

Frontiers in Nutrition. / Daniel M.M., Liboredo J.C., Anastácio L.R., Souza T.C.M., Oliveira L.A., Della Lucia C.M., Ferreira L.G. // Front Nutr. 2022. № 9. P. 818632. doi: 10.3389/fnut.2022.818632.

28. Interrelation of the FTO rs9939609 SNP and the DAT1 rs27072 SNP with Body Mass Index and Degree of Obesity in the Population of Yakuts / Pavlova N. I., Kurtanov Kh. A., Diakonova A. T., Solovyeva N. A., Sydykova L. Ah., Aleksandrova T. N., Solovyeva Y. A. // International Journal of Biomedicine. 2019. №9(3). P.210-215. DOI: 10.21103/Article9(3)_OA4

29. Lauterbach M.A.R., Wunderlich F.T. Macrophage function in obesity-induced inflammation and insulin resistance // Pflugers Arch. Eur. J. Physiol. 2017. № 469. pp. 385-396 doi: 10.1007/s00424-017-1955-5.

30. Mandar S, Müller M, Kersten S. Peroxisome proliferator-activated receptor α target genes. // Cellular and Molecular Life Sciences. 2004. № 61(4). Pp.393-416. doi: 10.1007/s00018-003-3216-3.

31. Mechanistic insight into PPAR α and Tregs in atherosclerotic immune inflammation. / Gao Z., Xu X., Li Y., Sun K., Yang M., Zhang Q., Wang S., Lin Y., Lou L., Wu A., Liu W., Nie B. // Front. Pharmacol. 2021. № 12. Article 750078. doi: 10.3389/fphar.2021.750078.

32. Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians / Wen W., Cho Y.-S., Zheng W., Dorajoo R., Kato N., Qi L., Chen C.-H., Delahanty R.J., Okada Y. // Nat. Genet. 2012. №44. P.307-311 doi: 10.1038/ng.1087.

33. Peroxisome-proliferator-activated receptor δ activates fat metabolism to prevent obesity / Wang Y-X, Lee C-H, Tjep S, et al. // Cell. 2003. № 113(2). P.159-170. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00269-1.

34. Postprandial Hypertriglyceridemia Is Associated with the Variant 54 Threonine FABP2 Gene / Garcés Da Silva MF, Guarín YA, Carrero Y, Stekman H, Núñez Bello ML, Hernández C, Apitz R, Fernández-Mestre M, Camejo G. // Journal of

Cardiovascular Development and Disease. 2018. 5(3). P.47. doi: 10.3390/jcdd5030047.

35. PPAR α Gene Is Involved in Body Composition Variation in Response to an Aerobic Training Program in Overweight/Obese / Cardoso G. A., Ribeiro M. D., Sousa B. R. V., de Oliveira Y., Sena K.F., Batista J.R. E., Almeida A.E. M., Filho J.M., Silva R. S. B, Persuhn D.C., Silva A. S. // PPAR Research. 2021. Article ID 8880042. P. 9. doi: 10.1155/2021/8880042

36. PPAR γ expression patterns and correlations in obesity / Darwish N. M., Gouda W., Almutairi S.M., Elshikh M.S., Morcos G.N.B. // Journal of King Saud University – Science. 2022. 34 (6). P.102116

37. PPARs, Obesity, and Inflammation / Stienstra R, Duval C, Müller M, Kersten S. // PPAR Res. 2007. № 2007. P.95974. doi: 10.1155/2007/95974.

38. PPARs: transcription factors controlling lipid and lipoprotein metabolism. / Bocher V, Pineda-Torra I, Fruchart J-C, Staels B. // Annals of the New York Academy of Sciences. 2002. № 967. P.7-18. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04258.x

39. Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPAR δ / Wang Y-X, Zhang C-L, Yu RT, et al. // PLoS Biology. 2004. №2(10). P. e294. doi: 10.1371/journal.pbio.0020294

40. Schoeller D.A. The effect of holiday weight gain on body weight // Physiol Behav. 2014. № 134. P. 66-69. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.03.018.

41. Shawky R.M., Sadik D.I. Genetics of obesity // Egyptian Journal of Medical Human Genetics. 2012. № 13(1). P. 11-17 https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2011.08.005

42. Singh R.K., Kumar P., Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. // Comptes Rendus Biologies. 2017. № 340 (2). P.87-108. doi: 10.1016/j.crv.2016.11.007.

43. Smith SA. Peroxisomal proliferate-activated receptors and the regulation of lipid oxi-

dation and adipogenesis // Biochemical Society Transactions. 1997. №25(4). P.1242-1248. doi: 10.1042/bst0251242.

44. Switala K, Leonska-Duniec A. Physical activity and gene association with human obesity // Balt J Health Phys Act. 2021. № 13(4). P. 99-111. doi: 10.29359/BJHPA.13.4.10

45. The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients / Garver W.S., Newman S.B., Gonzales-Pacheco D.M. et al. // Genes Nutr. 2013. № 8. P. 271-287. doi: 10.1007/s12263-013-0339-5.

46. The FTO Gene Is Associated with Adulthood Obesity in the Mexican Population / Villalobos-Compañán M., Flores-Dorantes M.T., Molina T.V., Rodríguez-Cruz M., Ulloa A.C.G., Robles L., Huertas-Vázquez A., Saucedo-Villarreal N., López-Alarcón M., Sánchez-Muñoz F., et al. // Obesity. 2008. №16. P.2296-2301. doi: 10.1038/oby.2008.367.

47. Tirthani E, Said MS, Rehman A. Genetics and Obesity. // StatPearls Publishing. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573068/>

48. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity / Dina C., Meyre D., Gallina S., Durand E., Körner A., Jacobson P., Carlsson L.M.S., Kiess W., Vatin V., Lecoœur C., et al. // Nat. Genet. 2007. 39(6). P. 724-6. doi: 10.1038/ng2048.

49. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // Lancet. 2017. № 390 (10113). P. 2627-2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3

50. Yiannakouris N. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability // J Clin Endocrinol Metab. 2010. №86(9). P.4434-9 doi: 10.1210/jcem.86.9.7842.

А.А. Гуляев, К.А. Дробяскина, И.А. Синякин, Т.А. Баталова

НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ У ДЕТЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ COVID-19

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.25

УДК 571.27+612.821.2+612.821.5

В статье рассмотрены научные данные, основанные на современной литературе о нейровоспалении и функционировании головного мозга у детей, инфицированных COVID-19. Многочисленные исследования показали, что как и при других вирусных инфекциях, таких как краснуха, грипп и цитомегаловирус, SARS-CoV-2 вызывает массивное высвобождение провоспалительных цитокинов, которые влияют на функцию микроглии, что может быть критичным для развития мозга. Кроме того, в исследованиях сообщалось о транзиторном тиреотоксикозе, вызванном SARS-CoV-2, с вторичным аутоиммунным гипотиреозом, который может остаться незамеченным во время беременности.

Ключевые слова: нейровоспаление, дети, COVID-19, формирование синапсов, развитие мозга, питание.

ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России: **ГУЛЯЕВ Артем Александрович** – студент 6 курса, Superstar533129@gmail.com, **ДРОБЯСКИНА Ксения Анатольевна** – студентка 3 курса, **СИНЯКИН Иван Алексеевич** – студент 5 курса; лаб.-исслед. Дальневосточного НЦ физиологии и патологии дыхания, **БАТАЛОВА Татьяна Анатольевна** – д.б.н., проф., зав. кафедрой.

This article reviews scientific data based on the current literature on neuroinflammation and brain function in children infected with COVID-19. Numerous studies have shown that, as in other viral infections such as rubella, influenza, and cytomegalovirus, SARS-CoV-2 causes massive release of proinflammatory cytokines that affect microglia function, which may be critical for brain development. In addition, studies have reported transient thyrotoxicosis caused by SARS-CoV-2 with secondary autoimmune hypothyroidism that may go undetected during pregnancy.

Keywords: neuroinflammation, children, COVID-19, synapse formation, brain development, nutrition.

Введение. COVID-19 - это системное заболевание, вызванное тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 2, который принадлежит к роду *betacoronavirus* [2]. К наиболее распространенным симптомам неврологических проявлений в ответ на инфекцию SARS-CoV-2 относят: головную боль, аносмию, нарушения сознания, инфекционные энцефалопатии и нейровоспалительные синдромы, такие как острый демиелинизирующий энцефаломиелит [1]. Исследование с биомаркерами (NfL – внутриаксональный маркер травмы нейронов; глиальный фибриллярный кислый белок; GFAP – маркер астроцитарных активации/повреждения) также представило доказательства повреждения нейронов и активации глиальных клеток у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 [39], убедительно свидетельствуя, что SARS-CoV-2 обладает нейротропной активностью. Кроме того, было показано, что SARS-CoV-2 способен инфицировать нейронные клетки-предшественники человека [57]. Как и SARS-CoV, SARS-CoV-2 использует рецептор ангиотензин-превращающего фермента (ACE2) для клеточной инвазии, связываясь с ним через спайковый (S) белок [10]. В центральной нервной системе (ЦНС) глиальные клетки и нейроны экспрессируют этот рецептор [19]. Еще неизвестно, какой путь SARS-CoV-2 использует для достижения нервной системы, но существует 2 теории. Согласно первой, вирус попадает в ЦНС гематогенным путем, при котором он может проникать в лейкоциты и клетки гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), или, во втором случае, вирус может мигрировать в ЦНС посредством ретроградного аксонального транспорта [67].

Инфекция, вызванная SARS-CoV-2 у детей. Дети менее склонны к развитию тяжелого течения COVID-19, но главный вопрос, который вызывает множество споров, связанный с долгосрочными последствиями после перенесенного легкого течения инфекции, остается пока нерешенным. В головном мозге ребенка сложные нейронные сети подвержены интенсивной модернизации, изменениям активности нейронов и иммунологических комплексов ЦНС, таких как микроглия, цитокины, хемокины, система комплемента и периферические иммунные клетки [18], что в дальнейшем приводит к синаптической обрезке (прунингу) и формированию функциональных нейрональных ансамблей [63]. При патологических состояниях некоторые

цитокины и лейкоциты матери проникают через плаценту и могут нарушать развитие плода [28]. Кроме того, экспрессия ACE2 интенсивна в плаценте [5], что предполагает возможный путь инфицирования плода SARS-CoV-2 посредством вертикальной передачи [59]. В настоящее время имеется несколько сообщений о случаях внутриутробной инфекции [49, 66], а плацентарная вирусемия была подтверждена методом ОТ-ПЦР и наличием воспалительных клеток в спинномозговой жидкости вместе с неврологическими проявлениями, соответствующими тем, которые описаны у взрослых пациентов [66]. Кроме того, во время инфицирования матери микроглия плода может быть непосредственно активирована вирусами или цитокинами и микрохимерными клетками матери [28].

С начала пандемии COVID-19 было замечено, что у детей «неаппарентная инфекция» протекает бессимптомно, либо в легкой форме [6]. Дети с субклинической формой инфекции являются потенциальными переносчиками вируса, но с более низким показателем заразности, чем взрослые пациенты с ярко выраженной клинической картиной, как это было характерно для вируса гриппа [62]. Кроме того, у детей и подростков с бессимптомным COVID-19 может развиваться состояние, называемое мультисистемным воспалительным синдромом (MIS-C), с клиническими и лабораторными особенностями, не похожими на те, которые наблюдаются при болезни Kawasaki и синдроме токсического шока [38]. Среди основных симптомов, связанных с общим системным воспалением в кровеносных сосудах по всему телу, синдром Kawasaki может вызвать тяжелое острое осложнение энцефалопатии [31]. Генерализованное сосудистое нарушение, вызванное синдромом Kawasaki, как и осложнения, которые влияют на организм ребенка, инфицированного COVID-19, также потенциально могут изменять функцию сосудисто-нервного блока, играющего важную роль в развитии мозга, тем самым способствуя повышенному риску поздних нарушений развития нервной системы. Как и при COVID-19, тяжелые формы гриппа H1N1 также характеризуются цитокиновым штормом и полиорганной недостаточностью в результате повышенной проницаемости сосудов. Wang S. и соавт. была высказана теория, что повреждение ГЭБ является результатом системного воздействия провоспалительных цитоки-

нов, продуцируемых в легких [30].

Дополнительное возможное осложнение в организме матери при инфекции COVID-19 связано с экспрессией ACE2 в щитовидной железе, у которой один из самых высоких уровней экспрессии этого рецептора [20]. Было описано, что SARS-CoV-2, как и многие другие вирусные инфекции, может быть связан с развитием подострого тиреоидита (SAT), который, хотя и является самоограниченным и, как правило, недиагностированным состоянием, может впоследствии привести к аутоиммунному гипотиреозу [61]. Развитие гипотиреоза у беременных женщин заслуживает особого внимания, поскольку врожденный гипотиреоз плода является основной причиной негенетической излечимой умственной отсталости у детей [4]. Гормоны щитовидной железы тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) необходимы для нормального развития мозга [54], а их дефицит приводит к задержке в развитии сенсорных, моторных и когнитивных навыков [33], тем самым подтверждая ключевое участие тиреоидных гормонов в нескольких процессах, таких как нейрогенез, дифференцировка клеток, миграция, синаптогенез и миелинизация, а также синаптическая пластичность [13]. Кроме того, гормоны щитовидной железы могут влиять на развитие и функцию микроглии, поскольку было продемонстрировано, что гипотиреоз может изменить морфологию микроглии на провоспалительный фенотип [52] и ее функцию в целом [16]. Таким образом, гипотиреоз, вторичный по отношению к вирусной инвазии и развитию подострого тиреоидита, может быть очень сильным эндогенным коррелятом, участвующим в нарушениях работы головного мозга плода при инфекциях, в том числе и SARS-CoV-2.

Влияние нейровоспаления и дисфункции микроглии на развитие и пластичность мозга. Локализация рецептора ACE2 в микроглии [62] повышает возможность прямой активации ее SARS-CoV-2, что может увеличить риск поздних нейродегенеративных заболеваний, как показано для других вирусных инфекций [18]. Такие вирусы, как вирус Зика (ZIKV), цитомегаловирус и краснуха, способны преодолевать плацентарный барьер и/или ГЭБ и достигать ЦНС [37]. При инфекции ZIKV наряду с поражением клеток-предшественников наблюдается усиление нейровоспаления, нарушающего физиологическую роль микроглии во время развития мозга

[69]. То же самое характерно для других РНК-вирусов, таких как цитомегаловирус [3]. Возможно, эти данные свидетельствуют, что воспаление, вызванное вирусной инфекцией, будет более вредным для развития нервной системы, чем прямое цитопатическое воздействие вируса на нейроны.

В конце гестационного и в начале раннего постнатального периодов гомеостатическая функция микроглии играет активную физиологическую роль в синаптической обрезке и формировании нейронных сетей [35], будучи очень реактивной на свое микроокружение. Аномальные реакции микроглии во время синаптического ремоделирования в критические периоды развития могут привести к возникновению неадекватных нейронных сетей, которые повышают риск развития неврологических и психических расстройств [46]. Таким образом, пренатальные или перинатальные инфекции могут привести к нарушению физиологических функций микроглии, что представляет собой важный фактор риска для позднего начала таких заболеваний, как шизофрения, расстройство аутистического спектра (РАС) и синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) [18].

Вирусные инфекции, поражающие мозг, индуцируют фагоцитарную активность микроглии, которая участвует в элиминации патогенов и клеточного мусора [14]. Микроглия также может способствовать нейрогенезу и индуцировать нейротоксичность за счет высвобождения окислителей, которые, в свою очередь, могут активировать воспаление [40]. Запускающий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках - 2, по-видимому, необходим для опосредованной микроглией синаптической обрезки во время развития мозга [63]. В эксперименте на мышцах, инфицированных коронавирусной инфекцией, было показано, что связанный с микроглией запускающий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках - 2 и DAP12 (ДНК активирующий белок молекулярной массой 12 кДа) были одними из наиболее высоко экспрессируемых генов [8]. В совокупности эти исследования предполагают, что функция микроглии модулируется вирусными инфекциями во время развития и может быть связана с долгосрочными осложнениями у детей, инфицированных COVID-19.

На формирование микроглии также могут влиять Т-лимфоциты, участвующие в различных ее функциях на ранних стадиях развития [36]. Действи-

тельно, Т-клетки, которые работают как "улавливатели" в ЦНС, могут локализоваться как в паренхиме головного мозга, так и в сосудистом сплетении и мозговых оболочках, и связаны с поддержанием функциональной нейропластичности в здоровом мозге. Данные Т-клетки также могут стимулировать периферические иммунные клетки через сложный сигнальный путь с сосудистым сплетением, высвобождая IFN- γ [27] и способствуя пластичности за счет высвобождения IL-4 [51]. Однако механизм "цитокинового шторма" в патогенезе инфекции SARS-CoV-2 может нарушить нормальный цитокин-опосредованный перекрестный пул в сосудистом сплетении, когда IFN- γ вместе с IL-6 являются одними из основных действующих молекул провоспалительного профиля. В исследовании [58] были обнаружены высокие уровни IL-6 и INF- γ в ЦНС трансгенных мышей, инфицированных SARS-CoV, экспрессирующих человеческий ACE2 под промотором цитофератина 18 (K18-hACE2).

Диетическая модуляция нейровоспаления. Роль питания как ключевого экзогенного фактора в контроле развития иммунной системы, гомеостаза и резистентности хозяина к инфекциям хорошо изучена [22]. Чрезмерное потребление пищевых продуктов с высоким содержанием сахара и насыщенных жиров является одним из основных факторов, способствующих возникновению неинфекционных хронических заболеваний, таких как ожирение и диабет 2-го типа, значительно распространившихся в 21 веке среди детского населения. Это заболевание, связанные с образом жизни, характеризующиеся хроническим латентным воспалением в результате пролиферации и инфильтрации макрофагов в жировой ткани, активации воспалительных путей и нарушения регуляции передачи сигналов глюкозы с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов [15]. Состояние хронического воспаления, характерное для неинфекционных хронических заболеваний, создает больший риск развития гиперинфламации и ухудшения течения атипичной COVID-19-ассоциированной пневмонии. Появляется все больше доказательств, подчеркивающих влияние иммуносупрессии на профилактику и/или коррекцию воспалительного статуса, с особым акцентом на цитокиновый профиль пациента [9,47].

В современных западных диетах было показано, что наблюдаемый

диетический дисбаланс между n-3 и n-6 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) и общее снижение содержания докозагексаеновой кислоты (DHA) могут привести к нарушению развития нейронных цепей в головном мозге [24]. Дисбаланс n-3/n-6 приводит к снижению конверсии n-3 жирных кислот (FAs) в DHA, а дефицит концентрации DHA во время раннего развития головного мозга связан с повышенным риском развития психических расстройств, таких как шизофрения, РАС и СДВГ [50,43]. Данные факты могут указывать на ключевую роль ПНЖК в активации микроглии [21]. Действительно, докозагексаеновая кислота способна изменять фенотип микроглии в пользу M2 противовоспалительного типа [53], а дефицит DHA во время беременности и лактации изменяет фенотип и реактивность микроглии в головном мозге, приводя к развитию профиля микроглии M1 [41]. Эти события определяют активацию микроглии, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов [64]. Следовательно, провоспалительные сигналы, полученные из ПНЖК и ее продуктов расщепления, могут приводить к серьезным нарушениям активности микроглии, особенно в критические периоды развития мозга, препятствуя синаптогенезу, что приводит к нарушению развития полностью функциональных нейронных сетей [18]. Действительно, провоспалительный профиль микроглии M1 наблюдался при наличии в рационе высоких концентраций омега-3/DHA во время развития мозга и был связан с задержкой синаптической элиминации и аномальной пластичности в зрительной системе крыс [42, 56].

Специализированные про разрешающие медиаторы (SPM), получаемые из ПНЖК, могут стимулировать образование противовоспалительных сигнальных молекул нейротектинов и марезинов, которые защищают мозг и сетчатку глаз от окислительного стресса и вирусных инфекций во время раннего периода развития мозга [12,26]. Таким образом, во время пандемии COVID-19 специалистами было предложено, что прием добавок омега-3 ПНЖК может быть полезен для снижения концентрации провоспалительных медиаторов, таких как TNF- α и IL-6. В дополнение к вышесказанному, липидные рафты клеточной мембраны, где рецепторы ACE2 играют роль «якоря» в инвазии вируса, можно заблокировать омега-3 ПНЖК и использовать их в качестве возможных терапевтиче-

ских адъювантов во время COVID-19-инфекции [24].

Связь употребления алкоголя матерью во время беременности и нейровоспаления при COVID-19. Расстройства алкогольного спектра плода включают несколько патологий и побочных эффектов, связанных с употреблением алкоголя беременными женщинами [11]. Некоторые из нейрокognитивных нарушений, наблюдаемых при расстройствах алкогольного спектра, включают: снижение памяти или зрительно-пространственных возможностей, низкий поведенческий самоконтроль, быстрые изменения настроения, импульсивное поведение, потерю адаптивных функций, таких как речь и общение, плохое социальное взаимодействие и расстройства двигательной сферы [68]. Алкоголь может нарушать развитие нервной системы плода за счет изменений в ряде событий, таких как нейрогенез, глиогенез, миелинизация и нарушение развития функциональных нейронных сетей [34]. Таким образом, тератогенные эффекты этанола во время беременности рассматриваются как фактор риска развития аномалий головного мозга [25], и существует тесная корреляция между употреблением алкоголя во время беременности и СДВГ и РАС [44, 45].

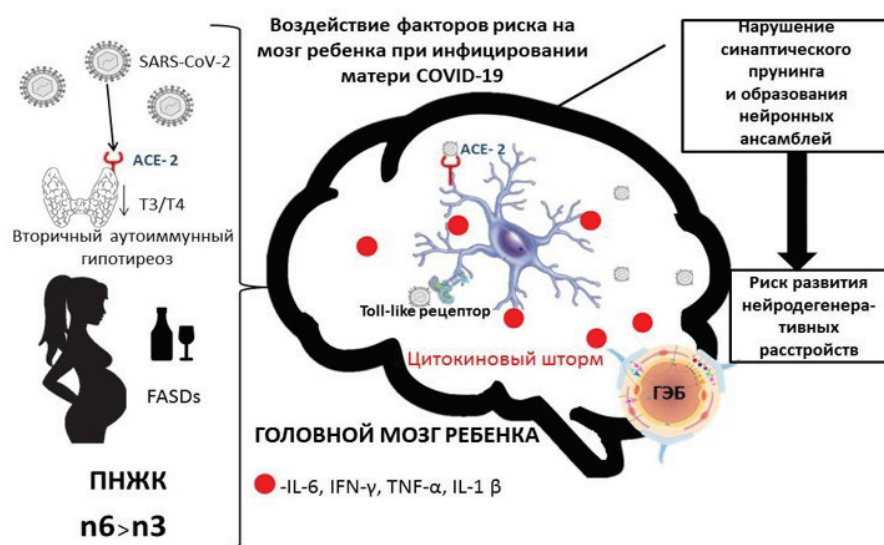
Индукцированные этанолом пороки развития головного мозга часто связаны с активацией микроглии через

толл-подобный рецептор 4-го типа (TLR4) [65] и высвобождением провоспалительных цитокинов и хемокинов [29]. Активация TLR4 может индуцировать воспаление посредством MyD88-зависимого сигнального пути, который взаимодействует с ядерным фактором каппа-би (NF- κ B) [17]. Кроме того, употребление алкоголя матерью во время беременности способствует развитию инфекций новорожденных [32], снижая иммунный ответ на борьбу с вирусными и бактериальными инфекциями [7] с нарушением адаптивного звена иммунитета и измененными В-клеточными реакциями, приводящими к усилению тяжести вирусных инфекций [23]. В 2020 г. сообщалось, что SARS-CoV-2 также взаимодействует с рецепторами TLR, индуцирующими провоспалительные цитокины [55]. Таким образом, атипичная пневмония при COVID-19 и употребление алкоголя во время беременности могут взаимодействовать в пересекающихся воспалительных путях. Обобщенная авторская схема воздействия факторов риска на мозг ребенка при инфицировании матери COVID-19 представлена на рисунке.

Клиническая картина у детей с MIS-C, ассоциированным с SARS-CoV-2. В ретроспективном исследовании, которое проходило в Великобритании на базе госпиталя Грейт-Ормонд-стрит [48], учеными было отобрано 58 историй болезней детей (средний возраст 9 лет [межквартиль-

ный интервал {IQR}, 5,7-14]; 33 девочки [57%]), которые соответствовали критериям MIS-C. Результаты тестов полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 были положительными у 15 из 58 пациентов (26%), а результаты теста на IgG возбудителя были положительными у 40 из 46 (87%). В общей сложности у 45 из 58 пациентов (78%) имелись признаки текущей или предшествующей инфекции SARS-CoV-2. У всех детей наблюдалась лихорадка и неспецифические симптомы, включая рвоту (26/58 [45%]), боли в животе (31/58 [53%]) и диарею (30/58 [52%]). Сыпь присутствовала в 30 из 58 (52%), а конъюнктивальная инфекция - в 26 из 58 (45%) случаев. Лабораторная оценка маркеров указывала на выраженный воспалительный ответ, например, С-реактивный белок (229 мг/л [IQR, 156-338], оцененный у 58 из 58) и ферритин (610 мкг/л [IQR, 359-1280], оцененный у 53 из 58). Из 58 детей у 29 развился шок (с биохимическими признаками дисфункции миокарда). Им потребовалась инотропная поддержка и госпитализация в блок интенсивной терапии. Из госпитализированных в ОПИТ 23 из 29 [79%] получали искусственную вентиляцию легких. У 8 пациентов (14%) развилась дилатация или аневризма коронарных артерий. Сравнение PIMS-TS с синдромом Кавасаки и синдромом токсического шока показало различия в клинических и лабораторных характеристиках, включая более старший возраст (средний возраст, 9 лет [IQR, 5,7-14] против 2,7 года [IQR, 1,4-4,7] и 3,8 года [IQR, 0,2-18] соответственно) и большее повышение маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (медиана, 229 мг/л [IQR 156-338] против 67 мг/л [IQR, 40-150 мг/л] и 193 мг/л [IQR, 83-237] соответственно).

Вывод. С начала вспышки COVID-19 дети остаются когортой, наиболее восприимчивой к коронавирусной инфекции, но тем не менее в большинстве случаев с клинически легким течением. Несмотря на сообщения о синдроме MIS-C, родители и педиатры не в полной мере осведомлены о возможных долгосрочных последствиях воспаления для развития мозга и возможных взаимодействиях между вирусными инфекциями и неинфекционными состояниями, такими как дисбаланс питания FAs и ПНЖК и потребление алкоголя во время беременности. Также сообщалось о транзиторном тиреоидите, вызванном SARS-CoV-2, который может привести к аутоиммунному гипотиреозу. В



Инфекционные и неинфекционные факторы риска изменяют функцию микроглии и способствуют нарушениям развития головного мозга. SARS-CoV-2 – коронавирус-2 тяжелого острого респираторного синдрома; FASDs – расстройство алкогольного спектра плода; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; ACE2 – рецептор ангиотензин превращающего фермента - 2; IL-6 – интерлейкин 6; IFN γ – интерферон гамма; TNF- α – фактор некроза опухоли альфа; IL1 β – интерлейкин бета

настоящем обзоре мы предполагаем, что эти факторы могут взаимодействовать между собой, вызывая усиление нейровоспаления, что может изменить физиологическую роль микроглии, воздействуя на механизмы синаптического прунинга и формирования нейронных схем, которые происходят с 2 лет вплоть до подросткового возраста. Таким образом, следует отметить, что аутоиммунный гипотиреоз, недостаточное питание и употребление алкоголя матерью во время беременности могут рассматриваться как факторы риска у детей, инфицированных COVID-19, которые могут быть более восприимчивы к расстройствам нервно-психического развития, таким как шизофрения, аутизм, СДВГ и когнитивные нарушения. Следовательно, следует обратить внимание на возможные взаимодействия между факторами риска, которые могут привести к долгосрочным аномалиям развития мозга и возникнуть в ближайшие несколько лет. Таким образом, настоятельно рекомендуется тщательный мониторинг детей, подвергшихся воздействию SARS-CoV-2 или родившихся у инфицированных матерей, и будущие исследования, которые могли бы выявить дополнительные факторы риска.

Литература

1. Анализ показателей эндогенной интоксикации у пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с COVID-19 / А. В. Кучер, С. В. Ходус, О. Б. Приходько // Бюлл. физиологии и патологии дыхания. 2022. № 84. С. 63-69. DOI 10.36604/1998-5029-2022-84-63-69.
2. Analysis of indicators of endogenous intoxication in patients with community-acquired pneumonia associated with COVID-19 / A. V. Kucher, S. V. Khodus, O. B. Prihodko // Bulletin of physiology and pathology of respiration. 2022. No. 84. P. 63-69.
3. Итоги пандемии COVID-19 на территории Амурской области / Жуковец И.В., Андриевская И. А., Кривошекова Н. А. [и др.] // Тезисы XVI общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраргументы» и IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраргументы неонатальной медицины и педиатрии», Сочи, 07–10 сентября 2022 года. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. С. 27-28.
4. Results of the COVID-19 pandemic in the Amur Region / Zhukovets I.V., Andrievskaya I.A., Krivoshchekova N.A. [et al.] // Abstracts of the XVI All-Russian Seminar "The Reproductive Potential of Russia: Versions and Contraversions" and the IX All-Russian Seminar conference "FLORES VITAE. Contraversions of neonatal medicine and pediatrics", Sochi, 07–10 September 2022. Moscow: Editorial Board of Status Praesens, 2022. P. 27-28.
5. Эхоструктурная и патоморфологическая характеристика ликворных путей головного мозга у доношенных новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией / Гориков И.Н., Сомова Л.М., Андриевская И.А., Заболотских Т.В., Ишутина Н.А., Довжикова И.В., Баталова Т.А. // Бюлл. физиологии и патологии дыхания. 2019;(71):94-99. DOI:10.12737/article_5c89a9e47a4580.34275288
6. Echostructural and pathomorphological characteristics of the cerebrospinal fluid pathways in full-term newborns with congenital cytomegalovirus infection / Gorikov I.N., Somova L.M., Andrievskaya I.A., Zabolotskikh T.V., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Batalova T.A. // Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. 2019;(71):94-99.
7. Abduljabbar MA, Afifi AM. Congenital hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012;25:13-29. DOI: 10.1515/jpem.2011.408
8. ACE2 expression and activity are enhanced during pregnancy. /Levy A, Yagil Y, Bursztyn M, Barkalifa R, Scharf S, Yagil C// Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008;295(6):R1953–61. DOI: 10.1152/ajpregu.90592.2008
9. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics/Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, Eggo RM// Nat Med. 2020;26(8):1205-11. DOI: 10.1038/s41591-020-0962-9
10. Alcohol consumption modulates host defense in rhesus macaques by altering gene expression in circulating leukocytes. / Barr T, Girke T, Sureshchandra S, Nguyen C, Grant K, Messaoudi I // J Immunol. 2016;196(1):182-95. DOI: 10.4049/jimmunol.1501527
11. Analysis of the host transcriptome from demyelinating spinal cord of murine coronavirus-infected mice. /Elliott R, Li F, Dragomir I, Chua MM, Gregory BD, Weiss SR //PLoS One. 2013;8(9):e75346. DOI: 10.1371/journal.pone.0075346
12. Analysis of the intricate effects of polyunsaturated fatty acids and polyphenols on inflammatory pathways in health and disease /Margina D, Ungurianu A, Purdel C, Nitulescu GM, Tsoukalas D, Sarandi E, et al// Food Chem. 2020;143:111558. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111558
13. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin/Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al// Nature. 2020;579(7798):270-3. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
14. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 institute of medicine criteria. / Hoyme HE, May PA, Kalberg WO, Kodituwakku P, Gossage JP, Trujillo PM, et al // Pediatrics. 2005;115(1):39–47. DOI: 10.1542/peds.2004-0259
15. Bazan NG. Lipid signaling in neural plasticity, brain repair, and neuroprotection. Mol Neurobiol. 2005;32(1):89-103. DOI: 10.1385/MN:32:1:089
16. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007;3(3):249-59. DOI: 10.1038/ncpendmet0424
17. Chen Z, Zhong D, Li G. The role of microglia in viral encephalitis: a review. J Neuroinflammation. 2019;16(1):76. DOI: 10.1186/s12974-019-1443-2
18. Early inflammatory status related to pediatric obesity/Marginean CO, Melit LE, Ghiga DV, Marginean MO// Front Pediatr. 2019;7:241. DOI: 10.3389/fped.2019.00241
19. Effects of 3,3',5-triiodothyronine on microglial functions /Mori Y, Tomonaga D, Kalashnikova A, Furuya F, Akimoto N, Ifuku M, et al// Glia. 2015;63(5):906-20. DOI: 10.1002/glia.22792
20. Effects of toll-like receptor 4 antagonists against cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in mice. /Kawakita F, Fujimoto M, Liu L, Nakano F, Nakatsuka Y, Suzuki H. // Mol Neurobiol. 2017;54((8)):6624-33. DOI: 10.1007/s12035-016-0178-7
21. Environmental signals on microglial function during brain development, neuroplasticity, and disease./Chagas LDS, Sandre PC, Ribeiro E, Ribeiro NCA, Marcondes H, Oliveira Silva P, Savino W, et al// Int J Mol Sci. 2020;21((6)):2111. DOI: 10.3390/ijms21062111
22. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. / Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H // ACS Chem Neurosci. 2020;11((7)):995-8. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
23. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. /Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS //Infect Dis Poverty. 2020;9(11):45. DOI: 10.1186/s40249-020-00662-x
24. Docosahexaenoic acid (DHA): a modulator of microglia activity and dendritic spine morphology. /Chang PK, Khatchadourian A, McKinney RA, Maysinger D// J Neuroinflammation. 2015;12:34. DOI: 10.1186/s12974-015-0244-5
25. Farhadi S, Ovchinnikov RS. The relationship between nutrition and infectious diseases: a review. Biomed Biotechnol Res J. 2018;2.
26. Fetal exposure to ethanol has long-term effects on the severity of influenza virus infections /McGill J, Meyerholz DK, Edsen-Moore M, Young B, Coleman RA, Schlueter AJ, et al //J Immunol. 2009;182((12)):7803-8. DOI: 10.4049/jimmunol.0803881
27. Functional role of dietary intervention to improve the outcome of COVID-19: a hypothesis of work /Messina G, Polito R, Monda V, Cipolloni L, Di Nunno N, Di Mizio G, et al// Int J Mol Sci. 2020;21((9)):3104. DOI: 10.3390/ijms21093104
28. Guerri C, Bazinet A, Riley EP. Foetal alcohol spectrum disorders and alterations in brain and behaviour. Alcohol Alcohol. 2009;44((2)):108-14. DOI: 10.1093/alcalc/agn105
29. Human milk proresolving mediators stimulate resolution of acute inflammation. / Arnardottir H, Orr SK, Dalli J, Serhan CN //Mucosal Immunol. 2016;9(3):757–66. DOI: 10.1038/mi.2015.99
30. IFN-γ-dependent activation of the brain's choroid plexus for CNS immune surveillance and repair. /Kunis G, Baruch K, Rosenzweig N, Kertser A, Miller O, Berkutzi T, et al// Brain. 2013;136((Pt 11)):3427–40. DOI: 10.1093/brain/awt259
31. Immunological implications of pregnancy-induced microchimerism. /Kinder JM, Stelzer IA, Arck PC, Way SS//Nat Rev Immunol. 2017;17((8)):483-94. DOI: 10.1038/nri.2017.38
32. Increased systemic and brain cytokine production and neuroinflammation by endotoxin following ethanol treatment/Qin L, He J, Hanes RN, Pluzarev O, Hong JS, Crews FT// J Neuroinflammation. 2008;5:10. DOI: 10.1186/1742-2094-5-10
33. Influenza virus-cytokine-protease cycle in the pathogenesis of vascular hyperpermeability in severe influenza /Wang S, Le TQ, Kurihara N, Chida J, Cisse Y, Yano M, et al// J Infect Dis. 2010;202((7)):991-1001. DOI: 10.1086/656044
34. Kawasaki disease with predominant central nervous system involvement/Tabarki B, Mahdhaoui A, Selmi H, Yacoub M, Essoussi AS// Pediatr Neurol. 2001;25((3)):239-41. DOI: 10.1016/s0887-8994(01)00290-9
35. Maternal alcohol abuse and neonatal infection. /Gauthier TW, Drews-Botsch C, Falek A, Coles C, Brown LA// Alcohol Clin Exp Res. 2005;29((6)):1035-43. DOI: 10.1097/01.alc.0000167956.28160.5e

33. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study/Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ// Clin Endocrinol. 2003;59((3)):282-8. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2003.01822.x
34. Medina AE. Fetal alcohol spectrum disorders and abnormal neuronal plasticity. *Neuroscientist*. 2011;17((3)):274–87. DOI: 10.1177/1073858410383336
35. Microglia development follows a step-wise program to regulate brain homeostasis / Matcovitch-Natan O, Winter DR, Giladi A, Vargas Aguilar S, Spinrad A, Sarrazin S, et al// Science. 2016;353((6301)):aad8670. DOI: 10.1126/science.aad8670
36. Microglia require CD4 T cells to complete the fetal-to-adult transition/Pasciuto E, Burton OT, Roca CP, Lagou V, Rajan WD, Theys T, et al// Cell. 2020;182((3)):625–e24. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.026
37. Microglia, the missing link in maternal immune activation and fetal neurodevelopment; and a possible link in preeclampsia and disturbed neurodevelopment?/Prins JR, Eskandar S, Eggen BJL, Scherjon SA// J Reprod Immunol. 2018;126:18-22. DOI: 10.1016/j.jri.2018.01.004
38. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents/The CDC-RT. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al// N Engl J Med. 2020;383((4)):334-46. DOI: 10.1056/NEJ-Moa2021680
39. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. / Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, Yilmaz A, Lindh M, Nilsson S, et al// Neurology. 2020;95((12)):e1754–9. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010111
40. Neuroprotection by a caspase inhibitor in acute bacterial meningitis. / Braun JS, Novak R, Herzog KH, Bodner SM, Cleveland JL, Tuomanen EI // Nat Med. 1999;5((3)):298-302.DOI: 10.1038/6514
41. Nutritional n-3 PUFAs deficiency during perinatal periods alters brain innate immune system and neuronal plasticity-associated genes. / Madore C, Nadjar A, Delpech JC, Sere A, Aubert A, Portal C, et al //Brain Behav Immun. 2014;41:22-31. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.03.021
42. Nutritional restriction of omega-3 fatty acids alters topographical fine tuning and leads to a delay in the critical period in the rodent visual system/de Velasco PC, Mendonça HR, Borba JM, Andrade da Costa BL, Guedes RC, Navarro DM, et al// Exp Neurol. 2012;234((1)):220-9. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.12.032
43. Omega-3 fatty acids in boys with behavior, learning, and health problems /Stevens LJ, Zentall SS, Abate ML, Kuczek T, Burgess JR// Physiol Behav. 1996;59((4-5)):915-20. DOI: 10.1016/0031-9384(95)02207-4
44. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD) Reprod Toxicol. 2015;56:155-69. DOI: 10.1016/j.reprotox.2015.05.007
45. Pagnin D, Zamboni Grecco ML, Furtado EF. Prenatal alcohol use as a risk for attention-deficit/hyperactivity disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2019;269((6)):681-7. DOI: 10.1007/s00406-018-0946-7
46. Paolicelli RC, Ferretti MT. Function and dysfunction of microglia during brain development: consequences for synapses and neural circuits. Front Synaptic Neurosci. 2017;9:9. DOI: 10.3389/fnsyn.2017.00009
47. Parenteral fish oil: an adjuvant pharmacotherapy for coronavirus disease 2019? /Torinhas RS, Calder PC, Lemos GO, Waitzberg DL// Nutrition. 2020;81:110900. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110900
48. PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia (2020). Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. /Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J., Kaforou, M., Jones, C. E., Shah, P., Ramnarayan, P., Fraisse, A., Miller, O., Davies, P., Kucera, F., Brierley, J., McDougall, M., Carter, M., Tremoulet, A., Shimizu, C., Herberg, J., Burns, J. C., Lyall, H., Levin, M. et al//JAMA. 2020;323((18)):1846-48. DOI: 10.1001/jama.2020.4621
49. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. / Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al// JAMA. 2020;323((18)):1846-48. DOI: 10.1001/jama.2020.4621
50. Polyunsaturated fatty acid deficiency during neurodevelopment in mice models the prodromal state of schizophrenia through epigenetic changes in nuclear receptor genes. / Maekawa M, Watanabe A, Iwayama Y, Kimura T, Hamazaki K, Balan S, et al// Transl Psychiatry. 2017;7((9)):e1229. DOI: 10.1038/tp.2017.182
51. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4. / Derecki NC, Cardani AN, Yang CH, Quinies KM, Criehtfield A, Lynch KR, et al. // J Exp Med. 2010;207((5)):1067–80. DOI: 10.1084/jem.20091419
52. Regulation of microglial development: a novel role for thyroid hormone. /Lima FR, Gervais A, Colin C, Izembart M, Neto VM, Mallat M. // J Neurosci. 2001;21((6)):2028-38. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-06-02028.2001
53. Remodeling of lipid bodies by docosahexaenoic acid in activated microglial cells / Tremblay ME, Zhang I, Bisht K, Savage JC, Le-cours C, Parent M, et al// J Neuroinflammation. 2016;13((1)):116. DOI: 10.1186/s12974-016-0580-0
54. Role of late maternal thyroid hormones in cerebral cortex development: an experimental model for human prematurity. / Berbel P, Navarro D, Ausó E, Varea E, Rodríguez AE, Ballesta JJ, et al. // Cereb Cortex. 2010;20((6)):1462-75. DOI: 10.1093/cercor/bhp212
55. Sallénave JM, Guillot L. Innate immune signaling and proteolytic pathways in the resolution or exacerbation of SARS-CoV-2 in covid-19: key therapeutic targets? Front Immunol. 2020;11:1229. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01229
56. Sandre PC, de Velasco PC, Serfaty CA. The impact of low omega-3 fatty acids diet on the development of the visual system. In: Preedy VR, Watson RR, editors. Handbook of nutrition, diet, and the eye. 2nd ed. Vol. 1. London: Elsevier; 2019. p. p. 641.
57. SARS-CoV-2 infects human neural progenitor cells and brain organoids. /Zhang BZ, Chu H, Han S, Shuai H, Deng J, Hu YF, et al // Cell Res. 2020;30((10)):928-31. DOI: 10.1038/s41422-020-0390-x
58. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2/Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S/ J Virol. 2008;82((15)):7264–75. DOI: 10.1128/JVI.00737-08
59. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. / Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. // Am J Perinatol. 2020;37((8)):861-5. DOI: 10.1055/s-0040-1710050
60. Single cell analysis of ACE2 expression reveals the potential targets for 2019-nCoV/Zhu Y, Jiang M, Gao L, Huang X// Preprints 2020. 2020 2020020221.
61. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic/Ruggeri RM, Campenni A, Siracusa M, Frazzetto G, Gullo D// Hormones. 2020;1-3. DOI: 10.1007/s42000-020-00230-w
62. The impact of illness on social networks: implications for transmission and control of influenza/Van Kerckhove K, Hens N, Edmunds WJ, Eames KT// Am J Epidemiol. 2013;178((11)):1655-62. DOI: 10.1093/aje/kwt196
63. The microglial innate immune receptor TREM2 is required for synapse elimination and normal brain connectivity. /Filipello F, Morini R, Corradini I, Zerbi V, Canzi A, Michalski B, et al //Immunity. 2018;48((5)):979–e8. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.04.016
64. The pathophysiological role of microglia in dynamic surveillance, phagocytosis and structural remodeling of the developing CNS. / Arcuri C, Mecca C, Bianchi R, Giambanco I, Donato R. // Front Mol Neurosci. 2017;10:191. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00191
65. TLR4 response mediates ethanol-induced neurodevelopment alterations in a model of fetal alcohol spectrum disorders /Pascual M, Montesinos J, Montagud-Romero S, Forteza J, Rodríguez-Arias M, Miñarro J, et al// J Neuroinflammation. 2017;14((1)):145. DOI: 10.1186/s12974-017-0918-2
66. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection /Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al// Nat Commun. 2020;11((1)):3572. DOI: 10.1038/s41467-020-17436-6
67. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms /Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X// J Neurol. 2020;267((8)):2179-84. DOI: 10.1007/s00415-020-09929-7
68. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. / Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, Buckley D, Marais AS, et al// Pediatrics. 2016;138((2)):e20154256. DOI: 10.1542/peds.2015-4256
69. Zika virus infects human fetal brain microglia and induces inflammation. /Lum FM, Low DK, Fan Y, Tan JJ, Lee B, Chan JK, et al// Clin Infect Dis. 2017;64((7)):914-20. DOI: 10.1093/cid/ciw878