

# Отдаленные осложнения инфекционных заболеваний у детей: иммунные, неврологические и метаболические аспекты. Обзор литературы

**Скрябина А. А.**

*ассистент, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета*

**Мавудзи Д. Н.**

*студент, лечебный факультет*

**Огунйоми О. Р.**

*студент, лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация*

**Автор для корреспонденции.** Скрябина Анна Александровна; **e-mail:** [anna.skryabina.85@mail.ru](mailto:anna.skryabina.85@mail.ru)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Инфекционные заболевания у детей, несмотря на успехи программ вакцинации, продолжают представлять собой значимую проблему для мирового здравоохранения, обуславливая развитие серьезных отдаленных последствий. В статье рассмотрены общие механизмы развития таких осложнений, как иммунная дисрегуляция, нейрокогнитивные и психические нарушения, метаболические и эндокринные расстройства, а также детально проанализированы долгосрочные последствия кори, полиомиелита, вируса Эпштейна-Барр (EBV) и COVID-19 (SARS-CoV-2). Особое внимание уделено феномену иммунологической амнезии, молекулярной мимикрии и хроническому воспалению как ключевым звеньям патогенеза. Подчеркнуты значительные различия в заболеваемости и исходах инфекций между странами с разным уровнем доходов, а также социально-экономические факторы, усугубляющие ситуацию в регионах с ограниченными ресурсами. Рассмотрены современные подходы к смягчению хронических последствий перенесенных инфекций, включая расширение охвата вакцинацией, раннюю диагностику, телемедицинские технологии и комплексные реабилитационные мероприятия. Перспективными направлениями исследований обозначены разработка предиктивных биомаркеров и интеграция международных усилий для устранения существующих глобальных неравенств в медицинском обеспечении детского населения. Авторы акцентируют внимание на необходимости перехода от простого предотвращения острых инфекций к формированию системного подхода, направленного на сохранение здоровья детей в долгосрочной перспективе. Подчеркивается, что недостаточное внимание к отдаленным осложнениям инфекционных заболеваний у детей значительно увеличивает медицинские, социальные и экономические затраты общества. Также представлены доказательства того, что адекватные профилактические и лечебные меры могут существенно снизить риск хронических осложнений и улучшить качество жизни пациентов, перенесших инфекционные заболевания в раннем возрасте.

**Ключевые слова:** инфекционные заболевания у детей, вакцинация, аутоиммунные заболевания, нейрокогнитивные расстройства, вирус Эпштейна-Барр, COVID-19

**doi:** 10.29234/2308-9113-2025-13-3-76-98

**Для цитирования:** Скрябина А. А., Мавудзи Д. Н., Огунйоми О. Р. Отдаленные осложнения инфекционных заболеваний у детей: иммунные, неврологические и метаболические аспекты. Обзор литературы. *Медицина* 2025; 13(3): 76-98

## Введение

Инфекционные заболевания у детей на протяжении всей истории представляли серьезную угрозу для общественного здравоохранения, являясь одной из ведущих причин заболеваемости и смертности среди детского населения во всем мире. До внедрения программ массовой вакцинации такие инфекции, как пневмония, диарейные заболевания и корь, ежегодно уносили жизни более 4 миллионов детей в возрасте до пяти лет [1]. Несмотря на значительный прогресс в развитии программ вакцинации, антимикробной терапии и профилактических мер общественного здравоохранения, позволивший снизить детскую смертность более чем в два раза с 1990 года, сохраняется недостаточно изученная проблема – долговременные последствия перенесенных в детстве инфекций [2]. Эти последствия включают хронические нарушения, такие как дисрегуляция иммунной системы, нейрокогнитивные дефициты, метаболические расстройства и психические расстройства, что приводит к значительным социально-экономическим последствиям [3].

Механизмы, лежащие в основе этих долгосрочных осложнений, многофакторны и сложны. Острая инфекция нередко сопровождается стойкими иммунологическими изменениями. Например, вирус кори вызывает феномен «иммунологической амнезии», приводя к истощению клеток памяти иммунной системы и увеличению восприимчивости к вторичным инфекциям в течение нескольких лет после выздоровления [4]. Молекулярная мимикрия, наблюдаемая при аутоиммунных заболеваниях, ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр (EBV), подчеркивает сложные связи между инфекциями и хроническими патологиями, включая рассеянный склероз и некоторые нейропсихиатрические расстройства [5,6]. Появление новых патогенов, таких как SARS-CoV-2, еще более усложнило данную проблему, приводя к развитию таких состояний, как мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C) и длительный COVID-19, что свидетельствует о возможности системных повреждений, возникающих после инфекции [7]. Аналогичные механизмы описаны для респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, перенесенной в раннем детском возрасте, которая может приводить к развитию повторных эпизодов бронхообструкции и бронхиальной астмы [8].

Эти проблемы особенно остро проявляются на фоне глобального социально-экономического неравенства. В странах с высоким уровнем дохода действуют развитые системы здравоохранения, охватывающие комплексные программы вакцинации и длительной реабилитации. Напротив, в странах с низким и средним уровнем дохода, где регистрируется до 95% детских смертей, связанных с инфекциями, сохраняются дефицит вакцинного охвата, ограниченный доступ к диагностике и фрагментированная система медицинской помощи [9]. Экономическое бремя постинфекционных осложнений также является значительным: ежегодные расходы на здравоохранение и потери производительности вследствие этих заболеваний оцениваются в 210 миллиардов долларов, что подчеркивает необходимость разработки и внедрения комплексных стратегий решения данной проблемы [10].

В данном обзоре представлены современные данные о долгосрочных последствиях перенесенных в детском возрасте инфекционных заболеваний. Рассматриваются универсальные ключевые механизмы (хроническое воспаление, истощение иммунной системы и эпигенетические модификации), лежащие в основе этих осложнений при различных инфекциях. Особое внимание уделено анализу долгосрочных последствий кори, полиомиелита, EBV-инфекции и COVID-19 (SARS-CoV-2) как репрезентативных примеров. Также оцениваются возможные стратегии предотвращения и смягчения отдаленных осложнений. Интегрируя данные из областей иммунологии, неврологии и общественного здравоохранения, данная работа направлена на устранение существующих пробелов в знаниях и формулирование практических рекомендаций, направленных не только на повышение выживаемости, но и на улучшение долгосрочного здоровья детей.

## Эпидемиология инфекционных заболеваний у детей

Инфекционные заболевания продолжают представлять серьезную проблему для общественного здравоохранения, несмотря на значительные достижения в их профилактике, лечении и контроле, достигнутые за последнее столетие. Однако эпидемиологическая ситуация динамично меняется. Заболевания, управляемые с помощью вакцинации, такие как корь и полиомиелит, значительно снизили свою распространенность в регионах с высоким охватом прививками [11]. Тем не менее, появление новых патогенов, включая SARS-CoV-2, а также растущая угроза антимикробной резистентности подчеркивают сохраняющуюся уязвимость детского населения перед инфекциями [12]. Например, благодаря вакцинации глобальная смертность от кори снизилась на 83% в период с 2000 по 2021 годы, однако в постпандемический период вновь наблюдается рост заболеваемости [13].

Диарейные заболевания продолжают оказывать значительное влияние на здоровье детей, несмотря на общий прогресс в сфере здравоохранения. В 2016 году диарея занимала восьмое место среди ведущих причин смертности во всех возрастных группах и пятое место среди детей младше пяти лет. При этом ротавирус был признан ведущей причиной смертности, связанной с диарейными инфекциями, в данной возрастной группе [14]. Эти данные демонстрируют хрупкость достигнутых успехов в борьбе с инфекционными заболеваниями у детей, подчеркивая значительное влияние социально-экономических факторов и ограниченного доступа к медицинской помощи на заболеваемость и смертность.

### Глобальные и региональные тенденции распространенности

Существенные географические различия в распространенности и исходах инфекционных заболеваний у детей сохраняются. Наибольшая эпидемиологическая нагрузка приходится на страны с низким и средним уровнем дохода (СНСД), где регистрируется 95% всех случаев

пневмонии и диареи среди детей. Основными факторами, способствующими высокой заболеваемости, являются перенаселенность, неудовлетворительные санитарные условия и ограниченный доступ к медицинской помощи [14]. Например, страны Африки к югу от Сахары продолжают демонстрировать самый высокий уровень заболеваемости малярией, при этом дети младше пяти лет составляют более двух третей всех летальных исходов от данного заболевания [15].

В странах с высоким уровнем дохода наблюдается рост заболеваемости инфекциями, которые ранее успешно контролировались вакцинацией. Основными причинами этого процесса являются отказ от прививок и распространение дезинформации. Так, в 2019 году в США было зарегистрировано 1274 случая кори – наибольшее число с 1992 года, причем вспышки в основном происходили в сообществах с низким уровнем вакцинации [16]. Хотя отказ от вакцинации не является единственным фактором, он остается ключевой причиной возобновления кори в эпоху пост-элиминации [17].

Пандемия COVID-19 изменила традиционные эпидемиологические тенденции, вызвав значительные последствия. Ограничительные меры значительно сократили передачу эндемичных патогенов, таких как респираторно-синцитиальный вирус (RSV) и вирус гриппа, снизив их циркуляцию на 70-80%. Однако последовавший за этим «иммунный долг» – уменьшение естественного контакта с патогенами – привел к беспрецедентному росту заболеваемости RSV в 2022–2023 годах, что привело к перегрузке педиатрических стационаров в Европе и Северной Америке [18].

СНСД столкнулись с двойным вызовом: прерывание программ иммунизации способствовало вспышкам полиомиелита в таких странах, как Мозамбик и Малави, тогда как изменение климата расширило географический ареал инфекций, передаваемых насекомыми, включая лихорадку Денге и вирус Зика [19,20].

### **Факторы риска тяжелых или долгосрочных последствий**

Риск тяжелых исходов инфекционных заболеваний у детей обусловлен комплексным взаимодействием биологических, экологических и социально-экономических факторов. Новорожденные и маленькие дети особенно уязвимы к инфекциям из-за анатомической и иммунологической незрелости. Согласно эпидемиологическим данным, ежегодно регистрируется около 2,5 миллионов случаев неонатальной смертности, что составляет почти половину всех летальных исходов среди детей младше пяти лет. По оценкам, около одной трети этих смертей вызваны инфекционными заболеваниями, такими как менингит, энцефалит, пневмония, сепсис и диарейные инфекции [21].

Недоедание является одним из ключевых факторов, усугубляющих восприимчивость к инфекциям, поскольку оно подавляет функции слизистого и системного иммунитета. Оно связано с 45% всех смертей среди детей младше пяти лет (примерно 3,1 миллиона случаев) [22], являясь основной причиной летального исхода у 60,7% детей с диарейными

заболеваниями, 52,3% детей с пневмонией, 44,8% детей с корью и 57,3% детей с малярией [23].

Генетическая предрасположенность также играет значительную роль в тяжести течения инфекционных заболеваний и их долгосрочных последствиях. Например, полиморфизмы гена *IFNAR1*, который играет критически важную роль в антивирусном иммунном ответе, связаны с повышенной восприимчивостью к тяжелым формам COVID-19 и мультисистемному воспалительному синдрому у детей (MIS-C) [24].

Экологические факторы, включая загрязнение воздуха, дополнительно повышают риск осложнений инфекционных заболеваний, негативно влияя на развитие легких и утяжеляя течение острых респираторных инфекций [25]. Недостаточный доступ к чистой питьевой воде способствует распространению кишечных инфекций, особенно в СНСД.

Социально-экономическое неравенство остается одним из ключевых факторов, определяющих уровень заболеваемости инфекциями и их исходы. Доступность медицинской помощи, охват вакцинацией, санитарно-гигиенические условия и уровень питания – все эти аспекты в значительной степени зависят от социального и экономического статуса семьи и региона. Эти различия не только углубляют существующий разрыв в показателях здоровья, но и подчеркивают необходимость разработки справедливых и адаптированных к региональным условиям стратегий медицинского вмешательства.

Эпидемиологическая неоднородность распространенности инфекционных заболеваний и их последствий требует срочных мер, направленных на снижение долгосрочного бремени инфекционных заболеваний у детей. В последующих разделах рассмотрены механизмы, посредством которых эти заболевания, ранее считавшиеся преходящими, могут приводить к стойким иммунным, неврологическим и метаболическим изменениям, что требует пересмотра существующих клинических и политических подходов.

## Механизмы долгосрочного влияния на здоровье

Переход от острой инфекции к хроническим нарушениям здоровья при различных инфекционных заболеваниях у детей обусловлен сложными биологическими процессами, что приводит к иммунным, неврологическим и метаболическим нарушениям. Эти взаимосвязанные механизмы вызывают стойкие физиологические и функциональные изменения, сохраняющиеся на протяжении десятилетий. Понимание этих патогенетических путей имеет ключевое значение для разработки стратегий раннего вмешательства, направленных на минимизацию долгосрочных последствий инфекций, перенесенных в детском возрасте. Ярким примером таких последствий является цитомегаловирусная инфекция, перенесенная в раннем неонатальном периоде, которая

вызывает долгосрочные неврологические нарушения от минимальной мозговой дисфункции до детского церебрального паралича и аутизма [26].

### Иммунологические нарушения

Инфекции в детском возрасте способны существенно изменять работу иммунной системы, вызывая как временное ослабление иммунного ответа, так и его хроническую дисрегуляцию. Например, вирус кори приводит к разрушению существующего пула клеток памяти и его замещению новыми специфическими лимфоцитами, что вызывает состояние, известное как «иммунологическая амнезия» [4]. Это значительно повышает восприимчивость к вторичным инфекциям на срок более двух лет после выздоровления [27].

Некоторые патогены, напротив, могут индуцировать тренированный иммунитет – эпигенетическую перепрограммировку врожденных иммунных клеток, приводящую к усиленной неспецифической защите. Вакцина БЦЖ является примером такого механизма: она снижает неонатальную смертность от сепсиса за счет модификации гистонов в моноцитах, что усиливает продукцию провоспалительных цитокинов [28]. Однако чрезмерная активация иммунной системы может иметь неблагоприятные последствия. Например, тяжелое течение COVID-19 у детей связано с длительной гиперактивацией миелоидных клеток, что способствует развитию MIS-C и повышает риск аутоиммунных осложнений [29].

Другим значимым механизмом является молекулярная мимикрия, при которой вирусные или бактериальные антигены структурно напоминают белки организма хозяина, что может запускать аутоиммунные процессы. Например, ядерный антиген 1 вируса Эпштейна-Барр (*EBNA1*) имеет структурное сходство с белком *GlialCAM*, участвующим в процессах миелинизации центральной нервной системы. Такая антигенная перекрестная реактивность способствует демиелинизации и повышает риск развития рассеянного склероза (РС) у серопозитивных по EBV пациентов [5]. Аналогичный механизм участвует в патогенезе аутоиммунных неврологических расстройств, таких как PANDAS (педиатрические аутоиммунные нейropsychиатрические расстройства, связанные со стрептококковой инфекцией), при которых антитела, вырабатываемые в ответ на стрептококковую инфекцию, атакуют нейроны базальных ганглиев, вызывая обсессивно-компульсивные и двигательные нарушения [30].

### Неврологические нарушения и когнитивные расстройства

Нейротропные инфекции могут нарушать функции центральной нервной системы (ЦНС) как за счет прямой инвазии, так и через вторичные воспалительные процессы. Например, полиовирус избирательно поражает мотонейроны передних рогов спинного мозга, вызывая острый вялый паралич. У значительной части выживших в дальнейшем

развивается постполиомиелитный синдром (PPS), характеризующийся прогрессирующей мышечной атрофией, хронической усталостью и выраженным болевым синдромом [31].

Аналогичным образом, энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса (HSV), может приводить к тяжелому поражению гиппокампа, что увеличивает риск когнитивных нарушений и развития эпилепсии в будущем [32].

Косвенные механизмы, такие как системное воспаление, также играют значительную роль в неврологических осложнениях. Избыточная продукция цитокинов, включая IL-6 и TNF- $\alpha$ , приводит к повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера, активации микроглии и избыточному удалению синапсов. Исследования 2023 года показали, что у детей, госпитализированных с тяжелым COVID-19, наблюдалось уменьшение объемов гиппокампа и снижение показателей исполнительных функций, что коррелировало с повышенным уровнем IL-6 в спинномозговой жидкости [33].

### Метаболические и эндокринные нарушения

Инфекции, перенесенные в детском возрасте, могут вызывать стойкие метаболические нарушения за счет повреждения желез внутренней секреции или иммунопосредованных механизмов. Например, энтеровирусы, особенно Коксаки типа В4, атакуют  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, индуцируя цитокин-опосредованную апоптозу, что может привести к развитию сахарного диабета 1 типа (СД1) у генетически предрасположенных детей [34]. В целом, случаи СД1 также ассоциированы с инфекциями вируса паротита, вирусов Коксаки типов В3 и В4, краснухи и вируса гриппа В [35].

Хроническое воспаление, вызванное рецидивирующими инфекциями, способствует развитию метаболического синдрома. Провоспалительные цитокины, такие как TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , подавляют сигнальные пути инсулиновых рецепторов, способствуя развитию инсулинорезистентности, ожирения и сопутствующих эндокринных нарушений в подростковом возрасте [36].

Эндокринные нарушения также включают поражение надпочечников и щитовидной железы. Врожденные инфекции, вызванные цитомегаловирусом (CMV), могут подавлять синтез кортизола за счет ингибирования стероидогенных ферментов, что приводит к надпочечниковой недостаточности у 8% инфицированных новорожденных [37]. Кроме того, инфицирование *Yersinia enterocolitica* сопряжено с развитием аутоиммунного тиреоидита, который является одной из ведущих причин гипотиреоза у детей в регионах с достаточным уровнем йода [38].

### Нейропсихиатрические последствия

Иммуновоспалительные процессы играют ключевую роль в развитии нейропсихиатрических расстройств, связанных с инфекциями у детей. Например,

пренатальное инфицирование вирусом гриппа сопровождается повышенной экспрессией IL-17A в мозге плода, что нарушает миграцию интернейронов и в три раза повышает риск развития шизофрении в последующей жизни [39].

Перенесенные в раннем возрасте инфекции также ассоциируются с длительными изменениями психического здоровья. Например, перенесенный в младенчестве гастроэнтерит коррелирует с более высокой частотой эмоциональных и поведенческих проблем в подростковом возрасте, включая гиперактивность, дефицит внимания и нарушения поведения. Эти изменения обусловлены дисфункцией оси «кишечник-мозг» [40].

Воспалительные изменения в нейромедиаторных системах усугубляют эти эффекты. Системные инфекции активируют кинурениновый путь, что приводит к истощению запасов триптофана, снижению синтеза серотонина и увеличению продукции токсичных метаболитов, таких как хинолиновая кислота. Данный процесс играет ключевую роль в патофизиологии депрессии и шизофрении [41].

Данные мета-анализов подтверждают роль активации кинуренинового пути в патогенезе психических расстройств, в том числе развивающихся после инфекций у детей. У пациентов с большим депрессивным расстройством, биполярным расстройством и шизофренией наблюдается смещение метаболизма триптофана в сторону кинуренинового пути, сопровождающееся снижением уровней триптофана и кинуренина. Причем у пациентов с аффективными расстройствами кинуренин преимущественно метаболизируется в нейротоксическую хинолиновую кислоту, тогда как при шизофрении этого дисбаланса не наблюдается, что свидетельствует о различиях в нейробиологических механизмах этих заболеваний [42].

## Отдельные инфекционные заболевания и их долгосрочные последствия

Целый ряд инфекционных заболеваний, перенесенных в детском возрасте, сопровождается долгосрочными последствиями, которые сохраняются намного дольше острого периода инфекции. В данном разделе подробно рассматриваются долгосрочные осложнения четырех клинически значимых инфекций: кори, полиомиелита, инфекции вируса Эпштейна-Барр (EBV) и COVID-19 у детей. Эти примеры выбраны ввиду их глобальной распространенности, разнообразия вызываемых осложнений и актуальности для современного здравоохранения.

Корь, вызванная вирусом кори (*Morbillivirus*, семейство *Paramyxoviridae*), остается одной из наиболее заразных инфекций с базовым репродуктивным числом ( $R_0$ ) от 12 до 18 [43]. Несмотря на масштабные международные усилия по вакцинации, корь продолжает

представлять угрозу общественному здравоохранению, особенно в СНСД, где охват вакцинацией остается недостаточным. Острый период болезни характеризуется лихорадкой, кашлем, ринитом, конъюнктивитом и макулопапулезной сыпью, при этом среди осложнений наиболее тяжелыми являются пневмония и энцефалит [44]. Вместе с тем, вирус кори способен вызывать глубокие иммунологические изменения, имеющие долгосрочные последствия. Вирус избирательно инфицирует и уничтожает CD150<sup>+</sup>-позитивные В- и Т-лимфоциты памяти, приводя к состоянию «иммунологической амнезии», при котором существенно ослабляется ранее сформированный гуморальный иммунитет, что повышает восприимчивость к вторичным инфекциям на срок до трех лет [4].

Кроме того, длительная активация миелоидных клеток приводит к дисрегуляции тренированного иммунитета, изменяя воспалительный ответ на последующие инфекции и потенциально усугубляя течение иммунозависимых заболеваний [45]. Среди наиболее тяжелых долгосрочных осложнений кори выделяют повышенный риск оппортунистических инфекций и, в редких случаях, развитие подострого склерозирующего панэнцефалита (SSPE) – смертельного нейродегенеративного заболевания [46]. Несмотря на то что с 1974 года вакцинация предотвратила около 154 миллионов смертей (146 млн. среди детей до пяти лет и 101 млн. среди младенцев до года) [11], в постпандемический период наблюдается возобновление вспышек кори, что требует дальнейшего укрепления рутинной иммунизации и разработки стратегий по борьбе с отказами от вакцинации.

Полиомиелит, вызванный вирусом полиомиелита (*Enterovirus C*, семейство *Picornaviridae*), преимущественно передается фекально-оральным путем и является одним из приоритетных заболеваний в глобальных программах по элиминации инфекций. В большинстве случаев полиовирусная инфекция протекает бессимптомно, однако примерно у 1% пациентов вирус поражает ЦНС, вызывая острый вялый паралич в результате разрушения моторных нейронов [47].

Спустя десятилетия после перенесенного паралитического полиомиелита у многих пациентов развивается PPS, характеризующийся прогрессирующей мышечной слабостью, деформацией суставов и дыхательной недостаточностью [31]. Предположительно, этот синдром обусловлен истощением ранее компенсировавших повреждение моторных нейронов и поддерживается хроническим воспалением с высоким уровнем провоспалительных цитокинов (например, TNF- $\alpha$ ), что усугубляет нейромышечную дегенерацию [48]. Дальнейший успех борьбы с полиомиелитом зависит от эффективного эпидемиологического надзора за случаями острого вялого паралича и разработки комплексных реабилитационных программ для пациентов с PPS.

Вирус Эпштейна-Барр (EBV) представляет собой широко распространенный гаммагерпесвирус, который после первичного инфицирования пожизненно сохраняется в организме человека в латентном состоянии в В-лимфоцитах. У детей инфекция обычно протекает бессимптомно, однако у подростков и молодых взрослых она часто проявляется

в виде инфекционного мононуклеоза с симптомами лихорадки, фарингита и лимфаденопатии [49].

EBV участвует в патогенезе ряда хронических и аутоиммунных заболеваний. Например, связь EBV с рассеянным склерозом объясняется феноменом молекулярной мимикрии: вирусный антиген EBNA1 структурно сходен с белком GlialCAM, отвечающим за миелинизацию в ЦНС, что приводит к продукции перекрестно-реактивных антител [50]. Согласно эпидемиологическим данным, серопозитивность к EBV повышает риск развития рассеянного склероза в 32 раза [51].

Помимо этого, EBV обладает онкогенным потенциалом, нарушая регуляцию сигнальных путей NF-κB, PI3K/AKT, JAK/STAT и Wnt/β-катенина, что способствует пролиферации клеток, уклонению от иммунного надзора и малигнизации при лимфопролиферативных заболеваниях. Латентные мембранные белки (LMP1, LMP2) играют центральную роль в развитии EBV-ассоциированных лимфом и эпителиальных опухолей [52]. Хотя более 90% взрослого населения инфицировано EBV, рассеянный склероз и EBV-ассоциированные опухоли чаще встречаются в странах с высоким уровнем дохода: возможно, из-за отсроченного первичного заражения и генетической предрасположенности (например, носительство аллеля *HLA-DRB1\*15:01*) [53]. В настоящее время ведутся активные исследования по разработке вакцин против EBV (с таргетными гликопротеинами gp350/220) и раннему скринингу пациентов групп риска [54].

Пандемия COVID-19 существенно изменила эпидемиологию инфекционных заболеваний у детей, вызвав новый спектр долгосрочных осложнений. Несмотря на преимущественно легкое течение COVID-19 у детей, часть пациентов сталкивается с мультисистемным воспалительным синдромом (MIS-C), сопровождающимся системными органами поражениями.

Помимо этого, после перенесенного COVID-19 у детей могут развиваться нейрокогнитивные нарушения, хроническая усталость и расстройства вегетативной нервной системы, описываемые термином «длительный COVID» [55]. Основными механизмами таких осложнений являются иммунная дисрегуляция, формирование аутоантител к рецептору ACE2, повреждение эндотелия и нарушения ренин-ангиотензиновой системы (RAS), приводящие к нейровоспалению, атрофии гиппокампа и когнитивным расстройствам [56].

Мета-анализ 21 когортного исследования показал, что «длительный COVID» встречается у 25,2% детей после SARS-CoV-2, особенно в ЧСД, где ограничен доступ к медицинской помощи [57, 58]. Вакцинация против COVID-19 снижает частоту MIS-C на 91%, а создание специализированных постковидных клиник является важной стратегией реабилитации пациентов [59].

Таким образом, долгосрочные последствия инфекционных заболеваний, перенесенных в детском возрасте, охватывают широкий спектр иммунологических, неврологических и онкологических осложнений. Несмотря на то, что прогресс в области вакцинации и глобальных программ элиминации существенно снизил тяжесть многих инфекций у детей, появление новых патогенов и сохраняющиеся неравенства в доступе к медицинской помощи продолжают создавать значительные вызовы для мирового здравоохранения. Для дальнейшего снижения бремени этих заболеваний необходимо укреплять охват вакцинацией, расширять возможности эпидемиологического надзора и диагностики, а также разрабатывать целевые терапевтические подходы, направленные на минимизацию хронических осложнений инфекций и обеспечение долгосрочного здоровья детского населения.

## Стратегии смягчения последствий

Снижение долгосрочных последствий инфекционных заболеваний у детей требует комплексного подхода, который должен включать профилактику, раннюю диагностику, общественные меры и реабилитационные мероприятия. Эффективные стратегии предполагают обеспечение равного доступа к медицинской помощи, внедрение инновационных технологий и укрепление международного сотрудничества для устранения диспропорций в распространенности заболеваний и последующих осложнений.

### Программы вакцинации

Вакцинация остается наиболее эффективным методом профилактики инфекционных заболеваний и связанных с ними хронических осложнений. Иммунизационные кампании способствовали существенному снижению смертности и заболеваемости; так, только вакцинация против кори предотвратила около 56 миллионов смертельных случаев в период с 2000 по 2021 год [60]. Однако сохраняются значительные диспропорции в охвате вакцинацией, особенно в странах с низким уровнем ресурсов. Несмотря на доступность вакцин от большинства инфекций у детей, такие препятствия, как отказ от вакцинации и ограниченность медицинской инфраструктуры, существенно затрудняют достижение глобального охвата.

Для решения указанных проблем реализуются целевые инициативы по иммунизации, такие как программа Gavi «Zero-Dose Child», позволившая значительно снизить смертность от кори среди уязвимых групп населения [61]. Стратегии ревакцинации, особенно против вируса папилломы человека (HPV) и коклюша, также доказали свою эффективность в поддержании иммунитета. Разработка вакцин нового поколения, включая платформы на основе мРНК, открывает перспективные направления для повышения эффективности иммунизации. В частности, активно проводятся клинические испытания панреспираторных вакцин, таких как mRNA-1230 от компании Moderna, способных обеспечить защиту сразу от

нескольких респираторных патогенов, что улучшит профилактику инфекций [62]. Тем не менее, остаются значимые препятствия для глобального внедрения вакцин: распространение дезинформации и отказов от прививок приводит к снижению охвата, а логистические сложности, включая необходимость поддержания холодной цепи, усложняют вакцинацию в регионах с ограниченными ресурсами.

### Ранняя диагностика и своевременная терапия

Ранняя диагностика и своевременное начало терапии играют важнейшую роль в предупреждении хронических осложнений инфекций у детей. Стандартизированные клинические протоколы, такие как программа ВОЗ по интегрированному ведению детских болезней (IMCI), значительно улучшили показатели здоровья детей и способствовали снижению смертности от пневмонии в СНСД [63].

Внедрение новых диагностических технологий значительно повысило возможности ранней идентификации инфекций. Применение диагностических тестов на основе технологии CRISPR, таких как SHERLOCK, позволило сократить время выявления инфекционных патогенов, сократив длительность диагностики сепсиса с 72 часов до 45 минут. Подходы на основе биомаркеров также демонстрируют эффективность в прогнозировании течения заболеваний.

Инновационные модели медицинского обслуживания, включая телемедицину, улучшили доступ к специализированной медицинской помощи, особенно в отдаленных регионах. Телемедицина играет ключевую роль в лечении постинфекционных осложнений у детей, обеспечивая своевременные консультации специалистов, в частности по вопросам неврологических и сердечно-сосудистых осложнений тяжелых инфекций. Распространение мобильных технологий позволило еще больше расширить охват телемедицинских услуг, предоставляя возможность виртуальных консультаций, удаленного ведения пациентов и дистанционного обучения медицинского персонала. Эти достижения подчеркивают перспективы цифровых технологий в области ранней диагностики, доступности специализированной медицинской помощи и долгосрочного наблюдения пациентов даже в удаленных регионах.

### Меры общественного здравоохранения

Помимо вакцинации, важную роль в профилактике инфекционных заболеваний играют нефармакологические меры общественного здравоохранения. Улучшение санитарных условий доказало эффективность в снижении распространения инфекций. Например, программы общественной санитарии в Бангладеш привели к снижению заболеваемости диареей и, как следствие, уменьшению задержек роста и улучшению когнитивного развития у детей [64].

Нутритивные вмешательства также важны для снижения последствий инфекций. Добавление цинка в питание во время эпизодов диареи ассоциировано с меньшей частотой рецидивов и снижением риска иммунной дисфункции, связанной с хронической энтеропатией. Меры борьбы с переносчиками заболеваний, такие как использование обработанных инсектицидом противомоскитных сеток, значительно сократили число случаев госпитализации с малярией среди детей [65].

В свете все большего признания значимости психологических последствий инфекций поддержка психического здоровья становится ключевым направлением профилактических стратегий. Интеграция когнитивно-поведенческой терапии в педиатрическую практику показала хорошие результаты в предупреждении и коррекции долгосрочных психических последствий инфекций.

### Долгосрочное наблюдение и реабилитация

Дети, перенесшие тяжелые инфекционные заболевания, нуждаются в структурированном длительном наблюдении и комплексных реабилитационных мероприятиях для предупреждения и смягчения поздних осложнений. Регистры долгосрочного наблюдения пациентов играют важную роль в выявлении новых тенденций заболеваемости и обеспечивают раннюю диагностику развивающихся осложнений.

Комплексные реабилитационные программы доказали свою эффективность в улучшении качества жизни детей с постинфекционными осложнениями. Особую пользу приносят мультидисциплинарные модели оказания помощи, включающие кардиопульмональную реабилитацию, нейрокогнитивную терапию и поддержку семей пациентов с такими состояниями, как MIS-C и длительный COVID.

Для оптимизации долгосрочных исходов необходимы устойчивые инвестиции в детские реабилитационные службы. Национальные руководства, такие как программа Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) «Post-Polio Health International», подчеркивают важность включения мониторинга постинфекционных состояний в рутинные медицинские протоколы. Кроме того, международные инициативы, такие как Global Rehabilitation Alliance, оказывают важную поддержку в развитии инфраструктуры реабилитации в регионах с ограниченными ресурсами.

### Заключение

Инфекционные заболевания у детей, ранее воспринимавшиеся преимущественно как острые и преходящие состояния, в настоящее время все чаще рассматриваются как факторы риска развития долгосрочных осложнений, затрагивающих различные органы и системы организма. Дисрегуляция иммунитета, нейрокогнитивные нарушения,

метаболические расстройства и онкогенные трансформации подчеркивают серьезность и глубину отдаленных последствий различных инфекций, перенесенных в раннем возрасте. Несмотря на значительные успехи глобальных программ вакцинации и элиминации инфекций, которые существенно снизили уровень смертности, сохраняющиеся социально-экономические неравенства продолжают представлять серьезный вызов, особенно в странах с низким уровнем дохода.

Стратегии профилактики и смягчения долгосрочных последствий должны выходить за рамки управления острыми инфекциями и включать мероприятия по комплексному эпидемиологическому надзору, ранней диагностике и реабилитации. Важным является расширение охвата вакцинацией, внедрение современных диагностических технологий и применение цифровых решений, таких как телемедицина, для преодоления существующих барьеров в оказании медицинской помощи. Кроме того, особое внимание необходимо уделить психосоциальным и нейрокогнитивным последствиям инфекционных заболеваний у детей, интегрируя в педиатрическую помощь целенаправленные психотерапевтические подходы.

Будущие исследования должны быть направлены на изучение молекулярных механизмов хронических заболеваний, индуцированных инфекциями, а также на поиск и валидацию биомаркеров, способных прогнозировать риск развития отдаленных осложнений. Ключевое значение в борьбе с хроническими последствиями инфекционных заболеваний будет иметь международное сотрудничество, направленное на обеспечение равноправного доступа к медицинским услугам и преодоление диспропорций в уровне здоровья детей во всем мире.

## Литература

1. World Health Organization. Global Health Estimates 2020: Deaths by cause, age, sex, by country and region, 2000–2019. Geneva, World Health Organization; 2020. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>
2. United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (UNIGME), Levels & Trends in Child Mortality: Report 2023, Estimates developed by the United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation, United Nations Children's Fund, New York, 2024. ISBN: 978-92-806-5542-1.
3. GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2024; 403 (10440): 2100–2132, doi: 10.1016/S0140-6736(24)00367-2
4. Mina M.J., Metcalf C.J.E., de Swart R.L., Osterhaus A.D.M.E., Grenfell B.T. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall infectious disease mortality. *Science* 2015; 348(6235): 694–699, doi: 10.1126/science.aaa3662

5. Lanz T.V., Brewer R.C., Ho P.P., Moon J.S., Jude K.M., et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature* 2022; 603(7900): 321-327, doi: 10.1038/s41586-022-04432-7
6. Khandaker G.M., Zimbron J., Lewis G., Jones P.B. Prenatal maternal infection, neurodevelopment, and adult schizophrenia: A systematic review of population-based studies. *Psychol Med*. 2013; 43(2): 239-257, doi: 10.1017/S0033291712000736
7. Buonsenso D., Di Gennaro L., De Rose C., Morello R., D'Ilario F., et al. Long-term outcomes of pediatric infections: from traditional infectious diseases to long Covid. *Future Microbiol*. 2022; 17: 551-571, doi: 10.2217/fmb-2022-0031
8. Давыдова И.В. Отдаленные последствия респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, перенесенной в раннем детском возрасте. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2018; 97(6):156-161.
9. Oyo-Ita A., Oduwole O., Arikpo D., Effa E.E., Esu E.B., et al. Interventions for improving coverage of childhood immunisation in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 12(12): CD008145, doi: 10.1002/14651858.CD008145.pub4
10. Bloom D.E., Chen S., Kuhn M., McGovern M.E., Oxley L., et al. The economic burden of chronic diseases: Estimates and projections for China, Japan, and South Korea. *J Econ Ageing*. 2020; 17(10016), doi: 10.1016/j.jeoa.2018.09.002
11. Shattock A.J., Johnson H.C., Sim S.Y., Carter A., Lambach P., et al. Contribution of vaccination to improved survival and health: modelling 50 years of the Expanded Programme on Immunization. *Lancet* 2024 May; 403(10441): 2307-2316, doi: 10.1016/S0140-6736(24)00850-X
12. Medernach R.L., Logan L.K. The Growing Threat of Antibiotic Resistance in Children. *Infect Dis Clin North Am*. 2018; 32(1): 1-17, doi: 10.1016/j.idc.2017.11.001
13. Minta A.A., Ferrari M., Antoni S., Portnoy A., Sbarra A., et al. Progress Toward Regional Measles Elimination – Worldwide, 2000-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022; 71(47): 1489-1495, doi: 10.15585/mmwr.mm7147a1
14. GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18(11): 1211-1228, doi: 10.1016/S1473-3099(18)30362-1
15. Sarfo J.O., Amoada M., Kordorwu P.Y., Adams A.K., Gyan T.B., et al. Malaria amongst children under five in sub-Saharan Africa: a scoping review of prevalence, risk factors and preventive interventions. *Eur J Med Res*. 2023; 28(1): 80, doi: 10.1186/s40001-023-01046-1
16. Patel M., Lee A.D., Clemmons N.S., Redd S.B., Poser S., et al. National Update on Measles Cases and Outbreaks – United States, January 1-October 1, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019; 68(40): 893-896, doi: 10.15585/mmwr.mm6840e2
17. Phadke V.K., Bednarczyk R.A., Omer S.B. Vaccine Refusal and Measles Outbreaks in the US. *JAMA*. 2020; 324(13): 1344-1345, doi: 10.1001/jama.2020.14828
18. Baker R.E., Park S.W., Yang W., Vecchi G.A., Metcalf C.J.E., et al. The impact of COVID-19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117(48): 30547-30553, doi: 10.1073/pnas.2013182117
19. Bigouette J.P., Henderson E., Traoré M.A., Wassilak S.G.F., Jorba J., et al. Update on Vaccine-Derived Poliovirus Outbreaks – Worldwide, January 2021-December 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023; 72(14): 366-371, doi: 10.15585/mmwr.mm7214a3

20. Rocklöv J., Dubrow R. Climate change: an enduring challenge for vector-borne disease prevention and control. *Nat Immunol.* 2020; 21(5): 479-483, doi: 10.1038/s41590-020-0648-y
21. Borghesi A. Life-threatening infections in human newborns: Reconciling age-specific vulnerability and interindividual variability. *Cell Immunol.* 2024: 397-398: 104807, doi: 10.1016/j.cellimm.2024.104807
22. Tharumakunarah R., Lee A., Hawcutt D.B., Harman N.L., Sinha I.P. The Impact of Malnutrition on the Developing Lung and Long-Term Lung Health: A Narrative Review of Global Literature. *Pulm Ther.* 2024; 10(2): 155-170, doi: 10.1007/s41030-024-00257-z
23. Ibrahim M.K., Zambruni M., Melby C.L., Melby P.C. Impact of Childhood Malnutrition on Host Defense and Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2017; 30(4): 919-971, doi: 10.1128/CMR.00119-16
24. Zhang Q., Bastard P., Liu Z., Le Pen J., Moncada-Velez M., et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; 370(6515): eabd4570, doi: 10.1126/science.abd4570
25. Mehta S., Shin H., Burnett R., North T., Cohen A.J. Ambient particulate air pollution and acute lower respiratory infections: a systematic review and implications for estimating the global burden of disease. *Air Qual Atmos Health.* 2013; 6(1): 69-83, doi: 10.1007/s11869-011-0146-3
26. Борисова О.В., Вяльцева В.А., Франк А.А. Долгосрочные неврологические последствия цитомегаловирусной инфекции, перенесенной в раннем неонатальном периоде (обзор литературы). *Практическая медицина.* 2022; 20(7): 34-40.
27. Gadroen K., Dodd C.N., Masclee G.M.C., de Ridder M.A.J., Weibel D., et al. Impact and longevity of measles-associated immune suppression: a matched cohort study using data from the THIN general practice database in the UK. *BMJ Open.* 2018; 8(11): e021465, doi: 10.1136/bmjopen-2017-021465
28. Netea M.G., Domínguez-Andrés J., Barreiro L.B., Chavakis T., Divangahi M., et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(6): 375-388, doi: 10.1038/s41577-020-0285-6
29. Consiglio C.R., Cotugno N., Sardh F., Pou C., Amodio D., et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell* 2020; 183(4): 968-981.e7, doi: 10.1016/j.cell.2020.09.016
30. Swedo S.E., Leonard H.L., Garvey M., Mittleman B., Allen A.J., et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry.* 1998; 155(2): 264-271, doi: 10.1176/ajp.155.2.264
31. Gonzalez H., Khademi M., Andersson M., Wallström E., Borg K., et al. Prior poliomyelitis-evidence of cytokine production in the central nervous system. *J Neurol Sci.* 2002; 205(1): 9-13, doi: 10.1016/s0022-510x(02)00316-7
32. Armangue T., Spatola M., Vlaga A., Mattozzi S., Cárceles-Cordon M., et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2018; 17(9): 760-772, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30244-8
33. Fernández-Castañeda A., Lu P., Geraghty A.C., Song E., Lee M.H., et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell* 2022; 185(14): 2452-2468.e16, doi: 10.1016/j.cell.2022.06.008
34. Geravandi S., Liu H., Maedler K. Enteroviruses and T1D: Is It the Virus, the Genes or Both which Cause T1D. *Microorganisms.* 2020; 8(7): 1017, doi: 10.3390/microorganisms8071017
35. Quinn L.M., Wong F.S., Narendran P. Environmental Determinants of Type 1 Diabetes: From Association to Proving Causality. *Front Immunol.* 2021; 12:737964, doi: 10.3389/fimmu.2021.737964

36. Esser N., Legrand-Poels S., Piette J., Scheen A.J., Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 105(2): 141-150, doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006
37. Dinleyici E.C., Dogruel N., Dinleyici M., Us T. Adrenal insufficiency associated with cytomegalovirus infection in two infants. *Int J Infect Dis.* 2009; 13(4): e181-4, doi: 10.1016/j.ijid.2008.08.021
38. Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annu Rev Pathol.* 2014; 9: 147-56, doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104713
39. Brown A.S., Begg M.D., Gravenstein S., Schaefer C.A., Wyatt R.J., et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61(8): 774-780, doi: 10.1001/archpsyc.61.8.774
40. Parent C., Pokhvisneva I., Gaudreau H., Meaney M.J., Silveira P.P. Association Between Repeated Episodes of Gastroenteritis and Mental Health Problems in Childhood and Adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019; 58(11): 1115-1123, doi: 10.1016/j.jaac.2019.01.007
41. Savitz J. The kynurenine pathway: a finger in every pie. *Mol Psychiatry.* 2020; 25(1): 131-147, doi: 10.1038/s41380-019-0414-4
42. Ou W., Chen Y., Ju Y., Ma M., Qin Y., et al. The kynurenine pathway in major depressive disorder under different disease states: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2023; 339: 624-632, doi: 10.1016/j.jad.2023.07.078
43. Guerra F.M., Bolotin S., Lim G., Heffernan J., Deeks S.L., et al. The basic reproduction number (R(0)) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(12): e420-e428, doi: 10.1016/S1473-3099(17)30307-9
44. Abad C.L., Safdar N. The Reemergence of Measles. *Curr Infect Dis Rep.* 2015; 17(12): 51, doi: 10.1007/s11908-015-0506-5
45. Bhargavi G., Subbian S. The causes and consequences of trained immunity in myeloid cells. *Front Immunol.* 2024; 15: 1365127, doi: 10.3389/fimmu.2024.1365127
46. Jain R., Aulakh R. Measles-Associated CNS Complications: A Review. *Journal of Child Science.* 2022; 12(01): e172-181, doi: 10.1055/s-0042-1757914
47. Garon J.R., Cochi S.L., Orenstein W.A. The Challenge of Global Poliomyelitis Eradication. *Infect Dis Clin North Am.* 2015; 29(4): 651-665, doi: 10.1016/j.idc.2015.07.003
48. Li Hi Shing S., Chipika R.H., Finegan E., Murray D., Hardiman O., et al. Post-polio Syndrome: More Than Just a Lower Motor Neuron Disease. *Front Neurol.* 2019; 10: 773, doi: 10.3389/fneur.2019.00773
49. Odumade O.A., Hogquist K.A., Balfour H.H. Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein-Barr Virus Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2011; 24(1): 193-209, doi: 10.1128/CMR.00044-10
50. Lanz T.V., Brewer R.C., Ho P.P., Moon J.S., Jude K.M., et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature* 2022; 603(7900): 321-327, doi: 10.1038/s41586-022-04432-7
51. Hedström A.K. Risk factors for multiple sclerosis in the context of Epstein-Barr virus infection. *Front Immunol.* 2023; 14: 1212676, doi: 10.3389/fimmu.2023.1212676
52. Luo Y., Liu Y., Wang C., Gan R. Signaling pathways of EBV-induced oncogenesis. *Cancer Cell Int.* 2021; 21(1): 93, doi: 10.1186/s12935-021-01793-3

53. Menegatti J., Schub D., Schäfer M., Grässer F.A., Ruprecht K. HLA-DRB1\*15:01 is a co-receptor for Epstein-Barr virus, linking genetic and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Eur J Immunol.* 2021; 51(9): 2348-2350, doi: 10.1002/eji.202149179
54. Escalante G.M., Mutsvunguma L.Z., Muniraju M., Rodriguez E., Ogembo J.G. Four Decades of Prophylactic EBV Vaccine Research: A Systematic Review and Historical Perspective. *Front Immunol.* 2022; 13:867918, doi: 10.3389/fimmu.2022.867918
55. Haunhorst S., Bloch W., Wagner H., Ellert C., Krüger K., et al. Long COVID: a narrative review of the clinical aftermaths of COVID-19 with a focus on the putative pathophysiology and aspects of physical activity. *Oxf Open Immunol.* 2022; 3(1): iqac006, doi: 10.1093/oxfimm/iqac006
56. McMillan P., Dexhiemer T., Neubig R.R., Uhal B.D. COVID-19-A Theory of Autoimmunity Against ACE-2 Explained. *Front Immunol.* 2021; 12: 582166, doi: 10.3389/fimmu.2021.582166
57. Sansone F., Pellegrino G.M., Caronni A., Bonazza F., Vegni E., et al. Long COVID in Children: A Multidisciplinary Review. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13(12): 1990, doi: 10.3390/diagnostics13121990
58. Asghar Z., Sharaf K., Butt F.A., Shaikh O.A., Shekha M., et al. A global review of racial, ethnic and socio-economic disparities in multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19. *Front Public Health.* 2022; 10: 996311, doi: 10.3389/fpubh.2022.996311
59. Yousaf A.R., Miller A.D., Lindsey K., Shah A.B., Wu M.J., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Who Completed a Two-dose COVID-19 Vaccine Primary Series Compared with Those Reporting No COVID-19 Vaccination, US National MIS-C Surveillance. *Pediatr Infect Dis J.* 2023; 42(12): e476-e478, doi: 10.1097/INF.0000000000004103
60. Dhalaria P., Kumar P., Verma A., Priyadarshini P., Singh A.K., et al. Exploring landscape of measles vaccination coverage: A step towards measles elimination goal in India. *Vaccine.* 2024; 42(17): 3637-3646, doi: 10.1016/j.vaccine.2024.04.075
61. Wonodi C., Farrenkopf B.A. Defining the Zero Dose Child: A Comparative Analysis of Two Approaches and Their Impact on Assessing the Zero Dose Burden and Vulnerability Profiles across 82 Low- and Middle-Income Countries. *Vaccines (Basel)* 2023; 11(10): 1543, doi: 10.3390/vaccines11101543
62. Wang Y., Wei X., Liu Y., Li S., Pan W., et al. Towards broad-spectrum protection: the development and challenges of combined respiratory virus vaccines. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024; 14: 1412478, doi: 10.3389/fcimb.2024.1412478
63. Rahman A.E., Mhajabin S., Dockrell D., Nair H., El Arifeen S., et al. Managing pneumonia through facility-based integrated management of childhood management (IMCI) services: an analysis of the service availability and readiness among public health facilities in Bangladesh. *BMC Health Serv Res.* 2021; 21(1): 667, doi: 10.1186/s12913-021-06659-y
64. Billah S.M., Raihana S., Ali N.B., Iqbal A., Rahman M.M., et al. Bangladesh: a success case in combating childhood diarrhoea. *J Glob Health.* 2019; 9(2): 020803, doi: 10.7189/jogh.09.020803
65. Akello A.R., Byagamy J.P., Etajak S., Okadhi C.S., Yeka A. Factors influencing consistent use of bed nets for the control of malaria among children under 5 years in Soroti District, North Eastern Uganda. *Malar J.* 2022; 21(1): 363, doi: 10.1186/s12936-022-04396-z

## Long-Term Complications of Infectious Diseases in Children: Immune, Neurological, and Metabolic Aspects. Literature Review

**Skryabina A. A.**

*Assistant, Chair for Infectious Diseases and Epidemiology, Faculty of Medicine*

**Mavudzi J. N.**

*Student, Faculty of Medicine*

**Ogunyomi O. R.**

*Student, Faculty of Medicine*

*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation*

**Corresponding author.** Skryabina Anna Aleksandrovna; **e-mail:** [anna.skryabina.85@mail.ru](mailto:anna.skryabina.85@mail.ru)

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** None declared.

### Abstract

Infectious diseases in children, despite the successes of vaccination programs, continue to pose a significant problem for global public health, leading to the development of serious long-term consequences. This article reviews the general mechanisms behind such complications, including immune dysregulation, neurocognitive and mental disorders, metabolic and endocrine disturbances. It also provides a detailed analysis of the long-term sequelae of measles, polio, Epstein-Barr virus (EBV), and COVID-19 (SARS-CoV-2). Special attention is paid to the phenomena of immunological amnesia, molecular mimicry, and chronic inflammation as key links in the pathogenesis. The significant disparities in infection rates and outcomes between countries with different income levels are highlighted, along with the socioeconomic factors that exacerbate the situation in resource-limited regions. The article reviews modern approaches to mitigating the chronic consequences of past infections, including expanding vaccination coverage, early diagnosis, telemedicine technologies, and comprehensive rehabilitation measures. Promising research directions are identified, such as the development of predictive biomarkers and the integration of international efforts to address existing global inequities in pediatric healthcare. The authors emphasize the need to shift from simply preventing acute infections to forming a systemic approach aimed at preserving children's health in the long term. It is underscored that insufficient attention to the long-term complications of infectious diseases in children significantly increases the medical, social, and economic costs to society. Evidence is also presented that adequate preventive and therapeutic measures can substantially reduce the risk of chronic complications and improve the quality of life for patients who suffered from infectious diseases in early childhood.

**Keywords:** infectious diseases, child, vaccination, autoimmune diseases, neurocognitive disorders, Epstein-Barr virus infections, COVID-19

### References

1. World Health Organization. Global Health Estimates 2020: Deaths by cause, age, sex, by country and region, 2000–2019. Geneva, World Health Organization; 2020. *Available at:* <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>
2. United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (UNIGME), Levels & Trends in Child Mortality: Report 2023, Estimates developed by the United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation, United Nations Children's Fund, New York, 2024. ISBN: 978-92-806-5542-1.
3. GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for

- the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2024; 403 (10440): 2100-2132, doi: 10.1016/S0140-6736(24)00367-2
4. Mina M.J., Metcalf C.J.E., de Swart R.L., Osterhaus A.D.M.E., Grenfell B.T. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall infectious disease mortality. *Science* 2015; 348(6235): 694-699, doi: 10.1126/science.aaa3662
5. Lanz T.V., Brewer R.C., Ho P.P., Moon J.S., Jude K.M., et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature* 2022; 603(7900): 321-327, doi: 10.1038/s41586-022-04432-7
6. Khandaker G.M., Zimbron J., Lewis G., Jones P.B. Prenatal maternal infection, neurodevelopment, and adult schizophrenia: A systematic review of population-based studies. *Psychol Med.* 2013; 43(2): 239-257, doi: 10.1017/S0033291712000736
7. Buonsenso D., Di Gennaro L., De Rose C., Morello R., D'Ilario F., et al. Long-term outcomes of pediatric infections: from traditional infectious diseases to long Covid. *Future Microbiol.* 2022; 17: 551-571, doi: 10.2217/fmb-2022-0031
8. Davydova I.V. Otdalennye posledstviya respiratorno-sincitial'noj virusnoj infekcii, perenesennoj v rannem detskom vozraste. [Long-term consequences of respiratory syncytial virus infection in early childhood.]. *Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky]* 2018; 97(6):156-161. (In Russ.)
9. Oyo-Ita A., Oduwole O., Arikpo D., Effa E.E., Esu E.B., et al. Interventions for improving coverage of childhood immunisation in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 12(12): CD008145, doi: 10.1002/14651858.CD008145.pub4
10. Bloom D.E., Chen S., Kuhn M., McGovern M.E., Oxley L., et al. The economic burden of chronic diseases: Estimates and projections for China, Japan, and South Korea. *J Econ Ageing.* 2020; 17(10016), doi: 10.1016/j.jjeoa.2018.09.002
11. Shattock A.J., Johnson H.C., Sim S.Y., Carter A., Lambach P., et al. Contribution of vaccination to improved survival and health: modelling 50 years of the Expanded Programme on Immunization. *Lancet* 2024 May; 403(10441): 2307-2316, doi: 10.1016/S0140-6736(24)00850-X
12. Medernach R.L., Logan L.K. The Growing Threat of Antibiotic Resistance in Children. *Infect Dis Clin North Am.* 2018; 32(1): 1-17, doi: 10.1016/j.idc.2017.11.001
13. Minta A.A., Ferrari M., Antoni S., Portnoy A., Sbarra A., et al. Progress Toward Regional Measles Elimination – Worldwide, 2000-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022; 71(47): 1489-1495, doi: 10.15585/mmwr.mm7147a1
14. GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(11): 1211-1228, doi: 10.1016/S1473-3099(18)30362-1
15. Sarfo J.O., Amoadu M., Kordorwu P.Y., Adams A.K., Gyan T.B., et al. Malaria amongst children under five in sub-Saharan Africa: a scoping review of prevalence, risk factors and preventive interventions. *Eur J Med Res.* 2023; 28(1): 80, doi: 10.1186/s40001-023-01046-1
16. Patel M., Lee A.D., Clemmons N.S., Redd S.B., Poser S., et al. National Update on Measles Cases and Outbreaks – United States, January 1-October 1, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019; 68(40): 893-896, doi: 10.15585/mmwr.mm6840e2
17. Phadke V.K., Bednarczyk R.A., Omer S.B. Vaccine Refusal and Measles Outbreaks in the US. *JAMA.* 2020; 324(13): 1344-1345, doi: 10.1001/jama.2020.14828

18. Baker R.E., Park S.W., Yang W., Vecchi G.A., Metcalf C.J.E, et al. The impact of COVID-19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117(48): 30547-30553, doi: 10.1073/pnas.2013182117
19. Bigouette J.P., Henderson E., Traoré M.A., Wassilak S.G.F, Jorba J., et al. Update on Vaccine-Derived Poliovirus Outbreaks – Worldwide, January 2021-December 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023; 72(14): 366-371, doi: 10.15585/mmwr.mm7214a3
20. Rocklöv J., Dubrow R. Climate change: an enduring challenge for vector-borne disease prevention and control. *Nat Immunol*. 2020; 21(5): 479-483, doi: 10.1038/s41590-020-0648-y
21. Borghesi A. Life-threatening infections in human newborns: Reconciling age-specific vulnerability and interindividual variability. *Cell Immunol*. 2024: 397-398: 104807, doi: 10.1016/j.cellimm.2024.104807
22. Tharumakunarah R., Lee A., Hawcutt D.B., Harman N.L., Sinha I.P. The Impact of Malnutrition on the Developing Lung and Long-Term Lung Health: A Narrative Review of Global Literature. *Pulm Ther*. 2024; 10(2): 155-170, doi: 10.1007/s41030-024-00257-z
23. Ibrahim M.K., Zambruni M., Melby C.L., Melby P.C. Impact of Childhood Malnutrition on Host Defense and Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2017; 30(4): 919-971, doi: 10.1128/CMR.00119-16
24. Zhang Q., Bastard P., Liu Z., Le Pen J., Moncada-Velez M., et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; 370(6515): eabd4570, doi: 10.1126/science.abd4570
25. Mehta S., Shin H., Burnett R., North T., Cohen A.J. Ambient particulate air pollution and acute lower respiratory infections: a systematic review and implications for estimating the global burden of disease. *Air Qual Atmos Health*. 2013; 6(1): 69-83, doi: 10.1007/s11869-011-0146-3
26. Borisova O.V., Vjal'ceva V.A., Frank A.A. Dolgosrochnye nevrologicheskie posledstviya citomegalovirusnoj infekcii, perenesennoj v rannem neonatal'nom periode (obzor literatury). [Long-term neurological consequences of cytomegalovirus infection in the early neonatal period (literature review).] *Prakticheskaja medicina [Practical Medicine]* 2022; 20(7): 34-40. (In Russ.)
27. Gadroen K., Dodd C.N., Masclee G.M.C., de Ridder M.A.J., Weibel D., et al. Impact and longevity of measles-associated immune suppression: a matched cohort study using data from the THIN general practice database in the UK. *BMJ Open*. 2018; 8(11): e021465, doi: 10.1136/bmjopen-2017-021465
28. Netea M.G., Domínguez-Andrés J., Barreiro L.B., Chavakis T., Divangahi M., et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(6): 375-388, doi: 10.1038/s41577-020-0285-6
29. Consiglio C.R., Cotugno N., Sardh F., Pou C., Amodio D., et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell* 2020; 183(4): 968-981.e7, doi: 10.1016/j.cell.2020.09.016
30. Swedo S.E., Leonard H.L., Garvey M., Mittleman B., Allen A.J., et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(2): 264-271, doi: 10.1176/ajp.155.2.264
31. Gonzalez H., Khademi M., Andersson M., Wallström E., Borg K., et al. Prior poliomyelitis-evidence of cytokine production in the central nervous system. *J Neurol Sci*. 2002; 205(1): 9-13, doi: 10.1016/s0022-510x(02)00316-7
32. Armangue T., Spatola M., Vlaga A., Mattozzi S., Cárceles-Cordon M., et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 2018; 17(9): 760-772, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30244-8
33. Fernández-Castañeda A., Lu P., Geraghty A.C., Song E., Lee M.H., et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell* 2022; 185(14): 2452-2468.e16, doi: 10.1016/j.cell.2022.06.008

34. Geravandi S., Liu H., Maedler K. Enteroviruses and T1D: Is It the Virus, the Genes or Both which Cause T1D. *Microorganisms*. 2020; 8(7): 1017, doi: 10.3390/microorganisms8071017
35. Quinn L.M., Wong F.S., Narendran P. Environmental Determinants of Type 1 Diabetes: From Association to Proving Causality. *Front Immunol*. 2021; 12:737964, doi: 10.3389/fimmu.2021.737964
36. Esser N., Legrand-Poels S., Piette J., Scheen A.J., Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 105(2): 141-150, doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006
37. Dinleyici E.C., Dogruel N., Dinleyici M., Us T. Adrenal insufficiency associated with cytomegalovirus infection in two infants. *Int J Infect Dis*. 2009; 13(4): e181-4, doi: 10.1016/j.ijid.2008.08.021
38. Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annu Rev Pathol*. 2014; 9: 147-56, doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104713
39. Brown A.S., Begg M.D., Gravenstein S., Schaefer C.A., Wyatt R.J., et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61(8): 774-780, doi: 10.1001/archpsyc.61.8.774
40. Parent C., Pokhvisneva I., Gaudreau H., Meaney M.J., Silveira P.P. Association Between Repeated Episodes of Gastroenteritis and Mental Health Problems in Childhood and Adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019; 58(11): 1115-1123, doi: 10.1016/j.jaac.2019.01.007
41. Savitz J. The kynurenine pathway: a finger in every pie. *Mol Psychiatry*. 2020; 25(1): 131-147, doi: 10.1038/s41380-019-0414-4
42. Ou W., Chen Y., Ju Y., Ma M., Qin Y., et al. The kynurenine pathway in major depressive disorder under different disease states: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2023; 339: 624-632, doi: 10.1016/j.jad.2023.07.078
43. Guerra F.M., Bolotin S., Lim G., Heffernan J., Deeks S.L., et al. The basic reproduction number (R(0)) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(12): e420-e428, doi: 10.1016/S1473-3099(17)30307-9
44. Abad C.L., Safdar N. The Reemergence of Measles. *Curr Infect Dis Rep*. 2015; 17(12): 51, doi: 10.1007/s11908-015-0506-5
45. Bhargavi G., Subbian S. The causes and consequences of trained immunity in myeloid cells. *Front Immunol*. 2024; 15: 1365127, doi: 10.3389/fimmu.2024.1365127
46. Jain R., Aulakh R. Measles-Associated CNS Complications: A Review. *Journal of Child Science*. 2022; 12(01): e172-181, doi: 10.1055/s-0042-1757914
47. Garon J.R., Cochi S.L., Orenstein W.A. The Challenge of Global Poliomyelitis Eradication. *Infect Dis Clin North Am*. 2015; 29(4): 651-665, doi: 10.1016/j.idc.2015.07.003
48. Li Hi Shing S., Chipika R.H., Finegan E., Murray D., Hardiman O., et al. Post-polio Syndrome: More Than Just a Lower Motor Neuron Disease. *Front Neurol*. 2019; 10: 773, doi: 10.3389/fneur.2019.00773
49. Odumade O.A., Hogquist K.A., Balfour H.H. Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein-Barr Virus Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2011; 24(1): 193-209, doi: 10.1128/CMR.00044-10
50. Lanz T.V., Brewer R.C., Ho P.P., Moon J.S., Jude K.M., et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature* 2022; 603(7900): 321-327, doi: 10.1038/s41586-022-04432-7
51. Hedström A.K. Risk factors for multiple sclerosis in the context of Epstein-Barr virus infection. *Front Immunol*. 2023; 14: 1212676, doi: 10.3389/fimmu.2023.1212676

52. Luo Y., Liu Y., Wang C., Gan R. Signaling pathways of EBV-induced oncogenesis. *Cancer Cell Int.* 2021; 21(1): 93, doi: 10.1186/s12935-021-01793-3
53. Menegatti J., Schub D., Schäfer M., Grässer F.A., Ruprecht K. HLA-DRB1\*15:01 is a co-receptor for Epstein-Barr virus, linking genetic and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Eur J Immunol.* 2021; 51(9): 2348-2350, doi: 10.1002/eji.202149179
54. Escalante G.M., Mutsvunguma L.Z., Muniraju M., Rodriguez E., Ogembo J.G. Four Decades of Prophylactic EBV Vaccine Research: A Systematic Review and Historical Perspective. *Front Immunol.* 2022; 13:867918, doi: 10.3389/fimmu.2022.867918
55. Haunhorst S., Bloch W., Wagner H., Ellert C., Krüger K., et al. Long COVID: a narrative review of the clinical aftermaths of COVID-19 with a focus on the putative pathophysiology and aspects of physical activity. *Oxf Open Immunol.* 2022; 3(1): iqac006, doi: 10.1093/oxfimm/iqac006
56. McMillan P., Dexhiemer T., Neubig R.R., Uhal B.D. COVID-19-A Theory of Autoimmunity Against ACE-2 Explained. *Front Immunol.* 2021; 12: 582166, doi: 10.3389/fimmu.2021.582166
57. Sansone F., Pellegrino G.M., Caronni A., Bonazza F., Vegni E., et al. Long COVID in Children: A Multidisciplinary Review. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13(12): 1990, doi: 10.3390/diagnostics13121990
58. Asghar Z., Sharaf K., Butt F.A., Shaikh O.A., Shekha M., et al. A global review of racial, ethnic and socio-economic disparities in multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19. *Front Public Health.* 2022; 10: 996311, doi: 10.3389/fpubh.2022.996311
59. Yousaf A.R., Miller A.D., Lindsey K., Shah A.B., Wu M.J., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Who Completed a Two-dose COVID-19 Vaccine Primary Series Compared with Those Reporting No COVID-19 Vaccination, US National MIS-C Surveillance. *Pediatr Infect Dis J.* 2023; 42(12): e476-e478, doi: 10.1097/INF.0000000000004103
60. Dhalaria P., Kumar P., Verma A., Priyadarshini P., Singh A.K., et al. Exploring landscape of measles vaccination coverage: A step towards measles elimination goal in India. *Vaccine.* 2024; 42(17): 3637-3646, doi: 10.1016/j.vaccine.2024.04.075
61. Wonodi C., Farrenkopf B.A. Defining the Zero Dose Child: A Comparative Analysis of Two Approaches and Their Impact on Assessing the Zero Dose Burden and Vulnerability Profiles across 82 Low- and Middle-Income Countries. *Vaccines (Basel)* 2023; 11(10): 1543, doi: 10.3390/vaccines11101543
62. Wang Y., Wei X., Liu Y., Li S., Pan W., et al. Towards broad-spectrum protection: the development and challenges of combined respiratory virus vaccines. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024; 14: 1412478, doi: 10.3389/fcimb.2024.1412478
63. Rahman A.E., Mhajabin S., Dockrell D., Nair H., El Arifeen S., et al. Managing pneumonia through facility-based integrated management of childhood management (IMCI) services: an analysis of the service availability and readiness among public health facilities in Bangladesh. *BMC Health Serv Res.* 2021; 21(1): 667, doi: 10.1186/s12913-021-06659-y
64. Billah S.M., Raihana S., Ali N.B., Iqbal A., Rahman M.M., et al. Bangladesh: a success case in combating childhood diarrhoea. *J Glob Health.* 2019; 9(2): 020803, doi: 10.7189/jogh.09.020803
65. Akello A.R., Byagamy J.P., Etajak S., Okadhi C.S., Yeka A. Factors influencing consistent use of bed nets for the control of malaria among children under 5 years in Soroti District, North Eastern Uganda. *Malar J.* 2022; 21(1): 363, doi: 10.1186/s12936-022-04396-z