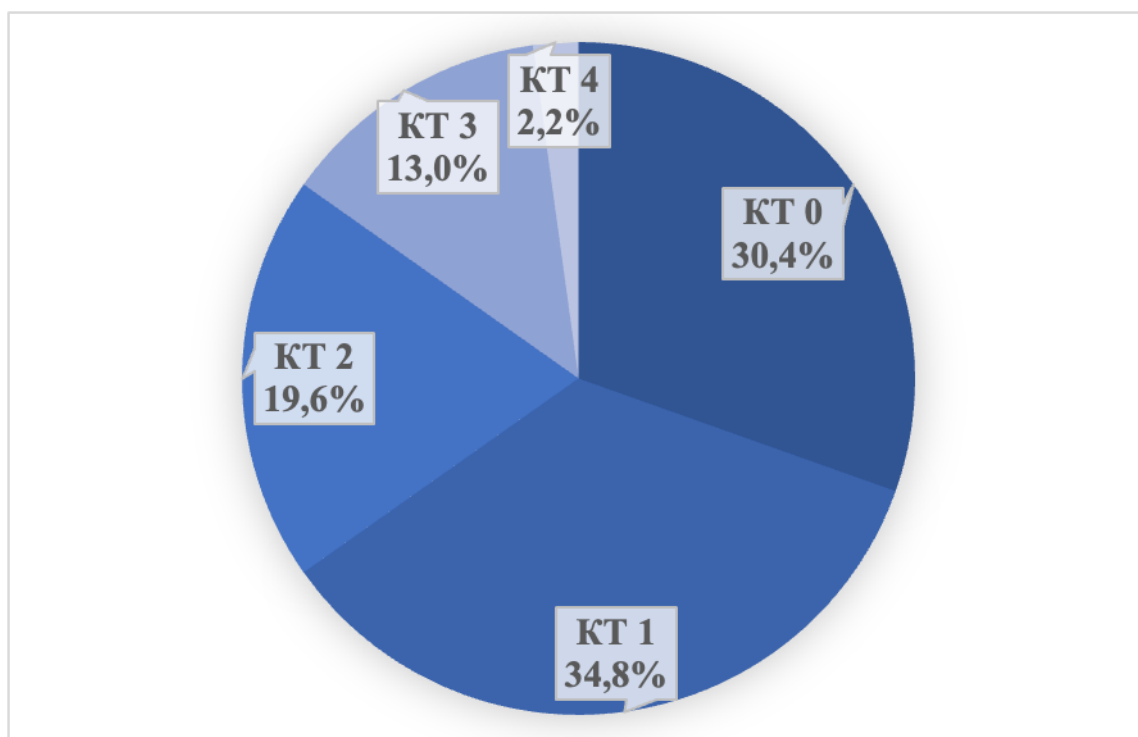


Рисунок 5 – Распределение детей в зависимости от степени поражения легких

При анализе степени поражения легких по КТ в зависимости от возрастных групп были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (рисунок 6).

Было выявлено, что больше всего без поражения легких были дети 8-17 лет (55,2%). Поражение легких КТ 1, КТ 2 встречалось чаще в группах до 1 года и 1-7 лет (40% и 37,1% соответственно), в то время как степень КТ 4 была только у детей в возрасте 8-17 лет (6,9%). Шансы наличия поражения легких при COVID-19 были выше в 3 раза у детей до 1 года, по сравнению с возрастом 1-17 лет, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,087 – 8,494).

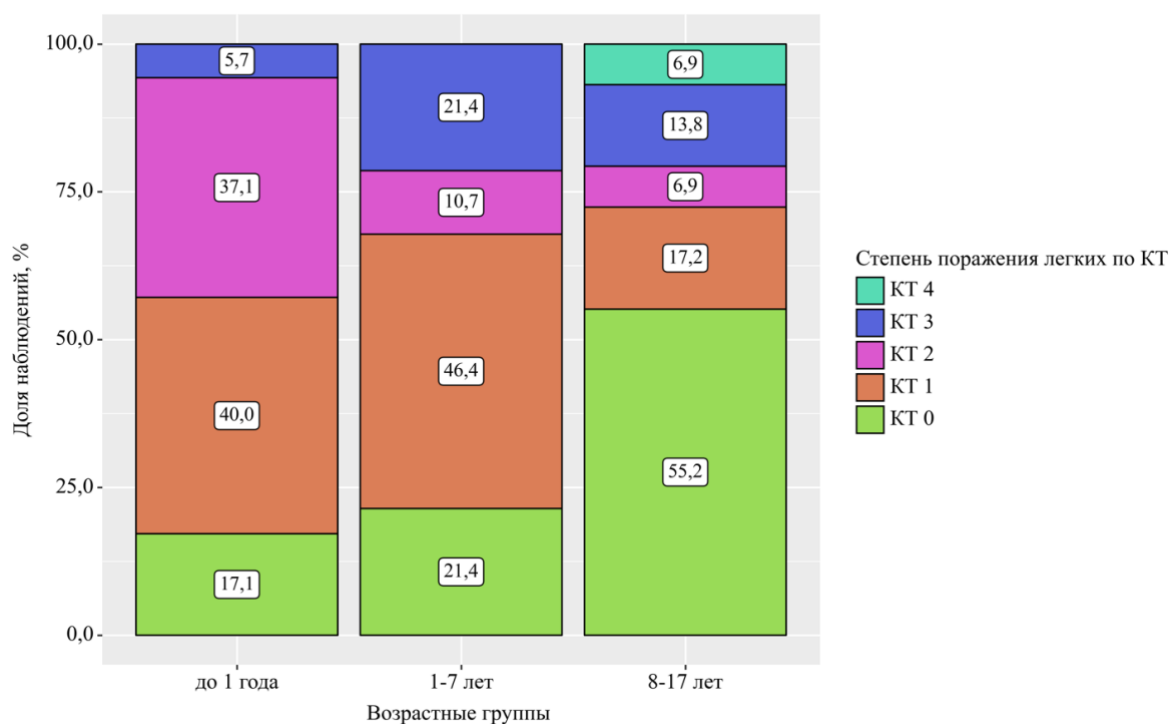


Рисунок 6 – Степень поражения легких в зависимости от возрастных групп

Был проведен анализ степени поражения легких по КТ при COVID-19 в зависимости от физического развития, обнаружены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (рисунок 7).

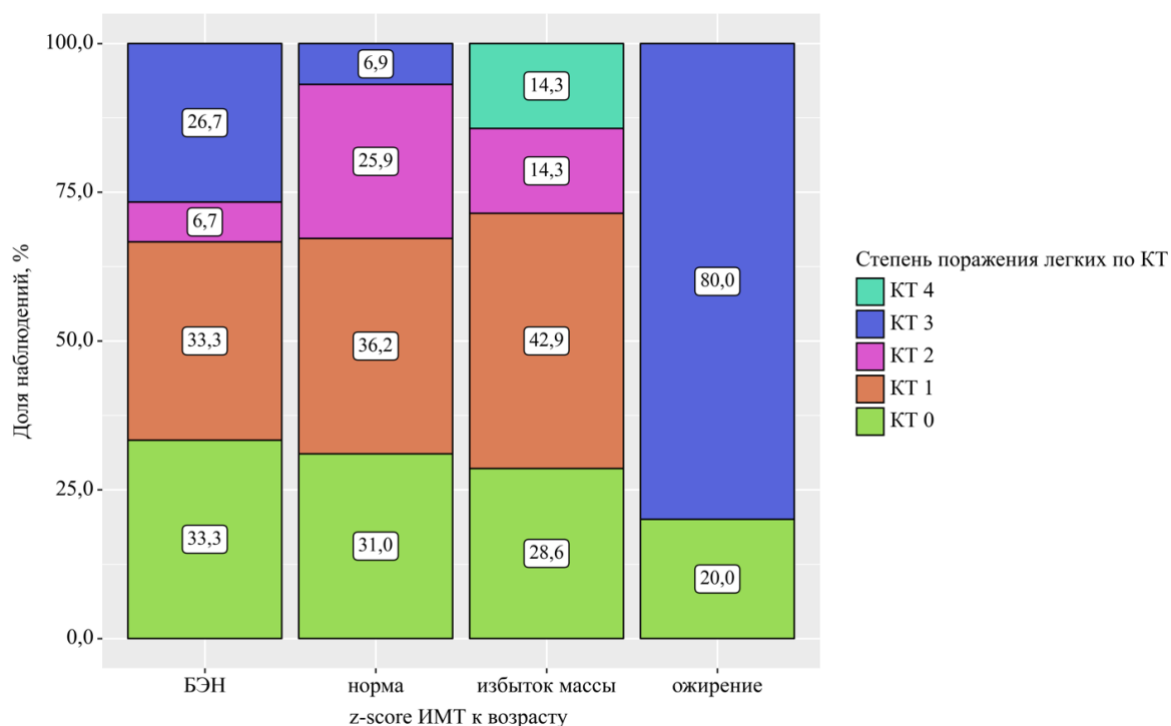


Рисунок 7 – Распределение степени поражения легких по КТ в зависимости от физического развития

Избыточная масса тела и ожирение являются факторами риска тяжелого течения COVID-19. В проводимом исследовании – у 80% детей с ожирением наблюдается поражение легких от 50 до 75% (КТ 3). Тяжелое поражение легких более 75% (КТ 4) встречалось только у пациентов с избыточной массой тела. Тяжелая степень поражения легких (КТ3-4) наблюдалась у 31,6% детей с избыточной массой тела и ожирением, что было статистически значимо чаще по сравнению с пациентами с нормальной массой и белково-энергетической недостаточностью (11%, $p=0,037$). Шансы поражения легких КТ 3-4 при наличии избыточной массы тела или ожирения были выше в 3,8 раза по сравнению с другими группами, ДИ для рассчитанного отношения шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,113 – 12,632).

Был проведен анализ лабораторных показателей у детей с COVID-19 в зависимости от наличия поражения легких по результатам КТ (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели анализа крови у детей в острый период COVID-19

Показатели	Без поражения легких (КТ 0) (n=28)	С поражением легких (КТ 1-4) (n=64)	p
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$), Ме (Q1 – Q3)	5 (4-7)	7 (5 – 10)	0,165
Лейкопения, n (%)	4 (14,3%)	20 (31,2%)	0,088
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$), Ме (Q1 – Q3)	225 (198 – 324)	274 (216 – 346)	0,128
Тромбоцитопения, n (%)	1 (3,6%)	5 (7,9%)	0,662
Тромбоцитоз, n(%)	3 (10,7%)	11 (17,5%)	0,537
АЛТ (Е/л), Ме (Q1 – Q3)	14 (10 – 18)	23 (10 – 33)	0,039*
АСТ (Е/л), Ме (Q1 – Q3)	26 (19 – 31)	38 (28 – 49)	0,001*
Фибриноген (г/л), Ме (Q1 – Q3)	2,2 (1,5 – 2,6)	1,75 (1,3 – 2,62)	0,396
СРБ (мг/дл), Ме (Q1 – Q3)	0,07 (0,03 – 0,52)	0,09 (0,05 – 1,40)	0,388

Продолжение таблицы 4

Показатели	Без поражения легких (КТ 0) (n=28)	С поражением легких (КТ 1-4) (n=64)	p
NT-pro-BNP (пг/мл), Ме (Q1 – Q3)	51,6 (11,3 – 110,0)	157,8 (58,7 – 371,9)	0,029*
Ферритин (нг/мл), Ме (Q1 – Q3)	51,9 (34,5 – 86,3)	84,2 (46,6 – 164,8)	0,111

Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Количество лейкоцитов и тромбоцитов значимо не различались в зависимости от наличия поражения легких ($p=0,165$ и $p=0,128$ соответственно). У детей с COVID-19 в большинстве случаев их значения были в пределах возрастной нормы. Тем не менее, лейкопения чаще встречалась у пациентов с поражением легких (у 31,2%) по сравнению с группой КТ 0 (у 14,3%).

Уровни АЛТ и АСТ были статистически значимо выше в группе КТ 1-4 по сравнению с КТ 0 ($p=0,039$ и $p=0,001$ соответственно). Индивидуальный анализ показал, АСТ выше референсных значений чаще встречался у детей с КТ 1-4 (32,8%) по сравнению с группой без поражения легких (11,1%, $p=0,032$). Шансы повышенного уровня АСТ в крови у детей с поражением легких были выше в 3,9 раза по сравнению с группой КТ 0, ДИ для рассчитанного отношения шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,056 – 14,462).

Уровень С-реактивного белка значимо не различался в исследуемых группах. При индивидуальном анализе выявлено, что значение СРБ выше референса встречался как при отсутствии поражения легких (у 28,0%), так и при степени КТ 1-4 (у 31,1%). Уровень фибриногена в зависимости от степени тяжести поражения легких не различался ($p=0,396$).

Уровень NT-pro-BNP был статистически значимо выше у детей с наличием поражения легких КТ 1-4 (157,8 пг/мл) по сравнению с группой КТ0 (48,7 пг/мл, $p=0,017$). При индивидуальном анализе было выявлено, что у пациентов с COVID-19 NT-pro-BNP выше референсных значений был в 40% случаев. В зависимости от степени поражения легких было обнаружено, что при КТ0

исследуемый показатель был увеличен у 20% обследованных, а при КТ 1-4 - у 45,7%. Высокие значения NT-pro-BNP чаще встречались у пациентов до 1 года (у 73,3%) по сравнению с возрастной группой 1-7 лет (у 30,8%) и 8-17 лет (у 17,6%, $p=0,004$). При этом шансы повышенного значения NT-pro-BNP у детей до 1 года были выше в 9 раз, по сравнению с другими возрастными группами, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 2,177 – 37,500).

Уровень ферритина был выше в группе КТ 1-4 (84,2 нг/мл) по сравнению с группой без поражения легких (51,9 нг/мл), однако статистически значимых различий не было ($p=0,111$). Значение ферритина выше референса наблюдалось чаще всего у детей с поражением легких КТ 1-4 (33,3%) относительно группы КТ 0 (15,8%). Высокий уровень данного показателя наблюдался чаще у пациентов в возрасте до 1 года (52,6%), чем у детей 1-7 лет (5,9%) и 8-12 лет (21,1%)/

Для оценки функционального состояния сердца были использованы показатели его электрической активности, полученные при помощи электрокардиографии (таблица 5).

Таблица 5 – Частота встречаемости нарушений ритма и проводимости у детей в острый период COVID-19

Категории	n	%
Нарушение ритма:	14	15,2
-синусовая тахикардия	6	6,5
-синусовая брадикардия	8	8,7
Нарушение проводимости:	3	3,3
-эпизоды СА блокады 2ст 1 типа	1	1,1
-нарушение процессов реполяризации	2	2,2

Нарушение ритма впервые выявлено у 15,2% детей с COVID-19, при этом чаще встречалась брадиаритмия (8,7%). При этом у троих (3,3%) пациентов также было обнаружено нарушение проводимости в виде нарушения процессов реполяризации (2,2%) и эпизодов СА блокады 2ст 1 типа (1,1%).

При сравнении частоты нарушений ритма и проводимости в зависимости от степени тяжести поражения легких и возрастных групп значимых различий не было обнаружено.

Таким образом, у детей с COVID-19 клиническая картина, степень поражения легких по результатам КТ и лабораторные показатели различались в зависимости от возраста. У пациентов до 1 года и 1-7 лет статистически значимо чаще регистрировалась диарея, в возрасте 8-17 лет чаще отмечались общемозговая симптоматика, слабость и фарингит, а также аносмия и дисгевзия. Поражение легких КТ 1, КТ 2 встречалось чаще в группах до 1 года и 1-7 лет, в то время как степень КТ 4 выявлена только у детей в возрасте 8-17 лет. При этом шансы наличия поражения легких при COVID-19 были статистически значимо выше в 3 раза у детей до 1 года, по сравнению с другими возрастными группами.

Также результаты исследования показали, что избыточная масса тела и ожирение являются факторами риска тяжелого течения COVID-19 – степень поражения легких КТ 3-4 наблюдалась у 31,6% детей с избыточной массой тела и ожирением. Шансы диагностики КТ 3-4 при наличии избыточной массы тела и ожирения были статистически значимо выше в 3,8 раза по сравнению с другими группами.

В острый период COVID-19 у детей были зарегистрированы симптомы вовлеченности сердечно-сосудистой системы даже при отсутствии поражения легких, что отражалось повышением маркера NT-pro-BNP у 40% пациентов и наличием изменений на ЭКГ у 15,2% обследованных в виде нарушений ритма и проводимости сердца. Уровень NT-pro-BNP был статистически значимо выше у детей с наличием поражения легких КТ 1-4 (45,7%) по сравнению с группой КТ0 (20%). Высокие значения NT-pro-BNP чаще встречались у пациентов до 1 года по сравнению с возрастной группой 1-7 лет и 8-17 лет. При этом повышенный уровень NT-pro-BNP у детей до 1 года был чаще в 9 раз по сравнению с другими возрастными группами.

ГЛАВА 4 ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИИ КАТЕХОЛАМИНОВ, СЕРОТОНИНА И ИХ МЕТАБОЛИТОВ У ДЕТЕЙ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД COVID-19

4.1 Концентрация катехоламинов и метаболитов у детей в острый период COVID-19

Катехоламины играют важную роль в регуляции сердечно-сосудистой, дыхательной, иммунной систем, которые поражаются при COVID-19 [67]. В связи с этим важным этапом настоящего исследования было изучение в плазме крови у детей с COVID-19 концентрации ДОФА, дофамина, норадреналина и адреналина, а также ДОФУК, ГВК, которые являются важными показателями активности метаболизма дофамина.

Были проанализированы показатели ДОФА, катехоламины и метаболиты в крови у детей с COVID-19 (таблица 6).

Таблица 6 – Концентрация ДОФА, катехоламинов и метаболитов в крови у детей с COVID-19 всех возрастов

Показатели	Контрольная группа (n=49) Ме [Q1; Q3]	Основная группа (n=92) Ме [Q1; Q3]	p
ДОФА (пмоль/мл)	16,23 [8,95; 32,21]	30,82 [12,54; 48,44]	0,071
Дофамин (пмоль/мл)	3,74 [0,00; 11,86]	56,11 [14,90; 173,20]	<0,001*
Норадреналин (пмоль/мл)	7,86 [4,37; 11,72]	235,13 [57,98; 946,37]	< 0,001*
Адреналин (пмоль/мл)	24,03 [0,00; 76,37]	38,89 [17,88; 132,66]	0,009*
ДОФУК (пмоль/мл)	4,15 [1,76; 6,84]	2,43 [0,56; 9,31]	0,183
ГВК (пмоль/мл)	67,93 [44,83; 97,33]	159,96 [83,40; 236,37]	<0,001*
ДОФУК/Дофамин	0,25 [0,06; 1,23]	0,06 [0,01; 0,31]	0,006*
ГВК/Дофамин	6,96 [3,38; 10,59]	2,09 [1,18; 5,14]	0,006*

Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Было выявлено, что концентрации катехоламинов статистически значимо повышены у детей с COVID-19 по сравнению со здоровым контролем. Медианное значение дофамина в основной группе было в 15 раз выше показателя контроля. Медиана концентрации норадреналина выше в 30 раз у детей с COVID-19, а адреналина - выше в 1,6 раза по сравнению с контрольной группой.

Медиана предшественника дофамина ДОФА в крови также была выше в основной группе в 1,9 раза, однако различия не были статистически значимы ($p=0,071$). Концентрация метаболита ДОФУК значимо не различалась в исследуемых группах. Медианное значение метаболита ГВК у детей с COVID-19 было в 2,4 раза выше по сравнению с контролем, различия были статистически значимыми ($p<0,001$).

Показатели метаболизма дофамина соотношение ДОФУК/дофамин, ГВК/дофамин были статистически значимо понижены в основной группе по сравнению с контролем ($p=0,006$).

Таким образом, у детей с COVID-19 отмечалось повышение концентрации всех катехоламинов (дофамин, норадреналин, адреналин), а также метаболита ГВК в крови по сравнению со здоровым контролем.

Была проведена оценка изучаемых показателей в разных возрастных группах (таблица 7).

В контрольной группе у детей до 1 года и 1-7 лет дофамин и адреналин в крови определялись в следовых количествах. Во всех возрастных группах наблюдалось статистически значимое повышение концентраций дофамина, его метаболита ГВК и норадреналина у детей с COVID-19 по сравнению с контрольной группой. Наибольшее повышение концентрации дофамина было у детей до 1 года – медиана составила 140,66 (42,08 - 251,10) пмоль/мл.

Концентрация предшественника дофамина ДОФА статистически значимо была повышена у детей с 1-7 лет по сравнению с контрольной группой, в то время как в группах до 1 года и 8-17 лет значимых различий не выявлено. Метаболит ДОФУК, соотношения ДОФУК/дофамин, ГВК/дофамин значимо не различались в сравниваемых группах.

Таблица 7 – Концентрация ДОФА, катехоламинов и метаболитов в крови у детей с COVID-19 разных возрастных групп

Показатели	Группы	n	до 1 года	p	n	1-7 лет	p	n	8-17 лет	p
ДОФА (пмоль/мл)	контрольная	10	16,69 [12,57; 18,91]	0,194	14	8,54 [7,80; 10,41]	0,010*	25	31,46 [16,93; 45,15]	0,531
	основная	35	30,82 [11,71; 42,67]		28	24,67 [10,49; 41,60]		29	33,66 [15,60; 55,07]	
Дофамин (пмоль/мл)	контрольная	10	следовые количества	-	14	0,00 [0,00; 2,65]	< 0,001*	25	9,48 [4,67; 16,12]	0,015*
	основная	35	140,66 [42,08; 251,10]		28	48,22 [20,48; 126,57]		29	39,86 [8,32; 56,78]	
Норадреналин (пмоль/мл)	контрольная	10	10,28 [7,78; 12,38]	< 0,001*	14	6,99 [4,35; 8,30]	< 0,001*	25	8,44 [3,61; 13,58]	< 0,001*
	основная	35	169,66 [98,59; 334,68]		28	233,44 [24,27; 1825,85]		29	280,26 [91,57; 1719,64]	
Адреналин (пмоль/мл)	контрольная	10	следовые количества	-	14	0,00 [0,00; 15,90]	< 0,001*	25	69,39 [27,74; 105,35]	0,828
	основная	35	37,85 [19,85; 128,74]		28	30,59 [15,55; 61,05]		29	62,53 [24,11; 159,51]	
ДОФУК (пмоль/мл)	контрольная	10	5,79 [4,82; 6,81]	0,206	14	4,46 [3,76; 7,05]	0,262	25	2,64 [1,34; 6,40]	0,844
	основная	35	2,20 [0,63; 7,47]		28	2,76 [0,50; 12,20]		29	1,95 [0,65; 8,60]	

Продолжение таблицы 7

Показатели	Группы	n	до 1 года	p	n	1-7 лет	p	n	8-17 лет	p
ГВК (пмоль/мл)	контрольная	10	89,40 [69,60; 95,29]	0,003*	14	72,19 [64,15; 102,55]	0,005*	25	46,21 [31,69; 74,24]	0,003*
	основная	35	208,66 [131,29; 307,56]		28	176,75 [89,90; 223,47]		29	99,01 [45,25; 152,78]	
ДОФУК/Дофамин	контрольная	10	-	-	14	0,16 [0,07; 4,17]	0,362	25	0,32 [0,06; 1,23]	0,257
	основная	35	0,03 [0,00; 0,10]		28	0,09 [0,01; 0,24]		29	0,16 [0,03; 0,59]	
ГВК/Дофамин	контрольная	10	-	-	14	5,97 [3,52; 8,44]	0,531	25	6,96 [3,38; 11,38]	0,099
	основная	35	1,29 [0,93; 4,24]		28	2,98 [1,75; 5,90]		29	2,75 [1,53; 7,07]	

Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

У детей основной группы в возрасте до 1 года и 1-7 лет статистически значимо была повышена концентрация адреналина в крови по сравнению с одновозрастным контролем. При этом у пациентов 8-17 лет между сравниваемыми группами различий не было выявлено.

Анализ концентрации катехоламинов у пациентов внутри основной группы с COVID-19 в зависимости от возраста показал статистически значимые различия концентрации дофамина и его метаболита ГБК ($p=0,003$ и $p=0,002$ соответственно). Наибольшие значения дофамина и ГБК были у пациентов до 1 года и далее наблюдалось снижение концентрации в группах 1-7 лет и 8-17 лет. Концентрации ДОФА и ДОФУК не отличались в сравниваемых группах.

Соотношение ГБК/дофамин у детей с COVID-19 статистически значимо отличалось в возрастных группах ($p=0,046$), при этом наименьшее значение было у детей до 1 года. Следовательно, высокие концентрации дофамина могут быть обусловлены сниженным его метаболизмом вследствие нарушения или снижения функции ферментов катаболизма у пациентов до 1 года с COVID-19.

Сравнение концентрации норадреналина и адреналина в крови не выявило значимых различий у детей с COVID-19 в зависимости от возраста.

Таким образом, при COVID-19 у детей наблюдалось значительное повышение концентрации всех катехоламинов в крови, а также метаболита ГБК. Полученные данные соответствуют результатам опубликованных исследований у взрослых пациентов с COVID-19, где было выявлено повышенные уровни катехоламинов (дофамина, норадреналина, адреналина) в крови при поступлении [103]. Избыток катехоламинов (в основном норадреналина), может увеличивать выработку цитокинов и повышать риск гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19 [67].

У детей с COVID-19 в возрасте до 1 года выше концентрации дофамина и его метаболита ГБК, при этом показатели метаболизма дофамина были ниже по сравнению с пациентами 1-17 лет. Различие показателей у детей может быть связано с особенностями метаболизма катехоламинов и течением заболевания у детей разного возраста.

4.2 Концентрация серотонина и его метаболита у детей в острый период COVID-19

При COVID-19 существует высокий риск тромбоза сосудов [108; 157] при этом гиперреактивность и гиперактивность тромбоцитов рассматривается одной из причин данного состояния [148; 152]. Серотонин высвобождается из гранул тромбоцитов при их активации и способствует их агрегации [121].

Был проведен анализ концентрации серотонина и его метаболита у детей с COVID-19 в острый период заболевания по сравнению с контрольной группой (таблица 8).

Таблица 8 – Концентрация серотонина и 5-ГИУК у детей с COVID-19 всех возрастов

Показатели	Контрольная группа	Основная группа	p
Серотонин (пмоль/мл)	25,20 [14,27; 48,99]	825,41 [256,80; 1279,05]	< 0,001*
5-ГИУК (пмоль/мл)	34,62 [27,36; 50,77]	103,94 [26,06; 221,24]	< 0,001*
5ГИУК/серотонин	1,40 [0,80; 2,30]	0,14 [0,09; 0,28]	< 0,001*

Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

У пациентов с COVID-19 выявлена статистически значимая повышенная концентрация серотонина и его метаболита 5-ГИУК по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Медиана концентрации серотонина была выше в 32,7 раза относительно здорового контроля, а 5-ГИУК – выше в 3 раза. Соотношение 5-ГИУК/серотонин, косвенно характеризующее метаболизм серотонина [183], было снижено у детей основной группы по сравнению с контролем ($p < 0,001$), медиана показателя была ниже в 10 раз.

У детей разных возрастных групп была проведена оценка изучаемых показателей в основной и контрольной группах (таблица 9).

Таблица 9 – Концентрация серотонина и 5-ГИУК у детей с COVID-19 в разных возрастных группах

Показатели	Группы сравнения	n	до 1 года	p	n	1-7 лет	p	n	8-17 лет	p
Серотонин (пмоль/мл),	контрольная группа	10	19,74 [11,19; 26,75]	0,003*	14	43,41 [14,27; 53,74]	< 0,001*	25	31,46 [16,93; 45,15]	< 0,001*
	основная группа	35	941,44 [301,40; 1284,77]		28	951,03 [388,04; 1470,93]		29	626,24 [193,02; 986,05]	
5-ГИУК (пмоль/мл)	контрольная группа	10	43,56 [40,86; 57,65]	0,057	14	34,56 [28,03; 51,45]	0,006*	25	31,44 [23,44; 42,05]	0,016*
	основная группа	35	208,77 [36,87; 301,97]		28	135,02 [65,51; 216,48]		29	78,25 [16,31; 104,99]	
5ГИУК/серотонин	контрольная группа	10	2,20 [1,85; 5,20]	< 0,001*	14	1,36 [0,80; 2,20]	< 0,001*	25	1,19 [0,80; 2,19]	< 0,001*
	основная группа	35	0,26 [0,13; 0,35]		28	0,13 [0,09; 0,21]		29	0,11 [0,07; 0,15]	

Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Было выявлено статистически значимое повышение концентрации серотонина у детей с COVID-19 во всех возрастных группах по сравнению с одновозрастным контролем. Медиана концентрации серотонина у пациентов основной группы в возрасте до 1 года была выше в 47,7 раза, у детей 1-7 лет – в 21,9 раза, 8-17 лет – в 19,9 раза относительно показателей здорового контроля.

У детей основной группы возраста 1-7 лет и 8-17 лет была статистически значимо повышена концентрация 5-ГИУК по сравнению с показателем у здорового контроля ($p=0,006$ и $p=0,016$ соответственно). У пациентов в возрасте до 1 года медиана концентрации 5-ГИУК была выше в 4,8 раза относительно контрольной группы, однако статистически значимых различий не выявлено ($p=0,057$).

Соотношение 5ГИУК/серотонин было статистически значимо снижено во всех возрастных группах по сравнению с контролем ($p<0,001$).

При сравнении показателей внутри основной группы с COVID-19 в зависимости от возраста не были выявлены значимые различия концентрации серотонина в крови. При этом было установлено, что 5-ГИУК статистически значимо отличался в исследуемых возрастных группах ($p=0,004$). Наибольшая концентрация 5-ГИУК наблюдалась у детей до 1 года - медиана 208,77 (36,87 - 301,97) пмоль/мл, далее было снижение в возрасте 1-7 лет - 135,02 (65,51 - 216,48) пмоль/мл и 8-17 лет - 78,25 (16,31-104,99) пмоль/мл.

Соотношение 5-ГИУК/серотонин также статистически значимо различалось у детей основной группы разного возраста ($p<0,001$). С использованием теста Данна с поправкой Холма для множественных сравнений было выявлено, что данный показатель у пациентов до 1 года статистически значимо был выше по сравнению с детьми 1-7 лет ($p=0,028$) и 8-17 лет ($p=0,001$).

В результате исследования было выявлено, что у детей с COVID-19 значимо повышены концентрации серотонина и его метаболита в крови по сравнению с показателями одновозрастного контроля, как и у взрослых пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [149; 166]. При отсутствии различий в концентрации 5-НТ у детей с COVID-19 разных возрастных групп, выявлена статистически значимая разница в

концентрации основного метаболита серотонина 5-ГИУК и соотношения 5-ГИУК/серотонин, отражающего метаболизм. Полученный результат может быть связан с повышенной активностью фермента катаболизма серотонина у детей до 1 года по сравнению с возрастом 1-17 лет.

4.3 Концентрация моноаминов в зависимости от степени тяжести поражения легких по результатам компьютерной томографии у детей с COVID-19 всех возрастов

При COVID-19 одним из основных органов-мишеней являются легкие. Моноамины через соответствующие рецепторы, расположенные в легких, бронхах и сосудах, участвуют в регуляции вентиляции и перфузии легочной системы. Известно, что часть моноаминов метаболизируется в легких с помощью ферментов, таких как MAO и COMT [128; 159; 190].

Была проведена оценка уровней катехоламинов и их метаболитов в зависимости от степени поражения легких по результатам КТ у детей с COVID-19 (таблица 10).

При анализе концентрации ДОФА отмечалось снижение уровня по мере увеличения тяжести поражения легких по КТ, однако статистически значимых различий не было выявлено ($p=0,374$). Концентрация дофамина также значимо не различалась между исследуемыми группами ($p=0,461$), при этом наибольшая медиана значений наблюдалась при КТ 3-4 (100,3 пмоль/мл).

Концентрация норадреналина при увеличении тяжести поражения легких у детей с COVID-19 увеличивалась, однако значимых различий не было обнаружено ($p=0,221$).

При анализе уровня адреналина не было выявлено значимых различий в зависимости от степени поражения легких ($p=0,877$).

Таблица 10 – Концентрация катехоламинов и метаболитов дофамина в крови у детей с COVID-19 всех возрастов в зависимости от степени поражения легких

Показатели	Степень поражения легких	Me	Q ₁ – Q ₃	p ¹	Корреляционный анализ	
					ρ Спирмена	p ²
ДОФА (пмоль/мл)	КТ 0	37,12	15,56 – 62,97	0,374	-0,158	0,135
	КТ 1	31,00	12,83 – 39,53			
	КТ 2	21,69	12,18 – 54,86			
	КТ 3-4	22,01	5,32 – 41,98			
Дофамин (пмоль/мл)	КТ 0	55,35	21,78 – 119,85	0,461	0,113	0,285
	КТ 1	53,38	5,89 – 123,36			
	КТ 2	52,42	12,86 – 216,51			
	КТ 3-4	100,30	42,23 – 202,75			
Норадреналин (пмоль/мл)	КТ 0	191,26	12,37 – 490,48	0,221	0,202	0,054
	КТ 1	237,19	79,92 – 408,02			
	КТ 2	248,08	131,68 – 2789,71			
	КТ 3-4	299,47	107,10 – 1549,10			
Адреналин (пмоль/мл)	КТ 0	51,94	20,24 – 135,40	0,877	-0,079	0,459
	КТ 1	39,09	17,63 – 126,33			
	КТ 2	37,77	25,06 – 63,91			
	КТ 3-4	25,38	10,24 – 125,06			

Продолжение таблицы 10

Показатели	Степень поражения легких	Me	Q ₁ – Q ₃	p ¹	Корреляционный анализ	
					ρ Спирмена	p ²
ДОФУК (пмоль/мл)	КТ 0	1,28	0,51 – 5,55	0,022* p _{КТ3-4 – КТ0} = 0,023 p _{КТ3-4 – КТ2} = 0,041	0,216	0,038*
	КТ 1	2,76	0,85 – 7,17			
	КТ 2	1,02	0,50 – 4,64			
	КТ 3-4	10,25	5,48 – 12,80			
ГВК (пмоль/мл)	КТ 0	200,31	87,54 – 276,76	0,228	-0,095	0,370
	КТ 1	134,10	58,52 – 215,85			
	КТ 2	193,06	113,40 – 309,00			
	КТ 3-4	138,24	90,30 – 191,80			
ДОФУК/Дофамин	КТ 0	0,03	0,00 – 0,32	0,413	0,095	0,369
	КТ 1	0,08	0,03 – 0,30			
	КТ 2	0,01	0,01 – 0,52			
	КТ 3-4	0,11	0,04 – 0,26			
ГВК/Дофамин	КТ 0	4,43	1,15 – 5,48	0,146	-0,188	0,076
	КТ 1	2,18	1,52 – 8,18			
	КТ 2	2,98	1,17 – 4,23			
	КТ 3-4	1,48	0,75 – 2,04			

Примечание – p¹ - p-значения получены с использованием метода Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения с помощью теста Данна с поправкой Холма для множественных сравнений; p² - p-значение для корреляционной связи; * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

В результате сравнения концентрации метаболита дофамина ДОФУК были выявлены статистически значимые различия в исследуемых группах ($p=0,022$). При КТ 3-4 (10,25 (5,48 – 12,80) пмоль/мл) изучаемый показатель был статистически значимо выше по сравнению с КТ 0 (1,28 (0,51 – 5,55) пмоль/мл) и КТ 2 (1,02 (0,50 – 4,64) пмоль/мл). Корреляционный анализ показал статистически значимую прямую связь между тяжестью поражения легких и концентрацией ДОФУК в крови ($p=0,216$, $p=0,038$).

При анализе концентрации метаболита ГВК межгрупповых различий не было выявлено ($p=0,228$).

Показателями, отражающими катаболизм дофамина, являются соотношения концентраций метаболитов к дофамину. Соотношение ДОФУК/дофамин в данных группах значимо не отличалось ($p=0,413$). Соотношение ГВК/дофамин также значимо не различалось между группами ($p=0,146$).

Была проведена оценка концентрации серотонина и его метаболита 5-ГИУК в зависимости от степени поражения легких по результатам КТ органов грудной клетки (таблица 11).

Таблица 11 – Концентрация серотонина и его метаболита в крови у детей с COVID-19 всех возрастов в зависимости от степени поражения легких

Показатели	Степень поражения легких	Me	Q ₁ – Q ₃	p ¹	Корреляционный анализ	
					ρ Спирмена	p ²
Серотонин (пмоль/мл)	КТ 0	711,19	296,51 – 1035,90	0,070	0,214	0,041*
	КТ 1	529,76	117,09 – 989,71			
	КТ 2	1068,82	326,60 – 1568,18			
	КТ 3-4	1329,70	485,67 – 1897,41			
5-ГИУК (пмоль/мл)	КТ 0	90,41	55,58 – 195,99	0,449	0,140	0,184
	КТ 1	94,83	17,89 – 223,54			
	КТ 2	154,35	18,75 – 238,99			
	КТ 3-4	153,21	73,53 – 265,12			
5ГИУК/серотонин	КТ 0	0,14	0,08 – 0,23	0,282	-0,027	0,798
	КТ 1	0,22	0,09 – 0,34			
	КТ 2	0,18	0,09 – 0,28			
	КТ 3-4	0,12	0,09 – 0,16			

Примечание – p¹ – p -значения получены с использованием метода Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения с помощью теста Данна с поправкой Холма для множественных сравнений; p² - p-значение для корреляционной связи; * – различия показателей статистически значимы (p< 0,05)

При сравнении концентраций серотонина в исследуемых группах наблюдается некоторое увеличение при более тяжелых поражениях легких, при этом статистически значимых различий не было выявлено ($p=0,070$). Однако, корреляционный анализ показал, статистически значимую прямую связь, то есть при увеличении тяжести поражения легких при COVID-19 наблюдалось повышение концентрации серотонина в крови ($r=0,214$, $p=0,041$) (рисунок 8).

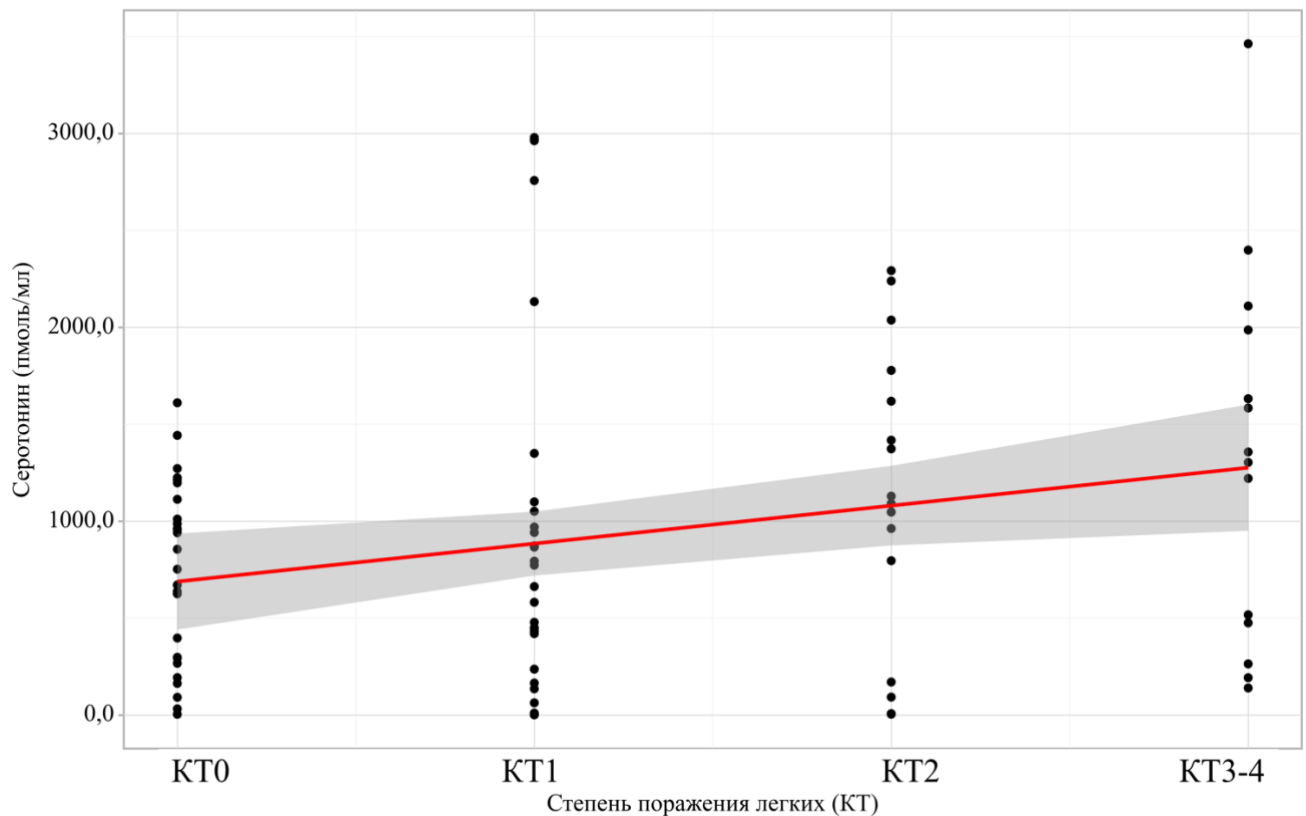


Рисунок 8 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость концентрации серотонина от степени поражения легких

Концентрации метаболита 5-ГИУК и соотношения 5ГИУК/серотонин значимо не различались в сравниваемых группах.

Таким образом, у детей с COVID-19 при увеличении степени тяжести поражения легких наблюдалось увеличение концентрации серотонина и метаболита дофамина ДОФУК.

4.4 Взаимосвязи концентрации моноаминов и уровня NT-pro-BNP у детей с COVID-19 всех возрастов

Был проведен корреляционный анализ между концентрацией ДОФА, катехоламинов и метаболитов дофамина и уровнем NT-pro-BNP (таблица 12).

Согласно полученным данным, отмечались статистически значимые прямые корреляционные связи умеренной силы NT-pro-BNP с концентрацией дофамина ($\rho=0,310$, $p=0,038$) и его метаболитом ГБК ($\rho=0,343$, $p=0,021$), а также обратная связь умеренной силы между ДОФА и NT-pro-BNP ($\rho=-0,321$, $p=0,032$).

Таблица 12 – Взаимосвязь концентрации катехоламинов и их метаболитов и уровня NT-pro-BNP в крови

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ Спирмена	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ДОФА – NT-pro-BNP	-0,321	Умеренная	0,032*
Дофамин – NT-pro-BNP	0,310	Умеренная	0,038*
Норадреналин – NT-pro-BNP	0,124	Слабая	0,417
Адреналин – NT-pro-BNP	-0,013	Нет связи	0,934
ДОФУК – NT-pro-BNP	0,025	Нет связи	0,867
ГБК – NT-pro-BNP	0,343	Умеренная	0,021*
ДОФУК/Дофамин – NT-pro-BNP	-0,106	Слабая	0,487
ГБК/Дофамин – NT-pro-BNP	-0,153	Слабая	0,322

Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи уровней серотонина, его метаболита и их соотношения с NT-pro-BNP (таблица 13). Были выявлены статистически значимые прямые связи умеренной силы уровня NT-pro-BNP с концентрацией 5-ГИУК ($\rho=0,407$, $p=0,006$) и соотношением 5ГИУК/серотонин ($\rho=0,368$, $p=0,012$).

Таблица 13 – Взаимосвязь концентрации серотонина и его метаболита и уровня NT-pro-BNP в крови

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	Р Спирмена	Теснота связи	p
Серотонин – NT-pro-BNP	0,076	Нет связи	0,622
5-ГИУК – NT-pro-BNP	0,407	Умеренная	0,006*
5ГИУК/серотонин – NT-pro-BNP	0,368	Умеренная	0,012*

Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Была разработана прогностическая модель методом бинарной логистической регрессии для определения вовлеченности сердечно-сосудистой системы у детей с COVID-19 (повышенного уровня NT-pro-BNP) в зависимости от комплекса факторов (концентрации моноаминов и их метаболитов). Отбор факторов был выполнен методом исключения. Число наблюдений составило 43. В результате было получено уравнение (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 0,152 + 0,019X_{\text{Дофамин}} - 0,047X_{\text{ДОФА}} \quad (1)$$

где P – вероятность повышенного уровня NT-pro-BNP, $X_{\text{ДОФА}}$ – ДОФА (пмоль/мл), $X_{\text{Дофамин}}$ – концентрация дофамина (пмоль/мл)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации, модель объясняет 48,0% наблюдаемой дисперсии повышенного уровня NT-pro-BNP.

При увеличении Дофамин на 100 пмоль/мл шансы наличия повышенного уровня NT-pro-BNP увеличивались в 6,6 раза. При уменьшении ДОФА на 10 пмоль/мл шансы повышенного уровня NT-pro-BNP увеличивались в 1,6 раза.

При оценке зависимости вероятности повышенного уровня NT-pro-BNP от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 9). Площадь под ROC-кривой составила $0,843 \pm 0,060$

с 95% ДИ: 0,725 – 0,962. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

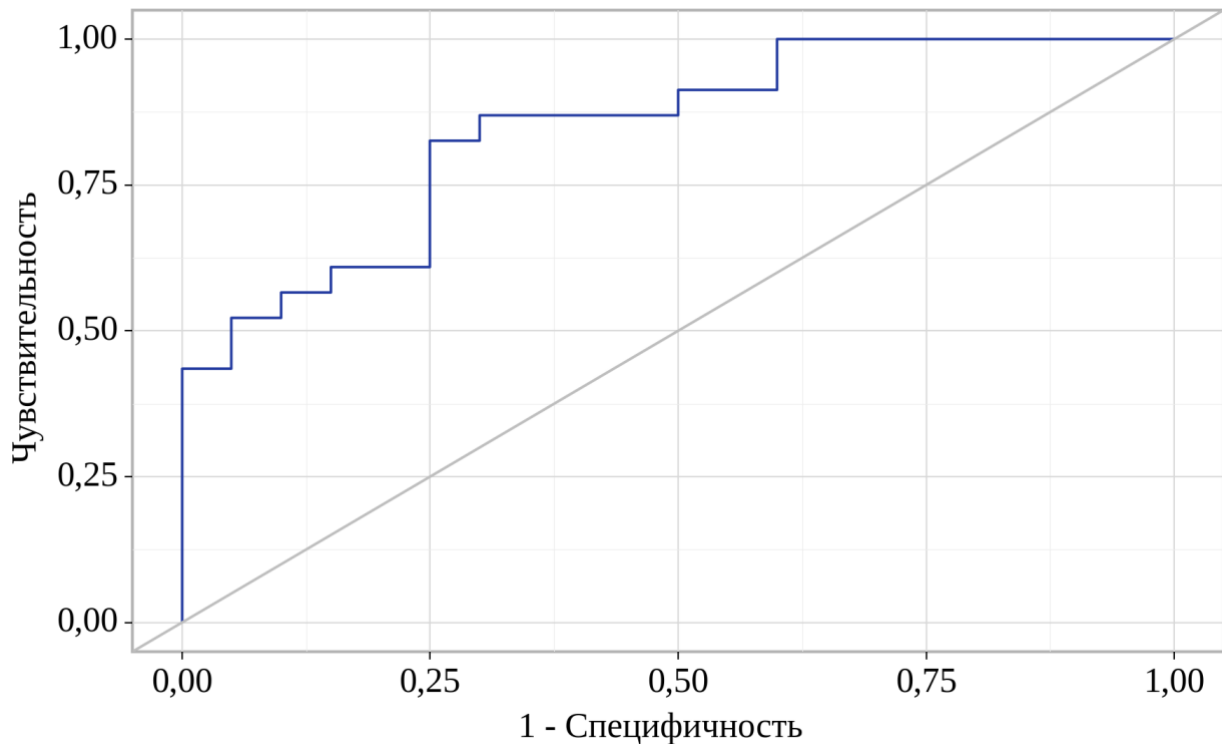


Рисунок 9 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности повышенного уровня NT-pro-BNP от значения логистической функции P

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,48. Повышенный уровень NT-pro-BNP прогнозировался при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 82,6% и 75,0%, соответственно.

Таким образом, уровень NT-pro-BNP у детей при COVID-19 тесно взаимосвязан с концентраций ДОФА, дофамина, а также метаболитов ГВК и 5-ГИУК в крови. Данные результаты указывают на то, что одним из факторов вовлеченности сердечно-сосудистой системы в острую фазу COVID-19, вероятно, является повышение концентрации моноаминов в крови.

ГЛАВА 5 ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19

Основная группа пациентов через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 была приглашена на повторный осмотр. Проведено обследование 54 детей, что составило 58,7% из количества обследованных в остром периоде. Девочек было 51,9% (n=28), мальчиков 48,1% (n=26).

После перенесенного COVID-19 через 6 месяцев у 12 (22,2%) детей были жалобы на утомляемость и снижение внимания/успеваемости, у 8 (14,8%) – на изменение веса, у 2 детей было обильное выпадение волос.

Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы были измерены частота сердечных сокращений, артериальное давление, проведены электрокардиография и ультразвуковое исследование сердца. В результате оценки артериального давления (АД) впервые было обнаружено АД выше 95-го перцентиля у 4 (7,4%) пациентов, высокое нормальное АД выявлено у 12 (22,2%) обследованных, у остальных (70,4%) детей АД соответствовало возрастной норме.

По результатам электрокардиографии через 6 месяцев после перенесенного заболевания зарегистрированы нарушения ритма у 28 (51,9%) обследованных, при этом впервые выявлены - у 37%. Диагностированы умеренная - у 22 (40,7%) детей и выраженная брадикардия – у 4 (7,4%) пациентов, а также два случая синусовой тахикардии.

По результатам ультразвукового исследования сердца у детей через 6 месяцев после COVID-19 патологий не было выявлено, размеры сердца соответствовали нормативным параметрам. При оценке диаметра коронарных артерий показатели z-score были в пределах референсных значений.

Согласно консенсусу экспертов [193] такие клинические симптомы, как утомляемость, снижение внимания и успеваемости, выпадение волос, изменение

веса, повышение артериального давления и нарушение ритма, были выявлены у 25,9% детей через 6 мес. после перенесенного COVID-19 и расценивались как long COVID (постковидный синдром).

При оценке лабораторных показателей у детей через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 (общий анализ крови, коагулограмма, NT-pro-BNP) в динамике не было обнаружено значимых изменений. При этом у детей с повышенным NT-pro-BNP (n=6) в острый период в динамике данный показатель снизился до нормальных значений.

Сатурация кислорода в крови у всех детей в острый период и в динамике через 6 мес. после заболевания была выше 95%. Для оценки функции дыхательной системы через 6 мес. после COVID-19 была проведена спирометрия. При сравнении показателей функции легких в зависимости от наличия поражения в острый период COVID-19 различия не были выявлены. Жизненная емкость легких у всех обследованных была в пределах возрастных норм (таблица 14).

Таблица 14 – Показатели функции легких у детей через 6 мес. после COVID-19

Показатели	Без поражения легких (n=24)	С поражением легких (n=30)	p
SpO ₂ , M±SD	98±1	98±2	0,583
ЖЕЛ, M±SD	2972±1005	2761±1107	0,697
ФЖЕЛ, M±SD	2497±798	2281±1174	0,690

Пациентам проведено исследование концентрации моноаминов в острый период COVID-19 и через 6 месяцев после заболевания (таблица 15).

Таблица 15 – Динамика изменения концентрации моноаминов и их метаболитов после перенесенного COVID-19

Показатели, пмоль/мл	Контрольная группа (n=49) (1), Ме [Q1; Q3]	Основная группа, Ме [Q1; Q3]		p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		в острый период COVID-19 (n=54) (2)	через 6 мес. после COVID-19 (n=54) (3)			
ДОФА	16,23 [8,95; 32,21]	33,66 [16,18; 56,27]	8,17 [4,35; 24,47]	0,020*	0,019*	0,011*
Дофамин	3,74 [0,00; 11,86]	44,61 [14,65; 69,71]	1,55 [0,84; 6,03]	< 0,001*	0,600	< 0,001*
Норадреналин	7,86 [4,37; 11,72]	258,38 [64,37; 1694,83]	83,21 [9,36; 949,74]	< 0,001*	< 0,001*	0,269
Адреналин	24,03 [0,00; 76,37]	39,60 [14,04; 135,71]	10,09 [3,13; 34,18]	0,028*	0,867	0,010*
ДОФУК	4,15 [1,76; 6,84]	1,90 [0,62; 5,98]	1,38 [1,07; 3,15]	0,053	0,002*	0,732
ГВК	67,93 [44,83; 97,33]	129,88 [72,40 – 178,78]	62,51 [42,17; 90,71]	0,001*	0,708	< 0,001*
ДОФУК/Дофамин	0,25 [0,06; 1,23]	0,12 [0,02; 0,46]	0,88 [0,40; 3,16]	0,076	0,072	0,016*
ГВК/Дофамин	16,23 [8,95; 32,21]	4,40 [1,93; 8,55]	46,82 [8,40; 126,32]	0,213	< 0,001*	< 0,001*
Серотонин	25,20 [14,27; 49,00]	793,39 [413,71; 1191,80]	78,07 [57,23; 118,49]	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*
5-ГИУК	34,62 [27,40; 50,80]	82,92 [47,37; 107,14]	21,26 [7,53; 39,05]	< 0,001*	0,017*	0,013*
5-ГИУК/5НТ	1,40 [0,80; 2,30]	0,10 [0,07; 0,16]	0,30 [0,10; 0,73]	< 0,001*	< 0,001*	0,002*

Примечание – p₁₋₂, p₁₋₃ - *U*-критерий Манна–Уитни, p₂₋₃ - используемый метод: критерий Уилкоксона), * – различия статистически значимы (p < 0,05)

Проведенная оценка концентрации моноаминов и их метаболитов в крови в динамике показала, что не все показатели достигли уровня контрольной группы. Концентрация норадреналина через 6 месяцев после COVID-19 сохранялась в высоких значениях - 83,21 (9,36 - 949,74) пмоль/мл, не отличалась статистически значимо от показателя в острый период - 258,38 (64,37 - 1694,83) пмоль/мл ($p=0,269$) и не достигла значения контрольной группы - 7,86 (4,37 - 11,72) пмоль/мл.

В динамике через 6 мес. после COVID-19 концентрация серотонина в плазме крови статистически значимо снизилась - с 793,39 пмоль/мл в острый период до 78,07 пмоль/мл, $p<0,001$), однако оставалась стабильно высокой и не достигла уровня здоровых детей (25,2 пмоль/мл).

Было выявлено, что у детей через 6 месяцев после COVID-19 наблюдалось статистически значимое снижение концентраций ДОФА ($p=0,011$), дофамина ($p<0,001$) и адреналина ($p=0,010$). Медианное значение ДОФА снизилось в 4,1 раза (с 33,66 до 8,17 пмоль/мл), дофамина – в 28,8 раза (с 44,61 до 1,55 пмоль/мл), адреналина - в 3,9 раза (с 39,6 до 10,09 пмоль/мл). Одновременно концентрации дофамина и адреналина через 6 мес. достигли показателей в контрольной группе, а концентрация ДОФА стала ниже относительно контроля ($p=0,019$).

При оценке показателей метаболизма моноаминов в динамике после заболевания было зарегистрировано статистически значимое снижение концентраций ГВК ($p<0,001$) и 5-ГИУК ($p=0,013$). При этом отмечено, что показатель 5-ГИУК стал ниже по сравнению с контролем ($p=0,017$). Концентрация ДОФУК значимо не изменилась у детей с COVID-19 в динамике, при этом через 6 мес. после заболевания она стала статистически значимо ниже относительно контрольной группы ($p=0,002$).

Было выявлено статистически значимое увеличение соотношения ДОФУК/Дофамин (0,88) через 6 мес. после перенесенного COVID-19 относительно острого периода (0,12) в 7,3 раза ($p=0,016$).

Соотношение ГВК/Дофамин статистически значимо увеличилось через 6 мес. после заболевания (46,82) относительно острого периода (4,40), в динамике

медиана стала выше в 10,6 раза ($p < 0,001$). Было отмечено, что ГВК/Дофамин оставался статистически значимо выше при сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). Таким образом, в динамике у детей после перенесенного COVID-19 катаболизм дофамина повысился с образованием метаболита ГВК.

У детей в динамике через 6 мес. после заболевания (0,30) наблюдалось статистически значимое повышение соотношения 5-ГИУК/серотонин относительно острого периода (0,10), медиана стала выше в 3 раза ($p < 0,001$). Однако, показатель не достиг уровня контрольной группы (1,40; $p < 0,001$). Следовательно, после перенесенной COVID-19 у детей сохранялось низкое значение 5-ГИУК/серотонин, что указывает на пониженный катаболизм серотонина.

В результате проведенного исследования выявлено, что у 85,2% детей через 6 мес. после перенесенного COVID-19 сохранялись высокие концентрации норадреналина и серотонина в крови. Одновременно выявлено снижение в динамике концентрации таких показателей, как ДОФА, дофамин, адреналин и метаболитов ГВК и 5-ГИУК. Через 6 мес. после заболевания показатели, которые отражают метаболизм моноаминов, стали выше, однако катаболизм серотонина оставался низким относительно контрольной группы. Низкие концентрации дофамина в крови у детей через 6 мес. после заболевания могут быть обусловлены повышенным его катаболизмом либо снижением его образования из предшественника ДОФА, а также его расходом на синтез норадреналина.

Постковидный синдром включает в себя множество неспецифических симптомов, с нарушением функции различных органов и систем после перенесенного заболевания. Однако механизмы их возникновения не до конца изучены. Были проанализированы концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови у детей в зависимости от наличия постковидного синдрома (таблица 16).

Таблица 16 – Концентрация моноаминов в крови в острый период и через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 у детей в зависимости от наличия long COVID (постковидного синдрома)

Показатели	Контрольная группа	Острый период COVID-19		p ₁₋₂	Через 6 мес. после COVID-19		p ₃₋₄
		long COVID + (n=14) (1)	long COVID– (n=40) (2)		long COVID+ (n=14) (3)	long COVID- (n=40) (4)	
ДОФА (пмоль/мл)	16,23 [8,95; 32,21]	23,40 [6,30; 35,39]	36,72 [19,07; 59,91]**	0,135	16,61 [7,49; 41,25]	7,75 [4,25; 18,23]**	0,184
Дофамин (пмоль/мл)	3,74 [0,00; 11,86]	46,38 [23,76; 53,38]**	40,50 [14,90; 73,60]**	0,825	1,11 [0,97; 1,74]	3,30 [0,61; 9,62]	0,472
Норадреналин (пмоль/мл)	7,86 [4,37; 11,72]	110,17 [20,84; 1021,72]	346,95 [139,93; 1931,53]**	0,224	3120,18 [1596,60; 3708,16] **	14,86 [6,74; 201,01]**	0,005*
Адреналин (пмоль/мл)	24,03 [0,00; 76,37]	58,95 [21,18; 311,20]	39,15 [11,39; 134,20]	0,439	21,02 [8,80; 108,26]	5,46 [2,38; 21,01]	0,077
ДОФУК (пмоль/мл)	4,15 [1,76; 6,84]	1,87 [1,39; 7,92]	2,31 [0,56; 5,52]	0,618	1,37 [1,16; 2,25]**	1,48 [1,05; 3,82]**	0,699
ГВК (пмоль/мл)	67,93 [44,83; 97,33]	91,06 [29,21; 107,07]	138,24 [86,04; 203,57]**	0,036*	54,45 [36,45; 78,99]	66,37 [44,04; 97,32]	0,472
ДОФУК/Дофамин	0,25 [0,06; 1,23]	0,28 [0,03; 0,58]	0,11 [0,01; 0,24]**	0,268	1,01 [0,81; 1,62]	0,79 [0,29; 3,99]	0,761
ГВК /Дофамин	16,23 [8,95; 32,21]	2,04 [1,73; 6,82]	4,58 [2,00; 8,53]	0,376	54,84 [27,64; 65,53]	30,29 [7,58; 201,99]	0,956

Продолжение таблицы 16

Показатели	Контрольная группа	Острый период COVID-19		P ₁₋₂	Через 6 мес. после COVID-19		P ₃₋₄
		long COVID + (n=14) (1)	long COVID– (n=40) (2)		long COVID+ (n=14) (3)	long COVID– (n=40) (4)	
Серотонин (пмоль/мл)	25,20 [14,27; 49,00]	1099,24 [639,00; 2178,05]**	721,55 [285,82; 995,35]**	0,135	74,63 [57,23; 107,78]**	84,05 [55,65; 113,76]**	0,868
5-ГИУК (пмоль/мл)	34,62 [27,40; 50,80]	61,61 [6,89; 92,57]	88,70 [61,49; 116,79]**	0,167	8,35 [5,08; 18,07]**	25,18 [12,84; 78,61]	0,060
5ГИУК/серотонин	1,40 [0,80; 2,30]	0,05 [0,02; 0,08]**	0,12 [0,09; 0,18]**	0,009*	0,10 [0,09; 0,16]**	0,41 [0,14; 0,86]**	0,041*

Примечание – *- статистически значимые различия при сравнении показателей при long COVID + и long COVID – (p<0,05); ** - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой (p<0,05)

Было выявлено, что у пациентов через 6 месяцев с постковидным синдромом концентрация норадреналина в крови (3120,18 пмоль/мл) повысилась относительно острого периода (110,17 пмоль/мл) и стала статистически значимо выше относительно детей без long COVID (14,86 пмоль/мл, $p < 0,001$). При этом у них отмечено, что концентрация норадреналина статистически значимо снизилась относительно острого периода (346,95 пмоль/мл, $p < 0,001$), но оставалась статистически значимо высокой относительно контроля (7,86 пмоль/мл, $p = 0,006$) (рисунок 10).

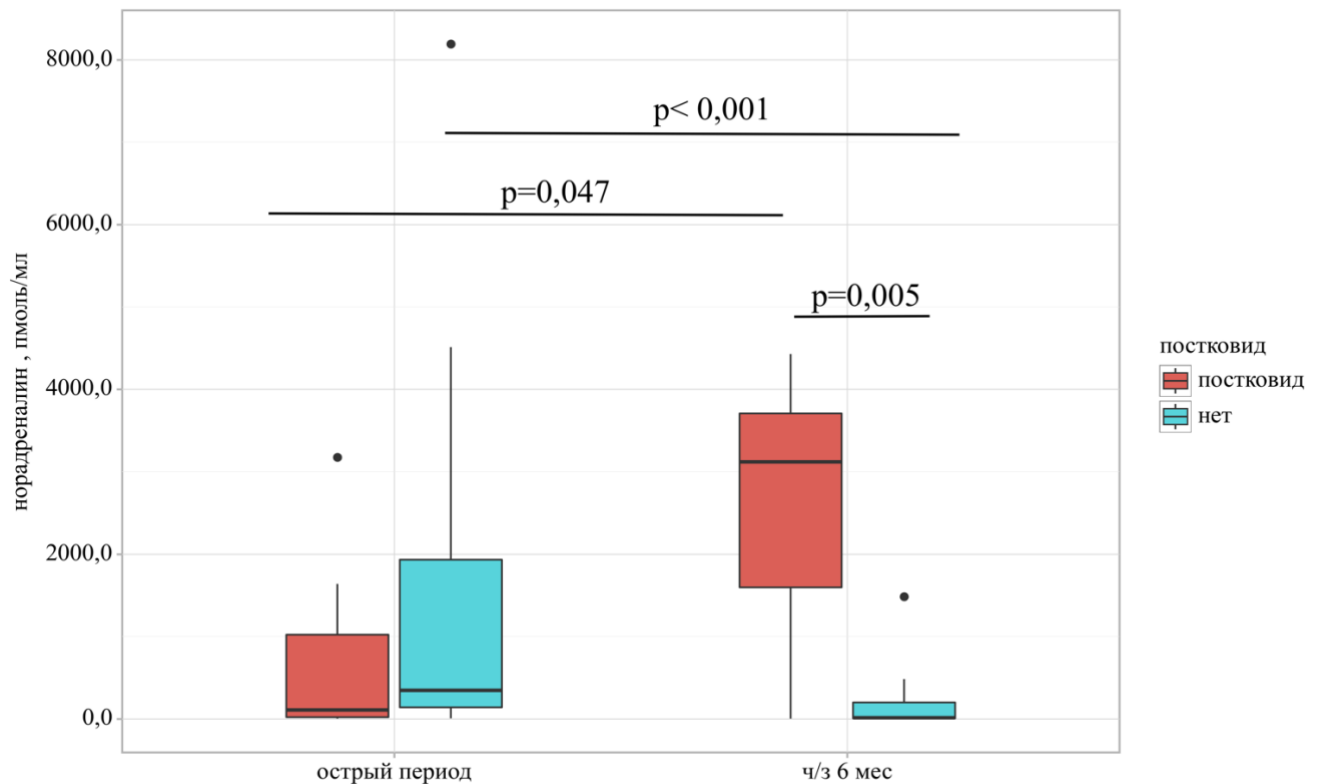


Рисунок 10 – Концентрация норадреналина в крови у детей в зависимости от наличия постковидного синдрома

При сравнении концентрации ДОФА, дофамина, адреналина и метаболита ДОФУК в зависимости от наличия постковидного синдрома значимых различий не было выявлено, при этом через 6 месяцев зарегистрировано статистически значимое снижение показателей относительно острого периода.

Концентрация метаболита ГВК у пациентов с постковидным синдромом (91,06 (29,21 - 107,07) пмоль/мл) в острый период заболевания была статистически значимо ниже по сравнению с детьми без него (138,24 (86,04 - 203,57) пмоль/мл, $p=0,036$). При этом через 6 месяцев после COVID-19 исследуемый показатель значимо не отличался у детей в зависимости от наличия постковидного синдрома (медиана 54,45 vs. 66,37) и относительно контрольной группы (67,93 (44,83 - 97,33) пмоль/мл).

При сравнении концентрации серотонина в зависимости от наличия постковидного синдрома в острый период и через 6 месяцев после заболевания значимых различий не выявлено. Концентрация серотонина в острый период у детей как с постковидным синдромом (1099,24 (639,00 - 2178,05) пмоль/мл), так и без него (721,55 (285,82 - 995,35) пмоль/мл) была статистически значимо выше, чем у контроля (25,20 (14,27 - 49,00) пмоль/мл, $p < 0,001$). В динамике через 6 месяцев после заболевания концентрации серотонина статистически значимо снизилась у пациентов с постковидным синдромом до 74,63 (57,23 - 107,78) пмоль/мл ($p=0,016$), у детей без него – до 84,05 (55,65 – 113,76) пмоль/мл ($p < 0,001$), однако, данный показатель остался статистически значимо выше в обеих группах по сравнению с контрольной группой ($p=0,005$ и $p < 0,001$ соответственно) (рисунок 11).

Концентрация метаболита 5-ГИУК у детей в зависимости от наличия постковидного синдрома в острый период и через 6 месяцев после заболевания значимо не различался. Однако, через 6 месяцев у детей с постковидным синдромом показатель стал статистически значимо ниже, чем у контрольной группы ($p=0,003$).

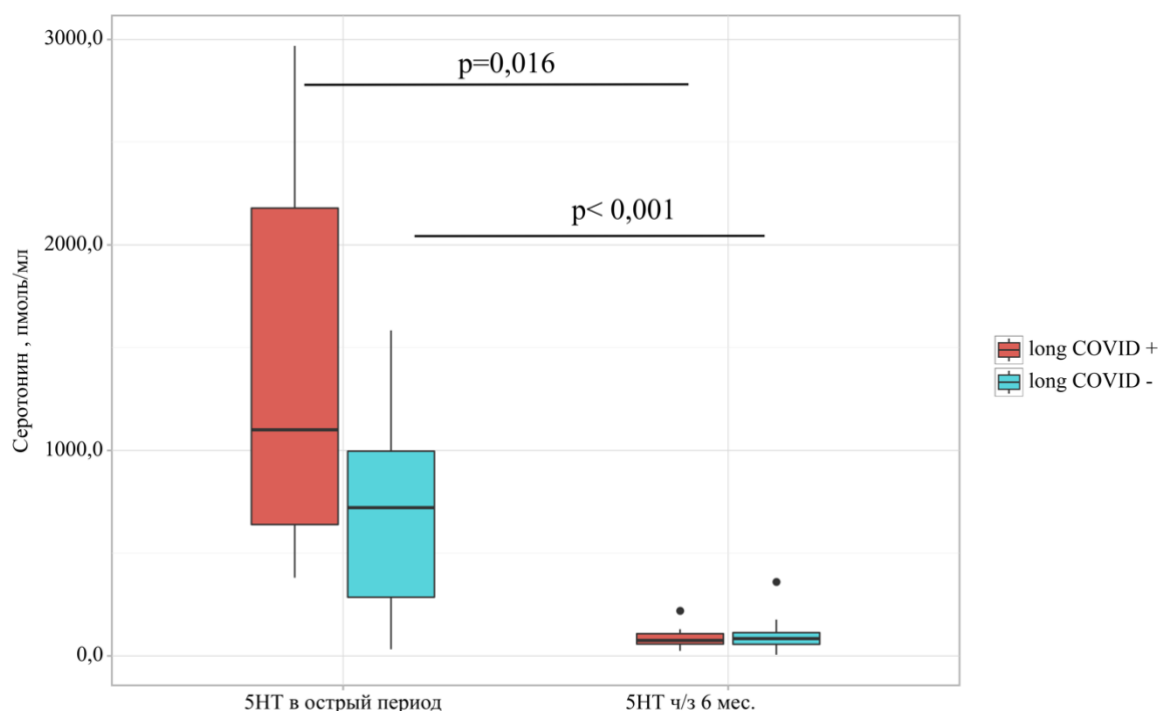


Рисунок 11 – Концентрация серотонина в крови у детей в зависимости от наличия постковидного синдрома

Соотношение 5ГИУК/серотонин у детей с постковидным синдромом (0,05 (0,02 - 0,08)) в острый период был статистически значимо ниже, чем у пациентов без него (0,12 (0,09 - 0,18), $p=0,009$). Через 6 месяцев после заболевания у пациентов с постковидным синдромом исследуемый показатель значимо не изменился (0,10 (0,09 – 0,16)), при этом в группе без постковидного синдрома наблюдалось статистически значимое увеличение показателя до 0,41 (0,14 – 0,86) ($p=0,005$). Соотношение 5ГИУК/серотонин как в острый период, так и через 6 месяцев после заболевания не зависимо от наличия постковидного синдрома был статистически значимо ниже относительно контрольной группы (1,20 (0,80 - 2,00)). Полученные результаты показывают, что у детей с постковидным синдромом снижение функции фермента катаболизма серотонина более выражено.

Таким образом, в динамике через 6 месяцев после COVID-19 у детей с постковидным синдромом сохранялась высокая концентрация норадреналина по сравнению с пациентами без клинических проявлений, у которых отмечено ее снижение. Тем не менее в обеих группах исследуемый показатель не достиг

контроля. Полученные результаты показывают, что норадреналин, возможно, является одним из кофакторов развития постковидного синдрома.

Высокая концентрация серотонина как в острый период, так и через 6 месяцев после заболевания сохранялась не зависимо от наличия клинических проявлений постковидного синдрома. Однако, у детей с постковидным синдромом было более выраженное снижение соотношения 5ГИУК/серотонин в острый период. Кроме того, через 6 месяцев после заболевания показатель остался сниженным, что косвенно указывает на отсутствие полного восстановления функции ферментов катаболизма серотонина.

Стоит отметить, что у детей независимо от наличия клинических проявлений постковидного синдрома сохраняется гипермоноаминергическое состояние за счет высоких концентраций норадреналина и серотонина в крови через 6 месяцев после COVID-19. Полученные данные свидетельствуют, что даже при отсутствии клинических симптомов дети после перенесенного COVID-19 требуют повышенного внимания, так как сохраняющиеся высокие концентрации моноаминов могут через соответствующие рецепторы приводить к эффектам в сердечно-сосудистой, дыхательной и других системах.

При оценке прогностической значимости концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов для выявления постковидного синдрома было выявлено, что статистически значимыми предикторами являются концентрации метаболита дофамина ГВК в крови, а также соотношение 5ГИУК/серотонин. Для оценки дискриминационной способности данных показателей при прогнозировании постковидного синдрома был выполнен ROC-анализа (таблица 17).

Таблица 17 – Прогностическая значимость концентрации ГВК в крови и соотношения 5ГИУК/серотонин для выявления постковидного синдрома

Показатели	AUC	95% ДИ	Чувствительность, %	Специфичность, %	Порог	p
ГВК	0,771	0,585 – 0,957	85,7	65,0	<129,88 пмоль/мл	0,036
5ГИУК/серотонин	0,836	0,680 – 0,991	85,7	75,0	<0,09	0,009

При концентрации ГВК в острый период ниже 129,88 пмоль/мл прогнозировался постковидный синдром. Чувствительность и специфичность полученной модели составили 85,7% и 65,0%, соответственно, что позволяет ее использовать в качестве скрининговых технологий. ROC-кривая представлена на рисунке 12.

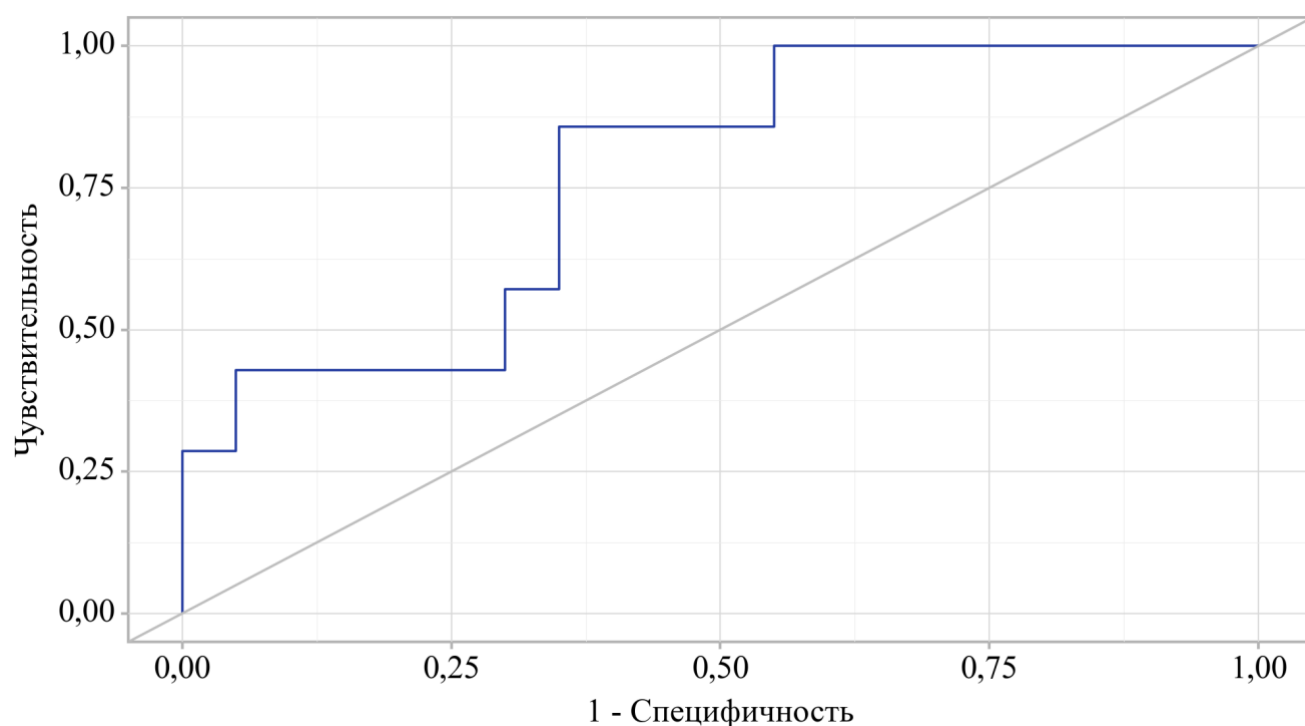


Рисунок 12 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность концентрации ГВК в крови в острый период COVID-19 при прогнозировании постковидного синдрома

Постковидный синдром прогнозировался при значении 5ГИУК/серотонин в острый период ниже 0,09. Чувствительность и специфичность модели составили 85,7% и 75,0%, соответственно. ROC-кривая представлена на рисунке 13.

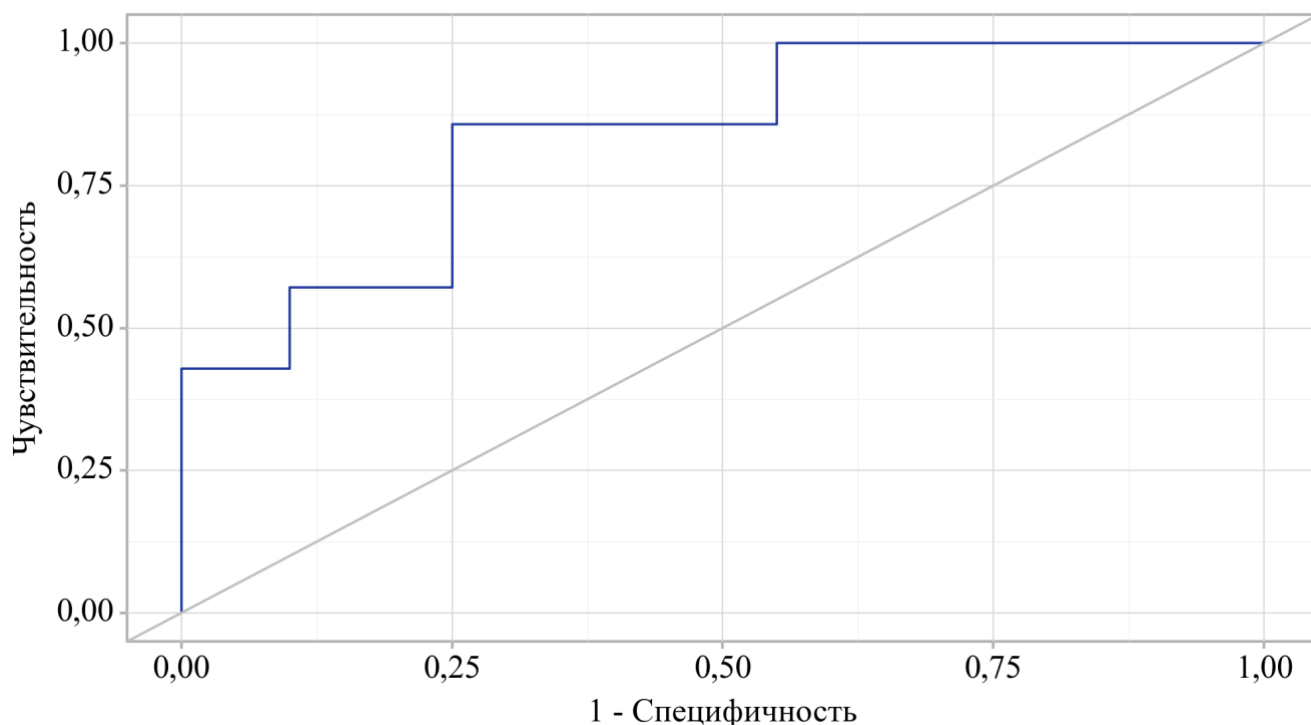


Рисунок 13 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность соотношения 5ГИУК/серотонин в острый период COVID-19 при прогнозировании постковидного синдрома

Наибольшая клиническая значимость отмечена у модели с определением соотношения 5ГИУК/серотонин в острый период заболевания для прогнозирования постковидного синдрома.

Таким образом, полученные результаты в ходе комплексного проспективного клинико-лабораторного и инструментального исследования детей с COVID-19 позволяют оптимизировать тактику ведения пациентов с учетом изменения метаболизма моноаминов в крови. С целью выявления группы риска развития постковидного синдрома в острый период COVID-19 рекомендовано определение в крови концентрации 5-НТ и 5-ГИУК, при соотношении 5ГИУК/серотонин ниже 0,09 пациентам требуется повторное обследование через 6 месяцев. При динамическом наблюдении у детей через 6 месяцев после

заболевания отмечены выраженные клинические симптомы, повышение артериального давления, нарушения ритма сердца, а также постковидное гипермоноаминергическое состояние. Полученные данные научно обосновывают целесообразность динамического наблюдения пациентов после перенесенного COVID-19 и включения в план обследования – подробный сбор анамнеза, измерение артериального давления, регистрация ЭКГ и определение концентрации норадреналина и серотонина в крови (рисунок 14). Длительно высокие уровни данных моноаминов могут привести в дальнейшем к дисфункции миокарда, ремоделированию сосудов, нарушениям ритма сердца, гиперкоагуляции, образованию тромбов и т.д. [48; 50; 77; 144].



Рисунок 14 – Оптимизация тактики ведения детей с COVID-19

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

COVID-19 является заболеванием, вызываемым вирусом SARS-CoV-2, который поражает респираторный тракт, сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт и другие органы. По данным разных источников за время пандемии дети составили до 18% от общего числа случаев заболевших [21; 78; 162].

Накопленный к настоящему времени опыт показывает, что проявления COVID-19 существенно различаются по тяжести течения у взрослых и детей. Большинство детей имеют бессимптомную, легкую или среднетяжелую форму заболевания. Однако, могут развиваться тяжелые осложнения, такие как респираторный дистресс-синдром, миокардит и др. Смертность среди детей по всему миру по причине COVID-19 составляет менее 1% [162]. Несмотря на то, что знания о COVID-19 значительно расширились в ходе пандемии, механизмы, лежащие в основе поражения легких, сердца и сосудов при инфекции SARS-CoV-2, остаются не до конца изученными. Данное заболевание продолжает оставаться важной проблемой здравоохранения во всем мире, необходимы новые диагностические и профилактические подходы для ведения пациентов [186].

Предполагается, что моноамины (катехоламины и серотонин) могут быть одними из ключевых медиаторов при COVID-19, особенно в избыточных концентрациях, что может вызывать нарушение регуляции физиологических процессов, приводящих к неблагоприятным исходам, таким как сердечно-сосудистая или легочная дисфункция, гиперкоагуляция и иммунная дисрегуляция [67]. Механизмы влияния моноаминов на функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем реализуются через множество рецепторов, переносчиков, расположенных как на мембранах кардиомиоцитов, гладко-мышечных клеток, так и во внутриклеточных органоидах [65].

Учитывая актуальность, целью исследования явилось определение физиологических закономерностей изменения концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови в остром периоде и через 6 месяцев у детей с COVID-19 для оптимизации тактики ведения.

В ходе исследования в острый период заболевания было обследовано 92 ребенка с COVID-19 от 0 до 17 лет (медиана 2,1 (0,5 - 10,4) лет, которые составили основную группу. Мальчики составили 61,3% (n=57), девочки 38,7% (n=36).

В контрольную группу были включены 49 относительно здоровых детей в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев и 29 дней включительно, не имеющих хронических заболеваний сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, нервной систем в анамнезе. Мальчики составили 55,1% (n=27), девочки 44,9% (n=22). Для сравнительного анализа все дети были разделены на 3 возрастные группы: до 1 года, 1-7 лет, 8-17 лет.

При оценке физического развития выявлено, что у большинства детей с COVID-19 всех возрастов была нормальная масса тела. Белково-энергетическая недостаточность чаще наблюдалась у детей в группе 1-7 лет, а избыток массы тела - чаще в возрасте до 1 года и 8-17 лет. Ожирение встречалось преимущественно у пациентов старшей возрастной группы 8-17 лет.

В клинической картине COVID-19 у детей всех возрастов наиболее частыми проявлениями были лихорадка (83,7%), симптомы поражения дыхательных путей - ринит (45,7%) и кашель (43,5%), желудочно-кишечного тракта - диарея (19,6%), рвота (16,3%), общемозговая симптоматика (13%), реже всего встречались симптомы поражения кожи и слизистых (7,6%), что согласуется с данными литературы [26; 83; 186].

Клиническая картина у детей отличалась разнообразием и зависела от возраста. Лихорадка и жалобы на кашель встречались одинаково часто у детей разных возрастных групп. У детей 8-17 лет отмечались чаще слабость, общемозговая симптоматика и фарингит. В группах до 1 года и 1-7 лет статистически значимо чаще регистрировалась диарея по сравнению с детьми 8-17 лет ($p=0,005$). Аносмия и дисгевзия выявлены только у пациентов в группе 8-17 лет (37,9% и 17,2% соответственно). Симптомы поражения кожи отмечались только у пациентов в возрасте до 1 года и 1-7 лет.

SARS-CoV-2 чаще всего поражает дыхательную систему, поэтому визуализация грудной клетки используется для первичной оценки и последующего наблюдения при подозрении на COVID-19 [155]. При анализе распределения детей всех возрастов с COVID-19 по результатам КТ органов грудной клетки в настоящем исследовании выявлено, что у большинства обследованных (69,6%) наблюдалось поражение легких различной степени. Чаще всего зарегистрирована КТ 1 – у 34,8% детей, КТ 2 было у 19,6%, КТ 3 – у 13%, самая тяжелая степень поражения легких (КТ4) была у 2,2% пациентов. Полученные результаты согласуются с данными литературы [140; 142; 155].

Степень поражения легких отличалась в зависимости от возрастных групп. Было выявлено, что больше всего без поражения легких были дети 8-17 лет (55,2%). Поражение легких КТ 1, КТ 2 встречалось чаще в группах до 1 года и 1-7 лет (40% и 37,1% соответственно), в то время как степень КТ 4 была только у детей в возрасте 8-17 лет (6,9%). Шансы наличия поражения легких при COVID-19 были выше в 3 раза у детей до 1 года, по сравнению с другими возрастными группами, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,087 – 8,494).

Анализ данных литературы показывает, что ожирение является фактором риска тяжелого течения COVID-19 [69; 140]. Учитывая вышеизложенное, был проведен анализ степени поражения легких в зависимости от физического развития. Поражение легких более 50% чаще наблюдалось у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. При этом шансы были выше в 3,8 раза по сравнению с детьми с нормальной массой тела или белково-энергетической недостаточностью (95% ДИ: 1,113 – 12,632).

COVID-19 является полиорганным заболеванием с широким спектром проявлений, приводящим к поражениям различных органов, в том числе сердечно-сосудистой системы [44; 66; 154]. Одними из частых сердечно-сосудистых проявлений при COVID-19 являются нарушения ритма, которые могут быть обусловлены возникающим гиперкатехоламинергическим состоянием [46; 67]. В настоящем исследовании нарушения ритма впервые были выявлены у

15,2% обследованных в острый период, при этом чаще встречалась брадиаритмия (8,7%). У троих (3,3%) пациентов было обнаружено нарушение проводимости в виде нарушения процессов реполяризации и эпизодов СА блокады 2ст 1 типа. Частота возникновения нарушений ритма и проводимости не отличались в зависимости от возраста и степени поражения легких по результатам КТ.

Для определения степени сердечной недостаточности использовался показатель NT-pro-BNP. У детей всех возрастов с COVID-19 отмечалось повышение уровня NT-pro-BNP в 40% случаев. Было выявлено, что при отсутствии поражения легких (КТ 0) исследуемый показатель был увеличен у 20% пациентов, а при наличии степени КТ 1-4 - у 45,7%. Полученные данные указывают на возможность вовлечения сердечно-сосудистой системы в патологический процесс даже при отсутствии признаков поражения легких на КТ. Превышения референсных значений уровня NT-pro-BNP чаще встречались в возрасте до 1 года, при этом шансы обнаружения были выше в 9 раз (95% ДИ: 2,177 – 37,500).

Таким образом, у детей с COVID-19 клиническая картина, степень поражения легких по результатам КТ и лабораторные показатели различались в зависимости от возраста. У пациентов до 1 года и 1-7 лет статистически значимо чаще регистрировалась диарея, в возрасте 8-17 лет чаще отмечались общемозговая симптоматика, слабость и фарингит, а также anosmia и дисгевзия. Поражение легких КТ 1, КТ 2 встречалось чаще в группах до 1 года и 1-7 лет, в то время как степень КТ 4 выявлена только у детей в возрасте 8-17 лет. В острый период COVID-19 у детей были симптомы вовлеченности сердечно-сосудистой системы, что в проведенном исследовании отражалось повышением маркера NT-pro-BNP у 40% пациентов и наличием изменений на ЭКГ у 15,2% обследованных в виде нарушений ритма и проводимости сердца. Результаты исследования показали, что у детей до 1 года шансы наличия поражения легких и повышенного уровня NT-pro-BNP при COVID-19 были выше по сравнению с пациентами 1-7 лет и 8-17 лет.

Важным этапом исследования было изучение концентрации моноаминов (дофамина, норадреналина, адреналина и серотонина) и их метаболитов (ДОФУК, ГВК, 5-ГИУК) в плазме крови у детей с COVID-19. В острый период COVID-19 у детей отмечалось статистически значимое повышение концентрации всех катехоламинов (дофамин, норадреналин, адреналин) и серотонина в крови, а также метаболитов ГВК и 5-ГИУК в крови относительно контрольной группой, что сопоставимо с опубликованными результатами исследования у взрослых с COVID-19 [103; 149; 166]. Одновременно косвенные показатели метаболизма дофамина (ДОФУК/дофамин ГВК/дофамин) и серотонина (5-ГИУК/серотонин) были статистически значимо снижены у детей с COVID-19. Следовательно, высокие концентрации дофамина и серотонина могут быть обусловлены не только повышенным их синтезом, но и сниженным их катаболизмом вследствие нарушения функции ферментов [15; 16; 82].

Полученные данные в виде повышения концентрации дофамина, норадреналина, адреналина и серотонина указывают на развитие гипермоноаминергического состояния у детей с COVID-19. При COVID-19 источником моноаминов в крови могут быть – периферические органы, такие как надпочечники, кишечник и др., а также центральная нервная система. SARS-CoV-2 может поражать эндотелиальные клетки сосудов, гематоэнцефалического барьера и т. д. [10; 169]. Системное воспаление, вероятно, увеличивает проницаемость ГЭБ, тем самым моноамины могут поступать в кровь дополнительно из центральной нервной системы [31; 36].

Существенное повышение концентрации 5-НТ в плазме крови может быть вызвано несколькими причинами, например, повышенным выбросом из агрегировавших тромбоцитов, повышенным синтезом в энтерохромаффинных клетках ЖКТ, которые являются основным источником периферического 5-НТ, недостаточной активностью фермента деградации 5-НТ – моноаминоксидазы А. Под влиянием МАО-А происходит образование основного метаболита 5-ГИУК [121; 132]. Серотонин известен в роли медиатора воспаления, обладает

иммуномодулирующим действием, усиливает хемотаксис и миграцию лейкоцитов, активирует секрецию провоспалительных цитокинов [151; 171].

Для выявления зависимости концентрации моноаминов от возраста было проведено сравнение между контрольной и основной группами. Выявлено статистически значимое повышение концентрации дофамина, его метаболита ГБК, норадреналина, серотонина и 5-ГИУК у детей с COVID-19 во всех возрастных группах по сравнению с контролем. Концентрация адреналина статистически значимо выше была только у детей до 1 года и 1-7 лет по сравнению с одновозрастным контролем. Таким образом, независимо от возраста у детей в острый период COVID-19 наблюдалось статистически значимое повышение серотонина, норадреналина, дофамина, и их метаболитов ГБК и 5-ГИУК.

Анализ концентрации катехоламинов у пациентов внутри основной группы с COVID-19 в зависимости от возраста показал, что статистически значимо более высокие значения дофамина и ГБК были у пациентов до 1 года относительно пациентов в группах 1-7 лет и 8-17 лет. При этом, соотношение ГБК/дофамин статистически значимо отличалось между возрастными группами с наименьшими значениями у детей до 1 года. Высокие концентрации дофамина у детей при COVID-19 данного возраста при могут быть обусловлены сниженным его метаболизмом вследствие нарушения функции ферментов катаболизма.

Изучение концентрации серотонина у пациентов основной группы не выявило отличий в зависимости от возраста. Наибольшая концентрация его метаболита 5-ГИУК была у детей до 1 года с COVID-19. Соотношение 5-ГИУК/серотонин у пациентов до 1 года статистически значимо было выше по сравнению с детьми 1-7 и 8-17 лет. Данный результат, возможно, связан с повышенной активностью фермента катаболизма МАО-А серотонина у детей до 1 года по сравнению с возрастом 1-7 и 8-17 лет.

Учитывая полученные результаты в виде более высоких показателей дофамина, серотонина и их метаболитов у детей до 1 года с COVID-19 могут быть

связаны с более частым поражением легких и высокими значениями NT-pro-BNP в данной возрастной группе, что согласуется с данными литературы [42].

Была проведена оценка концентрации моноаминов у детей с COVID-19 в зависимости от степени поражения легких по результатам КТ вне зависимости от возраста. Концентрации метаболита дофамина ДОФУК статистически значимо различались в сравниваемых группах. Концентрация ДОФУК была статистически значимо выше при КТ 3-4 (10,25 (5,48 – 12,80) пмоль/мл) относительно КТ 0 (1,28 (0,51 – 5,55) пмоль/мл) и КТ 2 (1,02 (0,50 – 4,64) пмоль/мл).

Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимую прямую связь концентрации серотонина ($p=0,214$, $p=0,041$) и ДОФУК ($p=0,216$, $p=0,038$) с тяжестью поражения легких у детей с COVID-19.

Таким образом, у детей с COVID-19 выявлены следующие закономерности – при повышении значений серотонина и ДОФУК диагностировалось увеличение степени поражения легких. Серотонин является известным медиатором воспаления и легочной вазоконстрикции, сужая гладкие мышцы как артериол, так и посткапиллярных венул [38; 48].

Был выполнен корреляционный анализ уровня NT-pro-BNP, концентрацией моноаминов и их метаболитов в плазме крови. Согласно полученным данным, были выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи умеренной силы NT-pro-BNP с концентрацией дофамина ($p=0,038$), с 5-ГИУК ($p=0,006$), с соотношением 5ГИУК/серотонин ($p=0,012$), а также обратная связь умеренной силы между ДОФА и NT-pro-BNP ($p=0,018$)

На основании проведенного исследования была разработана прогностическая модель методом бинарной логистической регрессии для выявления повышенного NT-pro-BNP как маркера вовлеченности сердечно-сосудистой системы при COVID-19 ($p<0,001$). При увеличении концентрации дофамина на 100 пмоль/мл шансы повышенного уровня NT-pro-BNP увеличивались в 6,6 раза. При уменьшении концентрации ДОФА на 10 пмоль/мл шансы повышенного уровня NT-pro-BNP увеличивались в 1,6 раза.

Таким образом, уровень NT-pro-BNP у детей с COVID-19 тесно взаимосвязан с концентрацией ДОФА, дофамина, а также метаболитов ГБК и 5-ГИУК в крови. Полученные результаты указывают на то, что одним из механизмов вовлеченности сердечно-сосудистой системы в острую фазу COVID-19, возможно, является повышение концентрации моноаминов в крови.

После перенесенного COVID-19 возможно развитие состояния, включающего комплекс симптомов и продолжающееся более 12 недель, называемое как «постковидный синдром» или long COVID [192; 193]. Постковидный синдром у детей и подростков характеризуется неспецифическими симптомами продолжительностью не менее 2 месяцев, появившимися в течение 3 месяцев после острого заболевания COVID-19 и влияющими на повседневную деятельность [17]. Данное состояние может длиться неделями, месяцами или годами после разрешения острой инфекции. Распространенность у детей составляет около 25% среди всех, перенесших заболевание [127]. Изучение механизмов развития постковидного синдрома является актуальной проблемой в настоящее время.

Для оценки динамики состояния дыхательной и сердечно-сосудистой системы пациенты основной группы были приглашены на повторное обследование через 6 месяцев после перенесенного COVID-19. Проведено обследование 54 пациентов, средний возраст составил 11 ± 5 лет. Девочек было 51,9% ($n=28$), мальчиков 48,1% ($n=26$).

У детей после перенесенного COVID-19 через 6 месяцев отмечены следующие жалобы: у 12 (22,2%) детей утомляемость и снижение внимания/успеваемости, у 8 (14,8%) – изменение веса, у 2 детей было обильное выпадение волос.

Для обследования сердечно-сосудистой системы была проведена электрокардиография. Через полгода после перенесенного COVID-19 зарегистрированы нарушения ритма у 28 (51,9%) обследованных, при этом впервые выявлены - у 37%. Диагностированы умеренная - у 22 (40,7%) детей и

выраженная брадикардия – у 4 (7,4%) пациентов, а также два случая синусовой тахикардии.

При оценке артериального давления через 6 мес было выявлено, что артериальная гипертензия была впервые диагностирована у 4 (7,4%) пациентов, у 12 (22,2%) детей – высокое нормальное давление, у остальных 70,4% - АД соответствовало возрастной норме. По результатам ультразвукового исследования сердца у детей через 6 месяцев после COVID-19 патологии не было выявлено.

Таким образом, в проведенном исследовании у 25,9% детей через 6 мес. после перенесенного COVID-19 по таким клиническим симптомам, как утомляемость, снижение внимания и успеваемости, выпадение волос, изменение веса, повышение артериального давления и нарушение ритма, был выявлен постковидный синдром (long COVID).

Сатурация кислорода в крови у всех детей в острый период и в динамике через 6 мес. после заболевания была выше 95%. Для оценки состояния дыхательной системы через 6 мес была проведена спирометрия. Жизненная емкость легких у всех обследованных была в пределах возрастных норм.

Оценка концентрации моноаминов и их метаболитов в плазме крови в динамике показала, что через 6 мес. после COVID-19 не все показатели достигли уровня контрольной группы. У детей через 6 мес. после перенесенного COVID-19 сохранялись высокие концентрации норадреналина и серотонина в крови. Одновременно выявлено снижение в динамике концентрации таких показателей, как ДОФА, дофамин, адреналин и метаболитов ГВК и 5-ГИУК. Через 6 мес после заболевания показатели, которые отражают метаболизм моноаминов, стали выше, однако катаболизм серотонина оставался низким относительно контрольной группы.

Таким образом, через 6 месяцев после COVID-19 у 85,2% детей сохранились высокие значения концентрации норадреналина и серотонина в крови, что можно расценивать как постковидное гипермоноаминергическое состояние. При этом концентрации ДОФА, дофамина и адреналина в крови через 6 месяцев стали ниже, что при сохраняющейся высокой концентрации

норадреналина характерно для состояния хронического стресса [122]. Результатом данного состояния может стать дисфункция миокарда, ремоделирование сосудов, нарушения ритма сердца и т.д. [65; 67; 94]

Зарегистрировано статистически значимое снижение концентрации метаболитов ГВК, 5-ГИУК, а также увеличение соотношений ДОФУК/Дофамин и ГВК/Дофамин через 6 месяцев после заболевания. При этом отмечено, что показатель 5-ГИУК стал ниже по сравнению с контролем ($p=0,017$).

Для изучения возможных механизмов повышения концентрации серотонина провели определение соотношения 5-ГИУК/серотонин. Выявлено, что соотношение 5-ГИУК/серотонин статистически значимо увеличилось через 6 месяцев, однако не достигло уровня здоровых детей ($p<0,001$). Это позволило предположить снижение активности фермента катаболизма моноаминов – моноаминоксидазы или его количества, либо нарушение функции белков переносчиков.

Постковидный синдром включает в себя множество неспецифических симптомов, с нарушением функции различных органов и систем после перенесенного заболевания. Однако механизмы их возникновения не до конца изучены. Были проанализированы концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови у детей в острый период и через 6 месяцев после заболевания в зависимости от наличия постковидного синдрома.

В острый период COVID-19 у детей статистически значимо отличались концентрации метаболита ГВК и соотношение 5ГИУК/серотонин в зависимости от наличия постковидного синдрома. Согласно полученным результатам, статистически значимыми предикторами развития постковидного синдрома являются снижение концентрации метаболита дофамина ГВК в крови, а также соотношения 5ГИУК/серотонин.

Для оценки дискриминационной способности данных показателей при прогнозировании постковидного синдрома был выполнен ROC-анализ. Наибольшая клиническая значимость отмечена для модели с определением соотношения 5ГИУК/5НТ в острый период заболевания при прогнозировании

постковидного синдрома. При значении 5ГИУК/5НТ ниже 0,09 прогнозировался постковидный синдром ($AUC = 0,836$; 95% ДИ: 0,680 – 0,991, $p = 0,009$). Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 85,7% и 75,0%, соответственно.

Полученные результаты в ходе комплексного проспективного клинико-лабораторного и инструментального исследования детей с COVID-19 позволяют оптимизировать тактику ведения пациентов с учетом изменения метаболизма моноаминов в крови. С целью выявления группы риска развития постковидного синдрома в острый период COVID-19 рекомендовано определение в крови концентрации серотонина и 5-ГИУК, при соотношении 5ГИУК/серотонин ниже 0,09 пациенты требуют тщательного наблюдения. В проведенном исследовании у детей через 6 месяцев после заболевания наблюдались выраженные клинические симптомы, повышение артериального давления, нарушения ритма сердца, а также постковидное гипермоноаминанергическое состояние. Полученные данные научно обосновывают целесообразность динамического наблюдения пациентов после перенесенного COVID-19 и включения в план обследования – подробный сбор анамнеза, измерение артериального давления, регистрация ЭКГ и определение концентрации норадреналина и серотонина в крови (рисунок 14).

Таким образом, изменение концентрации изучаемых показателей в острый период COVID-19 тесно связано с тяжестью поражения легких и сердечно-сосудистой системы. Наблюдаемые высокие концентрации дофамина, норадреналина, адреналина и серотонина в крови обусловлены нарушением физиологических процессов их синтеза, метаболизма и транспорта при инфекции SARS-CoV-2.

Симптомы после перенесенного COVID-19 связывают с дисрегуляцией автономной нервной системы, основным медиатором симпатического отдела которого является норадреналин [27; 73; 114; 143]. Активация симпатической нервной системы вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов, тем самым, возможно, способствуя развитию хронического воспаления [52]. В настоящем исследовании в динамике через 6 месяцев после COVID-19 у детей с

постковидным синдромом наблюдалось значительное увеличение концентрации норадреналина по сравнению с пациентами без клинических проявлений, у которых отмечено ее снижение. Полученные результаты показывают, что норадреналин является одним из кофакторов развития клинических проявлений постковидного синдрома, особенно нарушения ритма, повышения артериального давления и т.д.

Высокая концентрация серотонина наблюдалась как в острый период, так и через 6 месяцев после заболевания. Однако, у детей с постковидным синдромом наблюдалось более выраженное снижение соотношения 5ГИУК/серотонин в острый период, кроме того, через 6 месяцев после заболевания показатель остался сниженным, что косвенно указывает на отсутствие полного восстановления функции ферментов катаболизма серотонина.

По результатам проведенного исследования, у детей через 6 месяцев после COVID-19 независимо от наличия клинических проявлений постковидного синдрома сохраняется гипермоноаминергическое состояние за счет высоких концентраций норадреналина и серотонина в крови. Полученные данные свидетельствуют, что даже при отсутствии клинических симптомов дети после перенесенного COVID-19 требуют повышенного внимания, так как сохраняющиеся высокие концентрации моноаминов могут через соответствующие рецепторы приводить к патологическим эффектам в сердечно-сосудистой, дыхательной и других системах в отдаленном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина и степень поражения легких и ССЗ при COVID-19 зависит от возраста и коморбидных состояний. Риск развития поражения легких у детей до 1 года в 3 раза выше, чем в других возрастных группах (ОШ=3, 95% ДИ 1,1-8,5). Вероятность поражения легких более 50% почти в 4 раза выше у детей с избыточной массой тела и ожирением (ОШ=3,8, 95% ДИ 1,1-12,6). У 15,2% пациентов в острый период впервые диагностированы нарушение ритма и проводимости сердца. Повышение уровня NT-pro-BNP зарегистрировано в 40% случаев, у детей без поражения легких исследуемый показатель увеличен у 20% обследованных, с поражением легких - у 45,7%. Повышение уровня NT-pro-BNP в 9 раз чаще встречается в возрасте до 1 года (95% ДИ: 2,8 – 37,5).

2. Установлено, что у детей с COVID-19 острый период характеризуется развитием гипермоноаминергического состояния – повышение концентрации всех катехоламинов (дофамин, норадреналин, адреналин) и серотонина в крови относительно контрольной группы. Одновременно наблюдается снижение показателей, отражающих метаболизм дофамина (ДОФУК/дофамин, ГВК/дофамин) и серотонина (5-ГИУК/серотонин), по сравнению с контрольной группой.

3. У обследованных в острый период COVID-19 концентрация моноаминов и их метаболитов зависит от возраста. У детей до 1 года концентрации дофамина и его метаболита ГВК при COVID-19 выше относительно других возрастных групп 1-7 и 8-17 лет.

4. У детей с COVID-19 степень тяжести поражения легких связана с изменением концентрации серотонина и ДОФУК. При повышении значений серотонина ($p=0,214$, $p=0,041$) и ДОФУК ($p=0,216$, $p=0,038$) в крови диагностировалось увеличение степени поражения легких.

5. Концентрации дофамина и его предшественника ДОФА в крови взаимосвязаны с уровнем NT-pro-BNP при COVID-19 у детей. При увеличении концентрации дофамина на 100 пмоль/мл шансы наличия повышенного уровня NT-pro-BNP увеличиваются в 6,6 раза. При уменьшении концентрации ДОФА на

10 пмоль/мл шансы наличия повышенного уровня NT-pro-BNP увеличиваются в 1,6 раза.

6. У 85,2% детей через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 гипермоноаминергическое состояние сохраняется за счет повышенных концентраций норадреналина и серотонина в крови. При этом у пациентов с long COVID значения норадреналина статистически значимо выше по сравнению с детьми без данного синдрома.

7. Определена тактика ведения детей с COVID-19 для выделения группы риска по развитию постковидного синдрома и ранней диагностики осложнений сердечно-сосудистой системы с учетом изменения концентрации катехоламинов, серотонина и их метаболитов в крови. Предикторами развития постковидного синдрома являются: снижение метаболита дофамина ГВК ($<129,88$ пмоль/мл) в крови и соотношения 5ГИУК/серотонин ($<0,09$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки вероятности развития постковидного синдрома целесообразно определение соотношения 5ГИУК/серотонин в плазме крови в острый период заболевания. При значении соотношения ниже 0,09 пациентов необходимо включить в группу риска по развитию long COVID.

2. Детей после перенесенного COVID-19 рекомендовано наблюдать согласно разработанному алгоритму, включающему регистрацию ЭКГ, измерение АД, определение концентрации норадреналина и серотонина в плазме крови (Рисунок 14).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективами дальнейшей разработки темы являются изучение и других маркеров постковидного синдрома у пациентов с COVID-19; определение роли катехоламинов и серотонина в морфофункциональных изменениях со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем; изучение взаимосвязей между звеньями патогенеза и клиническим течением периода реконвалесценции у пациентов, перенесших COVID-19; поиск способов медикаментозной профилактики и коррекции выявленных изменений с целью предупреждения развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота

5-НТ – серотонин

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент-2

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГВК - гомованилиновая кислота

ДБГ – дофамин-гидроксилаза

ДДК – декарбоксилаза ароматических L-аминокислот

ДИ – доверительный интервал

ДОФА – 3,4-дигидрокси-L-фенилаланин

ДОФУК - диоксифенилуксусная кислота

ИМТ – индекс массы тела

КОМТ – катехол-О-метилтрансфераза

КТ – компьютерная томография

МАО – моноаминоксидаза

МАО-А – моноаминоксидаза-А

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФЭМТ – фенилэтанол-амин-N-метилтрансфераза

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭДТА – этилендиаминтетраацетат

ЭКГ – электрокардиограмма

AUC – площадь по ROC-кривой (от англ. Area Under the ROC Curve)

BNP – натрийуретический пептид типа В

COVID-19 – COrona VIRus Disease 2019

M – средняя арифметическая величина

Me – медиана

NT-pro-BNP - N-концевой пропептид натрийуретического гормона

Q – квартиль

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus

SD – стандартное отклонение

ρ – коэффициент корреляции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ влияния некоторых факторов риска на результаты лечения коронавирусной болезни (COVID- 19) в одном из стационаров Республики Мордовия / Л. Ф. Сабиров, Л. А. Балыкова, О. В. Маркин [и др.] // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т. 23, № 10. – С. 64-74.
2. Виндерлих, М. Е. Прогнозирование прогрессирования сколиоза у детей и подростков по уровню серотонина в сыворотке крови / М. Е. Виндерлих, Н. Б. Щеколова // Гений ортопедии. – 2023. – Т. 29, № 3. – С. 299-306.
3. Воспаление и гемостаз у пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19 / Х. С. Хаертынов, В. А. Анохин, С. В. Халиуллина, Э. А. Салахова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2023. – Т. 18, № 4. – С. 11-17.
4. Высокие концентрации норадреналина и серотонина в крови детей, перенесших COVID-19, как один из возможных механизмов формирования постковидного синдрома / Р. Р. Нигматуллина, Д. И. Садыкова, Л. Р. Хуснутдинова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2025. – Т. 26, № 1. – С. 80-85.
5. Горина, А. С. Возрастная динамика серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в сыворотке крови у детей с синдромом Каннера / А. С. Горина, Л. С. Колесниченко // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 112, № 5. – С. 127-129.
6. Горина, А. С. Содержание аминокислот и нейромедиаторов в сыворотке крови детей с синдромом дефицита внимания гиперактивности / А. С. Горина, Л. С. Колесниченко, Н. Н. Бормотова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 109, № 2. – С. 82-84.
7. Клинико-патогенетические характеристики диарейного синдрома при COVID-19 у детей / С. В. Халиуллина, В. А. Поздняк, В. А. Анохин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68, № 5. – С. 30-36.

8. Клинические проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей, госпитализированных в стационар / Д. И. Садыкова, С. В. Халиуллина, В. А. Анохин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 5. – С. 88-96.
9. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: методические рекомендации / сост. С. П. Морозов, Д. Н. Проценко, С. В. Сметанина [и др.] // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 65. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва. : ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. – 76 с.
10. Маркеры эндотелиальной дисфункции у реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19 / Х. С. Хаертынов, В. А. Анохин, С. В. Халиуллина [и др.] // Практическая медицина. – 2024. – Т. 22, № 1. – С. 58-63.
11. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 9 (26.10.2020) // minzdrav.gov.ru : сайт. – URL: https://minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 (дата обращения: 22.04.2025).
12. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 10 (08.02.2021) // static-0.minzdrav.gov.ru : сайт. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf (дата обращения: 22.04.2025)
13. Роль дофамина в регуляции сердечно-сосудистой системы / Р. Р. Нигматуллина, Д. И. Садыкова, К. Р. Салахова [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2024. – № 4. – С. 25-38.

14. Саперова, Е. В. Клиническое значение натрийуретических пептидов в педиатрической практике / Е. В. Саперова, И. В. Вахлова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21. – № 1. – С. 117.
15. Серотонин и 5-гидроксииндолуксусная кислота вовлечены в патогенез COVID-19 у детей / Р. Р. Нигматуллина, Д. И. Садыкова, Т. П. Макарова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2023. – Т. 104, № 6. – С. 843-850.
16. Хуснутдинова, Л. Р. Концентрация серотонина в крови у детей при COVID-19 / Л. Р. Хуснутдинова, Д. И. Садыкова, Р. Р. Нигматуллина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 5. – С. 163-169.
17. A clinical case definition for post COVID-19 condition in children and adolescents by expert consensus, 16 February 2023 // World Health Organization : website. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023-1> (accessed: 22.04.2025).
18. Blood concentrations of brain natriuretic peptide (Nt-pro-BNP) and the regulation of hemodynamic reactions in healthy adult Arctic residents / L. K. Dobrodeeva, S. V. Samodova, S. N. Balashova, K. O. Pashinskaya // Ekologiya cheloveka (Human Ecology). – 2023. – Vol. 30, № 2. – P. 117-127.
19. B-Type Natriuretic Peptide Concentrations, COVID-19 Severity, and Mortality : A Systematic Review and Meta-Analysis With Meta-Regression / A. Zinellu, S. Sotgia, C. Carru, A. A. Mangoni // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 690790.
20. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children : A systematic review / M. Rodriguez-Gonzalez, A. Castellano-Martinez, H. M. Cascales-Poyatos, A. A. Perez-Reviriego // World Journal of Clinical Cases. – 2020. – Vol. 8, № 21. – P. 5250-5283.
21. COVID Data Tracker // covid. cdc.gov : website. – URL: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographics> (accessed: 22.04.2025).

22. Child growth standards // World Health Organization : website. – URL: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards> (accessed: 05.05.2025).
23. Clinical Characteristics of 5 COVID-19 Cases With Non-respiratory Symptoms as the First Manifestation in Children / X. Cai, Y. Ma, S. Li [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2020. – Vol. 8. – P. 258.
24. Clinical Characterization and Possible Pathological Mechanism of Acute Myocardial Injury in COVID-19 / S. Li, J. Wang, Y. Yan [и др.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – Vol. 9. – P. 862571.
25. Computed tomography of the chest in patients with COVID-19 : what do radiologists want to know? / A. Razek, N. Fouda, D. Fahmy [et al.] // *Polish Journal of Radiology*. – 2021. – Vol. 86. – P. 122-135.
26. Dolgoplov, I. S. Coronavirus infection COVID-19 in children : a literature review / I. S. Dolgoplov, M. Yu. Rykov // *Russian Pediatric Journal*. – 2022. – № 3. – P. 32-39.
27. Dysautonomia in COVID-19 Patients : A Narrative Review on Clinical Course, Diagnostic and Therapeutic Strategies / F. Carmona-Torre, A. Mínguez-Olaondo, A. López-Bravo [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 886609.
28. Filippatos, F. Post-COVID-19 syndrome in children (Review) / F. Filippatos, E.-B. Tatsi, A. Michos // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2022. – Vol. 24, № 4. – P. 609.
29. Herr, N. The Effects of Serotonin in Immune Cells / N. Herr, C. Bode, D. Duerschmied // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2017. – Vol. 4. – P. 48.
30. Coronavirus disease (COVID-19) Epidemiological Updates and Monthly Operational Updates // World Health Organization : website. – URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (accessed: 22.04.2025).
31. Molecular and cellular mechanisms of central nervous system alteration in COVID-19 / N. T. Alexeeva, D. A. Sokolov, D. B. Nikityuk [et al.] // *Journal of Anatomy and Histopathology*. – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 72-85.

32. New coronavirus infection (COVID-19) in children with acute lymphoblastic leukemia / D. I. Sadykova, V. A. Anokhin, A. I. Ziatdinov [et al.] // Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. – 2020. – Vol. 65, № 5. – P. 198-203.
33. Outcome of COVID-19 in children : results of a 12-month follow-up / T. M. Chernova, V. N. Timchenko, E. V. Barakina [et al.] // Journal Infectology. – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. 96-106.
34. Platelet Serotonin in Newborns and Infants : Ontogeny, Heritability, and Effect of In Utero Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors / G. M. Anderson, K. Czarkowski, N. Ravski, C. N. Epperson // Pediatric Research. – 2004. – Vol. 56, № 3. – P. 418-422.
35. Role of dopamine in the regulation of cardiovascular system / R. R. Nigmatullina, D. I. Sadykova, K. R. Salakhova [et al.] // Ulyanovsk Medico-biological Journal. – 2024. – № 4. – P. 25-38.
36. Sankowski, R. Systemic Inflammation and the Brain : Novel Roles of Genetic, Molecular, and Environmental Cues as Drivers of Neurodegeneration / R. Sankowski, S. Mader, S. I. Valdes-Ferrer // Frontiers in Cellular Neuroscience. – 2015. – Vol. 9. – P. 28. – URL: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fncel.2015.00028/abstract> (accessed: 22.04.2025).
37. The WHO Child Growth Standards. Growth reference 5–19 years. BMI-for-age, 2007 // World Health Organization: website. – URL: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age> (accessed 05.05.2025).
38. 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation : receptors, transporters and relevance to pulmonary arterial hypertension : 5-HT and the pulmonary circulation / M. R. MacLean, P. Herve, S. Eddahibi, S. Adnot // British Journal of Pharmacology. – 2000. – Vol. 131, № 2. – P. 161-168.
39. A 55-Day-Old Female Infant Infected With 2019 Novel Coronavirus Disease : Presenting With Pneumonia, Liver Injury, and Heart Damage / Y. Cui, M. Tian,

- D. Huang [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 221, № 11. – P. 1775-1781.
40. A review of post COVID syndrome pathophysiology, clinical presentation and management in children and young people / R. Johnston, S. Sonnappa, A.-L. Goddings [et al.] // Paediatric Respiratory Reviews. – 2025. – Vol. 53. – P. 14-22.
 41. A serotonin-induced N-glycan switch regulates platelet aggregation / C. P. Mercado, M. V. Quintero, Y. Li [et al.] // Scientific Reports. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 2795.
 42. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / X. Cui, Z. Zhao, T. Zhang [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2021. – Vol. 93, № 2. – P. 1057-1069.
 43. A systematic review and meta-analysis of the epidemiological characteristics of COVID-19 in children / F. Vosoughi, R. Makuku, M. M. Tantuoyir [et al.] // BMC Pediatrics. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 613.
 44. A Systematic Review of the Cardiovascular Manifestations and Outcomes in the Setting of Coronavirus-19 Disease / S. Thakkar, S. Arora, A. Kumar [et al.] // Clinical Medicine Insights : Cardiology. – 2020. – Vol. 14. – P. 1-12.
 45. Abdulamir H. A. Serotonin and serotonin transporter levels in autistic children / H. A. Abdulamir, O. F. Abdul-Rasheed, E. A. Abdulghani // Saudi Medical Journal. – 2018. – Vol. 39. – № 5. – P. 487-494.
 46. Acute and Post-Acute COVID-19 Cardiovascular Complications : A Comprehensive Review / C. Kole, E. Stefanou, N. Karvelas [et al.] // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2024. – Vol. 38, № 5. – P. 1017-1032. – URL: <https://link.springer.com/10.1007/s10557-023-07465-w> (accessed: 22.04.2025).
 47. Acute myocardial injury : a novel clinical pattern in children with COVID-19 / A. Wolfler, S. Mannarino, V. Giacomet [et al.] // The Lancet Child & Adolescent Health. – 2020. – Vol. 4, № 8. – P. e26-e27.

48. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children / M. Grimaud, J. Starck, M. Levy [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 69.
49. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography / F. Grillet, J. Behr, P. Calame [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 296, № 3. – P. E186-E188.
50. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi, M. Qin, B. Shen [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 802.
51. Association of Cardiovascular Disease With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity : A Meta-Analysis / G. Aggarwal, I. Cheruiyot, S. Aggarwal [et al.] // *Current Problems in Cardiology*. – 2020. – Vol. 45, № 8. – P. 100617.
52. Autonomic dysfunction in ‘long COVID’: rationale, physiology and management strategies / M. Dani, A. Dirksen, P. Taraborrelli [et al.] // *Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. e63-e67.
53. Badcock, N. R. Blood Serotonin Levels in Adults, Autistic and Non-Autistic Children--With a Comparison of Different Methodologies / N. R. Badcock, J. G. Spence, L. M. Stern // *Annals of Clinical Biochemistry : International Journal of Laboratory Medicine*. – 1987. – Vol. 24, № 6. – P. 625-634.
54. Baganz, N. L. A Dialogue between the Immune System and Brain, Spoken in the Language of Serotonin / N. L. Baganz, R. D. Blakely // *ACS Chemical Neuroscience*. – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 48-63.
55. Bilalova, D. F. 5-HT₂ Receptors and 5-HIAA – Therapeutic Targets for Evaluation of Severity, Progression and Effectiveness of Treatment In Immature Male Rats in a Monocrotalin Model of Pulmonary Hypertension / D. F. Bilalova, R. R. Nigmatullina, A. A. Mustafin // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. – 2023. – Vol. 59, № 4. – P. 1374-1381.
56. Blood Serotonin and Free Tryptophan Concentration in Autistic Children / Y. Hoshino, T. Yamamoto, M. Kaneko [et al.] // *Neuropsychobiology*. – 1984. – Vol. 11, № 1. – P. 22-27.

57. Bradycardia associated with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19 : a case series / G. P. Ciccarelli, E. Bruzzese, G. Asile [et al.] // *European Heart Journal – Case Reports*. – 2021. – Vol. 5, № 12. – P. ytab405.
58. Cardiac biomarkers, cardiac injury, and comorbidities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) : A systematic review and meta-analysis / Z. Zhu, M. Wang, W. Lin [et al.] // *Immunity, Inflammation and Disease*. – 2021. – Vol. 9, № 4. – P. 1071-1100.
59. Cardiac complications in children with acute COVID-19 vs multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) / M. Hensley, M. Goodman, R. Madani [et al.] // *American Heart Journal*. – 2023. – Vol. 263. – P. 177-182.
60. Cardiac Dysfunction and Shock in Pediatric Patients With COVID-19 / K. Joshi, D. Kaplan, A. Bakar [et al.] // *JACC : Case Reports*. – 2020. – Vol. 2, № 9. – P. 1267-1270.
61. Cardiac dysfunction and thrombocytopenia-associated multiple organ failure inflammation phenotype in a severe paediatric case of COVID-19 / G. Latimer, C. Corriveau, R. L. DeBiasi [et al.] // *The Lancet Child & Adolescent Health*. – 2020. – Vol. 4, № 7. – P. 552-554.
62. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / R. M. Inciardi, L. Lupi, G. Zacccone [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 819-824.
63. Cardiac Involvement in Children Affected by COVID-19 : Clinical Features and Diagnosis / E. Vasichkina, D. Alekseeva, V. Karev [et al.] // *Diagnostics*. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 120.
64. Cardiac Manifestations in Children with SARS-COV-2 Infection : 1-Year Pediatric Multicenter Experience / N. Cantarutti, V. Battista, R. Adorisio [et al.] // *Children*. – 2021. – Vol. 8, № 8. – P. 717.
65. Cardiac Roles of Serotonin (5-HT) and 5-HT-Receptors in Health and Disease / J. Neumann, B. Hofmann, S. Dhein, U. Gergs // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 5. – P. 4765.

66. Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 infection (COVID-19) : a systematic review and meta-analysis / Y.-H. Zhao, L. Zhao, X.-C. Yang, P. Wang // *Reviews in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 159-165.
67. Catecholamine physiology and its implications in patients with COVID-19 / S. Gubbi, M. A. Nazari, D. Taieb [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2020. – Vol. 8, № 12. – P. 978-986.
68. Chest computed tomography as a primary tool in COVID-19 detection : an update meta-analysis / C. Pang, Q. Hou, Z. Yang, L. Ren // *Clinical and Translational Imaging*. – 2021. – Vol. 9, № 4. – P. 341-351.
69. Choi, J. H. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children : A Systematic Review and Meta-Analysis / J. H. Choi, S.-H. Choi, K. W. Yun // *Journal of Korean Medical Science*. – 2022. – Vol. 37, № 5. – P. e35.
70. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection : Different points from adults / W. Xia, J. Shao, Y. Guo [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2020. – Vol. 55, № 5. – P. 1169-1174.
71. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China : an observational cohort study / H. Qiu, J. Wu, L. Hong [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 689-696.
72. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W. Guan, Z. Ni, Y. Hu [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. 1708-1720.
73. Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients / N. Barizien, M. Le Guen, S. Russel [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 14042.
74. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China : a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1054-1062.

75. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497-506.
76. Clinical Outcomes of In-Hospital Cardiac Arrest in COVID-19 / S. B. Thapa, T. S. Kakar, C. Mayer, D. Khanal // *JAMA Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 181, № 2. – P. 279-281.
77. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) : A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients / S. Salehi, A. Abedi, S. Balakrishnan, A. Gholamrezanezhad // *American Journal of Roentgenology*. – 2020. – Vol. 215, № 1. – P. 87-93.
78. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents : a meta-analysis / A. Mantovani, E. Rinaldi, C. Zusi [et al.] // *Pediatric Research*. – 2021. – Vol. 89, № 4. – P. 733-737.
79. Correlation of plasma serotonin changes with platelet aggregation in an in vivo dog model of spontaneous occlusive coronary thrombus formation. / C. R. Benedict, B. Mathew, K. A. Rex [et al.] // *Circulation Research*. – 1986. – Vol. 58, № 1. – P. 58-67.
80. COVID-19 cardiac involvement in a 38-day old infant / P. Del Barba, D. Canarutto, E. Sala [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2020. – Vol. 55, № 8. – P. 1879-1881.
81. COVID-19 induces a hyperactive phenotype in circulating platelets / S. P. Comer, S. Cullivan, P. B. Szklanna [et al.] // *PLoS Biol.* – Vol. 19, № 2. – P. e3001109.
82. COVID-19 infection and neurodegeneration : Computational evidence for interactions between the SARS-CoV-2 spike protein and monoamine oxidase enzymes / L. Hok, H. Rimac, J. Mavri, R. Vianello // *Computational and Structural Biotechnology Journal*. – 2022. – Vol. 20. – P. 1254-1263.
83. COVID-19 infection in children : A systematic review and meta-analysis of clinical features and laboratory findings / M. Mansourian, Y. Ghandi, D. Habibi, S. Mehrabi // *Archives de Pédiatrie*. – 2021. – Vol. 28, № 3. – P. 242-248.

84. COVID-19 : Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms : The Current State of Knowledge / J. Baj, H. Karakuła-Juchnowicz, G. Teresiński [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 1753.
85. COVID-19 – Associated cardiac pathology at the postmortem evaluation : a collaborative systematic review / R. Almamlouk, T. Kashour, S. Obeidat [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2022. – Vol. 28, № 8. – P. 1066-1075.
86. COVID-19-Associated Myocarditis : An Evolving Concern in Cardiology and Beyond / M. Fraser, A. C. C. Agdamag, V. R. Maharaj [et al.] // Biology. – 2022. – Vol. 11, № 4. – P. 520.
87. CT features of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in children / Y. Duan, Y. Zhu, L. Tang, J. Qin // European Radiology. – 2020. – Vol. 30, № 8. – P. 4427-4433.
88. Dantzer, R. Neuroimmune Interactions : From the Brain to the Immune System and Vice Versa / R. Dantzer // Physiological Reviews. – 2018. – Vol. 98, № 1. – P. 477-504.
89. Determination of norepinephrine apparent release rate and clearance in humans / M. Esler, G. Jackman, A. Bobik [et al.] // Life Sciences. – 1979. – Vol. 25, № 17. – P. 1461-1470.
90. Disrupted Serotonergic and Sympathoadrenal Systems in Patients with Chronic Heart Failure May Serve as New Therapeutic Targets and Novel Biomarkers to Assess Severity, Progression and Response to Treatment / R. R. Nigmatullina, V. V. Kirillova, R. K. Jourjikiya [et al.] // Cardiology. – 2009. – Vol. 113, № 4. – P. 277-286.
91. Dopamine receptor 3 : A mystery at the heart of cardiac fibrosis / S. E. Byrne, N. Vishwakarma, S. Sriramula, L. C. Katwa // Life Sciences. – 2022. – Vol. 308. – P. 120918.
92. Dopamine Reduces SARS-CoV-2 Replication In Vitro through Downregulation of D2 Receptors and Upregulation of Type-I Interferons / F. Limanaqi, S. Zecchini, B. Dino [et al.] // Cells. – 2022. – Vol. 11, № 10. – P. 1691.

93. Downregulation of serotonin reuptake transporter gene expression in healing colonic mucosa in presence of remaining low-grade inflammation in ulcerative colitis / Y. Tada, S. Ishihara, K. Kawashima [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2016. – Vol. 31, № 8. – P. 1443-1452.
94. Down-regulation of the serotonin transporter in hyperreactive platelets counteracts the pro-thrombotic effect of serotonin / E. Ziu, C. P. Mercado, Y. Li [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2012. – Vol. 52, № 5. – P. 1112-1121.
95. Du Toit, A. Outbreak of a novel coronavirus / A. Du Toit // *Nature Reviews Microbiology*. – 2020. – Vol. 18, № 3. – P. 123-123.
96. Echocardiographic Features of Cardiac Injury Related to COVID-19 and Their Prognostic Value : A Systematic Review / N. Shafiabadi Hassani, A. Shojaee, Z. Khodaprasad [et al.] // *Journal of Intensive Care Medicine*. – 2021. – Vol. 36, № 4. – P. 500-508.
97. Echocardiographic Findings in Patients With COVID-19 Pneumonia / H. M. Mahmoud-Elsayed, W. E. Moody, W. M. Bradlow [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 36, № 8. – P. 1203-1207.
98. Effects of acute and prolonged naphthalene exposure on brain monoaminergic neurotransmitters in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) / M. Gesto, A. Tintos, J. L. Soengas, J. M. Míguez // *Comparative Biochemistry and Physiology Part C : Toxicology & Pharmacology*. – 2006. – Vol. 144, № 2. – P. 173-183.
99. Effects of Diagnosis, Race, and Puberty on Platelet Serotonin Levels in Autism and Mental Retardation / P. A. McBride, G. M. Anderson, M. E. Hertzog [et al.] // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. – 1998. – Vol. 37, № 7. – P. 767-776.
100. Electron microscopy of SARS-CoV-2 : a challenging task / C. S. Goldsmith, S. E. Miller, R. B. Martines [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10238. – P. e99.

101. Elevated blood serotonin in autistic probands and their first-degree relatives / R. K. Abramson, H. H. Wright, R. Carpenter [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 1989. – Vol. 19, № 3. – P. 397-407.
102. Elevated Natriuretic Peptides in Patients With Severe or Critical COVID-19 : A Meta-Analysis / B. Benhuri, T. Aikawa, H. Takagi [et al.] // *Texas Heart Institute Journal*. – 2022. – Vol. 49, № 5. – P. e207404.
103. Endogenous Catecholamine Release in COVID-19 Related Acute Respiratory Distress Syndrome : Link between Enhanced Sympathetic Stimulation, Cardiac Dysfunction and Outcome / V. Dammassa, M. Voltini, C. N. J. Colombo [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 4. – P. 1557.
104. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10234. – P. 1417-1418.
105. Endothelin-1, nitric oxide, serotonin and high blood pressure in male adolescents / G. N. Aflyatumova, R. Nigmatullina, D. I. Sadykova [et al.] // *Vascular Health and Risk Management*. – 2018. – Vol. 14. – P. 213-223.
106. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China / Y. Dong, X. Mo, Y. Hu [et al.] // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 145, № 6. – P. e20200702.
107. Evidence of SARS-CoV-2 Transcriptional Activity in Cardiomyocytes of COVID-19 Patients without Clinical Signs of Cardiac Involvement / G. P. Bulfamante, G. L. Perrucci, M. Falleni [et al.] // *Biomedicines*. – 2020. – Vol. 8, № 12. – P. 626.
108. Evidence of thrombotic microangiopathy in children with SARS-CoV-2 across the spectrum of clinical presentations / C. Diorio, K. O. McNerney, M. Lambert [et al.] // *Blood Advances*. – 2020. – Vol. 4, № 23. – P. 6051-6063.
109. Evolution of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging abnormalities during follow-up in patients with multisystem inflammatory syndrome in children / D. Sirico, A. Basso, J. Sabatino [et al.] // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2022. – Vol. 23, № 8. – P. 1066-1074

110. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children : a comprehensive review and pathophysiological considerations / P. A. Pousa, T. S. C. Mendonça, E. A. Oliveira, A. C. Simões-e-Silva // *Jornal de Pediatria*. – 2021. – Vol. 97, № 2. – P. 116-139.
111. Fraer, M. Serotonin : A Different Player in Hypertension-Associated Thrombosis / M. Fraer, F. Kilic // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 65, № 5. – P. 942-948.
112. Gaskill, P. J. Dopamine and norepinephrine are embracing their immune side and so should we / P. J. Gaskill, H. Khoshbouei // *Current Opinion in Neurobiology*. – 2022. – Vol. 77. – P. 102626.
113. Genetic variation in HTR4 and lung function : GWAS follow-up in mouse / J. S. House, H. Li, L. M. DeGraff [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2015. – Vol. 29, № 1. – P. 323-335.
114. Goldstein, D. S. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19 / D. S. Goldstein // *Clinical Autonomic Research*. – 2020. – Vol. 30, № 4. – P. 299-315.
115. Incidence of arrhythmias and electrocardiographic abnormalities in symptomatic pediatric patients with PCR-positive SARS-CoV-2 infection, including drug-induced changes in the corrected QT interval / S. Samuel, R. A. Friedman, C. Sharma [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2020. – Vol. 17, № 11. – P. 1960-1966.
116. In-hospital cardiac arrest outcomes among patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China / F. Shao, S. Xu, X. Ma [et al.] // *Resuscitation*. – 2020. – Vol. 151. – P. 18-23.
117. Interleukin 13 and Serotonin : Linking the Immune and Endocrine Systems in Murine Models of Intestinal Inflammation / Md. S. Shajib, H. Wang, J. J. Kim [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. e72774.
118. Intriguing new faces of Covid-19 : persisting clinical symptoms and cardiac effects in children / N. Erol, A. Alpınar, C. Erol [et al.] // *Cardiology in the Young*. – 2022. – Vol. 32, № 7. – P. 1085-1091.
119. Involvement of cardiovascular system as the critical point in coronavirus disease 2019 (COVID-19) prognosis and recovery / C. Lazaridis, N. I. Vlachogiannis, C.

- Bakogiannis [et al.] // Hellenic Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 61, № 6. – P. 381-395.
120. Kamali Aghdam, M. Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report / M. Kamali Aghdam, N. Jafari, K. Eftekhari // Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 52, № 6. – P. 427-429.
 121. Kanova, M. Serotonin – Its Synthesis and Roles in the Healthy and the Critically Ill / M. Kanova, P. Kohout // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, № 9. – P. 4837.
 122. Kvetnansky, R. Catecholaminergic Systems in Stress : Structural and Molecular Genetic Approaches / R. Kvetnansky, E. L. Sabban, M. Palkovits // Physiological Reviews. – 2009. – Vol. 89, № 2. – P. 535-606.
 123. Late-Onset Neonatal Sepsis in a Patient with Covid-19 / A. Coronado Munoz, U. Nawaratne, D. McMann [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382, № 19. – P. e49.
 124. Libby, P. The Heart in COVID-19 / P. Libby // JACC : Basic to Translational Science. – 2020. – Vol. 5, № 5. – P. 537-542.
 125. Long COVID in pediatrics – epidemiology, diagnosis, and management / N. Toepfner, F. Brinkmann, S. Augustin [et al.] // European Journal of Pediatrics. – 2024. – Vol. 183, № 4. – P. 1543-1553.
 126. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children – a nationwide cohort study / L. Borch, M. Holm, M. Knudsen [et al.] // European Journal of Pediatrics. – 2022. – Vol. 181, № 4. – P. 1597-1607.
 127. Long-COVID in children and adolescents : a systematic review and meta-analyses / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, N. C. Ayuzo Del Valle [et al.] // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 9950.
 128. Matt, S. M. Where Is Dopamine and how do Immune Cells See it? : Dopamine-Mediated Immune Cell Function in Health and Disease / S. M. Matt, P. J. Gaskill // Journal of Neuroimmune Pharmacology. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 114-164.
 129. Membrane serotonin transporter as a Biomarker of Pulmonary arterial hypertension in children with Congenital Heart Defect / F. Mindubayeva, Y.

- Niyazova, R. Nigmatullina [et al.] // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2020. – Vol. 13, № 5. – P. 2435.
130. Mercado, C. P. Molecular Mechanisms of SERT in Platelets : Regulation of Plasma Serotonin Levels / C. P. Mercado, F. Kilic // Molecular Interventions. – 2010. – Vol. 10, № 4. – P. 231-241.
 131. Meta-analysis of cardiac markers for predictive factors on severity and mortality of COVID-19 / C. D. K. Wungu, S. Khaerunnisa, E. A. C. Putri [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 105. – P. 551-559.
 132. Mialet-Perez, J. Monoamine oxidase-A, serotonin and norepinephrine : synergistic players in cardiac physiology and pathology / J. Mialet-Perez, Y. Santin, A. Parini // Journal of Neural Transmission. – 2018. – Vol. 125, № 11. – P. 1627-1634.
 133. Mild coronary artery dilatation developed in some children with mild COVID -19 but completely regressed within 3 months / G. Rouva, E. Vergadi, E. Hatzidaki, I. Germanakis // Acta Paediatrica. – 2022. – Vol. 111, № 9. – P. 1764-1770.
 134. Monassier, L. Serotonin and Cardiovascular Diseases / L. Monassier, L. Maroteaux // Serotonin. – Elsevier, 2019. – P. 203-238. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128000502000127> (accessed: 22.04.2025).
 135. Motiejunaite, J. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines / J. Motiejunaite, L. Amar, E. Vidal-Petiot // Annales d'Endocrinologie. – 2021. – Vol. 82, № 3-4. – P. 193-197.
 136. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19 / P. Theocharis, J. Wong, K. Pushparajah [et al.] // European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. – 2021. – Vol. 22, № 8. – P. 896-903.
 137. Myocarditis in a 16-year-old boy positive for SARS-CoV-2 / M. Gneccchi, F. Moretti, E. M. Bassi [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10242. – P. e116.

138. Nagatsu, T. The catecholamine system in health and disease – Relation to tyrosine 3-monooxygenase and other catecholamine-synthesizing enzymes / T. Nagatsu // *Proceedings of the Japan Academy, Series B.* – 2006. – Vol. 82, № 10. – P. 388-415.
139. Neonatal Coronavirus 2019 (COVID-19) Infection : A Case Report and Review of Literature / V. Dumpa, R. Kamity, A. N. Vinci [et al.] // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12, № 5. – P. e8165.
140. Obesity as an independent risk factor for COVID-19 severity and mortality / B. Tadayon Najafabadi, D. G. Rayner, K. Shokraee [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2023. – Vol. 5, № 5. – P. CD015201. – URL: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD015201> (accessed: 23.04.2025).
141. Pediatric Life-Threatening Coronavirus Disease 2019 With Myocarditis / M.-L. Oberweis, A. Codreanu, W. Boehm [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal.* – 2020. – Vol. 39, № 7. – P. e147-e149.
142. Pediatric lung imaging features of COVID-19 : A systematic review and meta-analysis / G. Nino, J. Zember, R. Sanchez-Jacob [et al.] // *Pediatric Pulmonology.* – 2021. – Vol. 56, № 1. – P. 252-263.
143. Persistent Autonomic and Immunologic Abnormalities in Neurologic Post-Acute Sequelae of SARS-CoV2 Infection / D. S. Goldstein, Y. Mina, B. Walitt [et al.] // *Neurology.* – 2024. – Vol. 103, № 6. – P. e209742.
144. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19 : Review and Implications for Future Research / B. Bikdeli, M. V. Madhavan, A. Gupta [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2020. – Vol. 120, № 7. – P. 1004-1024
145. Plasma androgens in autism / S. Tordjman, G. M. Anderson, P. A. McBride [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders.* – 1995. – Vol. 25, № 3. – P. 295-304.
146. Plasma concentrations of free and sulfoconjugated dopamine, epinephrine, and norepinephrine in healthy infants and children / I. Eichler, H.-G. Eichler, M. Rotter [et al.] // *Klinische Wochenschrift.* – 1989. – Vol. 67, № 13. – P. 672-675.

147. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19 / E. D. Hottz, I. G. Azevedo-Quintanilha, L. Palhinha [et al.] // *Blood*. – 2020. – Vol. 136, № 11. – P. 1330-1341.
148. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19 / B. K. Manne, F. Denorme, E. A. Middleton [et al.] // *Blood*. – 2020. – Vol. 136, № 11. – P. 1317-1329.
149. Platelet reactivity to thrombin differs between patients with COVID-19 and those with ARDS unrelated to COVID-19 / Y. Zaid, F. Guessous, F. Puhm [et al.] // *Blood Advances*. – 2021. – Vol. 5, № 3. – P. 635-639.
150. Platelet-Rich Plasma : New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020 / P. Everts, K. Onishi, P. Jayaram [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 20. – P. 7794.
151. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020 / P. Everts, K. Onishi, P. Jayaram [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – Platelet-Rich Plasma. – № 20. – P. 7794.
152. Platelets Can Associate With SARS-CoV-2 RNA and Are Hyperactivated in COVID-19 / Y. Zaid, F. Puhm, I. Allaeys [et al.] // *Circulation Research*. – 2020. – Vol. 127, № 11. – P. 1404-1418.
153. Prevalence and clinical presentation of long COVID in children : a systematic review / R. Pellegrino, E. Chiappini, A. Licari [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2022. – Vol. 181, № 12. – P. 3995-4009.
154. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China / B. Li, J. Yang, F. Zhao [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2020. – Vol. 109, № 5. – P. 531-538.
155. Radiological Findings of COVID-19 in Children : A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Kumar, J. Meena, A. Yadav, J. Yadav // *Journal of Tropical Pediatrics*. – 2021. – Vol. 67, № 3. – P. fmaa045.

156. Rapport, M. M. Serum vasoconstrictor, serotonin ; isolation and characterization / M. M. Rapport, A. A. Green, I. H. Page // Journal of Biological Chemistry. – 1948. – Vol. 176, № 3. – P. 1243-1251.
157. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C / H. Whitworth, S. E. Sartain, R. Kumar [et al.] // Blood. – 2021. – Vol. 138, № 2. – P. 190-198.
158. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza / A. E. Merkler, N. S. Parikh, S. Mir [et al.] // JAMA Neurology. – 2020. – Vol. 77, № 11. – P. 1366.
159. Russell, W. J. Pulmonary Extraction of Catecholamines in Critically Ill Patients / W. J. Russell, D. B. Frewin, J. R. Jonsson // Anaesthesia and Intensive Care. – 1982. – Vol. 10, № 4. – P. 319-323.
160. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 271-280.e8.
161. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome / M. Dolhnikoff, J. Ferreira Ferranti, R. A. de Almeida Monteiro [et al.] // The Lancet Child & Adolescent Health. – 2020. – Vol. 4, № 10. – P. 790-794.
162. SARS-CoV-2 Infection and Associated Cardiovascular Manifestations and Complications in Children and Young Adults : A Scientific Statement From the American Heart Association / P.-N. Jone, A. John, M. E. Oster [et al.] // Circulation. – 2022. – Vol. 145, № 19. – P. e1037-e1052. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001064> (accessed: 23.04.2025).
163. Segmental cardiac strain assessment by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in surviving MIS-c patients : Correlations with myocardial flow reserve (MFR) by 13 N-ammonia PET-CT / G. N. Leal, C. Astley, M. S. Lima [et al.] // Microcirculation. – 2022. – Vol. 29, № 3. – P. e12750.

164. Septic shock presentation in adolescents with COVID-19 / C. Dallan, F. Romano, J. Siebert [et al.] // *The Lancet Child & Adolescent Health*. – 2020. – Vol. 4, № 7. – P. e21-e23.
165. Serotonin and Catecholamines In Regulation of Myocardium Functions in Children with Congenital Heart Diseases / R. Nigmatullina, A. Mustafin, A. Nigmatullin, D. Bilalova // *Catecholamine Research in the 21st Century*. – Elsevier, 2014. – P. 208. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128000441001872> (accessed: 23.04.2025).
166. Serotonin is elevated in COVID-19-associated diarrhoea / S. Ha, B. Jin, B. Clemmensen [et al.] // *Gut*. – 2021. – Vol. 70, № 10. – P. 2015-2017.
167. Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection / A. C. Wong, A. S. Devason, I. C. Umana [et al.] // *Cell*. – 2023. – Vol. 186, № 22. – P. 4851-4867.e20.
168. Serotonin release into plasma during common carotid artery thrombosis in rats / P. Wester, W. D. Dietrich, R. Prado [et al.] // *Stroke*. – 1992. – Vol. 23, № 6. – P. 870-875.
169. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and glial cells : Insights and perspectives / G. Vargas, L. H. Medeiros Geraldo, N. Gedeão Salomão [et al.] // *Brain, Behavior, & Immunity – Health*. – 2020. – Vol. 7. – P. 100127.
170. Severe COVID-19 is marked by dysregulated serum levels of carboxypeptidase A3 and serotonin / R. Soria-Castro, Y. G. Meneses-Preza, G. M. Rodríguez-López [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2021. – Vol. 110, № 3. – P. 425-431.
171. Shajib, M. S. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation / M. S. Shajib, W. I. Khan // *Acta Physiologica*. – 2015. – Vol. 213, № 3. – P. 561-574.
172. Shih, J. C. Regulation of MAO-A and MAO-B Gene Expression / J. C. Shih, K. Chen // *Current Medicinal Chemistry*. – 2004. – Vol. 11, № 15. – P. 1995-2005.

173. Significance of Catecholamine Biosynthetic/Metabolic Pathway in SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Severity / G. Mpekoulis, K. I. Kalliampakou, R. S. Milona [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 12.
174. Special Issues for Coronavirus Disease 2019 in Children and Adolescents / I. Brambilla, M. A. Tosca, M. De Filippo [et al.] // *Obesity*. – 2020. – Vol. 28, № 8. – P. 1369-1369.
175. Specificity of B-Type Natriuretic Peptide Assays : Cross-Reactivity with Different BNP, NT-proBNP, and proBNP Peptides / A. K. Saenger, O. Rodriguez-Fraga, R. Ler [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2017. – Vol. 63, № 1. – P. 351-358.
176. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19 : A Systematic Echocardiographic Study / Y. Szekely, Y. Lichter, P. Taieb [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, № 4. – P. 342-353.
177. Systemic Inflammation May Induce Cardiac Injury in COVID-19 Patients Including Children and Adolescents Without Underlying Cardiovascular Diseases : A Systematic Review / A. Saed Aldien, G. S. Ganesan, F. Wahbeh [et al.] // *Cardiovascular Revascularization Medicine*. – 2022. – Vol. 35. – P. 169-178.
178. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2 / L. Chen, X. Li, M. Chen [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2020. – Vol. 116, № 6. – P. 1097-1100.
179. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2013/14 : G Protein-Coupled Receptors : G protein-coupled receptors / S. P. H. Alexander, H. E. Benson, E. Faccenda [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2013. – Vol. 170, № 8. – P. 1459-1581.
180. The effect of selective serotonin reuptake inhibitors on major adverse cardiovascular events : a meta-analysis of randomized-controlled studies in depression / Y. Kim, Y. S. Lee, M. G. Kim [et al.] // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 34, № 1. – P. 9-17.

181. The Mechanism of Secretion and Metabolism of Gut-Derived 5-Hydroxytryptamine / N. Liu, S. Sun, P. Wang [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, № 15. – P. 7931.
182. The Science Underlying COVID-19 : Implications for the Cardiovascular System / P. P. Liu, A. Blet, D. Smyth, H. Li // Circulation. – 2020. – Vol. 142, № 1. – P. 68-78.
183. Tripathi, S. J. Remediation of chronic immobilization stress-induced negative affective behaviors and altered metabolism of monoamines in the prefrontal cortex by inactivation of basolateral amygdala / S. J. Tripathi, S. Chakraborty, B. S. S. Rao // Neurochemistry International. – 2020. – Vol. 141. – P. 104858.
184. Unexpected Features of Cardiac Pathology in COVID-19 Infection / S. E. Fox, G. Li, A. Akmatbekov [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 142, № 11. – P. 1123-1125.
185. VAMP8 and serotonin transporter levels are associated with venous thrombosis risk in a Spanish female population. Results from the RETROVE Project / D. Llobet, C. Vallvé, I. Tirado [et al.] // Thrombosis Research. – 2019. – Vol. 181. – P. 99-105.
186. Waghmare, A. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in Children / A. Waghmare, D. R. Hijano // Clinics in Chest Medicine. – 2023. – Vol. 44, № 2. – P. 359-371.
187. Weise, M. Pubertal and Gender-Related Changes in the Sympathoadrenal System in Healthy Children / M. Weise, G. Eisenhofer, D. P. Merke // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2002. – Vol. 87, № 11. – P. 5038-5043.
188. Welty, F. K. Comprehensive Review of Cardiovascular Complications of Coronavirus Disease 2019 and Beneficial Treatments / F. K. Welty, N. Rajai, M. Amangurbanova // Cardiology in Review. – 2022. – Vol. 30, № 3. – P. 145-157.
189. Whole blood serotonin and plasma beta-endorphin in autistic probands and their first-degree relatives / M. Leboyer, A. Philippe, M. Bouvard [et al.] // Biological Psychiatry. – 1999. – Vol. 45, № 2. – P. 158-163.

190. Zoccal, D. B. Serotonin and the Control of Eupneic Breathing / D. B. Zoccal // Serotonin. – Elsevier, 2019. – P. 391-403. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012800050200019X> (accessed: 24.03.2025).
191. β -Adrenoceptor activation affects galectin-3 as a biomarker and therapeutic target in heart disease / X. Du, W. Zhao, M. Nguyen [et al.] // British Journal of Pharmacology. – 2019. – Vol. 176, № 14. – P. 2449-2464.
192. COVID-19 rapid guideline : managing the long-term effects of COVID-19 / Clinical Guidelines. – London : National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2024. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/> (accessed: 23.04.2025).
193. A Long COVID Definition. A Chronic, Systemic Disease State with Profound Consequences // National Academies : website. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK605676/> (accessed: 23.04.2025).

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1 – Уровень серотонина в крови у относительно здоровых детей в разных исследованиях	20
Рисунок 1 – Схема метаболизма катехоламинов	22
Таблица 2 – Уровень катехоламинов в крови у относительно здоровых детей в разных исследованиях.....	25
Рисунок 2 – Дизайн исследования.....	28
Рисунок 3 – Распределение детей в зависимости от физического развития и возрастной группы, %.....	34
Рисунок 4 – Клиническая картина у детей в острый период COVID-19	36
Таблица 3 – Клиническая картина у детей с COVID-19 разного возраста....	37
Рисунок 5 – Распределение детей в зависимости степени поражения легких.....	38
Рисунок 6 – Степень поражения легких в зависимости от возрастных групп.....	39
Рисунок 7 – Степень поражения легких в зависимости от физического развития.....	39
Таблица 4 – Показатели анализа крови в острый период COVID-19.....	40
Таблица 5 – Частота встречаемости нарушения ритма и проводимости у детей в острый период COVID-19.....	42
Таблица 6 – Концентрация ДОФА, катехоламинов и метаболитов в крови у детей с COVID-19 всех возрастов.....	44
Таблица 7 – Концентрация ДОФА, катехоламинов и метаболитов в крови у детей с COVID-19 разных возрастных групп.....	46
Таблица 8 – Концентрация серотонина и 5-ГИУК в крови у детей с COVID-19 всех возрастов.....	49
Таблица 9 – Концентрация серотонина и 5-ГИУК в крови у детей с COVID-19 в разных возрастных группах.....	50
Таблица 10 – Концентрация катехоламинов и метаболитов дофамина в крови у детей с COVID-19 всех возрастов в зависимости от степени поражения легких.....	53
Таблица 11 – Концентрация серотонина и его метаболита в крови у детей с COVID-19 всех возрастов в зависимости от степени поражения легких.....	56
Рисунок 8 – График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь концентрации серотонина и степени поражения легких	57
Таблица 12 – Взаимосвязь концентрации катехоламинов и их метаболитов и уровня NT-pro-BNP в крови	58

Таблица 13 – Взаимосвязь концентрации серотонина и его метаболита с NT-pro-BNP в крови	59
Рисунок 9 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности повышенного уровня NT-pro-BNP от значения логистической функции Р..	60
Таблица 14 – Показатели функции легких у детей через 6 мес. после COVID-19.....	62
Таблица 15 – Динамика изменения концентрации моноаминов после перенесенного COVID-19,.....	63
Таблица 16 – Концентрация моноаминов в крови в острый период и через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 у детей в зависимости от наличия long COVID (постковидного синдрома).....	66
Рисунок 10 – Концентрация норадреналина в крови у детей в зависимости от наличия постковидного синдрома.....	68
Рисунок 11 – Концентрация серотонина в крови у детей в зависимости от наличия постковидного синдрома.....	70
Таблица 17 – Прогностическая значимость концентрации ГВК в крови и соотношения 5ГИУК/серотонин для выявления постковидного синдрома...	72
Рисунок 12 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность концентрации ГВК в крови в острый период COVID-19 при прогнозировании постковидного синдрома.....	72
Рисунок 13 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность соотношения 5ГИУК/серотонин в острый период COVID-19 при прогнозировании постковидного синдрома.....	73
Рисунок 14 – Оптимизация тактики ведения детей с COVID-19.....	74