

Оригинальная статья / Original article
УДК616-092.19; 578.76; 159.9.072.43
DOI: 10.18470/1992-1098-2024-2-1



Коррекция микрoэкологического дисбаланса у детей, перенесших мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, в постреабилитационный период

Татьяна И. Рябиченко, Ольга О. Обухова, Михаил И. Воевода

Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ), Новосибирск, Россия

Контактное лицо

Ольга О. Обухова, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, лаборатория иммунологии, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ); 630117 Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.
Тел. +79139403293
Email trio188@yandex.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9834-1799>

Формат цитирования

Рябиченко Т.И., Обухова О.О., Воевода М.И.
Коррекция микрoэкологического дисбаланса у детей, перенесших мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, в постреабилитационный период // Юг России: экология, развитие. 2024. Т.19, N 2. С. 6-16. DOI: 10.18470/1992-1098-2024-2-1

Получена 2 февраля 2024 г.
Прошла рецензирование 14 марта 2024 г.
Принята 26 апреля 2024 г.

Резюме

Цель – провести исследование качества жизни детей, перенесших мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C), ассоциированный с SARS-CoV-2, в постреабилитационный период на фоне коррекции микрoэкологического дисбаланса.

В исследовании приняли участие 49 детей в возрасте от 2 до 12 лет, которые перенесли MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, и получали лечение в условиях стационара (ДГКБ№3 г. Новосибирска), а затем прошли курс реабилитации в амбулаторных условиях. Длительность реабилитации составила 7–8 недель. Всем детям в течение 30 дней назначался курс дополнительной реабилитации с целью коррекции микрoэкологического дисбаланса, который включал: БАД «Биовестин» в жидкой форме, содержащий бифидобактерии штамма *Bifidobacterium longum* MC-42; официальный препарат «Кудесан» (действующее начало Коэнзим Q10); официальный препарат «Янтарная кислота». Проведена оценка физического, социального, учебного, эмоционального и психологического функционирования, а также качества жизни, как интегрирующего показателя, до и после комплексного курса реабилитации с использованием родительской формы опросника Reds OL Generic Core Scales (русская версия).

У детей, перенесших MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, после курса реабилитации сохранялись признаки дисфункции различных органов и систем, что может являться результатом дисбаланса микробной экосистемы и требует обязательной коррекции.

Введение в реабилитационный курс пробиотического продукта и препаратов, влияющих на метаболические процессы, привело к снижению воспалительных реакций, а также нормализации метаболических процессов и повышению оксигенации, что позволило улучшить состояние детей и качество их жизни.

Ключевые слова

Дети, микрoэкология, мультисистемный воспалительный синдром, SARS-CoV-2, опросник Reds OL Generic Core Scales, качество жизни.

Correction of microecological imbalance in children who have suffered from multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 in the post-rehabilitation period

Tatyana I. Ryabichenko, Olga O. Obukhova and Mikhail I. Voevoda

Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (FRC FTM), Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Principal contact

Olga O. Obukhova, Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Laboratory of Immunology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (FRC FTM), Siberian Branch, Russian Academy of Sciences; 2 Timakova St, Novosibirsk, Russia 630117.
Tel. +79139403293
Email trio188@yandex.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9834-1799>

How to cite this article

Ryabichenko T.I., Obukhova O.O., Voevoda M.I. Correction of microecological imbalance in children who have suffered from multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 in the post-rehabilitation period. *South of Russia: ecology, development*. 2024; 19(2):6-16. (In Russ.) DOI: 10.18470/1992-1098-2024-2-1

Received 2 February 2024

Revised 14 March 2024

Accepted 26 April 2024

Abstract

To conduct a study of the quality of life of children who have suffered from multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 in the post-rehabilitation period against the background of correction of microecological imbalance.

The study involved 49 children aged 2 to 12 years who underwent MIS-C associated with SARS-CoV-2 and received treatment in a hospital (DGKB No. 3 in Novosibirsk), and then underwent rehabilitation on an outpatient basis. The duration of rehabilitation was 7–8 weeks. All children were prescribed a course of additional rehabilitation for 30 days in order to correct microecological imbalance, which included: Biovestin, a dietary supplement in liquid form, containing bifidobacteria of the *Bifidobacterium longum* MC-42 strain; the official drug, Kudesan, (active ingredient Coenzyme Q10); and the official drug, Succinic Acid. The assessment of physical, social, educational, emotional and psychological functioning, as well as quality of life as an integrating indicator before and after a comprehensive rehabilitation course using the parental form of the Reds OL Generic Core Scales questionnaire (Russian version) was carried out.

After the rehabilitation course, children who underwent MIS-C associated with SARS-CoV-2 showed signs of dysfunction of various organs and systems, which may be the result of an imbalance in the microbial ecosystem and requires mandatory correction. The introduction of a probiotic product and drugs affecting metabolic processes into the rehabilitation course led to a decrease in inflammatory reactions, as well as normalisation of metabolic processes and increased oxygenation, which improved the condition of the children and their quality of life.

Key Words

Children, microaecology, multisystem inflammatory syndrome, SARS-CoV-2, Reds OL Generic Core Scales questionnaire, quality of life.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема новой коронавирусной инфекции, обусловленной SARS-CoV-2, несмотря на окончание пандемии, сохраняет актуальность [1]. До периода пандемии инфекции, этиологическим фактором которых были известные коронавирусы, протекали как обычные острые респираторные заболевания. При этом течение заболевания, как правило, было легким или среднетяжелым, летальных исходов не наблюдалось [2; 3]. Известно, что в начале пандемии дети болели легко, либо в очагах инфекции не болели вовсе. Однако в течение развития пандемии у детей стали отмечаться как тяжелое течение новой коронавирусной инфекции, а также крайне тяжелые состояния, клинически схожие с болезнью Кавасаки. Такие данные были получены в Китае, США, Франции, Италии, Испании, Южной Африке, России. В результате тяжелый воспалительный синдром, связанный с SARS-CoV-2, стал трактоваться как Кавасаки – подобный синдром, педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, педиатрический воспалительный мультисистемный синдром (PIMS), временно связанный с SARS-CoV-2 (PIMS-TS), педиатрический гипертоспалительный синдром или детский гипертоспалительный шок, а также мультисистемный воспалительный синдром у детей [4].

На сегодняшний день общепринятым является термин «мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2 (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* – MIS-C). Это заболевание у детей, связанное с SARS-CoV-2, развивается через 2–6 недель после перенесенной новой коронавирусной инфекции, при этом инфекционный процесс может быть и бессимптомным [5]. Для MIS-C, ассоциированного с SARS-CoV-2, характерным является выраженное лихорадочное состояние, полиорганная недостаточность, а также повышенное содержание маркеров воспаления в сыворотке крови [6–9].

Отмечено, что у детей с COVID-19 частота вовлечения в инфекционный процесс желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выше, чем у взрослых пациентов. Высказано предположение, что SARS-CoV-2 может поражать ЖКТ, проникая в энтероциты путем взаимодействия с их активированными рецепторами, а также на фоне индуцированного им локального воспаления, которое способствует повышению проницаемости слизистых оболочек и изменению состава микробиоты кишечника. Иммунные и метаболические нарушения организма могут ослаблять защитные барьеры, приводя к микробиологическому дисбалансу, и, наоборот, микробиологический дисбаланс изменяет структуру и иммунную функцию флоры, приводя к различным заболеваниям человека. Тесные взаимодействия между нарушением микробиоты и болезнями детей обеспечивает теоретическое обоснование для их лечения использованием метода регулирования микрофлоры [10]. Известно, что микробиота желудочно-кишечного тракта как напрямую, так и опосредованно взаимодействует со всеми органами и системами человека, являясь одним из основных интегрирующих механизмов поддержания гомеостаза организма [11]. В то же время, полиорганность поражения при MIS-C вовлекает в патологический процесс практически все органы и системы детского организма. Однако, патогенетические механизмы развития MIS-C, ассоциированного с SARS-CoV-2, остаются неясными. Также остаются

актуальными вопросы об отдаленных клинико-иммунологических последствиях этого тяжелого патологического процесса.

В связи с этим целью исследования явилось изучение качества жизни детей, перенесших мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, в постреабилитационный период на фоне коррекции микробиологического дисбаланса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие дети ($n=49$), которые перенесли MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, и получали лечение в условиях стационара (ДГКБ №3 г. Новосибирска), а затем прошли курс реабилитации в амбулаторных условиях. Длительность реабилитации составила 7–8 недель [12]. Верификация диагноза проводилась врачами специализированного инфекционного отделения ДГКБ №3.

Был проведен ретроспективный анализ историй болезней детей с целью уточнения диагноза и получения необходимых клинических и лабораторных данных. Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», а также законами РФ. У всех законных представителей пациентов (родители) было получено добровольное информированное согласие на забор биологических жидкостей, а также использование данных исследования в научных целях.

Критерием включения в группу было соответствие диагноза диагностическим критериям MIS-C, ассоциированного с SARS-CoV-2, принятыми ВОЗ [13] на этапе стационарного лечения. Также критерием включения было окончание амбулаторного реабилитационного курса, проведенного в течение 7–8 недель после выписки из стационара. Критерием исключения являлось несоответствие диагностическим критериям MIS-C, ассоциированного с SARS-CoV-2, принятыми ВОЗ [13], а также наличие острых и обострения хронических вирусных или бактериальных процессов на момент обследования.

В группу вошли дети от 2 до 12 лет. Средний возраст в группе составил $7,78 \pm 0,63$ года. Число мальчиков – 62 %, девочек – 38 %. Всем детям, поступавшим в ДГКБ №3 с подозрением на MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, проводилось тестирование на выделение рибонуклеиновой кислоты (РНК) SARS-CoV-2 в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации [12]. В качестве исследуемого материала использовались соскобы из носоглотки и ротоглотки. Вирус идентифицировали методом РТ-ПЦР (ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени) с помощью «Набора реагентов для выявления РНК коронавирусов SARS-CoV-2 и подобных SARS-CoV методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (SARS-CoV-2/ SARS-CoV)» (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия). Также исследовали содержание специфических IgM и IgG-антител к антигенам SARS-CoV-2 в сыворотке крови. Определение антител классов IgM и IgG в сыворотке крови осуществляли с помощью наборов реагентов «SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ» и «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-

БЕСТ» («АО Вектор-Бест», Россия) по инструкции производителя.

Для оценки качества жизни использовалась родительская форма опросника *Reds OL Generic Core Scales* (русская версия). Элементы пяти шкал (физическое функционирование, социальное, учебное, эмоциональное и психологическое функционирование – жизнь в детском саду и школе) сгруппированы вместе по фактической анкете. Значения шкал оценивались в баллах. Для создания шкалы среднее вычислялось как сумма элементов по количеству ответов на вопросы. Набранные баллы суммировались, затем проводилось деление на количество элементов в шкале М. Данные приведены в таблицах, сформированных по возрастным категориям детей, перенесших MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2.

Полученные цифровые данные были подвергнуты статистическому анализу и представлены в виде таблиц. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием лицензионного пакета прикладных программ «STATISTICA» v.10.0 (Stat Soft, США).

Для анализа повторных наблюдений (до – после применения комплексного способа терапии) использовался парный двусторонний критерий Уилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test), с помощью которого были получены данные по изменениям показателей функционирования как в объединённой выборке по всей группе детей, перенесших вирусную инфекцию, так и по возрастным категориям.

По результатам первичного обследования была предложена схема дополнительной комплексной терапии:

- В качестве пробиотического продукта детям назначался приём БАД «Биовестин» в жидкой форме, содержащий бифидобактерии штамма *Bifidobacterium longum* MC-42. БАД «Биовестин» назначали пациентам *per os* в дозе, достаточной и приемлемой для использования в детской лечебной практике.

- В качестве дополнительной метаболической поддержки в способ комплексной терапии введён официальный препарат Кудесан (действующее начало Коэнзим Q10) в дозе, соответствующей возрасту.

- Дополнительно, как универсальный внутриклеточный метаболит, в комплекс терапевтических мероприятий включен официальный препарат (пищевая добавка) «Янтарная кислота» 100 мг в таблетированной форме в возрастной дозировке.

Дополнительный курс реабилитации применялся в течение 30 суток. Негативных реакций и побочных эффектов процессе курса не отмечено.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе историй болезней детей с MIS-C, ассоциированным с SARSCoV-2, выявлено, что подтверждение наличия коронавируса методом ПЦР-диагностики при поступлении в стационар имело место только у 12,14 % детей. У 87,86 % детей РНК вируса в отделяемом ротоглотки и носоглотки не обнаружено. В то же время, у всех обследованных детей с MIS-C в сыворотке крови обнаружены IgG-антитела, специфичные к антигенам SARS-CoV-2. Это, безусловно, подтверждает коронавирусную этиологию заболевания.

При обследовании детей через 7–8 недель после перенесенного мультисистемного воспали-

тельного синдрома, связанного с SARSCoV2, в амбулаторных условиях, их состояние расценивалось как удовлетворительное. Однако по данным проведенного анкетирования, дополнительного осмотра, сбора анамнеза и УЗИ-исследования органов брюшной полости у всех обследованных детей обнаружены симптомы, которые не отмечались до болезни и которые характерны не только для астенического состояния после перенесенной вирусной инфекции, но вызывают определенную настороженность в плане развития аутореактивных, метаболических и выраженных интоксикационных процессов. Следует отметить, что чаще всего имела место комбинация трех и более симптомов. Так, у 95,9 % детей отмечались боли в суставах разной интенсивности при физической нагрузке, которые до болезни не проявлялись. Практически у такого же числа детей (95,7 %) имело место ухудшение памяти, что проявлялось трудностями запоминания и воспроизведения информации. Выявленные нарушения памяти, возможно, связаны с сосудистыми изменениями. С такой же частотой (95,9 %) в обследованной группе отмечались нарушения стула (как в виде запоров, так и в виде послабления). Кроме того, у 77,5 % детей имело место значительное снижение толерантности к физической нагрузке. По результатам УЗИ гепатомегалия и спленомегалия зарегистрированы у 71,4 % пациентов. Выявленные симптомы могут свидетельствовать о наличии аутореактивного компонента воспалительных реакций, сохраняющихся у детей после перенесенного MIS-C, ассоциированного с SARS-CoV-2 в постреабилитационном периоде.

То есть отмечено, что, несмотря на прошедший достаточно длительный период после выписки из стационара со значительным улучшением состояния, а также проведенную программу реабилитации, у всех обследованных детей имели место симптомы, свидетельствующие о сохранении воспалительных реакций. Причем задействованы в процессе практически все органы и системы.

Известно, что микробиота вносит значительный вклад в энергетический гомеостаз, обмен веществ, функциональное и морфологическое состояние кишечного эпителия, иммунологическую реактивность организма, включая эффективное реагирование на различные инфекционные агенты. Многие исследования показали, что бактерии здоровой микробиоты, обладающие способностью модулировать кишечный и системный иммунные ответы, могут быть использованы для профилактики как бактериальных, так и вирусных респираторных и кишечных инфекций [14; 15]. Известно, что наиболее легкой формой приема и усвоения лекарственных средств детьми младшего возраста является жидкая форма препарата. С учётом этих рекомендаций мы использовали в предложенной схеме реабилитации бифидобактерии штамма *Bifidobacterium longum* MC-42 в форме пробиотической биологически активной добавки (БАД) к пище «Биовестин».

БАД «Биовестин» – продукт пробиотического питания микробного происхождения. Получен путем культивирования основных симбионтов человека – бифидобактерий. Бактерии культивируются в биореакторах в специальной среде на основе коровьего молока. «Биовестин» разработан и производится

Новосибирской научно-производственной фирмой ООО «Био-Веста» (резидент Биотехнопарка, пос. Кольцово, НСО). Производство ведется с 1995 года. Доминирующий вид продукции – концентраты бифидобактерий в формате БАД. Продукт «Биовестин» назначается в качестве дополнительного источника бифидобактерий, физиологичных для человека и благотворно влияющих на организм. Оздоровительный эффект БАД «Биовестин» определяют содержащиеся в нем в живой активной форме бифидобактерии *Bifidobacterium longum* MC-42. Этот штамм бифидобактерий отличается высокой скоростью роста, кислотообразующей способностью и высокой антагонистической активностью к целому ряду условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, таких как *Staph. aureus* 209 p (золотистый стафилококк), *Sh. flexneri* 170, *Sh. flexneri* 337, *Sh. sonnei* 174 b, *Proteus vulgaris* F-30, *Proteus mirabilis* F-196, *E.coli* O-147 [16]. Рекомендуемые суточные дозы пробиотической добавки для детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта средней степени тяжести для пациентов младшего возраста (от 2 до 6 лет) выбирают от 4 мл до 6 мл в сутки, для пациентов старшего возраста (от 7 до 14 лет) – от 10 мл до 12 мл в сутки; при тяжёлых функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта для пациентов младшего возраста (от 2 до 6 лет) выбирают от 10 мл до 12 мл в сутки, для пациентов старшего возраста (от 7 до 14 лет) выбирают от 20 мл до 24 мл в сутки.

При проведении исследований общего состояния детей, перенесших вирусную инфекцию, у части детей было выявлено нарушение моторики ЖКТ в виде патологического гастроэзофагеального рефлюкса в сочетании с хроническими запорами, что может расцениваться и как признаки энергетических нарушений и митохондриальной дисфункции. Известная клиническая практика подтверждает положительный эффект Коэнзима Q10 (убихинон, официальный препарат «Кудесан») на энергетический обмен при нарушениях моторики ЖКТ, его хорошую переносимость пациентам, в том числе детям, отсутствие побочных эффектов при лечении. Руководствуясь этим, мы назначили «Кудесан» (Коэнзим Q10; убихинон) детям, перенесшим MIS-C, ассоциированным с SARS-CoV-2, у которых были отмечены функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта и других органов и систем [17]. Жирорастворимый витаминopodobный хинон, являющийся одним из основных компонентов дыхательной цепи митохондрий и обеспечивающий энергетический обмен клеток, также выполняет функции антиоксиданта и стабилизатора клеточных мембран. Это позволяет не только снизить токсическое и повреждающее действие свободных радикалов, но и поддерживать энергетический потенциал целостного организма. Подтверждено, что «Кудесан» способствует восстановлению физической работоспособности, повышает адаптационные возможности организма к повышенным нагрузкам, стрессорным воздействиям и гипоксии [18]. Препарат для детей представляет собой 3% раствор для приема внутрь, дозируемый каплями в зависимости от возраста. «Кудесан» принимается 1 раз в сутки во время еды, в первой половине дня, предварительно растворив в небольшом количестве жидкости. Детям в возрасте 1–3 года назначают 4–10 капель (Эквивалентное содержание Коэнзима

Q10 – 6–15 мг), в возрасте 3–7 лет – 10–16 капель (Эквивалентное содержание Коэнзима Q10 – 15–24 мг), в возрасте 7–12 лет и старше – 16–20 капель (Эквивалентное содержание Коэнзима Q10 – 24–30 мг)

В достаточно большом количестве исследований показано, что применение янтарной кислоты вызывает более интенсивное усвоение кислорода живыми клетками. Окисление янтарной кислоты является необходимой ступенью в процессе усвоения клетками двухатомного кислорода и обеспечения клеточного дыхания, транспорта микроэлементов, синтеза белка, производства новых клеток иммунной и нервной системы. В связи с этим использование средств на основе янтарной кислоты в клинической практике в комплексном лечении заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной, иммунной и эндокринной систем является патогенетически обоснованным и эффективным как при монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами, потенцируя их действия. Основным механизмом действия янтарной кислоты определяется прежде всего ее антиоксидантными свойствами, способностью стабилизировать биомембраны клеток, модулировать работу рецепторных комплексов, усиливать связывание эндогенных веществ, улучшать синаптическую передачу. Благодаря своему механизму действия янтарная кислота обладает широким спектром фармакологических эффектов и оказывает влияние на ключевые базисные звенья патогенеза различных заболеваний, связанных с процессами свободнорадикального окисления [19–21]. В связи этим, в терапевтический комплекс включён фармакопейный препарат «Янтарная кислота» 100 мг в чистом виде без наполнителей курсовым лечением длительностью 30 суток в таблетированной форме в возрастной дозировке: 1 раз в сутки детям в возрасте 2–5 лет – 50–60 мг/сутки, 6–8 лет – 70–80 мг/сутки, 9–12 лет – 90–100 мг/сутки.

В своих исследованиях, касающихся понимания болезни и определения эффективности методов лечения пациентов детского возраста, мы уделяем особое внимание такому понятию как «качество жизни». Понятие «качество жизни» в медицине является широко используемым интегральным показателем, отражающим степень адаптации ребёнка к болезни, возможность выполнения им привычных функций, соответствующих его возрасту после проведённого лечения. Поэтому основной нашей задачей при проведении комплекса назначаемых терапевтических мероприятий было способствовать удовлетворённости ребёнка своим состоянием здоровья, его потребностям, желанию учиться, общаться со сверстниками, проявлять физические и интеллектуальные способности, эмоционально воспринимать окружающий мир, то есть, в целом, способствовать улучшению качества его жизни в настоящем и будущем. В значительной мере достижение этой цели зависит от выбора средств, не отягощающих общее состояние, в нашем случае – после перенесённого ребёнком тяжёлого вирусного заболевания, а максимально снизить остаточные симптомы после завершения проведённого курса лечения. Поэтому нами и выбраны средства содействия оптимальному выздоровлению, включающие пищевые и биологически активные добавки, и, в первую очередь, пробиотическая добавка «Биовестин», служащая для

защиты детского организма от болезнетворных микробов и установления биологического равновесия в кишечнике, а также препараты, содержащие коэнзим Q10 и янтарную кислоту, для нормализации метаболических процессов, обеспечения антиоксидантной защиты и снижения уровня гипоксии, в том числе за счет усвоения кислорода и активации межсинаптических взаимосвязей.

В таблицах представлены результаты проведённой раздельной оценки показателей функционирования различного вида (физическое, эмоциональное, социальное, учебное, психологическое) и качества жизни до начала комплексной терапии и после ее окончания.

Таблица 1. Изменение значений показателей функционирования и качества жизни в объединённой выборке (n=49)
Table 1. Changes in values of indicators of functioning and quality of life in the combined sample (n=49)

| Типы функционирования Types of functioning | До проведения комплексной терапии Before complex therapy | После проведения комплексной терапии After complex therapy | Парный двусторонний критерий Уилкоксона (p) Wilcoxon Matched Pairs Test (p) |
|---|---|---|--|
| Физическое функционирование Physical functioning | 62,5 [56,25; 75] | 84,38 [75; 90,63] | <0,0001 |
| Эмоциональное функционирование Emotional functioning | 60 [50; 70] | 75 [65; 85] | <0,0001 |
| Социальное функционирование Social functioning | 93,75 [85; 100] | 100 [90; 100] | 0,0003 |
| Учебное функционирование Academic functioning | 60 [50; 70] | 80 [70; 90] | <0,0001 |
| Психологическое функционирование Psychological functioning | 70 [65; 78,33] | 81,67 [76,67; 88,33] | <0,0001 |
| КАЧЕСТВО ЖИЗНИ (общая оценка) QUALITY OF LIFE (overall rating) | 69,57 [63,04; 73,91] | 82,61 [77,17; 88,04] | <0,0001 |

В таблице 1 представлены результаты проведённой раздельной оценки показателей функционирования различного вида (физическое, эмоциональное, социальное, учебное, психологическое) и качества жизни до начала комплексной терапии и после ее окончания. Далее в таблицах 2, 3, 4 приводятся характеристики изменений качества жизни пациентов и различных видов функционирования по возрастным группам.

Количественные показатели функционирования и качества жизни оценивались в баллах и в таблицах представлены в виде медианы (Me). Также проведено ранжирование с целью определения квартильных значений QL – QU. Представленные в таблице значения

парного двустороннего критерия Уилкоксона демонстрируют высокую степень статистической достоверности различия значений всех исследованных показателей.

В динамике в общей группе (табл. 1) различались значения, как разных видов функционирования, так и качества жизни в целом с высокой степенью статистической значимости.

Как видно из таблицы 2 практически все типы функционирования и качество жизни детей младшей возрастной группы (от 2 до 4 лет) статистически значимо улучшились после проведения комплексной терапии. Исключение составляет социальное функционирование, достоверных изменений значений которого в динамике не выявлено.

Таблица 2. Изменение значений показателей функционирования и качества жизни детей в возрасте 2–4 года (n=9)
Table 2. Changes in values of indicators of functioning and quality of life of children aged 2–4 years (n=9)

| Типы функционирования Types of functioning | До проведения комплексной терапии Before complex therapy | После проведения комплексной терапии After complex therapy | Парный двусторонний критерий Уилкоксона (p) Wilcoxon Matched Pairs Test (p) |
|---|---|---|--|
| Физическое функционирование Physical functioning | 78,13 [62,5; 81,25] | 90,63 [87,5; 93,75] | 0,0077 |
| Эмоциональное функционирование Emotional functioning | 60 [50; 65] | 80 [75; 85] | 0,0117 |
| Социальное функционирование Social functioning | 100 [90; 100] | 100 [90; 100] | 1,0000 |
| Учебное функционирование Academic functioning | 66,67 [66,67; 75] | 83,33 [83,33; 91,67] | 0,0180 |
| Психологическое функционирование Psychological functioning | 76,92 [73,08; 78,85] | 88,46 [84,62; 90,38] | 0,0077 |
| КАЧЕСТВО ЖИЗНИ (общая оценка) QUALITY OF LIFE (overall rating) | 75 [72,62; 79,76] | 88,10 [86,90; 90,48] | 0,0077 |

Следует отметить, что в этой группе детей на вопросы анкеты отвечали родители и, видимо, именно с этим связано не отмеченная ими динамика взаимоотношений детей со сверстниками в неорганизованных группах или в организованном коллективе (социальное функционирование).

По данным таблицы 3 у детей 5–7 лет после проведения комплексной терапии отмечено статисти-

чески значимое улучшение всех типов функционирования, а также качества жизни детей по общей оценке.

В группе детей от 8 до 12 лет (табл. 4) также отмечено статистически значимое повышение показателей, как всех оцениваемых типов функционирования, так и качества жизни как интегрального показателя.

Таблица 3. Изменение значений показателей функционирования и качества жизни детей в возрасте 5–7 лет (n=17)
Table 3. Changes in values of indicators of functioning and quality of life of children aged 5–7 years (n=17)

| Типы функционирования Types of functioning | До проведения комплексной терапии Before complex therapy | После проведения комплексной терапии After complex therapy | Парный двусторонний критерий Уилкоксона (p) Wilcoxon Matched Pairs Test (p) |
|---|---|---|--|
| Физическое функционирование Physical functioning | 62,5 [56,25; 68,75] | 81,25 [75; 87,5] | 0,0003 |
| Эмоциональное функционирование Emotional functioning | 60 [40; 70] | 70 [60; 90] | 0,0022 |
| Социальное функционирование Social functioning | 90 [83,75; 100] | 100 [90; 100] | 0,0302 |
| Учебное функционирование Academic functioning | 60 [50; 70] | 80 [70; 90] | 0,0011 |
| Психологическое функционирование Psychological functioning | 66,67 [60; 70] | 80 [73,33; 86,67] | 0,0007 |
| КАЧЕСТВО ЖИЗНИ (общая оценка) QUALITY OF LIFE (overall rating) | 65,22 [58,70; 69,57] | 82,61 [73,91; 86,96] | 0,0003 |

Таблица 4. Изменение значений показателей функционирования и качества жизни детей в возрасте 8–12 лет (n=23)
Table 4. Changes in values of indicators of functioning and quality of life of children aged 8–12 years (n=23)

| Типы функционирования Types of functioning | До проведения комплексной терапии Before complex therapy | После проведения комплексной терапии After complex therapy | Парный двусторонний критерий Уилкоксона (p) Wilcoxon Matched Pairs Test (p) |
|---|---|---|--|
| Физическое функционирование Physical functioning | 62,5 [53,13; 75] | 81,25 [75; 87,5] | <0,0001 |
| Эмоциональное функционирование Emotional functioning | 65 [50; 75] | 75 [65; 80] | 0,0003 |
| Социальное функционирование Social functioning | 80 [70; 90] | 90 [80; 100] | 0,0015 |
| Учебное функционирование Academic functioning | 60 [45; 70] | 75 [65; 80] | 0,0002 |
| Психологическое функционирование Psychological functioning | 70 [66,67; 80] | 80 [76,67; 86,67] | <0,0001 |
| КАЧЕСТВО ЖИЗНИ (общая оценка) QUALITY OF LIFE (overall rating) | 69,57 [63,04; 77,17] | 79,35 [77,17; 85,87] | <0,0001 |

Проведённый анализ изменения показателей функционирования по всем типам и качества жизни (по общей оценке) в разных возрастных группах после проведения комплексной терапии даёт возможность сделать заключение, что фактор возраста анкетированных пациентов имеет существенное значение при проведении исследований, и это подтверждается различием качества ответов, получаемых от детей и от их родителей в ходе анкетирования. Кроме того, значительно повышается субъективность оценки динамики различных типов функционирования детей. В группе 5–7 лет, и, в особенности, 8–12 лет, на вопросы

анкеты отвечали сами дети, которые оценивали собственное состояние по различным типам функционирования.

Так, в средней, и особенно в старшей возрастной группе дети смогли объективно оценить возможности не только физического, учебного, но и эмоционального, социального и психологического функционирования. Это в конечном итоге в большей степени повлияло на повышение значений и общего качества жизни, что отражено в таблицах. Хотя уровень качества жизни до начала комплексной терапии и после её окончания имели место статистически значимые

различия во всех возрастных группах, но с повышением возраста значимость возрастает. Следовательно, фактор возраста, как для определения различных типов функционирования, так и показателей качества жизни в интегральной оценке следует учитывать при проведении комплексных исследований у обследуемых пациентов, в нашем случае в значительной степени у пациентов младшего детского возраста.

В таблице 5 представлены результаты выявления различных остаточных симптомов, как значимо усилившихся, так и появившихся именно после перенесенного MIS-C, ассоциированного с SARS-CoV-2, до проведения предложенного курса комплексной терапии и после его окончания по результатам повторного анкетирования.

Следует отметить достоверное снижение числа выявляемых патологических симптомов после окончания проведенного курса комплексной терапии. Наиболее значительным было уменьшение числа

различных патологических симптомов, характеризующих функциональное состояние желудочно-кишечного тракта – тошнота, снижение аппетита, нарушение стула, абдоминальные боли. Данное снижение выявления симптомов, значительно влияющих на состояние детей и качество их жизни, является подтверждением необходимости введения в комплексную терапию средств, позволяющих эффективно проводить коррекцию микробиоты кишечника, развивающегося после тяжелого вирусного процесса.

В то же время у 16,3 % сохранялось нарушение сна, у 18,4 % – нарушение памяти. Практически столько же детей продолжали ощущать быструю утомляемость – то есть у них сохранялось снижение толерантности к физической и психической нагрузке, у 22,4 % сохранялись признаки гепатоспленомегалии по данным УЗ-исследования.

Таблица 5. Данные по наличию остаточных клинических симптомов у детей, перенесших, MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, до и после проведения комплексной терапии (n=49)

Table 5. Data on the presence of residual clinical symptoms in children who suffered MIS-C associated with SARS-CoV-2, before and after complex therapy (n=49)

| Клинические Симптомы Clinical symptoms | До проведения комплексной терапии Before complex therapy | После проведения комплексной терапии After complex therapy | P – точный критерий Фишера (односторонний вариант) P – Fisher's exact test (one-sided) |
|--|--|---|--|
| Снижение аппетита Decreased appetite | 46 (93,9%) | 5 (10,2%) | <0,0001 |
| Тошнота Sickness | 25 (51,0 %) | 3 (6,1%) | <0,0001 |
| Нарушение стула Abnormal stool | 47 (95,9%) | 4 (8,2%) | <0,0001 |
| Абдоминальные боли Abdominal pain | 17 (34,7%) | 1 (2%) | <0,0001 |
| Сухость и боль в горле Dry and sore throat | 35 (71,4%) | 2 (4,1%) | <0,0001 |
| Физическая слабость Physical weakness | 37(77,5%) | 8(16,3%) | <0,0001 |
| Головная боль Headache | 15(30,6%) | 4(8,2%) | <0,0001 |
| Резь и боль в глазах Cutting and pain in the eyes | 44(89,8%) | 6(12,2%) | <0,0001 |
| Заложенность носа Nasal congestion | 17(34,7%) | 4(8,2%) | <0,0001 |
| Нарушения сна Sleep disorders | 33(67,3%) | 8(16,3%) | <0,0001 |
| Нарушение памяти Memory impairment | 47(95,9%) | 9(18,4%) | <0,0001 |
| Быстрая утомляемость Fast fatiguability | 37 (77,5 %) | 9 (18,4%) | <0,0001 |
| Раздражительность Irritability | 24(48,9%) | 8(16,3%) | <0,0001 |
| Гепатоспленомегалия (по результатам УЗИ) Hepatosplenomegaly (based on ultrasound results) | 35 (71,4%) | 11 (22,4%) | <0,001 |
| Боли в мышцах Muscle pain | 17(34,7%) | 8(16,3%) | <0,0001 |
| Боли в суставах Joint pain | 47(95,9%) | 9(18,4%) | <0,0001 |

Сохранение этих симптомов может быть обусловлено остаточными воспалительными реакциями либо

развитием аутореактивных процессов, что требует проведения дальнейших исследований.

По результатам проведенного исследования получен патент на изобретение: Рябиченко Т.И., Обухова О.О., Скосырева Г.А., Карпович Г.С., Митрофанов И.М., Куимова И.В., Калмыкова А.И., Воевода М.И. Способ комплексной терапии пациентов детского возраста с вирусной инфекцией с использованием продуктов пробиотического питания [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявление факторов влияния перенесённой пациентами новой коронавирусной инфекции на их здоровье и качество жизни позволило сделать вывод о том, что даже после проведённого базового лечебного курса имеет место снижение качества жизни за счет физического, учебного, эмоционального, социального и психологического функционирования. При этом у детей, перенесших MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, после курса реабилитации сохранялись признаки дисфункции различных органов и систем, а также появились новые симптомы, не отмеченные ранее, что может являться результатом дисбаланса микробной экосистемы и требует обязательной коррекции. Следовательно, дети, перенесшие MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2 нуждаются в более длительном наблюдении и проведении ряда комплексных мероприятий с использованием продуктов пробиотического питания и препаратов, влияющих на метаболизм и оксигенацию, что позволило улучшить состояние детей и качество их жизни.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

ACKNOWLEDGMENT

The work was performed using the equipment of the Proteomy Analysis Center for Collective Use, supported by funding from the Russian Ministry of Education and Science (agreement No. 075-15-2021-691).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Auger N., Côté-Corriveau G., Kang H., Quach C., Lo E., Eun Lee G., Healy-Profitts J., Brousseau E., Luu T.M. Multisystem inflammatory syndrome in 1.2 million children: longitudinal cohort study of risk factors // *Pediatric Research*. 2024. N 95. P. 325–333. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02633-y>
2. Ogimi C., Kim Y.J., Martin E.T., et al. What's new with the old coronaviruses? // *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2020. V. 9. N 2. P. 210–217. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa037>
3. Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Обухова О.О., Курская О.Г., Косьянова Т.Г., Горбенко О.М., Шваук А.П. Этиологическая структура острых респираторных вирусных инфекций у детей, госпитализированных в стационар в 2015–2018 // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021. Т. 10. N 2. С. 47–53. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-47-53>
4. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J., Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Liu Z., Xiang Y., Zhang F., Silva R.M., Pinkerton K.E., Shen K., Xiao H., Xu S., Wong G.K. Chinese Pediatric Novel

- Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. N 17. P. 1663–1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
5. Riphagen S., Gomez X., Gonzales-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic // *Lancet*. 2020. V. 395. Iss. 10237. P. 1607–1608. [https://doi.org/10.106/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.106/S0140-6736(20)31094-1)
6. Хидирова Л.Д., Федорук В.А., Васильев К.О. Роль новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в манифестации мультисистемного воспалительного синдрома // *Профилактическая медицина*. 2021. Т. 24. N 6. С. 110–115. <https://doi.org/10.17116/profmed202124061110>
7. Hoste L, Van Paemel R., Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review // *Eur J Pediatr*. 2021. N 180. P. 2019–2034. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03993-5>
8. Schultz C.M., Burke L.A., Kent D.A. A Systematic Review and Meta-analysis of the Initial Literature Regarding COVID-19 Symptoms in Children in the United States // *J Pediatr Health Care*. 2023. V. S0891–5245. N 23. P. 00055–X. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2023.02.006>
9. Mubbasheer A., Shailesh A., Axel M., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review // *EClinicalMedicine*. 2020. N 26. P. 100527–100542. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>
10. Цибулевский А.Ю., Соколов А.В. Микроэкология человека // *Успехи современного естествознания*. 2008. N 7. С. 22–26.
11. Belkaid Y., Harrison O. Homeostatic Immunity and the Microbiota // *Immunity*. 2017. V. 46. N 4. P. 562–576. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008>
12. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2. URL: static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf (дата обращения: 30.12.2023)
13. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. URL: <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (дата обращения: 15.02.2024)
14. Романчук Н.П. Здоровая микробиота и натуральное функциональное питание: гуморальный и клеточный иммунитет // *Бюллетень науки и практики*. 2020. Т. 6. N 9. С.127–166. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/58/14>
15. Abdo Z., Le Cureux J., Dean G.A. Impact of oral probiotic *Lactobacillus acidophilus* vaccine strains on the immune response and gut microbiome of mice strains on the immune response and gut microbiome of mice // *PLoS One*. 2019. V. 14. N 12. e0225842-48. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225842>
16. Рябиченко Т.И., Чаукина В.А., Скосырева Г.А., Обухова О.О., Калмыкова А.И., Тимофеева Е.П., Карцева Т.В. Оценка результатов использования продуктов пробиотического питания у детей, посещающих детские дошкольные учреждения // *Вопросы детской диетологии*. 2019. Т.17. N 4. С. 33–39. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019.4>
17. Каламбет Е.И., Османов И.М., Сухоруков В.С., Шабельникова Е.И., Хавкин А.И. Нарушения клеточного энергообмена и их коррекция при заболеваниях

органов пищеварения у детей // Вопросы практической педиатрии. 2012. Т. 7. N 2. С. 69–72.

18. Шаповал Н.С., Медведев О.С., Медведева Н.А., Моргун А.В., Бойцова Е.Б., Осипова Е.Д., Салмина А.Б. Влияние окислительной и восстановленной форм коэнзима q10 (убихинона и убихинола) на клетки церебрального эндотелия в модели гематоэнцефалического барьера // Цитология. 2020. Т. 62. N 6. С. 428–436.
<https://doi.org/10.31857/S0041377120060085>

19. Носаль Л.А., Симонова Н.В., Доровских В.А., Штарберг М.А. Применение реамберина для коррекции антиоксидантного статуса при эпилепсии у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова С.С. 2019. Т. 119. N 11–2. С. 74–79.
<https://doi.org/10.17116/jnevro201911911274>

20. Бондаренко Д.А., Смирнов Д.В., Симонова Н.В., Доровских В.А., Штарберг М.А. Эффективность реамберина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных раком яичников // Онкология. Журнал им. Герцена П.А. 2018. N 6. С. 40–44.
<https://doi.org/10.17116/onkolog2018706140>

21. Прозорный А.А., Кривошеин А.Е. Оценка эффективности применения омега-3 и омега-6 жирных кислот, антиоксидантов и витаминов группы В в комплексном лечении синдрома сухого глаза на фоне дисфункции мейбомиевых желез // Forcipe. 2021. Т. 4. N 51. С. 663–664.

22. Рябиченко Т.И., Обухова О.О., Скосырева Г.А., Карпович Г.С., Митрофанов И.М., Куимова И.В., Калмыкова А.И., Воевода М.И. Способ комплексной терапии пациентов детского возраста с вирусной инфекцией с использованием продуктов пробиотического питания. Патент на изобретение РФ. N 2793833. 2023.

REFERENCES

1. Auger N., Côté-Corriveau G., Kang H., Quach C., Lo E., Eun Lee G., Healy-Profitts J., Brousseau E., Luu T.M. Multisystem inflammatory syndrome in 1.2 million children: longitudinal cohort study of risk factors. *Pediatric Research*, 2024, no. 95, pp. 325–333.
<https://doi.org/10.1038/s41390-023-02633-y>

2. Ogimi C., Kim Y.J., Martin E.T., et al. What's new with the old coronaviruses? *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2020, vol. 9, no. 2, pp. 210–217.
<https://doi.org/10.1093/jpids/piaa037>

3. Ryabichenko T.I., Skosyeva G.A., Obukhova O.O., Kurskaya O.G., Kosyanova T.G., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P. Etiological structure of acute respiratory viral infections in children hospitalized in hospital in 2015–2018. *Infectious diseases: news, opinions, training*, 2021, vol. 10, no. 2, pp. 47–53. (In Russian)
<https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-47-53>

4. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J., Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Liu Z., Xiang Y., Zhang F., Silva R.M., Pinkerton K.E., Shen K., Xiao H., Xu S., Wong G.K. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *The New England journal of medicine*, 2020, vol. 382, no. 17, pp. 1663–1665.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>

5. Riphagen S., Gomez X., Gonzales-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*, 2020, vol. 395, iss.

10237, pp. 1607–1608. [https://doi.org/10.106/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.106/S0140-6736(20)31094-1)

6. Khidirova L.D., Fedoruk V.A., Vasilyev K.O. The role of the new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus in the manifestation of multisystem inflammatory syndrome. *Preventive medicine*, 2021, vol. 24, no. 6, pp. 110–115. (In Russian)
<https://doi.org/10.17116/profmed202124061110>

7. Hoste L., Van Paemel R., Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *European Journal of Pediatrics*, 2021, no. 180, pp. 2019–2034. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03993-5>

8. Schultz C.M., Burke L.A., Kent D.A. Systematic Review and Meta-analysis of the Initial Literature Regarding COVID-19 Symptoms in Children in the United States. *Journal of Pediatric Health Care*, 2023, vol. S0891–5245, no. 23, pp. 00055–X. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2023.02.006>

9. Mubbasheer A., Shailesh A., Axel M., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*, 2020, no. 26, pp. 100527–100542.
<https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100527>

10. Tsibulevskii A.Yu., Sokolov A.V. Human microecology. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya [Advances of modern natural science]*. 2008, no. 7, pp. 22–26 (In Russian)

11. Belkaid Y., Harrison O. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity*, 2017, vol. 46, no. 4, pp. 562–576.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008>

12. *Metodicheskie rekomendatsii «Osobennosti klinicheskikh proyavlenii i lecheniya zabolevaniya, vyzvannogo novoi koronavirusnoi infekciei (COVID-19) u detei. Versiya 2 [Methodological recommendations “Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by the new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2]. Available at: static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_children_COVID-19_v2.pdf (accessed 30.12. 2023)*

13. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Available at: <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (accessed: 15.02.2024)

14. Romanchuk N.P. Healthy microbiota and natural functional nutrition: humoral and cellular immunity. *Bulletin of science and practice*, 2020, vol. 6, no. 9, pp. 127–166. (In Russian) <https://doi.org/10.33619/2414-2948/58/14>

15. Abdo Z., Le Cureux J., Dean G.A. Impact of oral probiotic *Lactobacillus acidophilus* vaccine strains on the immune response and gut microbiome of mice strains on the immune response and gut microbiome of mice *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 12, e0225842-48.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225842>

16. Ryabichenko T.I., Chaukina V.A., Skosyeva G.A., Obukhova O.O., Kalmykova A.I., Timofeeva E.P., Kartseva T.V. Evaluation of the results of using probiotic food products in children attending preschool institutions. *Issues of children's dietology*, 2019, vol. 17, no. 4, pp. 33–39. (In Russian) <https://doi.org/10.20953/1727.5784.2019.4>

17. Kalambet E.I., Osmanov I.M., Sukhorukov V.S., Shabelnikova E.I., Khavkin A.I. Disorders of cellular energy metabolism and their correction in diseases of the digestive system in children. *Voprosy prakticheskoi pediatrii [Issues*

- of practical pediatrics]. 2012, vol. 7, no. 2, pp. 69–72. (In Russian)
18. Shapoval N.S., Medvedev O.S., Medvedeva N.A., Morgun A.V., Boitsova E.B., Osipova E.D., Salmina A.B. The influence of oxidized and reduced forms of coenzyme q10 (ubiquinone and ubiquinol) on cerebral endothelial cells in the blood-brain barrier model. *Cytology*, 2020, vol. 62, no. 6, pp. 428–436. (In Russian)
<https://doi.org/10.31857/S0041377120060085>
19. Nosal' L.A., Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Shtarberg M.A. Use of Reamberin for correction of antioxidant status in epilepsy in children. *Journal of Neurology and Psychiatry named after Korsakov S.S.*, 2019, vol. 119, no. 11–2, pp. 74–79. (In Russian)
<https://doi.org/10.17116/jnevro201911911274>
20. Bondarenko D.A., Smirnov D.V., Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Shtarberg M.A. The effectiveness of reamberin in the correction of lipid peroxidation processes in the blood plasma of patients with ovarian cancer. *Oncology. Journal named after Herzen P.A.*, 2018, no. 6, pp. 40–44. (In Russian)
<https://doi.org/10.17116/onkolog2018706140>
21. Prozornyi A.A., Krivoshein A.E. Evaluation of the effectiveness of the use of omega-3 and omega-6 fatty acids, antioxidants and B vitamins in the complex treatment of dry eye syndrome due to dysfunction of the meibomian glands. *Forcipe*. 2021, vol. 4, no. S1, pp. 663–664. (In Russian)
22. Ryabichenko T.I., Obukhova O.O., Skosyreva G.A., Karpovich G.S., Mitrofanov I.M., Kuimova I.V., Kalmykova A.I., Voevoda M.I. *Sposob kompleksnoy terapii patsiyentov detskogo vozrasta s virusnoy infektsiyey s ispol'zovaniyem produktov probioticheskogo pitaniya* [A method of complex therapy for pediatric patients with viral infection using probiotic food products]. Patent RF, no. 2793833, 2023.

КРИТЕРИИ АВТОРСТВА

Татьяна И. Рябиченко, Ольга О. Обухова и Михаил И. Воевода предложили концепцию и дизайн исследования. Ольга О. Обухова и Татьяна И. Рябиченко собрали и обработали материал, провели статистическую обработку. Михаил И. Воевода редактировал рукопись до подачи в редакцию. Все авторы в равной степени участвовали в написании рукописи и несут ответственность при обнаружении плагиата, самоплагиата или других неэтических проблем.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tatyana I. Ryabichenko, Olga O. Obukhova and Mikhail I. Voevoda conceived and designed the study. Olga O. Obukhova and Tatyana I. Ryabichenko collected and processed material, undertook statistical processing and wrote text. Mikhail I. Voevoda edited the manuscript before submission to the Editor. All authors are equally participated in the writing of the manuscript and are responsible for plagiarism, self-plagiarism and other ethical transgressions.

NO CONFLICT OF INTEREST DECLARATION

The authors declare no conflict of interest.

ORCID

Татьяна И. Рябиченко / Tatyana I. Ryabichenko <https://orcid.org/0000-0002-0990-0078>
Ольга О. Обухова / Olga O. Obukhova <https://orcid.org/0000-0002-9834-1799>
Михаил И. Воевода / Mikhail I. Voevoda <https://orcid.org/0000-0001-9425-413X>