

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Под редакцией А.П. Фисенко

Инфекция SARS-CoV-2 у детей

(опыт ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»
Минздрава России)

Москва, 2022

УДК 616.98:578.834.1-053.2
ББК 57.335.142.21
И52

Рецензенты:

Валиуллина С.А., д.м.н., профессор, первый заместитель директора ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель отдела реабилитации, главный внештатный детский специалист по медицинской реабилитации Департамента здравоохранения г. Москвы

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, полный член ESPGHAN, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; почетный профессор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

И52 Инфекция SARS-CoV-2 у детей (опыт ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России) / Федеральное гос. автономное учреждение «Нац. мед. исслед. центр здоровья детей» Минздрава России; под ред. А.П. Фисенко. — М.: Полиграфист и издатель, 2022. — 340 с.
И. Фисенко, А.П., ред.

ISBN 978-5-6047928-5-8

В книге представлен опыт работы сотрудников ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по лечению детей с COVID-19 в период с 2020 по 2022 год. Отражены эволюция мировых представлений о новой коронавирусной инфекции и изменения подходов к лечению. Представляют интерес катamnестические наблюдения пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Книга предназначена практикующим врачам-педиатрам, студентам медицинских вузов, научным работникам.

УДК 616.98:578.834.1-053.2
ББК 57.335.142.21

ISBN 978-5-6047928-5-8



© Коллектив авторов, 2022

© ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 2022

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Фисенко А.П., д.м.н., профессор, директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, заслуженный врач России

АВТОРЫ

Аникин А.В., к.м.н., заведующий отделом лучевой диагностики

Абашидзе Э.А., к.м.н., врач функциональной диагностики, старший научный сотрудник отделения инструментальной диагностики

Алачева З.А., младший научный сотрудник

Алексеева Е.И., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующая ревматологическим отделением

Ананьин П.В., к.м.н., врач-нефролог, старший научный сотрудник лаборатории разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста

Ахмедова Э.Э., врач функциональной диагностики, старший научный сотрудник отделения инструментальной диагностики

Бабаян А.Р., врач-педиатр, заведующая отделом телемедицинских консультаций и отделением неотложной педиатрии

Бакрадзе М.Д., д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста

Басаргина М.А., к.м.н., заведующая отделением патологии новорожденных детей, старший научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста

Бекин А.С., детский хирург хирургического отделения с неотложной и плановой помощью

Борисов И.А., заместитель директора по общим вопросам, главный медицинский брат

Боровик Т.Э., д.м.н., профессор, заведующая лабораторией питания здорового и больного ребенка

Бушуева Т.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка

Венгер А.Л., д.психол.н., профессор кафедры психологии Международного университета «Дубна», отдела клинических исследований

Вершинин Г.С., врач-педиатр отдела телемедицинских консультаций

Варфоломеева С.Р., д.м.н., проф., директор НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Волхонская А.Е., врач-эпидемиолог

Галимова А.А., младший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии

Галицкая М.Г., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и аллергологии

Герасимова А.М., научный сотрудник лаборатории специальной психологии и коррекционной педагогики Центра психолого-педагогической помощи в педиатрии

Гусев А.А., к.м.н., заведующий хирургическим отделением с неотложной и плановой помощью, заместитель руководителя НИИ детской хирургии

Гусева И.М., старший научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка

Дворяковская Т.М., д.м.н., главный научный сотрудник, врач-ревматолог отделения ревматологии

Дьяконова Е.Ю., д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории научных основ торакоабдоминальной хирургии, врач-детский хирург хирургического отделения с неотложной и плановой помощью

Дрынов Г.И., д.м.н., профессор Болонского университета, Италия

Ерешко О.А., старший научный сотрудник, врач-аллерголог-иммунолог лаборатории клинической иммунологии и аллергологии

Закиров Р.Ш., врач клинико-диагностической лаборатории с группой экспресс-диагностики

Звонкова Н.Г., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка

Ивардава М.И., к.м.н., главный врач клиники НИИ педиатрии

Илларионова М.С., младший научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных детей

Исаенкова С.В., врач-физиотерапевт физиотерапевтического отделения

Киргизов К.И., к.м.н., зам. директора НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Конова О.М., д.м.н., врач-физиотерапевт, главный научный сотрудник, заведующая научно-методическим отделением планирования и развития

Криулин И.А., специалист отдела клинических исследований

Кожевникова О.В., д.м.н., заведующая отделением инструментальной диагностики, главный научный сотрудник лаборатории лучевой и инструментальной диагностики

Кустова О.В., врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной томографии

Лазуренко С.Б., д.пед.н., профессор, член-корр. РАО, руководитель центра психолого-педагогической помощи в педиатрии

Ларькова И.А., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и аллергологии

Лукоянова О.Л., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка

Макарова С.Г., д.м.н., заместитель директора по научной работе, руководитель Центра профилактической педиатрии, профессор кафедры педиатрии и общественного здоровья Института подготовки медицинских кадров

Маслова Н.А., врач-педиатр отделения неотложной педиатрии

Митиш М.Д., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста

Митюшин И.Л., врач-педиатр

Мейтель И.Ю., к.м.н., научный сотрудник лаборатории научных основ оториноларингологии, врач-оториноларинголог отделения оториноларингологии с хирургической группой головы и шеи

Мовсисян Г.Б., к.м.н., врач-педиатр гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой

Мухортых В.А., к.м.н., младший научный сотрудник отделения аллергологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Немцева С.Ю., врач функциональной диагностики отделения инструментальной диагностики

Нестерович М.И., младший научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста

Павлова А.В., ведущий инженер

Пачковская Е.В., врач-педиатр отделения неотложной педиатрии

Петельгузова Т.Г., врач-физиотерапевт физиотерапевтического отделения

Полякова А.С., к.м.н., заведующая консультативным отделением, ведущий научный сотрудник научно-методического отделения планирования и развития

Рабинович М.Б., учитель-дефектолог отделения специальной психологии и коррекционной педагогики Центра психолого-педагогической помощи в педиатрии

Ревякина В.А., д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и аллергологии

Родионова А.М., врач функциональной диагностики отделения инструментальной диагностики

Рославцева Е.А., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка

Русецкий Ю.Ю., д.м.н., заведующий лабораторией научных основ оториноларингологии, заведующий кафедрой оториноларингологии ЦГМА УДП

Садеки Нилаб, врач-педиатр

Самсонова А.Н., врач-педиатр отделения патологии новорожденных детей

Свиридова Т.В., к.псх.н., зав. лабораторией специальной психологии и коррекционной педагогики Центра психолого-педагогической помощи в педиатрии

Селиверстова А.А., младший научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных детей

Семикина Е.Л., д.м.н., главный научный сотрудник, заведующая лабораторным отделом

Скворцова В.А., д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка

Скляднева В.М., научный сотрудник лаборатории специальной психологии и коррекционной педагогики Центра психолого-педагогической помощи в педиатрии

Таточенко В.К., д.м.н., профессор, главный специалист методического отдела

Тепяев Р.Ф., д.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, главный научный сотрудник лаборатории научных основ анестезиологии и реаниматологии.

Тимофеева А.Г., к.м.н., ученый секретарь, врач-нефролог

Ткачева А.А., младший научный сотрудник научно-методического отделения планирования и развития, врач-педиатр

Ткаченко Н.Е., заведующая отделением вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и семейной вакцинации

Фисенко А.П., д.м.н., профессор, заслуженный врач России, директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, заслуженный врач России

Харитоновна Н.А., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста

Черников В.В., к.м.н., начальник методического аккредитационно-симуляционного центра

Чащина И.Л., младший научный сотрудник научно-методического отделения планирования и развития, врач-педиатр

Шилькрот И.Ю., президент Национальной ассоциации негосударственных медицинских организаций

Ясаков Д.С., старший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии

Яцык С.П., д.м.н., член-корр. РАН, профессор, руководитель НИИ детской хирургии, врач детский уролог-андролог

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ — антибактериальная терапия
АД — артериальное давление
АК — аллергический конъюнктивит
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2
АР — аллергический ринит
АСТ — аспаратаминотрансфераза
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БА — бронхиальная астма
БОС — биологическая обратная связь
ВБП — внебольничная пневмония
в/в — внутривенное введение препарата
ВДП — верхние дыхательные пути
ВМК — витаминно-минеральный комплекс
ВНО — высокопоточная назальная оксигенация
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза
ГКС — глюкокортикостероиды
ГЛГ — гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
ГОС — галактоолигосахариды
ГФС — гемофагоцитарный синдром
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДИ — доверительный интервал
ДГК — докозагексаеновая кислота
ДН — дыхательная недостаточность
ДПНЖК — длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИЛ-6 — интерлейкин-6
ИМТ — индекс массы тела
ИН- $\alpha 2b$ — интерферон-альфа 2b
ИФА — иммуноферментный анализ
ИФН — интерферон
КВТ — Клиника высоких технологий в составе
КМ — кишечная микробиота
КТ — компьютерная томография
КФК-МВ — миокардиальная фракция креатинфосфокиназы
КЩС — кислотно-основное (кислотно-щелочное) состояние
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
МВС — мультисистемный воспалительный синдром
миРНК — малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота
МКА — моноклональные антитела
МРК — мультидисциплинарная реабилитационная команда
МРТ — магнитно-резонансная томография
НМГ — низкомолекулярные гепарины

НПВС — нестероидные противовоспалительные средства

НС — нефротический синдром

НФГ — нефракционированный гепарин

ОГК — органы грудной клетки

ОГМ — олигосахариды грудного молока

ОИТ — отделение интенсивной терапии

ООЛ — остаточный объем легких

ОР — отношение риска

ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция

ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром

ОРИ — острые респираторные инфекции

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ — отношение шансов

ПВ — протромбиновое время

п/к — подкожное введение препарата

ПКТ — прокальцитонин

ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РКИ — рандомизированные клинические исследования

РНК — рибонуклеиновая кислота

САМ — синдром активации макрофагов

СИ — сердечный индекс

СИЗ — средства индивидуальной защиты

СКВ — системная красная волчанка

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СПОН — синдром полиорганной недостаточности

СРБ — С-реактивный белок

сЮИА — системный ювенильный идиопатический артрит

ТВ — тромбиновое время

ТОРС — тяжелый острый респираторный синдром

УЗД — ультразвуковая диагностика

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФВД — функция внешнего дыхания

ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа

ФОС — фруктоолигосахариды

ЦНС — центральная нервная система

ЧДД — частота дыхательных движений

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭБВ — Эпштейна-Барр вирус

ЭКГ — электрокардиография, электрокардиограмма

ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЭОС — электрическая ось сердца

Эхо-КГ — эхокардиография, эхокардиограмма

ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) — ангиотензинпревращающий фермент 2

DAMP (damage associated molecular patterns) — молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями

IFN (interferon) — интерферон

MCH (mean corpuscular hemoglobin) — среднее содержание гемоглобина в эритроците (в пикограммах)

- MCV (mean corpuscular volume) — средний объем эритроцитов (в фемтолитрах)
- NET (neutrophil extracellular traps) — внеклеточные ловушки нейтрофилов
- NT-proBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
- PAMP (pathogen-associated molecular patterns) — патогенассоциированные молекулярные структуры
- pSOFA (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment) — шкала последовательной оценки органной недостаточности у детей
- SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) — коронавирус-2 тяжелого острого респираторного синдрома
- SpO₂ (peripheral oxygen saturation) — сатурация, уровень насыщения гемоглобина (железосодержащего протеина) кислородом
- 25(OH)D (25-hydroxyvitamin D, calcidiol) — 25-гидроксивитамин D, 25-гидроксивитамин D₃, кальциферол; продукт метаболизма витамина D
- 1,25(OH)₂D (1,25-dihydroxyvitamin D, calcitriol) — 1,25-дигидроксивитамин D, 1,25-дигидроксивитамин D₃, кальцитриол; продукт метаболизма витамина D
- ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) — международный согласительный документ по аллергическому риниту и его влиянию на астму
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) — Центры по контролю и профилактике заболеваний США
- EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) — Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии
- ESPEN (European Society of Clinical Nutrition and Metabolism) — Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма
- FDA (Food and Drug Administration) — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	
<i>Фисенко А.П.</i>	11
ГЛАВА 1.	
ЭВОЛЮЦИЯ МИРОВЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ И ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С 2020 ПО 2022 г.	
<i>Бакрадзе М.Д., Полякова А.С., Таточенко В.К., Чащина И.Л., Ткачева А.А., Ясаков Д.С.</i>	12
ГЛАВА 2.	
ОПЫТ ФГАУ «НМИЦ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНЗДРАВА РОССИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ ИНФЕКЦИОННОГО ГОСПИТАЛЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ С COVID-19	
<i>Фисенко А.П., Дьяконова Е.Ю., Бакрадзе М.Д., Тимофеева А.Г., Макарова С.М., Гусев А.А., Яцык С.П., Бекин А.С., Черников В.В., Волхонская А.Е., Борисов И.А., Павлова А.В.</i>	29
ГЛАВА 3.	
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ	36
3.1. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у новорожденных детей и детей первого года жизни	
<i>Харитоновна Н.А., Басаргина М.А., Илларионова М.С., Нестерович М.И.</i>	36
3.2. COVID-19 и новорожденные. Взгляд с позиций 2022 года	
<i>Харитоновна Н.А., Басаргина М.А., Илларионова М.С., Нестерович М.И., Митиш М.Д., Селиверстова А.А., Самсонова А.Н.</i>	48
3.3. Оценка обонятельной функции у детей, инфицированных SARS-CoV-2	
<i>Русецкий Ю.Ю., Мейтель И.Ю.</i>	54
3.4. Лабораторные методы исследования у детей с COVID-19	
<i>Семикина Е.Л., Закиров Р.Ш.</i>	60
3.5. Лучевая диагностика коронавирусной инфекции у детей	
<i>Воробьева Л.Е., Аникин А.В., Кустова О.В.</i>	69
3.6. Электрокардиограмма у детей при новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19)	
<i>Кожевникова О.В., Абашидзе Э.А., Фисенко А.П., Ахмедова Э.Э., Родионова А.М., Ивардава М.И., Закиров Р.Ш., Семикина Е.Л., Немцева С.Ю.</i>	77
3.7. Новая коронавирусная инфекция у детей с заболеваниями почек	
<i>Ананьин П.В.</i>	87

3.8. COVID-19 и аллергические заболевания <i>Ревакина В.А., Дрынов Г.И., Мухортых В.А., Ларькова И.А.</i>	91
3.9. COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» — особая форма синдрома активации макрофагов <i>Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворянская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А.</i>	97
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ИЗ ОПЫТА РАБОТЫ ИНФЕКЦИОННОГО ГОСПИТАЛЯ ФГАУ «НМИЦ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНЗДРАВА РОССИИ <i>Бакрадзе М.Д., Полякова А.С., Алачева З.А., Ткачева А.А., Чащина И.Л., Таточенко В.К.</i>	123
4.1. Собственные наблюдения	126
4.1.1. COVID-19 у детей с избыточным весом и ожирением	126
4.1.2. COVID-19 у детей с сопутствующими заболеваниями	132
4.1.3. Различное течение COVID-19 у детей без сопутствующих заболеваний	137
4.1.4. Течение COVID-19 с кровотечением	144
4.1.5. Течение COVID-19 с сопутствующей инфекционной патологией	147
4.1.6. Катамнестическое наблюдение детей с различными формами COVID-19	150
4.1.7. Клинические примеры легкого течения коронавирусной инфекции	152
4.2. Повторное перепрофилирование центра в 2022 г.	155
ГЛАВА 5. ОСНОВЫ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ И РОДИТЕЛЯМ В «КРАСНОЙ ЗОНЕ» ИНФЕКЦИОННОГО СТАЦИОНАРА <i>Лазуренко С.Б., Венгер А.Л., Свиридова Т.В., Скляднева В.М., Фисенко А.П., Зинченко Ю.П.</i>	161
ГЛАВА 6. РОЛЬ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА И ОРГАНИЗАЦИЯ ПИТАНИЯ ПРИ COVID-19	179
6.1. Недостаточная обеспеченность микронутриентами как фактор риска в эпоху пандемии COVID-19 <i>Фисенко А.П., Макарова С.Г.</i>	179
6.2. Микронутриенты и COVID-19: два года исследований и текущие рекомендации <i>Макарова С.Г., Фисенко А.П., Ерешко О.А., Ясаков Д.С., Галимова А.А.</i>	191
6.3. Роль питания в сохранении здоровья детей в период пандемии COVID-19 <i>Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Бушуева Т.В., Лукьянова О.Л., Звонкова Н.Г., Рославцева Е.А., Гусева И.М.</i>	207
ГЛАВА 7. РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 <i>Конова О.М., Петельгузова Т.Г., Исаенкова С.В.</i>	227

ГЛАВА 8.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ COVID-19 КАК ЭФФЕКТИВНАЯ МЕРА ПРОФИЛАКТИКИ

Галицкая М.Г., Макарова С.Г., Ткаченко Н.Е. 232

ГЛАВА 9.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Особенности клинических проявлений и лечения заболевания,
вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей 245

9.1. Особенности клинических проявлений у детей 245

9.1.1. Клинические особенности инфекции COVID-19 у детей старше 1 месяца 245

9.1.2. Мультисистемный воспалительный синдром у детей 248

9.1.3. Клинические особенности инфекции COVID-19 у новорожденных 250

9.2. Диагностика инфекции COVID-19 у детей 250

9.2.1. Лабораторная диагностика 250

9.2.2. Инструментальная диагностика 252

9.2.3. Микробиологическая (специфическая) диагностика 253

9.3. Диагноз инфекции COVID-19 у детей и алгоритм действий врача
при подозрении на новую коронавирусную инфекцию 255

9.4. Особенности лечения детей с инфекцией COVID-19 257

9.4.1. Место проведения лечения 257

9.4.2. Общие принципы лечения 259

9.4.3. Алгоритмы лечения детей с инфекцией COVID-19 259

9.4.4. Этиотропная терапия 261

9.4.5. Патогенетическая терапия 262

9.4.6. Симптоматическая терапия 268

9.4.7. Лечение детей с тяжелой пневмонией/ОРДС 269

9.5. Профилактика инфекции COVID-19 277

9.6. Медицинская реабилитации детей после перенесенной
новой коронавирусной инфекции COVID-19 279

ГЛАВА 10.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19), НАХОДЯЩИХСЯ НА СТАЦИОНАРНОМ ЛЕЧЕНИИ

В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ ГОСУДАРСТВЕННОЙ СИСТЕМЫ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ 286

Предисловие

Пандемия новой коронавирусной инфекции в 2020 году стала неординарным и шоковым событием для всего мирового сообщества и затронула все сферы жизни людей — не только здравоохранение, но и глобальную экономику. Общество вступило в эру социально-медицинских ограничений, которые приняли повседневный и повсеместный характер. Безусловно, самый серьезный вызов был брошен системам здравоохранения. Нашей стране не удалось миновать пандемии, и у России, как и других государств, не было практического опыта и разработанных алгоритмов для противостояния масштабному инфицированию населения, также как и не было знаний об особенностях течения заболевания и наиболее эффективных подходах к лечению. Быстрое распространение инфекции, высокая частота тяжелого течения заболевания и смертность потребовали динамичной перестройки работы всех звеньев системы здравоохранения.



Дети и подростки составляют более четверти населения мира. И если в начале пандемии считалось, что дети переносят COVID-19 в легкой или субклинической форме, то два года пандемии показали, что новая коронавирусная инфекция затрагивает и детей. Особого внимания потребовали дети с хроническими заболеваниями, способствующими тяжелому течению коронавирусной инфекции. Накопленный за два года пандемии мировой опыт позволил создать доказательную базу в отношении эффективности профилактических и лечебных мероприятий и изменить подходы к ведению пациентов, в том числе педиатрического профиля.

Несмотря на то, что мировое сообщество пережило уже несколько «волн» пандемии, пока невозможно предсказать, как долго продлится этот режим жизни, поскольку и сегодня обсуждаются предполагаемые новые вспышки заболеваемости.

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России дважды за период пандемии COVID-19 по распоряжению Правительства Российской Федерации был временно переведен в режим работы инфекционного госпиталя.

В настоящем издании мы делимся накопленным опытом и знаниями, а также современными научными представлениями об эффективных методах лечения, профилактики и реабилитации детей с новой коронавирусной инфекцией.

*Директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России
д.м.н., профессор, заслуженный врач России А. П. Фисенко*

ГЛАВА 1

ЭВОЛЮЦИЯ МИРОВЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ И ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С 2020 ПО 2022 г.



31 декабря 2019 г. во Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) поступило сообщение о нескольких случаях пневмонии в городе Ухань (провинция Хубэй, Китай). 30 января 2020 г. генеральный директор ВОЗ Тедрос Аданом Гебрейесус объявил вспышку заболевания чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. Причиной был назван выделенный у пациентов не идентифицированный ранее коронавирус. Он получил название 2019-nCoV. Проведенный филогенетический анализ позволил предположить, что первоначальным хозяином нового вируса могли быть летучие мыши, а животные, продававшиеся на рынке морепродуктов в Ухани, — промежуточным хозяином с последующей передачей инфекции человеку. Дальнейшие исследования вируса показали, что его геномная последовательность на 88% сопоставима с таковой у идентифицированных в 2018 г. в Чжоушане (Восточный Китай) ТОРС-подобными коронавирусами bat-SL-CoVZC45 и bat-SL-CoVZXC21 [1, 2].

Полногеномное секвенирование вируса указывало также, что данный РНК-содержащий бета-коронавирус на 79% совпадает с уже известным тогда вирусом SARS. Оказалось, что оба они используют один и тот же путь (через ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа, АПФ2) для проникновения в клетку. В связи с этим группа Международного комитета по таксономии вирусов предложила назвать новый вирус «SARS-CoV-2» (коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром 2-го типа) Wuhan Hu-1. В феврале 2020 г. ВОЗ присвоила этому заболеванию название «COVID-19» [1].

Высокая контагиозность SARS-CoV-2 за короткие сроки привела к широчайшему его распространению по планете, и уже 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии.

* Материал главы частично опубликован в журнале «Фарматека». 2021;28(1):58-67.

Новая коронавирусная инфекция наряду с «испанкой» и другими пандемиями бесспорно стала одним из самых социально-значимых заболеваний за всю историю человеческой цивилизации. За это время человечеству для выживания пришлось изменить свой привычный образ жизни, вирус приспособливался, а ученые искали пути решения проблемы.

По официальным данным Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний, за период с 31 декабря 2019 г. по 16-ю неделю 2022 г. в мире зарегистрировано 508 498 877 случаев COVID-19, 6 235 962 человека погибло, из них 374 902 только в России [3]. А в реальности вместе с неучтенными случаями эта цифра намного выше.

Согласно данным ВОЗ, за период с 30 декабря 2019 г. по 25 октября 2021 г. на долю детей в возрасте до 5 лет в мире приходилось около 2% всех зарегистрированных случаев заболевания и 0,1% зарегистрированных случаев смерти, в возрасте от 5 до 14 лет — 7 и 0,1% соответственно. Смертность среди лиц в возрасте до 25 лет не превышала 0,5% [4].

Одно из российских исследований показало, что среди медицинских причин смерти у взрослых в 2020–2021 гг. COVID-19 играл ведущую роль: на него приходилось более 1/3 всех случаев. И хотя сама смертность от него была невысокой, но вносила в общую смертность значительный вклад, превосходя таковой от диагностированных при жизни онкологических, хирургических и сердечно-сосудистых заболеваний. Сам факт инфицирования SARS-CoV-2 приводил к увеличению риска смерти более чем в 10 раз [5].

В течение 2,5 лет отмечено несколько волн высокой заболеваемости COVID-19, связанных как с изменениями самого вируса, так и с методами борьбы с ним, включая вакцинацию.

Мы попытаемся проследить эволюцию этой пандемии и осветить наиболее яркие ее моменты.

Коронавирусы, такие как SARS-CoV-2, имеют самый большой геном из всех известных РНК-вирусов. Несмотря на размер, вследствие функционирования вирусной полимеразы сохраняется его целостность [6]. В частности, неструктурный белок 14 (Nsp14) и его кофактор Nsp10 проявляют экзонуклеазную активность, которая существенно уменьшает накопление мутаций в вирусном геноме [7]. Таким образом, широко распространенное мнение о том, что SARS-CoV-2 очень изменчивый вирус, является неверным [8, 9].

Например, геномы разных подтипов HIV1 могут отличаться до 15% [10], в то время как последовательность нуклеотидов нового штамма Омикрон отличается от уханьского менее чем на 0,2% [11].

ВОЗ классифицировала постоянно обогащающийся спектр геномных вариантов SARS-CoV-2, используя греческий алфавит (от Альфы до Омикрона), различая также варианты, представляющие интерес и вызывающие озабоченность (ВОЗ, 2021; CDC, 2021). Наибольшее распространение получили штаммы, вызывающие озабоченность (Альфа, Бета, Гамма, Дельта и Омикрон), которые по мере своего появления послужили причиной возникших волн заболеваемости COVID-19 (табл. 1.1) [12].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

От человека к человеку вирус передается воздушно-капельным (при кашле или чихании больного или инфицированного) и контактным путем, попадая преимущественно через руки на слизистую оболочку глаз, носа и рта. Возможен и вертикальный путь передачи вируса от COVID-инфицированной матери, а также заражение младенца интранатально и постнатально. Особую роль в распространении играют бессимптомные носители, люди с клинически невыраженной симптоматикой или во время инкубационного периода, который в 2020 г. в среднем составлял 5 (от 1 до 14) дней. В 95% случаев заболевание манифестировало в период до 12,5 дней после экспозиции вируса, что послужило тогда поводом для установления карантинного срока 14 дней [13–15].

Таблица 1.1. Штаммы SARS-CoV-2, вызывающие беспокойство

Наименование по ВОЗ	Наименование по Pango	Наименование по Nextstrain	Место первого обнаружения	Способность к передаче	Тяжесть заболевания	Влияние на иммунную систему	Терапевтическая активность моноклональных антител (МКА)
Альфа	V.1.1.7	20I/501Y.V1	Великобритания	Повышенная (по сравнению с вирусом дикого типа)	Выше (по сравнению с вирусом дикого типа)	Минимальное влияние на нейтрализацию сыворотками от реконвалесценто́в или вакцинированных лиц	Минимальное снижение нейтрализации с помощью терапии МКА
Бета	V.1.351	20H/501Y.V2	Южная Африка	Повышенная (по сравнению с вирусом дикого типа)	Выше (по сравнению с вирусом дикого типа)	Умеренное снижение нейтрализации сыворотками от реконвалесценто́в или вакцинированных лиц	Значительное влияние на нейтрализацию: бамланивимаб-этесевимаб (> 45-кратное снижение чувствительности). Казирививимаб-имдевивимаб, сотровивимаб, бектеловивимаб — без изменений в чувствительности
Гамма	P.1	20J/501Y.V3	Япония, Бразилия	Повышенная (по сравнению с вирусом дикого типа)	Выше (по сравнению с вирусом дикого типа)	Снижение нейтрализации сыворотками от реконвалесценто́в или вакцинированных лиц	Значительное влияние на нейтрализацию: бамланивимаб-этесевимаб (> 511-кратное снижение чувствительности). Казирививимаб-имдевивимаб, сотровивимаб, бектеловивимаб — без изменений в чувствительности
Дельта	V.1.617.2	20A	Индия	Повышенная (по сравнению со штаммом Альфа)	Выше (по сравнению со штаммом Альфа)	Умеренное снижение эффективности вакцины против симптомов COVID-19, отсутствие существенного влияния на эффективность вакцины против тяжелого заболевания	Минимальное снижение нейтрализации с помощью терапии МКА

Таблица 1.1. Продолжение

Наименование по ВОЗ	Наименование по Pango	Наименование по Nextstrain	Место первого обнаружения	Способность к передаче	Тяжесть заболевания	Влияние на иммунную систему	Терапевтическая активность моноклональных антител (МКА)
Омикрон	V.1.1.529	21K	Ботсвана, Южная Африка	<p>Подлинник ВА.1 и ВА.1.1</p> <p>Повышенная (по сравнению со штаммом Дельта)</p> <p>Ниже (по сравнению со штаммом Дельта)</p>		<p>Значительное снижение нейтрализации сыворотками от реконвалесцентов или лиц, вакцинированных первичным курсом. Схемы «инфекция + первичный курс вакцинации» или «первичный курс вакцинации + бустерная доза», по-видимому, повышают степень нейтрализации</p>	<p>Значительное снижение нейтрализации с помощью определенных МКА:</p> <ul style="list-style-type: none"> • бамланивимаб-этесевимаб и казирививимаб-имдевивимаб не активны (снижение чувствительности более чем в 1013 раз); • тикагевимаб-силгавимаб (снижение активности в 12–30 раз к ВА.1 и в 176 раз к ВА.1.1); • сотровимаб, бектеловимаб — без изменений в чувствительности
				<p>Подлинник ВА.2</p> <p>Повышенная (по сравнению с ВА.1)</p> <p>Та же, что при ВА.1</p>		<p>То же, что при ВА.1</p>	<p>Значительное снижение нейтрализации с помощью определенных МКА:</p> <ul style="list-style-type: none"> • сотровимаб — снижение чувствительности в 15–50 раз; • казирививимаб-имдевивимаб — снижение чувствительности в 23–597 раз. <p>Отсутствие изменения чувствительности или его минимальные изменения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тикагевимаб-силгавимаб — снижение в 5,4 раза; • бектеловимаб — без изменений

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Спектр клинических проявлений COVID-19 был не только многообразен (лихорадка, миалгия, головная боль, астенический синдром, кашель, боль в груди, одышка, кишечный и катаральный синдромы, anosmia/ageusia и др.), но и значительно варьировал по степени выраженности от бессимптомного течения до тяжелейшего острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [16].

Исследования показали, что взрослые пациенты тяжелее переносят заболевание, однако и в педиатрической практике оказались крайне тяжелые пациенты во всех возрастных группах, в том числе дети до года. Одним из возможных объяснений меньшей восприимчивости детей к SARS-CoV-2 по сравнению со взрослыми считалась разница в экспрессии АПФ2 [17], однако дальнейшие исследования показали, что у пациентов с артериальной гипертензией, получающих лечение ингибиторами АПФ, не увеличивается риск тяжелого течения COVID-19 или летального исхода [18]. Существует еще несколько гипотез повышенной заболеваемости инфекцией взрослых людей, однако и они требуют подтверждения.

Благодаря легкому течению болезни у большей части педиатрических пациентов основная роль в распространении вируса принадлежит именно детям [19].

Предикторами тяжелого заболевания у взрослых считались двусторонние изменения в легких, выявленные при компьютерной томографии (КТ) грудной клетки в сочетании с высоким уровнем ферритина. Сложнее было выделить критерии тяжести заболевания у детей, а точнее, определить их адекватность для детской популяции, учитывая небольшую выборку [15, 19].

Одно из наиболее масштабных исследований к тому времени по течению коронавирусной инфекции у детей ($n = 2143$) было проведено в Китае. Результаты показали, что 4,4% пациентов имели бессимптомную форму заболевания, 50,9% — легкую, 38,8% — средней степени тяжести. Тяжелое течение развернули 5,8% заболевших, при этом большая часть (10,6%) пришлось на детей в возрасте до года, в отличие от пациентов старше 16 лет (3%). Из 13 случаев крайне тяжелого течения 7 пришлось на детей младше года. Смертельный исход развился у одного 14-летнего мальчика [20].

В другом китайском наблюдении из 171 инфицированного ребенка у 15,8% симптомов не было, 19,3% детей имели признаки поражения верхних дыхательных путей, и в 64,9% случаев было выявлено поражение легких. Лихорадка от 1 до 16 дней отмечалась у 41,5% детей (медиана составила 3 дня). Трое детей с тяжелыми коморбидными состояниями потребовали интенсивной терапии, один из них, 10-месячный ребенок с кишечной инвагинацией, умер от полиорганной недостаточности [21].

У части пациентов SARS-CoV-2 провоцирует гипертворспалительную реакцию. Активация макрофагов с последующей стимуляцией Т-хелперов приводит к высвобождению множества провоспалительных цитокинов, обуславливающих гипериммунный ответ вплоть до развития цитокинового шторма или вторичного гемофагоцитарного синдрома. Дыхательные расстройства, вероятнее всего, также связаны именно с иммуноопосредованным поражением легочной ткани [22]. Опыт наблюдений показывает, что мультисистемный воспалительный синдром (МВС) в 3 раза чаще развивается у детей, имеющих какое-либо хроническое заболевание. Согласно литературным данным, наблюдавшихся с МВС мальчиков в полтора раза больше, чем девочек. Несмотря на тяжесть синдрома, в большинстве случаев дети выздоравливают без серьезных остаточных изменений [23]. В одном из исследований опубликованы результаты годичного катамнеза детей, перенесших МВС, которые показывают, что через 50 дней после госпитализации такие показатели, как С-реактивный белок (СРБ), D-димер и тропонин, у 97% пациентов были в норме, показатели клинического анализа крови к этому времени нормализовались у всех пациентов. У 14 из 19 детей исчезли наблюдаемые ранее аневризмы. Из 10 пациентов с «яркими» коронарными артериями только у одного сформировалась аневризма. Отмечено, что 5 из 6 детей

с персистирующими аневризмами были афро-карибского происхождения. Дети с признаками миокардита были полностью здоровы через 2,5 месяца [24]. Именно из-за поражения артерий различного калибра с последующим образованием аневризм в свое время мультисистемный воспалительный синдром называли Кавасаки-подобным синдромом.

В клинической картине заболевших наблюдается также многообразие изменений со стороны кожи. Имеются описания макулопапулезных, уртикарных, везикулярных элементов сыпи, а также транзиторного сетчатого ливеда. Главным образом у детей и молодых взрослых с подозреваемым и подтвержденным COVID-19 описаны т. н. ковидные пальцы — красно-фиолетовые узелки на дистальных фалангах пальцев ног. Однако до сих пор нет надежных свидетельств вирусного генеза этих изменений [25, 26].

В настоящее время определен достаточно широкий спектр факторов риска для возможного тяжелого течения COVID-19, среди них онкологические заболевания, хронические болезни печени и легких, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния, ожирение и избыточный вес, заболевания сердечно-сосудистой и нервной системы, физическая пассивность, курение, беременность, а также иные состояния [27, 28].

ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Основными гематологическими изменениями у большинства пациентов считались лейко- и лимфопения. По данным китайских авторов, у детей их можно было наблюдать в 26,3 и 3,5% случаев соответственно. Повышение уровня СРБ, печеночных, внутриклеточных ферментов, D-димера, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и некоторых других показателей коррелировало с тяжестью заболевания [15, 21].

Инструментальные исследования назначались прежде всего для оценки функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем. В начале пандемии, пожалуй, наиболее яркая картина поражения как у взрослых, так и у детей отмечалась со стороны легочной ткани. Если изменения при рентгенограмме грудной клетки неспецифичны, крайне скудные (небольшая затененность, интерстициальная альтерация) или вообще отсутствуют, то поражения легких, схожие с таковыми при ОРДС, наблюдаемые на КТ грудной клетки, намного более значимы. Специфические изменения по типу «матового стекла» или «булыжной мостовой», расположенные обычно в периферических отделах обоих легких, достаточно распространены даже в начале заболевания, в том числе среди детей. При тяжелом течении можно также наблюдать билатеральную долевую консолидацию легочной ткани [15]. Высокая частота таких специфических изменений привела к тому, что характерным проявлением коронавирусной инфекции стали называть именно пневмонию, или, скорее, пневмонит, с консолидацией преимущественно в заднебазальных отделах легких [29]. Однако дальнейшие наблюдения показали, что в 50% случаев даже у пациентов с бессимптомным течением инфекции при выполнении КТ грудной клетки наблюдались типичные тени по типу «матового стекла» или «пестрые тени», а у 20% имелись атипичные изменения. В другом исследовании, включавшем 64 бессимптомных пациента, у 75% зафиксированы признаки поражения легких, при этом в 67% случаев — двусторонние [30].

Этиологическая диагностика до сих пор главным образом основывается на выявлении рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Идентификация возбудителя может проводиться при исследовании верхних и нижних дыхательных путей (мазок из носоглотки, трахеальный аспират, мокрота, бронхоальвеолярный лаваж), а также при анализе крови, мочи, кала. При соблюдении всех правил забора материала, пожалуй, это наиболее точный метод исследования [14, 31]. В связи с очевидным нарастанием потребности в массовой диагностике появились и экспресс-системы для обнаружения антигена, обладающие достаточно высокой специфичностью (до 100%)

и чувствительностью (до 80%). В исследовании, проводившем сравнение ПЦР и экспресс-тестов, включавшем 412 пациентов, лишь в 2,7% случаев наблюдалась дискоординация результатов (положительная ПЦР при отрицательном экспресс-тесте) [32].

В случае высокой вирусной нагрузки использование антиген-тестов становится целесообразным не только при самостоятельном тестировании, но и в клинических условиях [33]. Так, Deerain с соавторами оценили 10 коммерческих наборов на предмет их диагностического потенциала и установили, что все они способны обнаруживать варианты Дельта и Омикрон. Предел обнаружения составлял 6,50 log₁₀ копий/мл и 6,39 log₁₀ копий/мл для Дельта и Омикрон соответственно [33].

Длительность выделения вируса у разных пациентов чрезвычайно вариабельна. Это зависит от тяжести течения COVID-19, коморбидности, проводимой терапии и вида биологического материала. Согласно исследованию, проведенному в Шанхае, вирусная РНК была выделена из носоглотки пациентов в течение первых 4–48 часов болезни, и далее ПЦР оставалась положительной от 6 до 22 дней. У пятерых детей вирусная РНК в кале обнаруживалась в течение 18–30 дней от начала появления симптомов [34].

ЛЕЧЕНИЕ

Для ведения пациентов с COVID-19, особенно в начале пандемии, было предложено огромное количество различных препаратов (противовирусные, противомаларийные, внутривенные иммуноглобулины, рекомбинантные моноклональные антитела и т. д.), апробированных ранее при лечении SARS, гриппа H₅N₁, лихорадки Денге и Эбола [19, 35]. Например, два противомаларийных препарата (хлорохин и гидроксихлорохин), использовавшиеся в том числе в ревматологической практике, показали свою противовирусную активность *in vitro* относительно SARS-CoV-2, что позволило в свое время внести их в клинические рекомендации многих стран, включая Китай, Италию, Россию [35]. Неоднократно было заявлено о положительном эффекте противовирусной терапии с использованием осельтамивира, рибавирина, ганцикловира, лопинавира/ритонавира [14, 36]. В ранних российских и зарубежных клинических рекомендациях по лечению детей с COVID-19 также были отражены противовирусные препараты: осельтамивир, лопинавир/ритонавир, рибавирин, хотя ни один из них до настоящего времени не доказал свою эффективность в отношении SARS-CoV-2 [19, 35, 37].

Результаты более позднего исследования, опубликованного в Китае, включавшего 199 пациентов, показали отсутствие эффективности терапии лопинавиром/ритонавиром, кроме того, в этой группе отмечалось и наибольшее число нежелательных явлений [36]. Такое лечение также не сопровождалось укорочением времени выделения вируса [38]. И наоборот, было продемонстрировано, что раннее назначение рекомбинантного человеческого интерферона-альфа 2b (ИН-α2b) госпитализированным пациентам (в течение 5 дней от момента поступления) напрямую связано со снижением риска внутрибольничной летальности, в то время как неназначение или позднее его назначение повышало риск смертельного исхода. В этом же исследовании лечение ИН-α2b и/или умифеновиром оказалось более эффективным в сравнении с использованием лопинавира/ритонавира относительно ускорения выздоровления и снижения риска летального исхода [39].

Со временем появились публикации об активности и других противовирусных препаратов. Сообщалось о предпочтительном назначении ремдесивира (в том числе и в педиатрической практике) у тяжелых пациентов, в частности, нуждающихся в респираторной поддержке. Это один из немногих препаратов, одобренный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA, Food and Drug Administration) для лечения COVID-19 [40, 41].

Проведенный метаанализ показал эффективность фавипиравира у взрослых пациентов не только в плане ускорения выздоровления и снижения риска тяжелого течения заболевания, но и укорочения выделения самого вируса [42, 43].

Проводились также исследования активности антигельминтного препарата ивермектина. Согласно полученным результатам, он препятствовал прогрессированию COVID-19 до более тяжелой стадии, способствовал меньшему числу летальных исходов и сокращению времени до выздоровления [44].

В 2021 г. в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России был разработан комбинированный препарат с противовирусным эффектом в отношении SARS-CoV-2 — синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК). Ее противовирусное действие основано на механизме РНК-интерференции и разрушении вирусного генома [45].

Согласно современным представлениям о патогенезе COVID-19, применение препаратов, рекомендуемых для этиотропной терапии, целесообразно начинать в ранние сроки, не позднее 7–8-го дня от начала болезни [45].

С появлением достаточного числа выздоровевших пациентов начали публиковаться сообщения об эффективности при тяжелом течении COVID-19 иммуноглобулина человека нормального и плазмы переболевших [46–50]. И хотя нет достаточных оснований для их рутинного применения у госпитализированных пациентов, эти препараты могут рассматриваться в комплексной терапии больных при отсутствии у них значимого собственного иммунного ответа, а также при высоком риске тяжелого течения заболевания (возраст старше 65 лет, сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы и т. д.) [19, 45, 46].

В настоящее время в педиатрической практике (особенно детям из групп риска и с иммунодефицитом) из противовирусных препаратов могут быть рекомендованы рекомбинантный ИН-α2b, умифеновир, ремдесивир, иммуноглобулин человека нормальный [46, 51–53].

Антибактериальная терапия при COVID-19 рассматривалась только в случаях присоединения бактериальной инфекции [54]. Однако изменения, выявленные при КТ грудной клетки, трактовались как пневмония, и, с учетом рекомендаций ВОЗ, эмпирическая антибактериальная терапия должна была назначаться на основании клинического диагноза (внебольничная, госпитальная, вирусная, бактериальная пневмония), поэтому на практике антибиотик в начале пандемии получали практически 100% пациентов даже с минимальными изменениями в легочной ткани. К сожалению, и сейчас при наличии четко прописанных критериев назначения системных антибиотиков [45, 53], ненужная антибактериальная нагрузка чрезмерна.

Несмотря на то, что в протокол лечения ОРДС входят системные глюкокортикостероиды (ГКС), способствующие супрессии легочного воспаления, их назначения при инфекционных заболеваниях рекомендовалось избегать с учетом возможности ингибирования иммунного ответа и элиминации возбудителя. Поэтому использование ГКС допускалось только в исключительных случаях при развитии жизнеугрожающих состояний, бронхоспазме, септическом шоке и т. д., но не при вирусных пневмониях, что отражено в ранних клинических рекомендациях ВОЗ [14, 15, 54, 55]. Данное суждение было основано на результатах ранее проведенных исследований, показавших, что ГКС не снижали смертность и могли приводить к нежелательным явлениям у пациентов с SARS [54].

Исходя из возможности редукции цитокинового поражения легких глюкокортикостероидами, 11–12 февраля 2020 г. на Всемирном научно-исследовательском форуме, посвященном чрезвычайной ситуации, связанной с COVID-19, ВОЗ были индуцированы 8 приоритетных исследований, в том числе по применению системных ГКС в лечении новой коронавирусной инфекции [56].

В марте были опубликованы данные, опровергающие негативное влияние нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и ГКС на течение COVID-19. А в дальнейшем

появились результаты эффективности ГКС при дыхательной недостаточности на фоне этой инфекции [57].

Одними из первых китайские специалисты в протокол диагностики и лечения COVID-19 у взрослых и детей в качестве возможного метода терапии включили низкие дозы системных ГКС (метилпреднизолон 1–2 мг/кг/сут) в течение 3–5 дней при прогрессировании дыхательной недостаточности и системной воспалительной реакции. Высокие дозы ГКС не рекомендовались из-за иммуносупрессивного эффекта и возможного увеличения времени репликации вируса [58, 59].

В Японии были опубликованы результаты применения высоких доз ГКС в марте 2020 г. у семерых взрослых пациентов, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) по поводу ОРДС, вызванного коронавирусом. Они получили внутривенную пульс-терапию метилпреднизолоном 500–1000 мг/сут в течение 3 дней с дальнейшей постепенной отменой по 1 мг/кг/сут. Средняя продолжительность лечения ГКС составила 13 дней. На фоне такого подхода выжили все пациенты, в течение 7 дней они были экстубированы и не потребовали повторной респираторной поддержки. Нежелательных явлений не отмечалось [60].

Учитывая отсутствие доказанной активности противовирусной и иммуномодулирующей терапии при COVID-19, а также данные о том, что прогрессирование заболевания сопряжено с провоспалительным ответом организма, в США в марте 2020 г. было проведено исследование эффективности ранней терапии системными ГКС у пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением заболевания. Метилпреднизолон назначался на 3 дня в дозе 0,5–1 мг/кг/сут, разделенной на 2 внутривенных введения. Такое лечение достоверно ($p = 0,005$) снижало риск ухудшения состояния, перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), ИВЛ и смертельного исхода в сравнении с обычной схемой лечения. Отмечено также значительное снижение продолжительности госпитализации (5 против 8 дней, $p < 0,001$) [61].

С марта по июнь 2020 г. в Великобритании на базе 175 стационаров было проведено масштабное исследование RECOVERY, включавшее более 11,5 тысяч пациентов с COVID-19. Результаты показали, что на фоне стандартной терапии у пациентов на ИВЛ 28-дневная летальность составила 41%, у пациентов на неинвазивной кислородной поддержке — 25%, у лиц без дыхательной недостаточности — 13%. Однако на фоне лечения дексаметазоном в дозе 6 мг один раз в день в течение 10 дней смертность была ниже на 1/3 в первой группе и на 1/5 во второй группе. Дексаметазон не улучшал течение инфекции у пациентов, не требующих кислородной поддержки [62].

Ряд экспертов рекомендует использовать более высокие дозы метилпреднизолона: по 1–2 мг/кг внутривенно каждые 8 часов у детей с массой тела ≤ 50 кг; 120–125 мг на введение внутривенно каждые 8 часов у детей с массой тела > 50 кг в течение 3–4 суток [47].

Центр по контролю и профилактике заболеваний в США 25 июня 2020 г. на основании еще не опубликованных результатов RECOVERY внес рекомендации по назначению дексаметазона пациентам с дыхательной недостаточностью на фоне COVID-19 [63]. Таким образом была сформирована позиция, что применение системных ГКС достоверно снижает потребность в ИВЛ и смертность у пациентов в тяжелом состоянии, однако их применение при легкой и умеренной степени тяжести COVID-19 неэффективно и может приводить к ухудшению состояния [43]. В настоящее время ГКС являются препаратами первого выбора для лечения больных с выраженной дыхательной недостаточностью и цитокиновым штормом благодаря угнетению всех фаз воспаления и синтеза провоспалительных медиаторов [45, 46].

Подобная смена парадигмы лечения COVID-19 на примере использования системных ГКС явилась демонстрацией сильнейшего «испытания на прочность» доказательной медицины, которому она подверглась в столь короткий период. С высоты сегодняшних дней очевидно, что необходимость быстрого поиска эффективных средств лечения и обмена

информацией в медицинском сообществе всего мира в начале пандемии приводила к публикациям в авторитетнейших изданиях результатов исследований, выполненных с методологическими и концептуальными недостатками.

Гипериммунный ответ у некоторых пациентов с COVID-19 способствует гиперкоагуляции с возможностью развития венозной тромбоэмболии. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочных артерий значительно повышают риск смертельного исхода [2, 34, 64].

Согласно исследованию, включившему 3000 госпитализированных пациентов, к факторам риска венозной тромбоэмболии относятся пожилой возраст, мужской пол, латиноамериканское происхождение, заболевания коронарных сосудов, инфаркт миокарда в анамнезе, а также высокий уровень D-димера (> 500 нг/мл) [65].

Многочисленные исследования привели к тому, что в настоящее время нет сомнений относительно наличия диссеминированной внутрисосудистой коагуляции у умерших взрослых пациентов, в том числе с окклюзией и микротромбозом легочных артерий низкого калибра [35].

Одним из критериев коагулопатии является повышение уровня D-димера и продукта распада фибрина. И уже в апреле 2020 г. появились публикации, говорящие об улучшении прогноза пациентов с тяжелым течением заболевания на фоне лечения антикоагулянтами, особенно с повышенным уровнем D-димера [35].

А через месяц уже во многих методических рекомендациях было написано, что пациенты с COVID-19, и госпитализированные, и находящиеся на амбулаторном этапе, требуют раннего профилактического пролонгированного назначения низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина [2, 35–38]. У больных с ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м²) следует рассмотреть увеличение профилактической дозы на 50%. При этом до сих пор отсутствуют доказательства целесообразности применения антиагрегантов для лечения COVID-19 [45].

Такие данные среди педиатрических публикаций были крайне скудными, однако тяжелое течение заболевания у детей с длительной лихорадкой, наличие тяжелых хронических заболеваний, длительная вынужденная иммобилизация, наличие внутривенных катетеров и гиперкоагуляции стали диктовать необходимость назначения антикоагулянтов [46, 53].

Все большая распространенность генно-инженерных биологических препаратов позволила оценить их высокую безопасность и эффективность также во время пандемии COVID-19. С использованием алгоритмов искусственного интеллекта было предсказано, что селективные ингибиторы янус-киназ могут быть потенциальным терапевтическим средством для лечения тяжелого ОРДС, вызванного SARS-CoV-2 [66]. Доказано также, что моноклональные антитела (МКА) человека класса IgG1 обладают вируснейтрализующим действием в отношении SARS-CoV-2 благодаря блокированию взаимодействия S-белка вируса (спайк) с АПФ2, что подавляет инфицирование клеток хозяина и останавливает репликацию вируса. В частности, в России уже в апреле 2020 г. во временных методических рекомендациях по лечению COVID-19, при еще включенных хлорохине и гидроксихлорохине, была прописана таргетная терапия с помощью МКА тяжелого заболевания у взрослых, а в июле — и у детей [53, 67].

В современные клинические рекомендации включены однокомпонентные (сотровимаб, регданвимаб) и комбинированные (бамланвивимаб + этесевимаб; касиривимаб + имдевивимаб) препараты. В связи с тем, что многие из них не только не зарегистрированы на территории Российской Федерации, но и не применялись у детей в возрасте до 12 лет, их назначение off label пациентам из групп риска по тяжелому течению COVID-19 возможно только при наличии решения врачебной комиссии, основанного на международных рекомендациях, экспертных мнениях, оценке степени пользы и риска, а также разрешения на временное обращение лекарственного препарата [45, 46].

Назначение этих препаратов также наиболее эффективно в срок не позднее 7–10 дней от начала болезни [45, 46, 68].

В актуальных протоколах они рекомендованы при среднетяжелом течении заболевания взрослым пациентам и детям из групп риска в сочетании с этиотропными препаратами, ГКС и антикоагулянтами [45, 46].

Однако до настоящего времени, как и при других респираторных вирусных заболеваниях, симптоматическая терапия с назначением антипиретиков и обильного питья является основой в лечении большинства нетяжелых пациентов с COVID-19 [35].

Значительную роль в структуре и тяжести заболевания, конечно, сыграла вакцинопрофилактика. В июне 2020 г. в Китае была зарегистрирована первая вакцина от коронавируса — *Convidicea* [69]. А уже в августе зарегистрировали первую общедоступную российскую вакцину *Гам-КОВИД-Вак* (Спутник V) [70].

На сегодня более чем в 200 странах мира используется 30 вакцин против SARS-CoV-2 [71]. Среди них также вакцины для применения в детском возрасте. В частности, в России в ноябре 2021 г. была зарегистрирована вакцина для иммунизации подростков в возрасте 12–17 лет. Вакцинация на 75–95% предупреждает заражение коронавирусом, но главное, значительно снижает риск тяжелого течения COVID-19 и летального исхода. Ведется огромное количество исследований относительно иммуногенности, безопасности, продолжительности поствакцинальной защиты, эффективности против новых штаммов вируса, однако уже имеются достоверные данные, что на фоне роста заболеваемости и даже госпитализации пациентов во время очередных вспышек смертность не нарастает [23].

НОВАЯ ЭРА. ШТАММ ОМИКРОН

Если контагиозность каждого последующего штамма, как правило, росла, то в отношении клинической картины ситуация отличалась. Начиная со штамма дикого вируса вплоть до Дельта-варианта длительность инкубационного периода и характерные симптомы болезни были схожими. Однако распространение штамма Омикрон внесло значительные коррективы в течение коронавирусной инфекции.

24 ноября 2021 г. министр здравоохранения Южной Африки Звели Мхизе сообщил о появлении нового и быстро распространяющегося варианта SARS-CoV-2. По данным ВОЗ, к середине декабря 2021 г. он был обнаружен уже примерно в 77 странах мира [72]. Новый вариант получил название Омикрон (B.1.1.529) и, несмотря на очень ограниченную информацию об этом штамме, был объявлен «вызывающим беспокойство» гораздо быстрее, чем ранее штаммы Альфа (B.1.1.7), Бета (B.1.351), Гамма (P.1) и Дельта (B.1.617.2) [73]. Прежде всего это было связано с большим количеством мутаций в спайке, который опосредует инфицирование клеток человека и является основной мишенью гуморального иммунного ответа [74]. Штамм Омикрон отличается от первоначального уханьского SARS-CoV-2 Wuhan Hu-1 более чем на 50 мутаций. Это не намного выше, чем у Дельта-штамма (более 30 мутаций), однако около 30 из них локализованы в вирусном спайковом гене, который является ключевой мишенью защитных антител. Филогенетический анализ показал, что большинство мутаций, которые отличают Омикрон от раннего штамма Wuhan Hu-1, являются не синонимичными, т.е. связанными с изменениями аминокислот. Поэтому можно сказать, что Омикрон возник именно от Wuhan Hu-1, а не в результате мутации других штаммов [75].

Омикрон оказался в 13 раз более контагиозным, чем дикий штамм, и в 2,8 раза — чем Дельта-вариант [76].

Новые мутации, обнаруженные в штамме Омикрон, обусловили высокую восприимчивость к нему даже для ранее переболевших и/или вакцинированных лиц [77], что подтверждается рядом недавних публикаций [78–82].

В препринте исследования авторы проанализировали данные национального эпидемиологического надзора Южной Африки. Было выявлено, что соотношение повторной инфекции к первичной (повторный положительный тест по крайней мере через 90 дней после предыдущего) было выше в начале подъема заболеваемости штаммом Омикрон в сравнении с Бета- и Дельта-вариантами (0,25 против 0,12 и 0,09 соответственно) [83]. Аналогичные результаты были получены в Катаре в исследовании «случай-контроль», которое показало, что наличие предшествующей инфекции в анамнезе на 85–90% снижало риск заражения Альфа-, Дельта- или Бета-вариантами, но лишь на 56% — Омикроном [84]. В то же время большинство известных Т-клеточных эпитопов у ранее инфицированных и/или вакцинированных индивидуумов сохраняются, и, по мнению некоторых исследователей, можно предположить, что иммунный ответ у них в определенной степени эффективен также против штамма Омикрон [85–88].

С момента появления первых сообщений об Омикроне в Южной Африке было выявлено несколько подлиний этого штамма. Начальным вариантом Омикрона была подлиния ВА.1. Однако доминирующей в мире стала более контагиозная подлиния ВА.2, которая отличается от исходного варианта примерно на 40 мутаций [89]. Несмотря на это зафиксированы случаи последовательного заражения невакцинированных лиц обоими вариантами вируса [90]. Таким образом, предшествующая инфекция ВА.1 у вакцинированных пациентов, по-видимому, вызывает выработку нейтрализующих антител, обладающих мощной активностью против ВА.2 [91].

Данные двух литературных обзоров свидетельствуют о том, что инфекция, вызванная штаммом Омикрон, чаще проявляется бессимптомным носительством или более легкой симптоматикой и снижением частоты госпитализации и смертности по сравнению с такими у более ранних штаммов SARS-CoV-2 [92, 93].

Это согласуется и с результатами южноафриканского исследования. Показатели смертности в стационаре (1% против 4,5%, $p < 0,00001$), госпитализация в отделение интенсивной терапии (4% против 21%, $p < 0,00001$) и продолжительность пребывания на койке (4 дня против 8,8 дней) были ниже среди госпитализированных с COVID-19 пациентов во время всплеска Омикрона ($n = 466$) в сравнении с более ранними штаммами ($n = 3976$). Однако средний возраст пациентов также был ниже при Омикроне (39 лет против 49,8 лет) [94]. Аналогичные результаты были получены и в других центрах Южной Африки [95, 96].

Анализ, проведенный английскими исследователями, показал, что риск госпитализации или смерти при инфицировании Омикроном составлял примерно 1/3 от риска при инфицировании Дельта-штаммом с поправкой на возраст, пол, статус вакцинации и предшествующую инфекцию [97]. Однако эффективность ранее использовавшихся МКА при тяжелом течении Омикрона оказалась низкой. Чуть ли не единственным эффективным препаратом на данный момент является сотровимаб [98].

В то же время у детей заболеваемость и частота госпитализации в случае штамма Омикрон значительно выросла. Так, в Южной Африке риск госпитализации детей оказался на 20% выше, чем в предыдущие волны COVID-19 [99]. Та же тенденция определилась и в США [100].

Инкубационный период при инфицировании Омикроном в среднем на 2–3 дня короче по сравнению исходным диким вирусом (5 дней) [101]. Наиболее частыми симптомами инфицирования штаммом Омикрон, как следствие поражения в основном верхних дыхательных путей, являются насморк, головная боль, астения, чихание, боль в горле и ларингит [102, 103]. Вероятно, что именно признаки ларингита и являются поводом для большей госпитализации пациентов младшего возраста, т.к. эти дети угрожаемы по развитию стеноза гортани. Лихорадка, кашель и аносмия/агевзия встречаются реже, нежели при преды-

дущих вариантах COVID-19. Симптомы обычно наблюдаются в течение 2 дней, после чего следует быстрое выздоровление [101].

В Гонконгском университете в ходе исследований культуры *ex vivo* было показано, что Омикрон реплицируется в бронхах человека в 70 раз быстрее, чем Дельта, в то время как в легочной ткани — в 10 раз медленнее. Это отчасти объясняет укорочение инкубационного периода, а также меньшую тяжесть заболевания и снижение частоты поражения легких у пациентов, инфицированных Омикроном [104, 105].

Со временем, конечно, ситуация на планете будет меняться, мы же готовы поделиться собственным опытом борьбы с COVID-19 по результатам дважды проведенного перепрофилирования ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в инфекционный госпиталь за период с 2020 по 2022 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(10224): 565–74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
2. Бабаян А.Р., Фисенко А.П., Садеки Н.М., Мирзаева А.Р. Коронавирусы: биология, эпидемиология, пути профилактики // Российский педиатрический журнал. 2020. Т. 23, № 1. С. 57–61. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-1-57-61>
3. European Centre for Disease Prevention and Control. An agency of the European Union. COVID-19 situation update worldwide, as of week 16, updated 28 April 2022. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>.
4. World Health Organization. COVID-19 disease in children and adolescents: Scientific brief. 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Children_and_adolescents-2021.
5. Бахитов В.В., Алиев С.Р., Марцинкевич В.М., Дмитриева К.В., Масленников Р.В., Васильева Е.В. Структура смертности пациентов амбулаторного центра в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. № 2. С. 67–76.
6. Gorbalenya AE, Enjuanes L, Ziebuhr J, Snijder EJ. Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome. *Virus Res*. 2006; 117: 17–37.
7. Saramago M, Bárria C, Costa VG, Souza CS, Viegas SC, Domingues S. et al. New targets for drug design: importance of nsp14/nsp10 complex formation for the 3'-5' exoribonucleolytic activity on SARS-CoV-2. *FEBS J*. 2021; 288: 5130–5147. doi: 10.1111/febs.15815
8. Eckerle LD, Becker MM, Halpin RA, Li K, Venter E, Lu X. et al. Infidelity of SARS-CoV Nsp14-exonuclease mutant virus replication is revealed by complete genome sequencing. *PLoS Pathog*. Published: May 6, 2010. e1000896. doi: 10.1371/journal.ppat.1000896
9. Robson F, Khan KS, Le TK, Paris C, Demirbag S, Barfuss P. et al. Coronavirus RNA proofreading: molecular basis and therapeutic targeting. *Mol Cell*. 2020; 79:710–727. doi: 10.1016/j.molcel.2020.07.027
10. Li G, Piampongsant S, Faria NR, Voet A, Pineda-Peña A-C, Khouri R. et al. An integrated map of HIV genome-wide variation from a population perspective. *Retrovirology*. 2015; 12: 18. doi: 10.1186/s12977-015-0148-6
11. Jung C, Kmiec D, Koepke L, Zech F, Jacob T, Sparrer KMJ. et al. Omicron: What Makes the Latest SARS-CoV-2 Variant of Concern So Concerning? *J Virol*. 2022 Mar 23; 96(6): e0207721. doi: 10.1128/jvi.02077-21
12. McIntosh K. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. 2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>.
13. Carlotti A, Carvalho WB, Johnston C, Rodriguez IS, & Delgado AF. COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2020; 75, e1894. Available at: <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1894>
14. He F, Deng Y, & Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *Journal of medical virology*. 2020; 92(7), 719–725. doi: 10.1002/jmv.25766
15. Che, ZM., Fu J F, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, Lin R, Tang LF. et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World journal of pediatrics*. 2020; 16(3): 240–246. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5

16. Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Митюшин И.Л., Чащина И.Л., Ткачева А.А. Типичные изменения в легких у детей с COVID-19, нетипичное лечение // Фарматека. 2021. № 1. С. 58–67.
17. Tang A, Xu W, Shen M, Chen P, Li G, Liu Y. et al. One suggested reason is that children may be less susceptible to the infection as a result of possible differences in the expression of the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). A retrospective study of the clinical characteristics of COVID-19 infection in 26 children. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.08.20029710
18. Covino M, De Matteis G. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and prognosis of hypertensive patients hospitalized with COVID-19. *Intern Med J*. 2020 Dec; 50(12): 1483–1491. doi: 10.1111/imj.15078
19. Ferranti JF, Rodriguez IS, Motta E. et al. Beyond ventilatory support: challenges in general practice and in the treatment of critically ill children and adolescents with SARS-CoV-2 infection. *Rev Assoc Med Bras*. 2020 Apr; 66(4): 521–527. doi: 10.1590/1806-9282.66.4.521
20. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020; pii e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702
21. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020; 382:1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073
22. Molloy EJ, Bearer CF. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Pediatr Res*. 2020 Sep; 88(3): 340–341. doi: 10.1038/s41390-020-0881-y.
23. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Педиатру на каждый день–2022. Лихорадки. Справочник по диагностике и лечению. — М.: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 2022. 440 с.
24. Davies PP, du Pre J, Lillie HK. One-year outcomes of critical care patients post-COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in children. *JAMA Pediatr*. 2021; 175(12): 1281–1283. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.2993
25. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May; 34(5): e212–e213. doi: 10.1111/jdv.16387
26. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. *J Am Acad Dermatol*. 2020; pii: S0190-9622(20)30454-0. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.036
27. Centers for Disease Control and Prevention. Underlying medical conditions associated with high risk for severe COVID-19: Information for healthcare providers. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html> (Accessed on March 1, 2022).
28. Centers for Disease Control and Prevention. Science brief: Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlying-evidence-table.html> (Accessed on March 1, 2022).
29. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *J Ultrasound Med*. 2020 Jul; 39(7): 1459–1462. doi: 10.1002/jum.15284
30. Uysal E., Kiliçer A., Cebeci H., Özer H. et al. Chest CT findings in RT-PCR positive asymptomatic COVID-19 patients. *Clin Imaging*. 2021 Sep; 77: 37–42. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.01.030
31. Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y, Timsit JF. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med*. 2020; 46(4): 579–82. doi: 10.1007/s00134-020-05967-x
32. Albert E, Torres I. et al. Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Mar; 27(3): 472.e7–472.e10. doi: 10.1016/j.cmi.2020.11.004
33. Deerain J, Druce J, Tran T, Batty M, Yoga Y, Fennell M. et al. Assessment of the analytical sensitivity of ten lateral flow devices against the SARS-CoV-2 omicron variant. *J. Clin. Microbiol*. 2022 Feb 16; 60(2): e0247921. doi: 10.1128/JCM.02479-21
34. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*. 2020; pii: ciaa198. doi: 10.1093/cid/ciaa198
35. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F et al. Cytokine Storm in COVID-19: Pathogenesis and Overview of Anti-Inflammatory Agents Used in Treatment. *Clin Rheumatol*. 2020 Jul; 39(7): 2085–2094. doi: 10.1007/s10067-020-05190-5
36. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7; 382(19): 1787–1799. doi: 10.1056/NEJMoA2001282
37. COVID-19 у детей. Временные методические рекомендации. Правительство Москвы. Департамент здравоохранения города Москвы. 2020. 66 с.

38. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–62.
39. Wang N, Zhan Y, Zhu L, Hou Z et al. Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe*. 2020 Sep 9; 28(3): 455–464.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.07.005.
40. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021 Feb 13; 10(1): 34–48. doi: 10.1093/jpids/piaa115
41. Young B, Tan TT, Leo YS. The place for Remdesivir in COVID-19 treatment. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(1): 20–21. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30911-7
42. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, Shah PB, Pokharel N, Rashmi P. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: A rapid systematic review and metaanalysis. *Virology*. 2020; 17(1): 141. doi: 10.1186/s12985-020-01412-z
43. Ширококов Я.Е., Гладунова Е.П., Бородулина Е.А., Суханова А.Е. Обзор потенциальных препаратов для антивирусной и упреждающей противовоспалительной терапии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 // *Acta biomedica scientifica*. 2021. Т. 6, № 4. С. 74–86. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.7
44. Hashim A, Mohammed FM, Anwar MR, Dhurgham FF, Khulood KK, Ahmed SA. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.10.26.20219345
45. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022).
46. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / Османов И.М., Алексеева Е.И., Мазанкова Л.Н., Захарова И.Н. и др. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ». 2021. 92 с.
47. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 2; 382(14): 1370–1371. doi: 10.1056/NEJMc2003717
48. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020 Apr 28; 323(16): 1582–1589. doi: 10.1001/jama.2020.4783
49. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest*. 2020 Jul; 158(1): e9–e13. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.039
50. Tanne JK. COVID-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ*. 2020 Mar 26; 368: m1256. doi: 10.1136/bmj.m1256
51. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 May; 39(5): 355–368. doi: 10.1097/INF.0000000000002660
52. Wang Y, Zhu LQ. Pharmaceutical care recommendations for antiviral treatments in children with coronavirus disease 2019. *World J Pediatr*. 2020 Jun; 16(3): 271–274. doi: 10.1007/s12519-020-00353-5
53. Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2. (03.07.2020, утв. Минздравом России). 2000. 74 с.
54. WHO Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance V 1.2. 13 March 2020.
55. Alder Hey Children's Hospital: Clinical Management Of Children Admitted to Hospital with COVID-19. March 2020. Version 1. Available at: https://alderhey.nhs.uk/application/files/1815/8422/1173/COVID_19_IN_CHILDREN_CLINICAL_GUIDANCE_v1.pdf.
56. WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines.pdf>
57. Russell B, Moss Ch, Rigg A, Van Hemelrijck M. COVID-19 and Treatment With NSAIDs and Corticosteroids: Should We Be Limiting Their Use in the Clinical Setting? *Ecancermedicalscience*. 2020 Mar 30;14:1023. doi: 10.3332/ecancer.2020.1023
58. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7) (Released by National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3, 2020. Available at: <https://www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/1.Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf>

59. Shen K, Yang et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr.* 2020 Jun; 16(3): 223–231. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7
60. So C, Ro S, Murakami M, Imai R, Jinta T. High-dose, short-term corticosteroids for ARDS caused by COVID-19: a case series. *Respirol Case Rep.* 2020; 8(6): e00596. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32514354>. 4 июня 2020 г.
61. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al. COVID-19 Management Task Force. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 May 19; ciaa601. doi: 10.1093/cid/ciaa601
62. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. Available at: https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_v2final.pdf.
63. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/dexamethasone/>
64. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May; 18(5): 1023–1026. doi:10.1111/jth.14810
65. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, et al. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med.* 2021; 26: 415.
66. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021 Jul 29; 385(5): 406–415. doi: 10.1056/NEJMoa2101643
67. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020).
68. Tarighi P, Eftekhari S, Chizari M, Sabernavaei M, Jafari D, Mirzabeigi P. A review of potential suggested drugs for coronavirus disease (COVID-19) treatment. *Eur J Pharmacol.* 2021; 895: 173890.
69. CanSino's COVID-19 vaccine approved for military use in China. Available at: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-vaccine-idUSKBN2400DZ> (29.06.2020)
70. Минздрав России зарегистрировал первую в мире вакцину от COVID-19. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/08/11/14657-minzdrav-rossii-zaregistririval-pervuyu-v-mire-vaktsinu-ot-covid-19>
71. https://extranet.who.int/pqwweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_02March2022.pdf.
72. Bai Y, Du Z, Xu M, Wang L, Wu P, Lau E, et al. International risk of SARS-CoV-2 Omicron variant importations originating in South Africa. *medRxiv.* 2021. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.07.21267410v1>
73. World Health Organization. 2021. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 variant of concern. Available at: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)
74. Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021; 21: 73–82. doi: 10.1038/s41577-020-00480-0
75. Bansal K, Kumar S. 2021. Mutational cascade of SARS-CoV-2 leading to evolution and emergence of omicron variant. *bioRxiv.* Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.06.471389v1>
76. Chen J, Wang R, Gilby NB, Wei GW. Omicron (B.1.1.529): Infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance. *J Chem Inf Model.* 2022 Jan 24; 62(2): 412–422. doi: 10.1021/acs.jcim.1c01451
77. Jung C, Kmiec D, Koepke L, Zech F, Jacob T, Sparrer KMJ, et al. Omicron: What Makes the Latest SARS-CoV-2 Variant of Concern So Concerning? *J Virol.* 2022 Mar 23; 6(6): e0207721. doi: 10.1128/jvi.02077-21
78. Zhang L, Li Q, Liang Z, Li T, Liu S, Cui Q, et al. The significant immune escape of pseudotyped SARSCoV-2 variant Omicron. *Emerg Microbes Infect.* 2022; 11: 1–5. doi: 10.1080/22221751.2021.2017757
79. Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 Omicron variant by vaccine sera and monoclonal antibodies. *medRxiv.* 2021. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.07.21267432v1.full.pdf>
80. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature.* 2021; 596: 276–280. doi: 10.1038/s41586-021-03777-9
81. Hoffmann M, Krüger N, Schulz S, Cossmann A, Rocha C, Kempf A, et al. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell.* 2022 Feb 3; 185(3): 447–456.e11. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.032
82. Cele S, Jackson L, Khoury DS, Khan K, Moyo-Gwete T, Tegally H, et al. Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization. *Nature.* 2021. doi: 10.1038/s41586-021-04387-1.
83. Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa 2021-12-01. UNPUBLISHED. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.11.21266068v2.full.pdf>

84. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, et al. Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2022; 386:1288.
85. Redd AD, Nardin A, Kared H, Bloch EM, Abel B, Pekosz A, et al. Minimal cross-over between mutations associated with Omicron variant of SARS-CoV-2 and CD81 T-cell epitopes identified in COVID-19 convalescent individuals. 2021. *bioRxiv.* 2021. doi: 10.1101/2021.12.06.471446
86. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. 2021. SARS-CoV-2 T cell responses are expected to remain robust against Omicron. *bioRxiv.* doi: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.12.472315v1>
87. Gao Y, Cai C, Grifoni A, Müller TR, Niessl J, Olofsson A, et al. Ancestral SARS-CoV-2-specific T cells cross-recognize Omicron. *Nat Med.* 2022; 28(3): 472–476. doi: 10.1038/s41591-022-01700-x
88. Keeton R, Tincho MB, Ngomti A, Baguma R, Benede N, Suzuki A, et al. SARS-CoV-2 spike T-cell responses induced upon vaccination or infection remain robust against Omicron. 2021. *medRxiv.* doi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.26.21268380v1>
89. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1056487/Technical-Briefing-36-22.02.22.pdf.
90. Stegger M, Edslev S, Sieber R, et al. Occurrence and significance of Omicron BA.1 infection followed by BA.2 reinfection. UNPUBLISHED. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.19.22271112v1.full.pdf>.
91. Yu J, Collier AY, Rowe M, et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 Variants. *N Engl J Med.* 2022; 386:1579.
92. Jung C, Kmiec D, Koepke L, Zech F, Jacob T, Sparrer KMJ, et al. Omicron: What Makes the Latest SARS-CoV-2 Variant of Concern So Concerning? *J Virol.* 2022 Mar 23; 96(6): e0207721. doi: 10.1128/jvi.02077-21
93. McIntosh K. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. 2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>.
94. Abdullah F, Myers J, Basu D, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *Int J Infect Dis.* 2022; 116:38.
95. Jassat W, Karim SA, Mudara C. et al. Clinical Severity of COVID-19 Patients Admitted to Hospitals in Gauteng, South Africa During the Omicron-Dominant Fourth Wave. UNPUBLISHED. Available at: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3996320.
96. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, et al. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA.* 2022; 327:583.
97. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet.* 2022; 399:1303.
98. Aleem A, Samad ABA, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). StatPearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022 Jan.2022 Feb 6.
99. 2021. Discovery Health, South Africa's Largest Private Health Insurance Administrator, Releases At-Scale, Real-World Analysis of Omicron Outbreak Based on 211 000 COVID-19-Positive Test Results in South Africa, Including Collaboration with the South Africa. Available at: <https://www.discovery.co.za/corporate/health-insights-omicron-outbreak-analysis>.
100. Aljazeera. Omicron is sending thousands of children to US hospitals. 2021. Available at: <https://www.aljazeera.com/news/2021/12/30/omicron-is-sending-thousands-of-children-to-us-hospitals>. Accessed on 31 Dec 2021.
101. Jansen L, Tegomoh B, Lange K, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) variant cluster — Nebraska, november–december 2021. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70: 1782–4.
102. Iacobucci G. Covid-19: government ignores scientists' advice to tighten restrictions to combat omicron. *BMJ.* 2021; 375: n3131. doi: 10.1136/BMJ.N3131
103. Mohiuddin M., Kasahara K. Investigating the aggressiveness of the COVID-19 Omicron variant and suggestions for possible treatment options. *Respir. Med.* 2021; 191: 06716. doi: 10.1016/J.RMED.2021.106716
104. Chi-wai C.M. HKUMed Finds Omicron SARS-CoV-2 Can Infect Faster and Better than Delta in Human Bronchus but with Less Severe Infection in Lung. 2021. Available at: <https://www.med.hku.hk/en/news/press/20211215-omicron-sars-cov-2-infection>.
105. Dyer O. Covid-19: omicron is causing more infections but fewer hospital admissions than delta, South African data show. *BMJ.* 2021; 375: n3104. doi: 10.1136/BMJ.N3104

ГЛАВА 2

ОПЫТ ФГАУ «НМИЦ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНЗДРАВА РОССИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ ИНФЕКЦИОННОГО ГОСПИТАЛЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ С COVID-19

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.03.2020 № 257 и от 28.01.2022 № 36 ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» как учреждение, подведомственное Минздраву России, дважды был перепрофилирован для оказания медицинской помощи пациентам с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 или с подозрением на новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.04.2020 № 288 «Об утверждении правил оценки готовности медицинских организаций, подведомственных федеральным органам исполнительной власти, их структурных подразделений и частных медицинских организаций, к оказанию медицинской помощи пациентам с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 или с подозрением на новую коронавирусную инфекцию COVID-19 в стационарных условиях» (далее — Приказ), оказание медицинской помощи таким пациентам в стационарных условиях было возможно только в медицинских организациях, признанных комиссией готовыми.

Приоритетным и максимально подходящим был принят корпус Клиники высоких технологий (КВТ), расположенный по адресу Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 8.



Впервые с этой целью в марте 2020 года была временно приостановлена плановая госпитализация в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, в течение 2 суток выписаны стабильные пациенты из подразделений КВТ (хирургические, неврологические, кардиологические и пациенты отделения заместительной почечной терапии). При невозможности выписки дети, требующие наблюдения и лечения в условиях стационара, были переведены в подразделения исторического корпуса Центра на имеющиеся коечные мощности, а затем и в профильные медицинские организации города Москвы.

Работа по перепрофилированию коечного фонда под инфекционный стационар с хирургическими койками проводилась согласно методическим рекомендациям по минимальному стандарту оснащения медицинской организации для лечения пациентов с COVID-19. Тем не менее все палаты для размещения инфекционных больных были оборудованы источником кислорода с возможностью увлажнения (централизованное снабжение медицинскими газами через прикроватную консоль). Для пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, требующих проведения неинвазивной или инвазивной вентиляции легких, имелось все соответствующее респираторное оборудование, прикроватные мониторы (неинвазивное артериальное давление, электрокардиограмма, частота дыхания, температура, оксиметрия, капнометрия, сердечный выброс), шприцевые насосы, электрические аспираторы, аппараты для определения газов крови и т. д. Диагностические возможности включали круглосуточную доступность КТ, рентгенографии, бронхоскопии, эндоскопии, УЗИ-диагностики, наличие лапароскопического оборудования и отдельной лаборатории.

Одним из требований Приказа являлось наличие санпропускников для обеспечения безопасного входа и выхода из «грязной» зоны, переодевания и дезинфекционной обработки медицинских работников. Организация помещений санпропускника в КВТ проводилась на первом этаже и представляла собой перепланировку части помещений здания с обязательной организацией отдельного входа и выхода. В рамках перепланировки возводили ряд дополнительных перегородок, дверных проемов, коридоров, максимально вписывающихся в общую концепцию здания и не противоречащих установленным требованиям. Кроме того, в переходе между историческим корпусом и КВТ был организован шлюз, через который передавались медикаменты и изделия медицинского назначения, загружалось таблет-питание (индивидуальная фасовка) для госпитализированных больных.

Особое внимание уделили маломобильным пациентам. Для беспрепятственного доступа и оперативного получения медицинской помощи были проведены мероприятия по установке ряда поручней и пандусов.

Работы по перепланировке части помещений КВТ под санпропускник велись четко и слаженно. В связи с постоянным контролем сотрудников и руководителя службы обеспечения деятельности учреждения их удалось завершить в кратчайшие сроки и быть готовыми к приему первых пациентов.

После завершения работ состав помещений санпропускника включал в себя следующие помещения:

- гардероб домашней и рабочей одежды;
- гардероб верхней одежды;
- приемную;
- мужские и женские душевые кабины с устройством преддушевых и тамбурных зон;
- раздевальные;
- приемную врача с санузлом;
- помещения для хранения средств индивидуальной защиты (СИЗ) и одноразовых полотенец;

- мужские и женские раздевалные для лечебного персонала с устройством тамбурных зон;
- кабинеты врачей;
- помещения для сбора грязной рабочей одежды;
- помещения для хранения чистой одежды;
- кладовые расходных материалов;
- кладовые уборочного инвентаря и дезинфицирующих средств;
- выход из «грязной» зоны.

Отделка помещений санпропускника велась высокотехнологичными сертифицированными материалами, соответствующими требованиям к отделке такого рода помещений. Все материалы и оборудование, используемые при отделке и организации помещений, обладали моющими свойствами и подбирались с условием беспрепятственной дезинфекции.

Для ввода вентиляционных систем в особый режим работы сотрудниками инженерного отдела была произведена настройка автоматики на приточных и вытяжных системах так, чтобы воздухообмен в помещениях был организован с избыточным давлением по нормам инфекционных отделений (разряжение воздуха в септических помещениях, переток воздушных масс из «стерильной» в «грязную» зону). В санпропускнике были организованы автономные приточная и вытяжные системы с обеззараживанием воздуха бактерицидной секцией и секцией НЕРА-фильтров.

Были внесены изменения и в работу канализационной системы. Ввиду того, что в системе канализации Центра задействована канализационно-насосная станция объемом до 10 м³ с насосами, оттоки направляются непосредственно в городскую сеть. На период перепрофилирования корпуса станцию оборудовали дополнительным сосудом соответствующего размера с гидроклоридом натрия, что обеспечивало обеззараживание канализации перед попаданием ее в городскую сеть.

Возникла необходимость в возможности незамедлительного взаимодействия персонала Центра с хозяйственными службами, для чего он был обеспечен корпоративной мобильной связью (рации, мобильные телефоны, планшеты).

В связи с особыми условиями обращения с чрезвычайно эпидемиологически опасными медицинскими отходами класса «В» на период перепрофилирования Центра был заключен дополнительный договор по вывозу отходов данного класса.

На территории Центра была построена закрытая площадка для обработки машин скорой медицинской помощи.

В дальнейшем с учетом правильно выстроенного алгоритма действий и четкой структуры взаимодействия между службами Центра удалось организовать единую и слаженную систему как по вводу в особый режим работы, так и по выходу из него. Так, все объекты перепланировки (перегородки, двери, постройки и т. д.) были сконструированы таким образом, чтобы они не мешали функционированию Центра в обычных условиях и в случае возникновения необходимости повторного перепрофилирования были установлены вновь.

В результате мероприятий, предпринятых для ввода корпуса КВТ в особый режим работы, комиссия приняла решение о соответствии требованиям приказа и о готовности учреждения к оказанию медицинской помощи пациентам.

Кроме организации помощи пациентам с COVID-19, важной задачей являлась минимизация риска заражения персонала. Для осуществления поставленной задачи были закуплены и внедрены на практике специальные средства защиты, включающие защитные

комбинезоны, медицинские герметичные очки, лицевые щитки, фильтрующие респираторы (преимущественно класса FFP3 либо FFP2 в сочетании с лицевым щитком), высокие бахилы, одноразовые перчатки и шапочки, а также медицинские пижамы, надеваемые под комбинезон. Врачом-эпидемиологом осуществлялась работа по обучению сотрудников требованиям санитарно-противоэпидемического режима, неоднократно проводился инструктаж со всеми работниками, задействованными в функционировании инфекционного Центра, по правильному использованию СИЗ. Особое внимание уделялось изучению правил и нюансов надевания комплекта СИЗ до входа в «грязную» зону и его снятия после использования.

Учитывая особые условия труда, нагрузку на персонал, требования по разобщению контактных лиц с остальными сотрудниками Центра и членами их семей, по Программе временного бесплатного расселения медицинских работников сотрудники из инфекционного Центра во внерабочее время и на период карантина после завершения работы в «грязной» зоне размещались в гостиницах города. Проживание и кормление обеспечивалось Правительством и Департаментом здравоохранения города Москвы.

Руководителем службы по управлению персоналом для работников Центра, задействованных в оказании медицинской помощи инфекционным пациентам, было организовано прохождение обучения по краткосрочным дополнительным профессиональным программам профилактики, диагностики и лечения COVID-19 с использованием информационно-телекоммуникационной сети Intel и электронных ресурсов Минздрава России. Заключены дополнительные соглашения к трудовым договорам с учетом особых условий труда и дополнительной нагрузки в соответствии с Трудовым кодексом Российской Федерации.

Центр инфекционных болезней располагался на 5 этажах корпуса КВТ. В структуру Центра вошло 7 подразделений, оснащенных высокотехнологичным оборудованием: 3 инфекционных отделения, приемное отделение, отделение реанимации и интенсивной терапии, лаборатория, диагностическая служба.

В штатном расписании было задействовано 303 сотрудника. Деятельность персонала была организована вахтовым методом стабильным составом дежурных бригад по инфекционному корпусу и приемному отделению. В инфекционных отделениях работали дневные врачи. Кроме того, были организованы административные «двойки» в «чистой» и «грязной» зонах, позволяющие контролировать и регулировать лечебный процесс (главный врач ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и руководитель инфекционного центра).

В приемном отделении, располагающем боксированными палатами с отдельными выходами на улицу, проводилось строгое разграничение поступающих пациентов на потоки с подтвержденным диагнозом COVID-19, контактных по данной инфекции или подозрительных на нее. Маршруты передвижения в палатные отделения для соответствующих потоков пациентов были построены с учетом исключения их пересечения.

Отделения были развернуты на 330 койко-мест (из них 30 реанимационных). Для оказания экстренной хирургической помощи Центр располагал 8 операционными залами. С целью недопущения внутрибольничного распространения инфекции между пациентами в три инфекционных отделения дети госпитализировались согласно тому же принципу:

- подтвержденный лабораторно диагноз COVID-19;
- контакт по COVID-19 (без подтверждения);
- признаки острого инфекционного заболевания у ребенка не из очага новой коронавирусной инфекции.

В ОРИТ пациенты размещались в три зала с соблюдением тех же требований.



Работа в приемном отделении

Учитывая достаточный коечный фонд Центра, размещение пациентов в палатах проводилось максимально комфортно: палаты одно- и двухместные, с индивидуальными санузлами и душевыми, функциональными кроватями.

При поступлении всем детям в смотровом боксе регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) и бралась кровь на анализ. Лучевая диагностика (КТ или рентгенография) в случае подтвержденной инфекции осуществлялась до подъема в отделение. Пациентам с подозрением на COVID-19 — в строго определенное время, после обработки помещения и дезинфекции поверхностей во избежание заражения. Ультразвуковая диагностика (УЗД) проводилась в боксе приемного отделения по экстренным показаниям (для исключения хирургической патологии) или в палате у постели больного.

В отделении для детей с подтвержденной коронавирусной инфекцией были организованы хирургические койки и введены в работу операционные бригады.

Для соблюдения правил асептики при проведении оперативных вмешательств операционными бригадами на основной комплект СИЗ дополнительно надевались стерильные комплекты (халаты, шапочки, перчатки). Однако наличие такой системы защиты не могло не сказаться на удобстве проведения хирургических операций и манипуляций, главным образом в связи с нарушением тактильной чувствительности при работе с тканями, а защитные фильтрующие маски снижали обзор операционного поля. Дополнительно была организована возможность удаленного подключения к аудио и видеоканалам из операционной для дистанционного контроля за ходом операционного вмешательства. Вся связь между медицинским персоналом осуществлялась при помощи внутренней беспроводной системы. При проведении лапароскопических операций для уменьшения зоны аэрозольного распространения вируса при инсуффляции диоксида углерода (CO₂) использовалась система отвода газа через водный фильтр.



При получении приказа о закрытии инфекционного госпиталя все пациенты были выписаны по выздоровлению или переведены в другие стационары г. Москвы.

Для возобновления работы Центра в прежнем режиме и возможности плановой госпитализации были начаты мероприятия по обратному перепрофилированию.

С целью вывода из особого режима вентиляционных систем были произведены смывы «ДО» для испытательной лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» с воздуонесущих поверхностей вентиляционных систем и систем кондиционирования до проведения работ по очистке и дезинфекции. Далее, после получения результатов бактериологических исследований смывов «ДО» и протокола исследований, работа вентиляционных систем была приостановлена и произведен демонтаж сначала фильтрующих секций, а затем фильтров грубой и тонкой очистки. Следом был выполнен комплекс мероприятий по специфической очистке и дезинфекции систем, просушки, установки новых фильтров тонкой и грубой очистки в фильтрующие секции, а затем в приточные и вытяжные установки с занесением информации в журнал учета. Выполнена также настройка систем автоматизации для приведения воздухообмена к проектным значениям.

По завершении этих мероприятий были произведены смывы «ПОСЛЕ», и при получении результатов из ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» все вентиляционные установки запущены в работу в штатном режиме.

Силами специализированной организации проведены работы по заключительной дезинфекции помещений, оборудования, в том числе высокотехнологичного, и вентиляционных систем корпуса. Проведена генеральная уборка помещений с последующим лабораторным контролем качества дезинфекционных мероприятий путем отбора смывов с высококонтактных поверхностей для исследования на наличие SARS-CoV-2 (отбор выполнен силами филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в г. Москве» в Юго-Западном округе города).

В 2020 г. Центр инфекционных болезней успешно функционировал с 21 апреля по 15 июня.

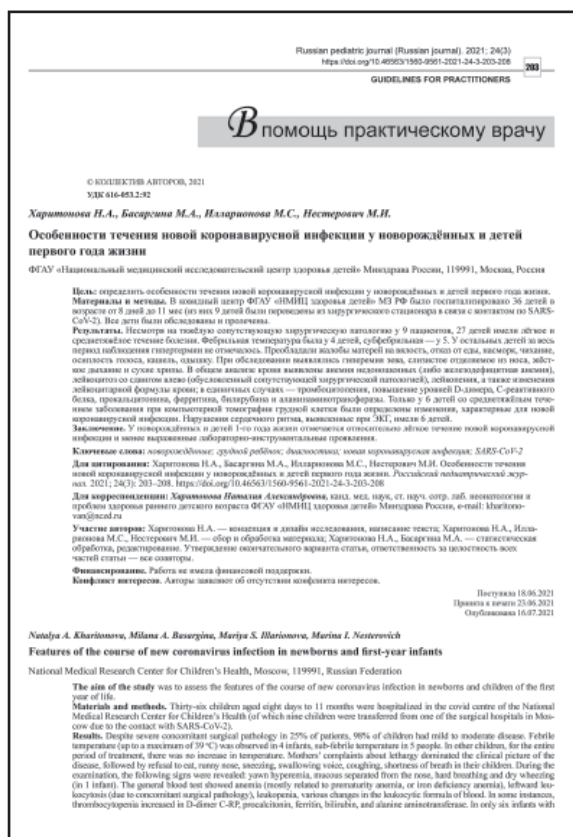
В 2022 г. во время вспышки заболеваемости COVID-19, связанной с распространением штамма Омикрон, в Москве возникла острая необходимость обеспечения беспрепятственной госпитализации большого количества детей. Учитывая предыдущий опыт работы в качестве инфекционного стационара, отвечающего всем требованиям по развертыванию временного госпиталя для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией, сохранением перепланировки с учетом зональности, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» с 10 по 22 апреля 2022 г. вновь был перепрофилирован под инфекционный центр.

Помимо возможности оказания медицинской помощи детям с COVID-19 в многопрофильном учреждении, одним из главных достижений по завершении работы инфекционного стационара явилось отсутствие заражений среди медицинского персонала и внутрибольничного инфицирования госпитализированных пациентов.



ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

3.1. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ*



В декабре 2019 г. в китайской провинции Хубэй впервые были зарегистрированы вспышки вирусной пневмонии, которую впоследствии назвали новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2). Учитывая скорость распространения заболевания, чрезвычайную ситуацию, которая сложилась на тот момент в мире, 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила пандемию [1, 2].

В самом начале эпидемии считалось, что дети почти не поражаются SARS-CoV-2 в силу их более редкой обращаемости за медицинской помощью [3, 4]. Со временем было обнаружено, что новая коронавирусная инфекция поражает людей всех возрастных групп [5]. Так, с начала пандемии по май 2020 г. зараженные дети составляли в Китае 2%, в Италии — 1,2%, в Испании — 0,8%, в Турции — 1,7%, в Корее — 6,3% [5–10].

В России, по данным Роспотребнадзора, за первые 6 мес 2020 года было зарегистрировано более 47 тысяч случаев COVID-19 у детей (включая новорожденных), что составляет

от 8,4 до 10% от общего числа инфицированных россиян и до 2% от общего числа заболевших [11, 12]. Вариабельность статистических показателей определялась, по-видимому, различиями в когортах обследованных пациентов [12].

В 50% случаев заболевание протекало в легкой форме и только у 0,2% отмечалось тяжелое течение болезни. Причем чаще всего осложненные формы болезни развивались у детей с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [12]. Госпитализация в стационар требовалась до 10% больных детей. Среднетяжелые и тяжелые формы заболевания большей частью наблюдались у детей до года [4, 11].

* Материалы главы частично опубликованы в журнале «Российский педиатрический журнал», том 24, № 3, 2021 г.

За период с 24.04.2020 по 30.05.2020 в ковидный центр ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России было госпитализировано 36 детей в возрасте от 8 дней до 11 мес (из них 9 детей были переведены из хирургических стационаров в связи с контактом по SARS-CoV-2). Среди пролеченных детей новорожденные дети составляли 27,7%, дети в возрасте от 1 до 6 мес — 52%, в возрасте от 6 до 12 мес — 21% (табл. 3.1). Недоношенные дети различных сроков гестации (от 26 до 35 недель) составляли 25% от общего количества пациентов, причем большая часть из них ($n = 8$; 23%) имела фоновую хирургическую патологию. Указание на осложненное течение беременности (угроза прерывания, токсикоз, анемия, отслойка плаценты, многоплодная беременность) и родов (узкий таз, слабость родовой деятельности, кесарево сечение, преждевременные роды) имело место в 13 (37%) случаях.

Критерии включения детей в исследование:

- возраст больных;
- указание на контакт с новой коронавирусной инфекцией в анамнезе;
- подписанное родителями добровольное информированное согласие на проведение исследований.

Размер выборки предварительно не рассчитывался в связи с относительной редкостью диагностики заболевания у детей данной возрастной группы.

В зависимости от полученных в ходе обследования данных, согласно МКБ-10, все пациенты этого возрастного периода подразделены на 2 группы: U07.1 (COVID-19, вирус идентифицирован) и U07.2 (COVID-19, вирус не идентифицирован).

Таблица 3.1. Распределение детей по возрасту в зависимости от диагноза

Возраст	МКБ-10: U07.1 (21 ребенок)	МКБ-10: U07.2 (15 детей)
0–29 дней	4	6
1 мес – 2 мес 30 дней	5	2
3 мес – 5 мес 30 дней	8	4
6 мес – 12 мес	4	3

Кроме измерения антропометрических параметров всем детям были выполнены ПЦР-исследование (мазки): SARS-CoV-2, ген E; SARS-CoV-2, ген N; SARS-like (в динамике), общий анализ крови и мочи; биохимический анализ крови (с анализом уровней СРБ, электролитов, общего белка, общего билирубина, креатинина, мочевины, активности аланин- и аспартаминотрансферазы); определение параметров коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, тромбиновое время, содержание D-димера и фибриногена). Проведены также ультразвуковые исследования (УЗИ) головного мозга, органов брюшной полости, почек.

Компьютерную томографию органов грудной клетки и эхокардиографию выполняли по показаниям. Всем детям проводили мониторинг витальных показателей, сатурации, артериального давления, диуреза, а также ежедневно измеряли массу тела и рассчитывали питание.

Всем детям проводился мониторинг витальных показателей, сатурации, артериального давления, диуреза. Ежедневно измерялась масса тела и проводился расчет питания.

Инкубационный период новой коронавирусной инфекции составлял 3–14 дней, в среднем 7 дней. Инфицирование детей произошло либо в условиях хирургического стационара (9 детей) или родильного дома (2 ребенка), либо при контакте с заболевшими родственниками (25 детей). За исключением одного ребенка, все наши пациенты имели легкое и среднетяжелое течение заболевания. У 9 (25%) пациентов с тяжелой фоновой хирургической патологией были зафиксированы желудочное кровотечение, множественные атрезии тонкой и толстой кишки, необлитерированный желточный проток, омфалоцеле, частичная кишечная непроходимость, некротизирующий энтероколит, перфорация подвздошной кишки с развитием разлитого калового перитонита, солитарная киста почки, нерефлюксирующий мегауретер, атрезия ануса, состояние после закрытия сигмостомы, удвоение почек с обеих сторон, дивертикул Меккеля). У 2 младенцев с нетяжелыми локальными инфекционными очагами обнаружены инфекция мочевыводящих путей и баланопостит).

В клинической картине: фебрильная температура (максимум до 39 °С) отмечалась у 4 детей, субфебрильная температура — у 5. У остальных детей за весь период лечения повышения температуры не отмечалось.

В анамнезе преобладали жалобы матерей на вялость у их детей, отказ от еды, насморк, чихание, осиплость голоса, кашель, одышку. При обследовании гиперемия зева выявлена у 13 детей, жесткое дыхание и сухие хрипы выслушивались только у 1 ребенка. Анемия, наблюдавшаяся у 9 детей, большей частью относилась к анемии недоношенных либо железодефицитной анемии, характерной для этого возраста. Нейтропения была отмечена у 12 детей, лейкопения — у 2, лимфопения и снижение уровня моноцитов — у 2. Нейтрофилез отмечался у 1 ребенка, лимфоцитоз — у 3, моноцитоз — у 2.

У 1 ребенка с тяжелым течением заболевания отмечались нейтрофилез со сдвигом формулы до юных форм (уровень лейкоцитов оставался в пределах возрастной нормы), тромбоцитопения до $33 \times 10^9/\text{л}$; повышение уровней СРБ до 122,21 мкг/л, прокальцитонина до 0,67 нг/мл (максимально), ферритина до 662,9 нг/мл, гипергликемии до 6,17 ммоль/л, а также изменения в коагулограмме: повышение протромбинового времени до 17,2 с, активированного частичного тромбопластинового времени до 43,3 с, D-димера (максимально до 10,01 мкг/мл), снижение антитромбина III до 53%.

У 2 детей со среднетяжелым течением заболевания также отмечалось незначительное повышение уровня СРБ и лейкоцитоз со сдвигом влево, что связано как с течением коронавирусной инфекции, так и с наличием сопутствующей хирургической патологии. У 1 ребенка с физиологической желтухой новорожденных и 1 ребенка с сопутствующим холестатическим гепатитом наблюдалось повышение уровня общего билирубина. У 1 ребенка с хирургической патологией и холестатическим гепатитом отмечалось повышение активности аланинаминотрансферазы.

Показатели рутинных лабораторных исследований у большинства пациентов (как новорожденных, так и детей грудного возраста) находились в пределах референтных значений.

Из 36 поступивших детей у 25 вирус был подтвержден методом ПЦР. Длительность выделения вируса составила 5–21 сут. При этом только у 6 детей со среднетяжелым течением заболевания на КТ грудной клетки (выполненной при подозрении на наличии пневмонии) были диагностированы изменения, характерные для новой коронавирусной инфекции. У 6 детей при ЭКГ выявлены нарушения сердечного ритма (табл. 3.2). Обращает на себя внимание, что среди всех пролеченных детей 92% составляли мальчики.

Из всех пролеченных детей тяжелое течение заболевания отмечалось только у 1 ребенка в возрасте 10 месяцев с сопутствующим диагнозом «Болезнь Гиршпрунга (подтверждена гистологически), состояние после многократных лапаротомий (по поводу дуоденальной

Таблица 3.2. Данные лабораторных и инструментальных исследований у детей с диагнозами: U07.1 и U07.2 (МКБ-10)

Параметры	1-я группа (n = 21)	2-я группа (n = 15)	Норма
Компьютерная томография	6 детей	1 ребенок	–
Электрокардиография	6 детей с нарушением ритма	Норма	–
Эхокардиография	Норма	Норма	–
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	22,64–19	4,57–22,04	66–15
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л	1,01–15,69	4,38–8,46	4–13,5
Моноциты, × 10 ⁹ /л	0,44–3,22	0,32–2,95	0,53–1,8
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	153–432	33–459	150–580
С-реактивный белок, мг/л	33,22–6,05	2,3–122,21	<5
Прокальцитонин, нг/мл	0–0,03	0–0,67	0–0,064
Ферритин, нг/мл	12,4–15,7	13–662,9	12–327
D-димер, мкг/мл	0,11–0,3	0,13–10,01	0,11–0,42
Гемоглобин, г/л	98–140	101–154	110–166

непроходимости, незавершенного поворота кишечника, вентральной грыжи, перитонита), тромбозом нижней полой вены, трисомией по 21-й хромосоме». Несмотря на то, что вирус COVID-19 у него не был идентифицирован, на КТ органов грудной клетки выявлены характерные для заболевания изменения: наличие участков снижения пневматизации по типу «матового стекла», преимущественно по дорсальным поверхностям обоих легких. По тяжести состояния при поступлении ребенок был госпитализирован в инфекционное отделение реанимации и интенсивной терапии, где находился в течение 10 дней до стабилизации состояния. После получения двукратного отрицательного анализа ПЦР на COVID-19 мальчик был переведен в профильное отделение для дообследования и дальнейшего лечения.

На сегодняшний день не зарегистрирован ни один из препаратов для лечения детей с инфекцией COVID-19, поэтому законный представитель несовершеннолетнего пациента подписывал информированное согласие на проведение лечения.

Согласно методическим рекомендациям Минздрава России, все пациенты данной возрастной группы, проходящие лечение на базе ковидного центра, получали противовирусную терапию: рекомбинантный интерферон-альфа — Виферон 150 000 МЕ (1 свеча) 2 раза в сутки *per rectum* и Гриппферон интраназально. Антибактериальная и инфузионная терапия, а также респираторная поддержка (увлажненный кислород диффузно) назначались по показаниям. Пациентам с лихорадкой выше 38,5 °С применялись физические методы охлаждения, назначался парацетамол или ибупрофен в возрастных дозировках. Проводилась также симптоматическая терапия с целью коррекции выявленных изменений, профилактическое назначение колекальциферола. Назначения гормональной и антикоагулянтной терапии (у детей с легким и среднетяжелым течением заболевания) не потребовалось.

На протяжении всего периода госпитализации больным проводилась психолого-педагогическая поддержка, включающая скрининг-диагностику психологического состояния ребенка, определение уровней адаптации к новым социальным условиям, анализ социальной ситуации в семье, помощь в организации режима дня и досуга ребенка в период пребывания в стационаре.

Психологическая помощь родителям и родственникам детей заключалась в оценке эмоционального состояния, анализе социальной ситуации в семье и существующих рисков и ресурсов, выявлении воспитательных установок и педагогической компетентности, оказании поддержки родителям, находящимся в остром стрессовом состоянии, консультировании по вопросам воспитания и организации досуга ребенка в стационаре, обучении техникам стабилизации эмоционального состояния, помощи в организации режима дня и деятельности во время лечения ребенка, мотивации на активное участие в восстановительном лечении, контроле исполнения рекомендаций врача.

Критерии выписки из стационара:

- купирование клинических симптомов основного и сопутствующих заболеваний, проявлений дыхательной недостаточности;
- нормализация лабораторных показателей;
- возможность изолировать ребенка в домашних условиях до получения 2 отрицательных результатов ПЦР-исследования на SARS-CoV-2 (если в условиях стационара был выполнен только 1 анализ в динамике);
- гарантия выполнения всех рекомендаций.

После стабилизации состояния часть детей была переведена в хирургический стационар для продолжения лечения.

При выписке ребенка законный представитель несовершеннолетнего пациента подписывал информированное согласие на получение лечения в амбулаторных условиях (на дому) и соблюдение режима изоляции. Оригинал подписанного добровольного согласия приобщался к истории болезни пациента.

Обсуждение

У новорожденных коронавирусная инфекция может протекать с различной тяжестью [13–18]. У грудных детей чаще преобладает легкое и среднетяжелое течение заболевания [12]. Тяжелое течение встречается редко [4]. В нашем наблюдении оно отмечено у 2 детей с множественными врожденными пороками развития (помимо имеющейся патологии, у одного ребенка диагностирован синдром Дауна, у другого — синдром Беквитта-Видемана). Наиболее тяжелые варианты течения COVID-инфекции описаны у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией [3, 11].

Не менее 1/4 детей переносят коронавирусную инфекцию бессимптомно [5–12]. Однако, по данным мировой литературы, отмечено, что даже при бессимптомном течении дети могут иметь высокую вирусную нагрузку SARS-CoV-2 [19], а также могут выделять вирус со стулом в течение длительного периода (несмотря на то, что вирус инактивируется в толстом кишечнике) [3, 20–22].

Исходя из этого, даже при отсутствии клинической картины заболевания, детей, рожденных от женщин, заболевших коронавирусной инфекцией в течение 14 дней перед родоразрешением; детей, рожденных от матерей с подозрением, но неустановленным статусом; а также новорожденных детей, имеющих в анамнезе контакт с инфицированными или потенциально инфицированными вирусом SARS-CoV-2 людьми, следует считать подозрительными на инфицирование и обеспечивать им медицинский контроль [13].

Учитывая имеющиеся на сегодняшний день данные, критериями для предположительного диагноза «Новая коронавирусная инфекция» у новорожденного являются [12]:

- наличие хотя бы одного из перечисленных клинических симптомов: повышение температуры, снижение активности, нарушение аппетита, одышка;
- выявление патологических изменений на томограмме грудной клетки, включая изменения по типу «матового стекла» с 1 или 2 сторон;
- присутствие среди членов семьи или лиц, осуществляющих уход, людей с подтвержденной инфекцией COVID-19;
- контакт с людьми с подтвержденной инфекцией COVID-19 или пациентами с тяжелой пневмонией [12–24].

Подозрительными на коронавирусную инфекцию у детей старше месяца могут быть проявления острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) в виде повышения температуры тела более 37,5 °С в совокупности с одним или более признаками:

- наличие сухого либо непродуктивного кашля;
- одышки;
- ощущения заложенности в грудной клетке;
- снижения сатурации $\leq 95\%$;
- жалоб на боль в горле, заложенность носа;
- нарушения или потери обоняния, потери вкуса;
- слабости;
- мышечной или головной боли;
- нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея);
- кожной сыпи;
- при отсутствии других возможных причин, которыми можно было бы объяснить клинику заболевания вне зависимости от эпидемиологического анамнеза [12].

Вероятным (клинически подтвержденным) случаем следует считать [12]:

1. Вышеперечисленные симптомы, сопровождающиеся наличием хотя бы одного из эпидемиологических признаков:
 - возвращение из-за рубежа за 2 недели до появления симптомов;
 - наличие контакта за последние 2 недели с лицами, находящимися под наблюдением по поводу коронавирусной инфекции, которые затем заболели;
 - наличие контакта за последние 2 недели с лицами, у которых диагноз подтвержден лабораторно.
2. Наличие вышеперечисленных признаков, сопровождающихся характерными для COVID-19 изменениями в легких по данным КТ вне зависимости от результатов однократного лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 и эпидемиологического анамнеза.
3. Наличие вышеперечисленных признаков, сопровождающихся характерными изменениями на томограмме при отсутствии возможности проведения лабораторных исследований на наличие РНК SARS-CoV-2 [12].

Подтвержденным случаем считается положительный результат исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот вне зависимости от клинических проявлений [12]. Генетический материал вируса COVID-19

может быть выявлен в таких биологических средах, как отделяемое из верхних и нижних дыхательных путей, кровь и кал [13, 15, 16, 18].

В случаях подтверждения диагноза инфекции COVID-19 положительным результатом ПЦР, согласно МКБ-10, выставляется диагноз [25]:

U07.1 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов).

U07.2 COVID-19, вирус не идентифицирован.

На период наблюдения и обследования пациента амбулаторно, карантина или госпитализации для осуществления дифференциальной диагностики могут быть выставлены следующие диагнозы:

- Z03.8 Наблюдение при подозрении на коронавирусную инфекцию;
- Z22.8 Носительство возбудителя коронавирусной инфекции;
- Z20.8 Контакт с больным коронавирусной инфекцией;
- Z11.5 Скрининговое обследование с целью выявления коронавирусной инфекции.

Рубрики J12–J18 могут использоваться в качестве дополнительных кодов у новорожденных в случаях возникновения внебольничной пневмонии, вызванной COVID-19 [25].

По данным как зарубежной, так и российской литературы, клиническая картина заболевания у новорожденных, в особенности у недоношенных детей, неспецифична. Могут отмечаться респираторные симптомы, включающие одышку, участие вспомогательной мускулатуры, кашель, апноэ, стонущее дыхание, раздувание крыльев носа; тахикардия. Отмечаются также снижение аппетита, вялость, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (срыгивания, диарея, вздутие живота) [12, 13, 26].

У детей в возрасте старше 1 мес чаще всего отмечаются повышение температуры, непродуктивный кашель, признаки интоксикации (миалгия, слабость, тошнота), желудочно-кишечные симптомы: диарея, рвота, боль в животе, «ковидные» пальцы. Возможны жалобы на боли в горле и заложенность носа [12, 20]. Эти данные полностью коррелируют с результатами, полученными в ходе наших наблюдений.

Являющиеся патогномоничными для COVID-19 у взрослых симптомы потери или снижения обоняния и вкуса также встречаются и у детей, хотя в силу возрастных особенностей активных жалоб пациенты не предъявляют [5]. Но в отличие от взрослых диарея у детей встречается чаще [12, 20].

Учитывая достаточно легкое течение заболевания и «скудность» симптоматики, дети реже требуют госпитализации, хотя не исключены случаи тяжелого течения заболевания [12].

В тяжелых случаях наблюдается развитие респираторного дистресс-синдрома, септического шока, выраженных нарушений кислотно-щелочного состояния организма, патологии со стороны свертывающей системы крови [24].

Критическая форма в виде мультисистемного воспалительного синдрома («цитокиновый шторм», Кавасаки-подобный синдром) у детей проявляется персистирующей лихорадкой и системным воспалительным ответом с вовлечением различных органов и систем (дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной, мочевыделительной, кроветворной), желудочно-кишечного тракта и кожи (в виде появления пятнистой либо пятнисто-папулезной сыпи). Помимо этого возможно развитие конъюнктивита, склерита, лимфаденопатии, отеков ладоней и стоп [12, 20] (табл. 3.3).

Таблица 3.3. Варианты течения новой коронавирусной инфекции [27]

Бессимптомная форма	Легкая форма	Среднетяжелая форма	Тяжелая форма	Критическая форма
Дети с положительным результатом лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2, у которых отсутствуют клинические признаки заболевания и визуальные изменения на рентгенограмме (томограмме)	Дети с симптомами интоксикации (лихорадка, слабость, миалгия) и поражения верхних дыхательных путей (кашель, боль в горле, насморк и чихание). При осмотре: изменения в ротоглотке; аускультативных изменений в легких нет. В некоторых случаях может не быть лихорадки или наблюдаться только гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, боль в животе и диарея)	Дети с лихорадкой, кашлем (главным образом сухим, непродуктивным) и пневмонией. Аускультативно могут выслушиваться хрипы (сухие или влажные), но нет явных признаков дыхательной недостаточности (одышка) и гипоксемии . В некоторых случаях может не быть явных клинических симптомов поражения нижних дыхательных путей, но на КТ грудной клетки выявляются незначительные изменения в легких	Симптомы острой респираторной инфекции в начале заболевания (лихорадка, кашель), которые могут сопровождаться симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея). Заболевание обычно прогрессирует в течение недели, появляются признаки дыхательной недостаточности (одышка с центральным цианозом), SpO ₂ составляет 93%. Признаки пневмонии на рентгенограмме и КТ органов грудной клетки, типичные для вирусного поражения легких тяжелой или критической степени (КТ 3–4). Дети с симптомами острой респираторной инфекции в начале заболевания (лихорадка, кашель), которые могут сопровождаться диареей. Заболевание обычно прогрессирует в течение недели, появляются признаки дыхательной недостаточности (одышка с центральным цианозом), SpO ₂ составляет ≤ 92%. Есть признаки пневмонии на рентгенограмме и КТ органов грудной клетки	Дети с быстрым прогрессированием заболевания и развитием острого респираторного дистресс-синдрома или тяжелой дыхательной недостаточности . Могут наблюдаться также шок, энцефалопатия, повреждение миокарда или сердечная недостаточность, нарушение коагуляции и острое повреждение почек, а также полиорганная недостаточность

Приоритетным методом инструментальной диагностики новой коронавирусной инфекции является КТ грудной клетки всем пациентам с подозрением на пневмонию. Это позволяет уменьшить количество ошибок при постановке диагноза. При отсутствии возможности проведения КТ выполняется рентгенография в 2 проекциях (прямой и боковой) [12], хотя этот метод исследования является малоинформативным [20].

Для пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, характерны инфильтраты с одной либо 2 сторон, дополнительные помутнения или уплотнения в виде «матового стекла» или консолидации ткани легкого, а также инфильтративные затемнения сливного характера с 2 сторон, преимущественно в нижней и средней доле [12, 20]. Возможно наличие плеврального выпота [12]. Рентгенологические данные у новорожденных детей неспецифичны [26].

ЭКГ наряду с ЭХО-кардиографией необходимо проводить для исключения различных сердечно-сосудистых нарушений, которые могут возникнуть как в начале, так и в ходе течения заболевания и проявляться в виде нарушения ритма сердца, миокардита, коронарита, перикардита, макроангиопатий, сопровождающихся тромбозом, а также аневризматических расширений коронарных артерий и снижении фракции выброса, диагностируемых при УЗИ. Помимо этого, необходимо исследовать уровни тропонина и NT-proBNP, повышение которых сопровождается острым повреждением миокарда [12, 20].

Типичными лабораторными проявлениями COVID-19 у детей являются незначительные изменения в количестве лейкоцитов и лейкоцитарной формуле (лимфоцитоз или лимфопения, реже — нейтропения), тромбоцитопения, анемия. Отмечается также умеренное повышение маркеров воспаления (СОЭ, СРБ или прокальцитонина), ферментов печени, ферритина, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы и D-димера [3, 20, 27, 28], что также было отмечено у наших пациентов.

Инкубационный период у детей составляет от 4 до 6 дней [20], у новорожденных — от 1 до 14 дней [12, 14–18, 29]. Обычно при легком течении заболевания полное выздоровление после перенесенной новой коронавирусной инфекции наступает в течение 1–2 недель [20]. За весь период пандемии в мировой статистике зарегистрированы лишь единичные смертельные случаи пациентов детского возраста [20].

По данным зарубежной литературы [5, 30–33] и результатам нашего исследования можно заключить, что по сравнению со взрослыми у детей отмечается не только более легкое течение заболевания, но и менее выражены изменения, полученные в ходе лабораторных и инструментальных исследований.

Существует несколько гипотез, почему дети, инфицированные SARS-CoV-2, имеют менее тяжелые симптомы. Так, одним из возможных объяснений является различие в иммунной системе у детей и взрослых (особенно пожилых) людей [3, 34, 35]. У детей меньше выражен МВС, они менее склонны к развитию ОРДС [3, 36, 37]. Возможно, что и «цитокиновый шторм», который играет важную роль в патогенезе развития тяжелого течения коронавирусной инфекции у взрослых, в этой возрастной группе выражен слабее [3, 38]. Существует также предположение об опосредованном влиянии вилочковой железы, активной только в ранние периоды жизни, на течение иммунных процессов [34, 39]. Наряду с этим более низкая частота сопутствующих заболеваний у детей, таких как сахарный диабет, хронические заболевания внутренних органов, артериальная гипертензия и т. п. [3, 40], также может способствовать снижению тяжести COVID-19.

Существует теория, что коронавирусы являются причиной примерно 8% острых инфекций дыхательных путей в этой возрастной группе [3, 41–43], а наличие перекрестно реагирующих антител к SARS-CoV-2 может играть защитную роль при заражении. Несмотря на то, что большинство людей вырабатывают антитела к коронавирусам еще в детстве [3, 44–47], с возрастом приобретенный иммунитет ослабевает, что объясняет повышенную восприимчивость к вирусу у взрослых [3, 41, 48, 49]. Более высокая колонизация слизистой оболочки вирусами и бактериями у детей в свою очередь может ограничить колонизацию и рост SARS-CoV-2 из-за микробных взаимодействий и конкуренции [3, 50]. Кроме того, слизистая дыхательных путей ребенка не «повреждена» дымом от сигарет и различными факторами, загрязняющими воздух [20, 30].

Существовала также спорная гипотеза, связанная с рецепторами ACE2, которые являются одними из основных рецепторов для проникновения SARS и SARS-CoV-2 в клетки человека [3, 38]. Было высказано предположение, что взрослые, принимающие ингибиторы АПФ и блокаторы ренин-ангиотензиновой системы для лечения артериальной

гипертензии, могут иметь большее количество рецепторов ACE2 (44), что может сделать их более восприимчивыми к SARS-CoV-2 [3, 51, 52], в то время как у детей меньше рецепторов ACE2 с более низким сродством по сравнению со взрослыми, и поэтому они менее подвержены заражению SARS-CoV-2 [3]. Со временем эта гипотеза была полностью опровергнута результатами многоцентрового исследования в г. Ухань, доказывающими, что блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы оказывала, скорее, протективный эффект [53].

Новаторское нейрпатологическое объяснение защитного механизма нейротрансмиттеров, в особенности вещества P (SP) (нейропептида, который выделяется из окончаний специфических сенсорных нервов и обнаруживается в головном и спинном мозге), выдвинутое Миланским университетом, основано на подобию симптомов, вызванных дисбалансом SP, симптомам при COVID-19. Увеличение уровня SP в ответ на вирусную атаку у взрослых может привести к запуску иммунного ответа, приводящего к «цитокиновому шторму», в то время как у новорожденных и грудных детей их уровень естественно высок, поэтому не вызывает подобных реакций [36]. Но эта гипотеза также требует дальнейших исследований.

И, наконец, так как большинство маленьких пациентов, описанных в литературе, имели контакт со взрослыми или членами семьи, инфицированными SARS-CoV-2, была выдвинута гипотеза: «легкость» течения заболевания объясняется тем, что дети обычно заражаются от других, что означает, что они инфицированы вторым или третьим поколением вируса, т. е. вирусами, имеющими «сниженную» патогенность (что было ранее характерно для SARS- и MERS-CoV) [3]. По-прежнему остается неясным, передают ли вирус дети с бессимптомным течением болезни, поэтому роль ребенка как резервуара для SARS-CoV-2 и передачи вируса остается дискуссионной [3].

Таким образом, новая коронавирусная инфекция, несмотря на длительную историю существования коронавирусов в мире [20], является сравнительно «молодым» заболеванием, требующим дальнейшего всестороннего изучения особенностей ее патогенеза, клинической картины, течения, а также возможных последствий перенесенного COVID-19 в период новорожденности и раннем детском возрасте. В связи с этим мы продолжаем наблюдать наших пациентов в амбулаторных условиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sun P, Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020; 92(6): 548–551. doi: 10.1002/jmv.25722
2. Wu Z, McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020; 323(13): 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
3. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(6): 469–477. doi: 10.1097/INF.0000000000002700
4. Patel PA, Chandrakasan S, Mickells GE, et al. Severe Pediatric COVID-19 Presenting With Respiratory Failure and Severe Thrombocytopenia. *Pediatrics.* 2020; 146(1): e20201437. doi: 10.1542/peds.2020-1437
5. Ovalı F. SARS-CoV-2 Infection and the Newborn. *Front Pediatr.* 2020; 8: 294. doi: 10.3389/fped.2020.00294
6. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020; 109(6): 1088–1095. doi: 10.1111/apa.15270
7. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia FJ, Otheo E, Moraleda C, et al. Screening and severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatrics.* 2020; e201346. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children—United States. *MMWR.* 2020; 69(14): 422–426. doi: 0.15585/mmwr.mm6914e4

9. Tezer H, Bedir Demirdag T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turk J Med Sci.* 2020; 50(SI-1): 592–603 doi: 10.3906/sag-2004-174
10. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020; 382(17): 1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073
11. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Об исследовании заболеваемости коронавирусом у детей. 8 Сентября 2020 г. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74509914/>
12. Методические рекомендации особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2. (утв. Минздравом России 03.07.2020). UPL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf
13. Методические рекомендации. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 3 (25.01.2021). UPL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf
14. Erdeve O, Cetinkaya M, Bas AY, et al. The Turkish Neonatal Society proposal for the management of COVID-19 in the neonatal intensive care unit. *Turk Pediatri Ars.* 2020; 55(2): 86–92. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.43788
15. Maternal and Fetal Experts Committee, Chinese Physician Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Doctor Association; Obstetric Subgroup, Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association; Society of Perinatal Medicine, Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Perinatal Medicine. Proposed management of COVID-19 during pregnancy and puerperium. *Chin J Perinatal Med.* 2020; 23: 73–9.
16. Wang L, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). *Annals of Translational Medicine.* 2020; 8(3): 47. doi: 10.21037/atm.2020.02.20
17. Fang F, Luo XP. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives. *Chin J Pediatr.* 2020; 58(2): 81–85. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.02.001
18. Zhang N, Wang L, Deng X, et al. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 408–417. doi: 10.1002/jmv.25674
19. Kam KQ, Yung CF, Cui L, et al. A well infant with coronavirus disease 2019 with high viral load. *Clin Infect Dis.* 2020; 28; 71(15): 847–849. doi: 10.1093/cid/ciaa201
20. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. COVID-19 и дети // Пульмонология. 2020; 30 (5): 609–628. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628
21. Cai J, Xu J, Lin D, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(6): 1547–1551. doi: 10.1093/cid/ciaa198.
22. Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nature Medicine.* 2020; 26(4): 502–505. doi: 10.1038/s41591-020-0817-4
23. Xing Y, Ni W, Wu Q, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 in feces of pediatric patients during the convalescent phase. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.11.20033159
24. Hong H, Wang Y, Chang H-T, Chen C-J. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborn, infant and children. *Pediatrics and neonatology.* 2020; 61(2): 131–132. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.03.001
25. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (covid-19) Версия 6 (28.04.2020)
26. Zeng L, Xia S, Yuan W. et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020; 174(7): 722–725. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878
27. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(6): 469–477. doi: 10.1097/INF.0000000000002700
28. Zhu H., Wang L., Fang C. et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020; 9(1): 51–60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06
29. World Health Organization WHO. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) Infection. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
30. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020; 174(7): 722–725. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878

31. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020; 323(18): 1846–1848. doi: 10.1001/jama.2020.4621
32. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero? More definitive evidence is needed. *JAMA*. 2020; 323(18): 1788–1789. doi: 10.1001/jama.2020.4868
33. Liu W, Wang Q, Zhang Q, Chen L, Chen J, Zhang B, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: a case series. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 222(6): 521–531.
34. Mehboob R, Lavezzi A. Neuropathological explanation of minimal COVID-19 infection rate in newborns, infants and children — a mystery so far. New insight into the role of Substance P. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021; 420: 117276 doi: 10.1016/j.jns.2020.117276
35. World Health Organization (WHO) Novel coronavirus technical guidance: patient management. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technica>.
36. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med*. 2019; 381(24): 2293–2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993
37. Karunajeewa HA, Salman S, Mueller I, et al. Pharmacokinetics of chloroquine and monodesethylchloroquine in pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(3): 1186–92. DOI: 10.1128/AAC.01269-09
38. Kilianski A, Mielech AM, Deng X, Baker SC. Assessing activity and inhibition of Middle East respiratory syndrome coronavirus papain-like and 3C-like proteases using luciferase-based biosensors. *J Virol*. 2013; 87(21): 11955–62. doi: 10.1128/JVI.02105-13
39. Lee P.-I, Hu Y.-L., Chen P.-Y., Huang Y.-C., Hsueh P.-R. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; 53(3): 371–372. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011
40. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004; 59(3): 252–6. doi: 10.1136/thorax.2003.012658
41. Liu F, Xu A, Zhang Y, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis*. 2020; 95: 183–191. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.013
42. Tookey PA, Thorne C, van Wyk J, Norton M. Maternal and foetal outcomes among 4118 women with HIV infection treated with lopinavir/ritonavir during pregnancy: analysis of population-based surveillance data from the national study of HIV in pregnancy and childhood in the United Kingdom and Ireland. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 65. doi: 10.1186/s12879-016-1400-y
43. Kochhar DM, Penner JD, Knudsen TB. Embryotoxic, teratogenic, and metabolic effects of ribavirin in mice. *Toxicol Appl Pharm*. 1980; 52(1): 99–112. doi: 10.1016/0041-008x(80)90252-5
44. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020; 395(10223): e30–e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4
45. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13(4): 234–243. doi: 10.1038/nrrheum.2017.23
46. United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Interim guidance for businesses and employers. Plan, prepare and respond to coronavirus disease 2019. 2020; Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/guidance-business-re>.
47. James JL, Stone PR, Chamley LW. The regulation of trophoblast differentiation by oxygen in the first trimester of pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2006; 12(2): 137–44. doi: 10.1093/humupd/dmi043
48. Australasian Society for Ultrasound in Medicine (ASUM). Guidelines for reprocessing ultrasound transducers. *Aust J Ultrasound Med*. 2017; 20(1): 30–40. Available at: https://www.researchgate.net/publication/313846481_Guidelines_for_reprocessing_ultrasound_transducers
49. Maxwell C, McGeer A., Tai KFY, Sermer M. No. 225-management guidelines for obstetric patients and neonates born to mothers with suspected or probable severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Obstet Gynaecol Can*. 2017; 39(8): e130–e137. doi: 10.1016/j.jogc.2017.04.024
50. Chilvers RJ, Weisz M. Entonox equipment as a potential source of cross-infection. *Anaesthesia*. 2000; 55(2): 176–9. doi: 10.1046/j.1365-2044.2000.055002176.x
51. Radonovich LJ, Simberkoff MS, Bessesen M.T. et al. N95 respirators vs medical masks for preventing influenza among health care personnel: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 322(9): 824–833. doi: 10.1001/jama.2019.11645
52. Tong PS, Kale AS, Ng K et al. Respiratory consequences of N95-type mask usage in pregnant healthcare workers—a controlled clinical study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015; 4: 48. doi: 10.1186/s13756-015-0086-z
53. Guang Ya, Zihu T, Ling Z, et al. Angiotensin II Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Usage is Associated with Improved Inflammatory Status and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients With Hypertension. doi: 10.1101/2020.03.31.20038935

3.2. COVID-19 И НОВОРОЖДЕННЫЕ. ВЗГЛЯД С ПОЗИЦИЙ 2022 ГОДА

Новая коронавирусная инфекция продолжает распространяться по земному шару с устрашающей скоростью, став первой пандемией XXI века по количеству смертей (более 2 000 000 во всем мире) [1].

Считается, что дети в отличие от взрослых имеют более легкое течение болезни, а показатель смертности у них крайне низок, однако и в детском возрасте могут возникать такие серьезные осложнения, как мультисистемный воспалительный синдром [1].

В настоящее время доля детей из всех зарегистрированных случаев SARS-CoV-2 в Российской Федерации равна 7,6%. При этом у новорожденных COVID-19 встречается крайне редко [2, 3].

Несмотря на растущее число сообщений в литературе о текущей пандемии, влияние полученного во время беременности вируса на женщину и плод еще необходимо изучать [4].

Если в середине 2020 г. были опубликованы данные, что SARS- и MERS-CoV вызывают более тяжелые поражения у беременных женщин в сравнении с небеременными [5], то последние публикации свидетельствуют о том, что у большей части беременных COVID-19 протекает в бессимптомной форме или имеет легкое течение. И лишь 3% женщин нуждаются в проведении интенсивной терапии [6].

Нельзя не отметить также, что в настоящее время у пациенток с коронавирусной инфекцией сроки и метод родоразрешения определяются в основном акушерскими показаниями, соматическим статусом матери и состоянием плода, а не фактом наличия заболевания [7, 8].

Как известно, рецептор ACE2 является одним из основных, способствующих проникновению SARS- и SARS-CoV-2 в клетки человека [9]. Вирус в первую очередь поражает дыхательные пути, затрагивая все органы и системы [4].

Анализ литературных данных выявил, что плацента в силу присутствия в ее клетках ACE2, сериновой протеазы TMPRSS2 и Cd147 (также являющихся рецепторами к вирусу) является потенциальным органом-мишенью для коронавируса [8]. В частности, рецептор ACE2 был идентифицирован в синцитиотрофобласте, ворсинковом и вневорсинковом цитотрофобласте, эндотелиоцитах, миоцитах сосудов ворсин и клетках децидуальной оболочки [8]. Экспрессия ACE2 и мембраносвязанной сериновой протеазы TMPRSS2 увеличивается параллельно сроку гестации, способствуя переносу вируса трансплацентарно от матери к плоду гораздо чаще на более поздних сроках беременности [4]. Этим же можно объяснить малое количество публикаций о негативном воздействии на плод перенесенной коронавирусной инфекции на ранних сроках беременности, хотя нельзя исключить, что такое влияние существует [4].

Возможное действие вируса на плод в I и II триместрах беременности изучено недостаточно [6]. Существует ряд публикаций, свидетельствующих о том, что в плаценте у женщин, перенесших COVID-19 в III триместре, выявлены аномалии кровеносных сосудов. Таким образом, обнаруженные изменения в плаценте, приводящие к развитию фетоплацентарной недостаточности, снижению ее барьерной функции, развитию плацентита, а также гиперкоагуляции (часто сопровождающей течение коронавирусной инфекции у беременных женщин), могут быть причиной преждевременного родоразрешения, развития острой и хронической гипоксии плода и отдаленных последствий перинатального поражения у детей [6].

По данным американских коллег, частота рождения недоношенных детей от матерей с COVID-19 (за период с марта по май 2020 г.) составляла 16% (частота рождения детей раньше срока в популяции составляет 3%); 19% детей нуждались в проведении интенсивной терапии [6, 10].

Другие авторы указывают на увеличение частоты преждевременных родов, а также наличие у новорожденных респираторного дистресс-синдрома [5–7, 11].

В целом частота пороков развития плода и рождения детей с задержкой внутриутробного развития у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, аналогична таковой у неинфицированных женщин. Поэтому доказательств тератогенного эффекта SARS-CoV-2 на плод в настоящее время нет [4].

Существует три возможных механизма передачи SARS-CoV-2 от матери к младенцу: внутриутробный, интранатальный и постнатальный.

1. Внутриутробный.

Внутриутробная инфекция может быть подтверждена только при задокументированном инфицировании матери на любом сроке беременности; наличии хотя бы одного положительного результата (SARS-CoV-2) у новорожденного в возрасте первых суток жизни и его повторного подтверждения через 24–48 часов после рождения. Последнее является необходимым, т.к. один положительный результат ПЦР может быть связан не только с активной репликацией вируса, но и с попаданием вирусных частиц на слизистые оболочки интранатально или в послеродовом периоде [4].

По данным систематического обзора и метаанализа 176 историй болезни выявлено, что у 5,7% детей коронавирусная инфекция может быть классифицирована как врожденная [4].

Результаты метаанализа историй болезней 10 000 матерей также свидетельствуют о возможности вертикальной передачи инфекции в 5,3% случаев, а о рождении COVID-инфицированных детей — в 8% случаев. При этом у 6% новорожденных вирус был обнаружен в пуповине. У 12% пациенток SARS-CoV-2 был выделен из плаценты, у 5,6% — в амниотической жидкости, у 5% — в грудном молоке и у 4,6% — в вагинальном секрете [7, 12].

A.J. Vivanti и соавторы опубликовали случай трансплацентарного пути передачи вируса новорожденному от женщины, заболевшей в третьем триместре беременности. При этом в околоплодной жидкости и плаценте были обнаружены E и S белки, а у ребенка было два положительных результата ПЦР-теста, а также клиническая картина заболевания (в виде неврологических нарушений) [13].

Израильскими учеными описано повышение титра IgM у 5 новорожденных от матерей, инфицированных на разных сроках беременности, что свидетельствует о нарушении плацентарного барьера и воздействии вирусных антигенов на плод [14].

Другие авторы также описывают наличие специфических IgM-антител у младенцев после рождения, причем появление IgM в первые 7 дней жизни ребенка предполагает внутриутробное инфицирование, а через 7 дней после рождения — интранатальное либо постнатальное. Тем не менее чувствительность и специфичность IgM-теста различна и требует подтверждения ПЦР, поэтому молекулярное обнаружение SARS-CoV-2 считается золотым стандартом диагностики COVID-19 у новорожденных [4].

Перенесенная инфекция в середине беременности способствует формированию длительного гуморального иммунитета у матери и плода. Так, количество IgG антител, выявляемых в материнской и пуповинной крови в ответ на инфекцию, возникшую во II триместре, значительно выше числа антител у женщины, заболевшей за несколько месяцев до родов. Частота заражения плода на этих сроках также низка [14].

2. Интранатальный.

Выявлено, что содержание вируса в плаценте как минимум вдвое выше, чем в крови и на слизистых матери, что увеличивает возможный риск передачи инфекции при родах, однако эта информация носит единичный характер и не подтверждается многоцентровыми исследованиями, поэтому требует дальнейшего тщательного изучения [4].

3. Постнатальный.

Самый вероятный путь передачи вируса от болеющей матери, членов семьи или медицинских работников [15].

ВОЗ была предложена система классификации для уточнения механизма (времени) передачи инфекции от матери плоду, согласно которой передача может быть:

- подтвержденной;
- возможной (нет лабораторного подтверждения наличия вируса, но есть доказательства возможного заражения);
- маловероятной (нет лабораторного подтверждения, но полностью исключить факт заражения невозможно);
- сомнительной (когда необходимые лабораторные тесты не были проведены) [4].

По данным зарубежных и российских авторов, клиническая картина коронавирусной инфекции у новорожденных, в особенности у недоношенных, неспецифична. Дети, рожденные раньше срока, требуют более пристального внимания, т. к. для них в большей степени характерно наличие тяжелого поражения бронхолегочной системы, развитие эксикоза и неврологических нарушений вплоть до комы [4].

Инкубационный период заболевания составляет от 1 до 14 дней [7].

Можно выделить раннюю неонатальную (дебют заболевания в возрасте 2–7 суток жизни) и позднюю инфекцию COVID-19. У большинства новорожденных на первой неделе жизни инфекция имеет либо бессимптомное, либо легкое течение. В клинической картине преобладают насморк, кашель (40–50% случаев) и лихорадка (15–45% случаев). При среднем и тяжелом течении отмечаются респираторный дистресс-синдром (у 12–40%), снижение аппетита, вялость, плохая прибавка массы тела, высыпания, отеки, рвота, диарея (у 30%). В более тяжелых случаях отмечаются признаки полиорганной недостаточности. Среди лабораторных показателей можно выделить лейкоцитоз, лимфопению, тромбоцитопению, а также повышение уровня маркеров воспаления [15].

Обычно в первые 24–48 часов новорожденные имеют отрицательный ПЦР-тест, клиническая картина заболевания проявляется позже [4].

Чаще всего коронавирусная инфекция у новорожденных диагностируется через 5–7 дней после рождения (поздний неонатальный COVID-19). Для этого периода более характерен постнатальный путь заражения от инфицированных членов семьи и медицинских работников. В клинической картине преобладают различные респираторные симптомы, сопровождающиеся повышением температуры тела, такие как апноэ, нарушение сосания, вялость и рвота. В 56% случаев присутствуют неспецифические изменения на рентгенограмме, у 28% пациентов отмечаются поражения по типу «матового» стекла (при проведении КТ легких) [15]. В лабораторных анализах встречаются лейкоцитоз, лимфопения (9%), тромбоцитопения, повышение СРБ (29%), лактата (55%), изменения в коагулограмме. Возможно развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), хотя о развитии мультисистемного воспаления у новорожденных детей сообщается редко [15].

В проведенном когортном исследовании ($n = 61$) госпитализированных новорожденных с коронавирусной инфекцией в 26% случаев положительный результат мазка имели матери, а 52% детей инфицировались при тесном контакте с больными. В клинической картине отмечались гипертермия, легкие респираторные симптомы, снижение аппетита, вялость, апноэ и рвота. До 1/3 новорожденных нуждались в респираторной поддержке и дополнительной подаче кислорода, а также в назначении инфузионной терапии.

Таким образом, большая часть инфицирования происходит после рождения горизонтальным путем, хотя источник инфекции бывает трудно определить [4].

Всем новорожденным с подозрением на инфицирование COVID-19 необходимо находиться под динамическим контролем медицинского персонала вне зависимости от наличия и степени выраженности клинической картины заболевания [7].

Согласно действующим в России рекомендациям, новорожденный ребенок считается инфицированным, если хотя бы один образец, тестированный с помощью метода ПЦР, является положительным [7].

Незрелая иммунная система, пассивный перенос материнских антител (IgG) и меньшее количество рецепторов ACE2 способствуют более легкому течению заболевания и быстрому выздоровлению младенцев и грудных детей в сравнении со взрослыми [15]. Наиболее тяжелые варианты течения инфекции встречаются у детей с серьезной сопутствующей патологией [16].

Согласно рекомендациям Минздрава России, всем детям с легким и среднетяжелым течением новой коронавирусной инфекции также рекомендовано применение препаратов интерферона альфа (ИФН- α) с целью снижения вирусной нагрузки на начальных стадиях болезни, облегчения симптомов и уменьшения длительности заболевания [2].

В тяжелых случаях российские и зарубежные коллеги рекомендуют внутривенное введение иммуноглобулина (400 мг/кг/сут в течение 5 дней или 1 мг/кг/сут в течение 2 дней) [2, 4] либо лечение с использованием моноклональных антител [4]. В бессимптомных случаях терапия не требуется.

Назначение рекомбинантного интерферона в свечах обусловлено результатами исследований, проведенных в Китае, доказывающих длительное обнаружение вируса (до 28 дней) в стуле [2]. Кубинскими коллегами также доказана эффективность использования интерферона- $\alpha 2b$ в лечении новой коронавирусной инфекции [17].

Наряду с этим в литературе встречаются публикации по использованию препарата ремдесивир у новорожденных в дозе насыщения 5 мг/кг/сут в первый день и 2,5 мг/кг/сут — в последующие девять дней, при этом доза препарата в первые 2 недели жизни для малышей с массой тела менее 2,5 кг не определена [4]. Опубликован опыт применения этого противовирусного средства у 2 новорожденных с поздним началом COVID-19 (один из которых помимо противовирусного лечения потребовал присоединения ИВЛ, гормональной терапии и переливания свежезамороженной плазмы) [15].

Следует упомянуть что антибактериальные препараты необходимо назначать строго по показаниям, а именно при присоединении бактериальной инфекции. По показаниям назначаются гормональная и антикоагулянтная терапия [2, 4].

В случаях легкого и среднетяжелого течения болезни применяют парацетамол и симптоматическое лечение [4, 15].

Грудное вскармливание при диагностированном инфицировании COVID-19

Первоначально было неизвестно, возможна ли передача вируса с грудным молоком при коронавирусной инфекции [18], поэтому ряд авторов считали ее реальной [6].

На данный момент отсутствуют убедительные доказательства возможности передачи COVID-19 от матери ребенку при кормлении [15, 19]. Большинство публикаций зарубежных коллег свидетельствуют о том, что вирус SARS-CoV-2 не выявляется в образцах грудного молока [20, 21]. В то же время необходимо упомянуть, что ряд авторов указывает на обнаружение РНК SARS-CoV-2 в некоторых пробах, хотя те же авторы заявляют, что нельзя исключить факт заражения молока вирусными частицами, выделяемыми из дыхательных путей болеющей женщины, т. к. матери не надевали маски в момент сбора грудного молока [4, 7, 15].

Преимущества грудного вскармливания намного превышают минимальный риск возможного заражения [4, 18]; кроме того, IgA и IgG к SARS-CoV-2, выявляемые в молоке, нейтрализуют действие вируса, поэтому продолжение вскармливания показано при легкой и среднетяжелой степени COVID-19 у кормящей женщины [4, 18]. В иных случаях рекомендуется кормление сцеженным молоком [22].

Согласно последней версии методических рекомендаций, действующих в России, и рекомендациям ВОЗ, нет необходимости в разобщении матери и ребенка даже при наличии новой коронавирусной инфекции: родители должны подписать информированное добровольное согласие и соблюдать все противоэпидемические меры безопасности [4, 7]. Мать и младенец должны оставаться вместе в течение дня и ночи и практиковать контакт skin-to-skin, включая метод «Кенгуру», независимо от подозрения или подтверждения вирусной инфекции COVID-19 [10].

Разделение матери и младенца должно происходить только в том случае, если состояние женщины или новорожденного делает совместное пребывание неэффективным [4]. Если же COVID-19 подтвержден и у матери, и у ребенка, причин в их разделении и прекращении грудного вскармливания нет [18].

Исход перенесенной новой коронавирусной инфекции у новорожденных в большинстве случаев благоприятный. Так, по данным Итальянского национального института здоровья, смертность в группе от 0 до 9 лет составила 0,01% [4].

Профилактика

В настоящий момент проводится ряд мероприятий по внедрению вакцинации беременных против коронавирусной инфекции. Согласно рекомендациям ВОЗ, нет необходимости в дополнительном тестировании женщины на беременность перед прививкой, а также откладывании или прерывании беременности из-за вакцинации [23].

На сегодняшний день для беременных женщин доступны мРНК вакцина *Pfizer-BioNTech Moderna* и векторная вакцина *Гам-КОВИД-Вак (Спутник V)* [23].

По данным израильских специалистов, антенатальная вакцинация *Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine* способствует выработке в высоких титрах IgG (анти-S и RBD), который проходит через плацентарный барьер и достигает материнских титров у плода в течение 15 дней после первой дозы. Дальнейшее повышение уровня антител наблюдается после введения второй дозы вакцины. Опасность прямого воздействия вакцины на плод опровергает факт отсутствия антител класса IgM [14].

Ряд исследователей сообщает, что в ответ на вакцинацию специфические антитела к Spike-белку (IgG и IgA) обнаружены не только в пуповинной крови, но и в материнском грудном молоке, создавая еще одну линию защиты для новорожденного. Таким образом, родовая иммунизация потенциально обеспечивает адекватную защиту и матери, и ребенка на самых уязвимых этапах их жизни [4, 15].

Согласно предварительным данным по иммунизации беременных вакциной *Гам-КОВИД-Вак (Спутник V)*, которая официально разрешена в России с 25 июня 2021 г., частота осложнений после вакцинации не выше, чем в популяции, и значительно ниже, чем при заболевании новой коронавирусной инфекцией во время беременности. Это доказывает, что вакцинация может стать одним из возможных способов предотвращения неблагоприятных последствий инфекции у новорожденных [24].

Тем не менее, принимая во внимание большое количество публикаций о SARS-CoV-2, отсутствие очевидного негативного воздействия препарата на беременную женщину, плод и новорожденного, ученые все же указывают на то, что влияние вируса, а также вакцины,

еще предстоит исследовать [4, 14, 15, 20], а выводы о безопасности и эффективности ее введения можно будет делать после анализа отдаленных результатов у большего числа пациентов, включая иммунизацию на ранних сроках гестации [4, 14, 23].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Beharier O, Mayo RP, Raz T. et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Clin Invest.* 2021; 131(13): e150319. doi: 10.1172/JCI150319
- Interim Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19) (Version 12 (09/21/2021) (in Russian).
- Харитоновна Н.А., Басаргина М.А., Илларионова М.С., Нестерович М.И., Митиш М.Д., Селиверстова А.А. Течение новой коронавирусной инфекции у новорожденных детей // Российский педиатрический журнал. 2022; Т. 25, №1: 61–65. doi: 10.46563/1560-9561-2022-25-1-61-65
- Auriti C, De Rose DU, Mondì V, Stolfi I, Tzialla C. Neonatal SARS-CoV-2 Infection: Practical Tips. *Pathogens.* 2021; 10: 611. doi: 10.3390/pathogens10050611
- Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(6): 469–477. doi: 10.1097/INF.0000000000002700
- Kosolapova Yu., Morozov LA, Inviyaeva EV, Makieva MI, Zubkov VV, Degtyarev DN. Impact of COVID-19 on pregnancy outcomes and neonatal health (literature review). *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2021; 9 (4): 63–70. doi: 10.33029/2303-9698-2021-9-4-63-70 (in Russian)
- Guidelines. Organization of medical care for pregnant women, women in childbirth, puerperas and newborns with a new coronavirus infection COVID 19. Version 4 (07/05/2021) (in Russian).
- Shchegolev AI, Tumanova UN, Serov VN. Placental lesions in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2020; 12: 44–52. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.44-52>
- Kharitonova NA, Basargina MA, Illarionova MS, Nesterovich MI. Features of the course of new coronavirus infection in newborns and first-year infants. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal.* 2021; 24(3):203–208. (in Russian). doi: 10.46563/1560-9561-2021-24-3-203-208
- Verma S, Bradshaw C, Auyeung NSF, Lumba R, Farkas JS, Sweeney NB. et al. Outcomes of maternal-newborn dyads after maternal SARS-CoV-2. *Pediatrics.* 2020; 146(4): e2020005637. doi: 10.1542/peds.2020-005637
- Raschetti R, Vivanti AJ, et al. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. *Nat. Commun.* 2020, 11(1): 5164. doi: 10.1038/s41467-020-18982-9. 12. Jafari M, Pormohammad A, Neshin SAS, Ghorbani S, Bose D., et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2021; 31(5): 1–16. doi: 10.1002/rmv.2208
- Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Cao JD. et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6
- Beharier O, Mayo RP, Raz T, Sacks KN, Schreiber L, Suissa-Cohen Y. et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Clin Invest.* 2021; 131(13): e150319 doi: 10.1172/JCI150319
- Sankaran D, Nakra N, Cheema R, Blumberg D, Lakshminrusimha S. Perinatal SARS-CoV-2 Infection and Neonatal COVID-19: A 2021 Update. *NeoReviews.* 2021; 22(5): e284–e295. doi: 10.1542/neo.22-5-e1001
- Kharitonova NA, Basargina MA, Illarionova MS, Nesterovich MI. Features of the course of new coronavirus infection in newborns and first-year infants. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal.* 2021; 24(3): 203–208. (in Russian). doi: 10.46563/1560-9561-2021-24-3-203-208
- Pereda R, González D, Rivero HB, Rivero JC, Pérez A, López LDR. et al. Therapeutic Effectiveness of Interferon- α 2b Against COVID-19: The Cuban Experience *J Interferon Cytokine Res.* 2020; 40(9): 438–442. doi: 10.1089/jir.2020.0124
- Shah MD, Saugstad O D. Newborns at risk of Covid-19 — lessons from the last year. *J. Perinat. Med.* 2021; 49(6): 643–649. doi: 10.1515/jpm-2021-0258
- Erdeve Ö, Çetinkaya M, Baş AY, Narlı N, Duman N, Vural M, Koç E. The Turkish Neonatal Society proposal for the management of COVID-19 in the neonatal intensive care unit. *Turk Pediatri Ars.* 2020; 55(2): 86–92. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.43788

20. Salvatori G, De Rose DU, Concato C, Alario D, Olivini N, Dotta A. et al. Managing COVID-19-Positive Maternal-Infant Dyads: An Italian Experience. *Breastfeed. Med.* 2020; 15(5): 347–348. doi: 10.1089/bfm.2020.0095-10
21. Lackey KA, Pace RM, Williams JE, Bode L, Donovan SM, Järvinen KM. et al. SARS-CoV-2 and human milk: What is the evidence? *Matern Child Nutr.* 2020; 16(4): e13032. doi: 10.1111/mcn.13032
22. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance World Health Organization's. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna.* 2020; 16(1): 9–26. doi: 10.15557/PiMR.2020.0003
23. Zaplatnikov AL, Girina AA. Vaccination of pregnant women against COVID-19: update. *RMJ.* 2021; 6: 4–5. URL: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Vakcinaciya_beremennyh_protiv_COVID-19_operativnaya_informaciya/#ixzz7FgiOVbiw
24. Sukhikh GT, Dolgushina NV, Shmakov RG, Klimov VA, Yarotskaya EL, Petrova UL. Pregnancy outcomes after maternal covid-19 vaccination during pregnancy: preliminary data. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2021; 11: 5–8. doi: 10.18565/aig.2021.11.5-8

3.3. ОЦЕНКА ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ SARS-CoV-2

С момента разгара пандемии в начале 2020 г. практически во всем мире внимание врачей и ученых было приковано к новой коронавирусной инфекции, источником которой явился возбудитель SARS-CoV-2.

Основными источниками инфекции являются люди, инфицированные SARS-CoV. Огромное значение в процессе передачи инфекции играют носители инфекции без симптомов, и в ряде случаев ими являются дети. Исходя из современных эпидемиологических данных, инкубационный период данной инфекции составляет от 1 до 14 дней, в основном — от 3 до 7 дней [1–4].

Y. Cao с соавторами опубликовали метаанализ на основании данных 31 публикации. Исследователи сообщают, что наиболее распространенными клиническими проявлениями были повышение температуры тела (87,3%), кашель (58,1%), одышка (38,3%), мышечная слабость или боль в мышцах (35,5%), дыхательные нарушения (31,2%). По данным КТ двусторонняя пневмония была выявлена в 75,7% случаев, симптом «матового стекла» наблюдался в 69,9%; 29,3% пациентов потребовалось лечение в палате интенсивной терапии, у 28,8% обследуемых был выявлен острый респираторный дистресс-синдром, у 8,5% подтвержден синдром полиорганной недостаточности, в 6,8% случаев — летальный исход [5].

D. Wang описал симптомы у 1099 пациентов с SARS-CoV. Среди наиболее распространенных — лихорадка (43–98%), кашель (68–82%; сухой у 59,4%, с мокротой у 28–33%), усталость и утомляемость (38–44%), боль в горле (13,9–17,4%) [6].

Говоря о проявлениях инфекции со стороны верхних дыхательных путей, следует отметить, что они практически не описаны в литературе и недостаточно точны. Z. Yang и коллеги в своей работе отмечают, что боль в горле может являться одним из ранних симптомов инфекции, что также важно знать в аспекте ранней диагностики. В ряде исследований показано, что боль в горле у пациентов с SARS-CoV не является редкостью [7]. Так, например, W. Guan с соавторами зафиксировали данную жалобу у 13,9% пациентов из 1099 обследуемых и выявили заложенность носа у 4,8% этой же популяции пациентов [8]. A. Lovato и коллеги заявляют, что боль в горле следует рассматривать как важный симптом для ранней диагностики инфекции [9]. C. Lai и соавторы описывают боль в горле у 14% пациентов [10].

M. Xie отмечает, что проявления со стороны верхних дыхательных путей у пациентов, инфицированных 2019-nCoV, значительно менее выражены, чем при SARS-CoV и MERS-CoV [11].

Практически единственным описанным в доступной литературе проявлением заболевания со стороны ЛОР-органов является anosmia у зараженных пациентов. Британские авторы описывают изолированную anosmia как один из четырех возможных типов течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2. К первому типу относят бессимптомное течение, второй тип — легкие проявления со стороны верхних дыхательных путей и кишечника, третий тип — тяжелое течение с интерстициальной пневмонией [12, 13]. Впервые anosmia была описана у 48-летнего мужчины из Лондона, у которого коронавирусная инфекция впоследствии была подтверждена лабораторно. Авторы отмечают, что anosmia чаще всего появляется на 24–72 часа раньше остальных симптомов, однако ее распространенность и частота еще недостаточно изучены.

В отсутствии объективной диагностики потери обоняния точная этиология этого синдрома остается неопределенной. Возможны два варианта этиологии: «кондуктивная» потеря обоняния в связи с отеком слизистой оболочки и синдром поствирусной anosmia с прямым токсичным воздействием вируса на обонятельную зону слизистой оболочки и разрушением обонятельных сенсорных нейронов [14].

L. Мао и соавторы проанализировали частоту неврологических проявлений у 214 пациентов с SARS-CoV и выявили anosmia у 11 (5,1%) и агевзию у 12 (5,6%) пациентов. Других сообщений о распространении и особенностях снижения и отсутствия обоняния у инфицированных пациентов на сегодняшний день в литературе нет [15].

Далее стало появляться все больше данных о росте количества случаев и увеличении числа пациентов с тяжелым течением, в том числе и в педиатрической популяции. Между тем именно дети играют критическую роль в распространении инфекции, так как могут быть ее переносчиками, не имея характерных симптомов и тяжелого течения. В этой связи крайне важно знать, какие ЛОР-симптомы могут свидетельствовать о наличии у ребенка SARS-CoV-2 [16, 17].

В связи с этим становится актуальным изучение особенностей течения заболевания SARS-CoV-2 у детей различных возрастных групп. Так, в Южной Корее с момента постановки первого диагноза ребенку 19 февраля 2020 года число зараженных детей постепенно увеличивалось, и по состоянию на 2 марта 2020 года SARS-CoV был подтвержден уже у 201 ребенка. Доля заболевших детей составила 4,8% от общего числа подтвержденных случаев (32 ребенка в возрастной группе 0–9 лет и 169 детей 10–19 лет). По данным на 2 марта 2020 года самый маленький ребенок с SARS-CoV в Корее был в возрасте 45 дней [18].

Исследователи из Китая к 8 февраля 2020 года выявили 2 143 ребенка с SARS-CoV в возрасте от 2 до 13 лет. Средний возраст всех пациентов составил $7 \pm 3,5$ лет. Статистически значимой разницы между количеством мальчиков и девочек получено не было. У 94 (4,4%) зафиксировано бессимптомное, у 1091 (50,9%) — легкое и у 831 (38,8%) — среднетяжелое течение заболевания. Авторы также отмечают, что маленькие дети, особенно младенцы, были более уязвимы. Доля тяжелых случаев составила 10,6% среди детей до года, 7,3% — от года до 5 лет, 4,2% — от 6 до 10 лет и 3,0% — старше 16 лет. Один 14-летний мальчик из провинции Хубэй умер [19].

Текущие данные о заболевших детях показали, что возраст начала заболевания варьировал от 1,5 месяцев до 17 лет. Инфицированные дети могут не иметь симптомов. А среди возможных симптомов на сегодняшний день описаны лихорадка, сухой кашель, слабость и утомляемость, дискомфорт и боль в животе, тошнота, рвота, диарея, заложенность и отделяемое из носа [20, 21].

Сообщений об уровне распространения симптомов со стороны верхних дыхательных путей именно у детей нет. Известно, что большинство инфицированных имеют легкие

клинические проявления, у них нет лихорадки или симптомов пневмонии. Большинство из них выздоравливают в течение 1–2 недель от начала заболевания. Авторы отмечают, что полученных данных крайне недостаточно и клинические проявления у детей должны быть тщательно оценены в дальнейших исследованиях [21–24]. Аносмия у инфицированных детей не описана.

Таким образом, в литературе на сегодняшний день крайне мало данных о состоянии ЛОР-органов у пациентов с SARS-CoV, нет данных относительно аносмии в детской популяции. А между тем именно у детей в эпидемическом аспекте крайне важны ранняя диагностика инфекции и знание ее ключевых симптомов.

Все вышесказанное подтверждает очевидную актуальность темы и обуславливает необходимость дальнейших исследований [25–28].

С апреля по июнь 2020 года в связи с перепрофилированием части коек ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в инфекционный стационар врач-оториноларинголог отделения оториноларингологии с хирургической группой заболеваний головы и шеи И. Ю. Мейтель работала с детьми, болеющими новой коронавирусной инфекцией.

Поступившие дети были осмотрены не менее двух раз. Всем выполнялось эндоскопическое исследование полости носа, носоглотки и гортаноглотки, изучались состояние обоняния в динамике и функции мукоцилиарного эпителия. Детей обследовали как в приемном отделении при поступлении, так и в отделениях стационара. Подобного ЛОР-осмотра детей с коронавирусной инфекцией не выполнялось ранее ни в одном инфекционном стационаре нашей страны.

Для столь расширенного оториноларингологического обследования детей использовались современное оборудование и новейшие методы стерилизации.

По результатам обследований были получены совершенно новые данные относительно ЛОР-симптомов и нарушения обоняния у детей с новой коронавирусной инфекцией, что чрезвычайно актуально в рамках данной пандемии. По результатам данной работы была опубликована статья в ведущем мировом журнале *The Laryngoscope* [1] (рис. 3.1).

Целью исследования явилась оценка обонятельного статуса педиатрических пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2.

В работу было включено 79 детей в возрасте 5 лет и старше с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. Все дети были госпитализированы в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в апреле и мае 2020 года. Пациенты получали лечение в соответствии с принятым на тот момент временным национальным протоколом. Специального лечения аносмии у этих пациентов не проводилось. Дети, находящиеся на кислородной поддержке или ИВЛ, были исключены из исследования из-за трудностей при оценке обонятельного статуса. Среди 79 больных 37 (46,8%) мальчиков и 42 (53,2%) девочки.

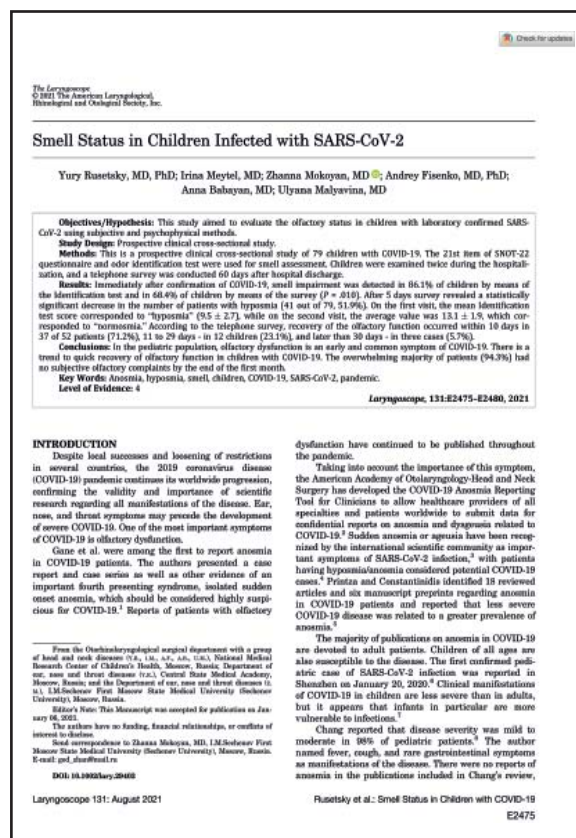


Рис. 3.1. Результаты исследования опубликованы в журнале *The Laryngoscope*.

Все дети были в возрасте от 6 до 17 лет. Наибольшее количество пациентов ($n = 14$) было в возрасте 17 лет, а средний возраст составил $12,9 \pm 3,4$ года. Дети первой группы — «школьники» ($n = 31$; 6–12 лет при среднем возрасте 9,2–1,9 года). Вторую группу — «подростки» ($n = 48$) составили дети 13–18 лет (средний возраст $15,3 \pm 1,4$ года).

Было проведено проспективное клиническое перекрестное исследование. Каждый из 79 детей был обследован с помощью субъективных и психофизических методов дважды за период госпитализации: в день ПЦР-подтверждения SARS-CoV-2 и через 5 дней. Второй тест позволил оценить изменения обонятельной функции в ближайшем периоде наблюдения. Далее мы провели телефонный опрос родителей включенных детей через 60 дней после выписки из стационара. В ходе телефонного звонка (третьего «посещения») родителей просили заполнить анкету SNOT-22, включающую оценку обоняния, и ответить через сколько дней после выписки из стационара восстановилось обоняние.

Для субъективной оценки обоняния участникам была предложена стандартизированная анкета. Детей просили оценить свое обоняние и то, насколько оно ухудшилось во время течения COVID-19, используя 21-й вопрос (чувство вкуса/запаха) опросника SNOT-22 по шкале от 0 до 5, где 0 — жалоба отсутствует, а 5 — жалоба максимально выражена. Мы использовали версию SNOT-22, которая была валидирована и адаптирована к русскому языку.

Психофизическое тестирование обонятельной функции проводилось с помощью стандартизированного теста на определение запаха. Используя 16 распространенных запахов, тест оценивает способность к их идентификации. Для демонстрации одоранта экспериментатор снимал колпачок примерно на 3 секунды. Кончик ручки помещали на 2 см перед обеими ноздрями примерно на 2 секунды, после чего ручку снова закрывали колпачком. С помощью задания с множественным выбором запахи идентифицировали из списков по 4 варианта в каждом. Показатель идентификации запаха (IdS) варьировал от 0 до 16.

Согласно исследованию, IdS ниже 8 считается anosmией, от 8 до 12 — гипосмией, а выше 12 — нормосмией.

Для обработки данных использовались статистические параметры: среднее (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), 25-й и 75-й перцентили ($Q1$ и $Q3$ соответственно). Тест Шапиро–Уилка использовался для оценки нормальности нашей выборки пациентов. Данные в номинальной и порядковой шкалах представлены в виде частот и долей.

Сравнение групп по субъективной оценке обоняния при 1, 2 и 3-м визитах проводили с помощью непараметрического критерия Фридмана на основе средних рангов, а попарное сравнение визитов — с помощью критерия Вилкоксона. Сравнение при каждом посещении между группами по возрасту и полу проводилось с использованием U -критерия Манна–Уитни.

Сравнение групп по результатам идентификационного теста между визитами 1 и 2 проводили с использованием t -критерия Стьюдента для зависимых выборок. Сравнение при каждом посещении между группами по возрасту и полу проводилось с использованием t -критерия для независимых выборок.

Сравнение методов оценки обонятельной функции проводили с помощью Z -теста.

Статистическая значимость различий была установлена на уровне $p < 0,05$. Все анализы проводились с использованием программного обеспечения SPSS 22.0 (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и было одобрено местным комитетом по медицинской этике (Протокол № 6 от 4 апреля 2020 г.). Письменное информированное согласие было получено от обоих родителей/опекунов, а дополнительные согласия были получены от участников старше 15 лет.

В связи с широким диапазоном значений и неоднородностью данных, полученных при субъективной оценке, мы решили использовать непараметрические критерии и провести сравнение по рангам.

По данным опросника SNOT-22, у большинства детей (54 из 79, 68,4%) сразу после получения положительного результата ПЦР были обнаружены обонятельные расстройства разной степени.

При повторном обследовании через 5 дней выявлено статистически значимое уменьшение числа пациентов с гипосмией (41 из 79, 51,9%) и улучшение групповых показателей (средний ранг 2,05 против 2,53 при первом посещении, $p < 0,001$).

Интересно, что при первом посещении обонятельная функция больше страдала в младшей возрастной группе (средний балл 2,83 против 2,32, $p = 0,000$). Однако при повторном обследовании на фоне в целом положительной динамики значения выровнялись, а статистически значимые различия между возрастными группами исчезли. В то же время достоверных различий в выраженности гипосмии между мальчиками и девочками выявлено не было.

Во время третьего визита мы опросили 72 пациента из 79, из них 52 ребенка имели нарушения обоняния по данным обследования при первом посещении. Во время телефонного разговора мы задавали вопросы из SNOT-22 по поводу обоняния, интересовались, на какой день исчезла гипосмия. Через 2 месяца ни один пациент не предъявлял жалоб на нарушение обоняния. Восстановление обонятельной функции произошло в течение 10 дней у 37 из 52 пациентов (71,2%), в период от 11 до 29 дней — у 12 (23,1%) и позднее 30 дней — у 3 (5,8%).

Анализ результатов психофизического тестирования показал, что при первом посещении сразу после подтверждения COVID-19 средний балл идентификационного теста в группе соответствовал «гипосмии» ($9,5 \pm 2,7$). Пятидневный интервал до второго визита привел к статистически значимому улучшению обоняния. Среднее значение по группе при втором посещении составило $13,1 \pm 1,9$, что соответствовало «нормосмии» по принятой классификации.

Кроме того, мы сравнили количество детей с нарушением обоняния любой степени тяжести, полученное с помощью субъективных (от «очень легкой проблемы» до «настолько тяжелой, насколько это возможно») или психофизических ($IdS \leq 8$) тестов.

Установлено, что нарушение обоняния чаще выявлялось с помощью психофизического тестирования, чем субъективной оценки (84,0 против 66,7%, $p = 0,010$), что свидетельствует о более высокой чувствительности идентификационного теста по сравнению с субъективным опросом.

Таким образом, у детей обонятельная дисфункция является ранним и распространенным симптомом COVID-19. Психофизическое тестирование оказалось более чувствительным по сравнению с субъективным опросом (84,0 против 66,7%, $p = 0,010$).

Обонятельная функция у детей с COVID-19 имеет тенденцию к быстрому восстановлению. На 5-е сутки отмечена статистически значимая положительная динамика; у подавляющего большинства пациентов (94,3%) в течение первого месяца отсутствовали субъективные обонятельные жалобы, а через 2 месяца, по данным обследования, у всех пациентов была установлена нормальная функция обоняния.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rusetsky Y, Meytel I, Mokoyan Z, Fisenko A, Babayan A, Malyavina U. Smell status in children infected with SARS-CoV-2. *Laryngoscope*. 2021; 131(8): E2475–E2480. doi: 10.1002/lary.29403
2. Benvenuto D, Giovannetti M, Ciccozzi A, et al. The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (4): 455–459. doi: 10.1002/jmv.25688

3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Risk assessment: Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, Wuhan, China; first update. Stockholm: ECDC; 22 Jan 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-outbreak-acute-res-piratory-syndrome-associated-novel-coronavirus>.
4. Суховская О.А. Коронавирус 2019-нCoV (краткое сообщение) // Медицинский альянс. 2019. Т. 7, № 4. С. 106–108. doi: 10.36422/23076348-2019-7-4-106-108
5. Cao Y, Liu X, Xiong L. and Cai K. Imaging and Clinical Features of Patients With 2019 Novel Coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 92(9): 1449–1459. doi: 10.1002/jmv.25822
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11): 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
7. Zhou Y, Yang L, Han M, Huang M, Sun X, Zheng W, Wang J. (n.d.). Case Report on Early Diagnosis of COVID-19. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness.* 2020; 14(6): e22–e25. doi: 10.1017/dmp.2020.66
8. Guan W. et al Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine.* 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2002032
9. Lovato, A., Rossetti, G. and de Filippis, C. (2020), Sore throat in COVID-19: Comment on “Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis”. *J Med Virol.* doi: 10.1002/jmv.25815
10. Lai C-C., Liu Y.H., Wang C-Y. et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2020; 53(3): 404–412. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012
11. Xie M., Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus — an updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 119–124. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.071
12. National Health Commission of People’s Republic of China. Available from: <https://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202001/a53e6df293cc4ff0b5a16ddf7b6b2b31.shtml>. Access 20 Jan 2020.
13. National Health Commission of People’s Republic of China. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus (trial version 4). Available from: <https://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67/files/7a9309111267475a99d4306962c8bf78> Access 28 Jan 2020.
14. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology.* 2020 Jun 1; 58(3): 299–301. doi: 10.4193/Rhin20.114
15. Mao L. et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv.* 2020; 77(6):683–690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
16. The Society of Pediatrics of Hubei Medical Association, The Society of Pediatrics of Wuhan Medical Association, Hubei Pediatric Medical Quality Control Center. Suggestions on the diagnosis and treatment of novel coronavirus infection in children in Hubei province (trial version 1). *CJCP.* 2020; 22: 96–9 (in Chinese). Available from https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200406-sitrep-77-covid-19.pdf?sfvrsn=21d1e632_2
17. Korean Society of Infectious Diseases; Korean Society of Pediatric Infectious Diseases; Korean Society of Epidemiology; Korean Society for Antimicrobial Therapy; Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the Epidemiological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. *J Korean Med Sci.* 2020; 35(10): e112. Published 2020 Mar 16. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e112
18. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020; 145(6): e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702
19. Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts’ consensus statement. *World J Pediatr.* 2020; 16(3): 223–231. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7
20. Jiatong S, Lanqin L, Wenjun L. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J Med Virol.* 2020; 92(7): 747–754. doi: 10.1002/jmv.25807
21. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal and Pediatric Pathology.* 2020; 39(3): 246–250. doi: 10.1080/15513815.2020.1747120
22. Yoo JH. The Fight against the 2019-nCoV Outbreak: an Arduous March Has Just Begun. *Korean Med Sci.* 2020 Feb 3; 35 (4): e56. doi: 0.3346/jkms.2020.35.e56

24. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020. 382(8): 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
25. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395(10224): 565–74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
26. Huang C., Wang Y., Li X., Ren P., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
27. Chan JF, Yuan S, Kok KH, Wang KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020; 395(10223): 514–523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
28. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1199–1207. doi: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>

3.4. ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ У ДЕТЕЙ С COVID-19

К настоящему времени накопленный клинический опыт позволил выделить ряд типичных для COVID-19-инфекции лабораторных изменений, которые минимальны при легком течении и прогрессивно усиливаются по мере нарастания тяжести заболевания [1–3].

При определении показателей общего клинического анализа крови наиболее неблагоприятным у взрослых и детей является выявление лейкопении, преимущественно за счет лимфопении [4–6]. Диагностическое значение лейкопении и лимфопении у детей активно



обсуждается [1, 2, 7]. Серьезное прогностическое значение у взрослых пациентов придается не только низким абсолютным показателям лейкоцитарной формулы, но и индексам соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, тромбоцитов к лимфоцитам и некоторым другим [8]. Однако у пациентов детского возраста с учетом значительной вариабельности показателей лейкоцитарной формулы, относительно низкого числа нейтрофилов и высокого абсолютного числа лимфоцитов (особенно у детей раннего возраста) определение таких индексов не имеет существенного диагностического значения [2, 3, 9].

Общий клинический анализ крови

При бессимптомной и легкой форме показатели всех кровяных ростков изменяются мало, возможно выявление умеренной лейкопении за счет небольшой абсолютной лимфопении [2, 3, 10]. Умеренная лейкопения с лимфопенией встречаются также при среднетяжелой форме, однако возможны и нормальные показатели. При тяжелом течении в общем анализе крови наиболее типичны выраженная лейкопения с лимфопенией, при развитии осложнений появляется картина воспалительного лейкоцитоза. Наиболее выраженные изменения характерны для критических форм COVID-19-инфекции [2, 3, 11, 12]. При мультисистемном воспалительном синдроме появляется нейтрофильный лейкоцитоз, может сохраняться лимфопения разной степени выраженности, повышается скорость оседания эритроцитов (СОЭ), встречается воспалительный тромбоцитоз. Однако с учетом сложных патогенетических механизмов развития критических форм заболевания при мультисистемном воспалительном синдроме возможно появление тромбоцитопении. Прогрессирующая тромбоцитопения отмечается при развитии гемофагоцитарного синдрома и является одним из диагностических критериев этого осложнения, для которого также характерны нарастание лимфопении, появление нейтропении, анемии (эритропения). Изменения СОЭ при этом вариабельны, в частности возможно ее быстрое снижение. Мы считаем целесообразным обратить внимание на то, что изменения показателя СОЭ при любых воспалительных реакциях в основном отражают наличие диспротеинемии, которая в дебюте воспаления связана с повышением концентрации острофазных белков (в первую очередь фибриногена). Далее по мере течения воспалительного процесса вклад в повышение показателя вносит более широкий спектр медиаторов и продуктов иммунных реакций, в частности иммуноглобулины и гаптоглобин. Однако на скорость «слипания» эритроцитов влияют многие другие факторы:

- заряд мембраны эритроцитов (молекулы белков острой фазы снижают отрицательный заряд);
- рН плазмы (ацидоз снижает СОЭ, алкалоз повышает);
- уровень липидов;
- вязкость крови;
- наличие антиэритроцитарных антител и гематокрит.

При определении СОЭ «пробирочными» методами (по Панченкову или Вестергрену) фактически измеряется соотношение плазмы и клеточной части цельной крови, поэтому возможны существенные искажения в сторону ложного повышения при выраженном анемическом синдроме. Автоматизированные методы определения СОЭ, основанные на других принципах оценки реакции, менее подвержены искажениям аналитического этапа и являются предпочтительными. Но с учетом всего перечисленного, показатель СОЭ должен оцениваться в комплексе с другими лабораторными маркерами воспаления, самостоятельная диагностическая ценность СОЭ для мониторинга острых воспалительных реакций не так высока, как традиционно считается.

Общий клинический анализ мочи не имеет типичных изменений, в неосложненных случаях все показатели в пределах нормы [3].

Определение показателей кислотно-основного состояния (КЩС). Для диагностики гипоксии, дыхательной недостаточности и метаболических нарушений при COVID-инфекции наиболее важными являются показатели парциального давления кислорода (pO_2), парциального давления углекислого газа (pCO_2), функциональная насыщенность кислородом (sO_2), водородный показатель кислотности (pH), уровень бикарбоната и лактата. Исследование газового состава крови (как правило, капиллярной) с определением перечисленного комплекса показателей рекомендуется всем пациентам с признаками дыхательной недостаточности (SpO_2 менее 93% по данным пульсоксиметрии) [1–3].

Определение биохимических показателей и воспалительных сывороточных маркеров

В комплекс обследования включается определение СРБ, ферритина и уровня ферментов, отражающих повреждение тканей различных органов — аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), а также лактатдегидрогеназы (ЛДГ). При тяжелом течении дополнительно определяются концентрация прокальцитонина (ПКТ), маркеров повреждения миокарда. По возможности расширяется спектр иммунологических показателей (ИЛ-6 в сыворотке) [2, 9].

При легкой форме инфекции возможно незначительное повышение уровня СРБ, все прочие показатели — в пределах нормы. При среднетяжелой форме отмечается умеренное повышение СРБ, возможно (но не обязательно) незначительное повышение уровня трансаминаз и ферритина. Определение концентрации прокальцитонина при легком и среднетяжелом течении не выходит за пределы референсных значений (менее 0,25 нг/мл). Тяжелая форма характеризуется нарастанием всех показателей — СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритина. Возможно повышение уровня прокальцитонина (более 2 нг/мл), а также появление биохимических признаков поражения миокарда — повышение уровня тропонина I и миокардиальной фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ).

Для критических форм инфекции COVID-19 разработаны диагностические критерии выраженности биохимических изменений [1, 3, 12]. Для мультисистемного воспалительного синдрома — это повышение уровня СРБ до 100 мг/л и выше, ферритина — до 500 нг/мл и выше; ЛДГ, АЛТ, АСТ сыворотки крови — более 2 норм, повышен уровень ИЛ-6 в сыворотке крови. Кроме вышеперечисленного характерна гипоальбуминемия; при повреждении миокарда — повышение уровня тропонина, NT-proBNP (N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида), КФК-МВ фракции выше 2 норм; возможно повышение ПКТ крови более 2 нг/мл. При развитии полиорганной недостаточности отмечается гипербилирубинемия, значительное повышение уровня ГГТ (гамма-глутамилтранспептидаза), АЛТ, АСТ. С ухудшением ренальной функции связаны повышение уровня мочевины и креатинина, гиперкалиемия, гипонатриемия.

Основным сывороточным маркером развития гемофагоцитарного синдрома является повышение уровня ферритина сыворотки крови более 600 нг/мл, характерно также повышение сывороточного уровня АСТ (более 48 ед/л), триглицеридов (более 156 мг/дл).

В комплексе показателей коагулограммы наиболее важное значение имеет показатель уровня D-димера, являющийся наиболее ранним и чувствительным маркером тромбообразования и фибринолиза, и концентрация фибриногена, отражающая тяжесть воспаления. Изменения показателей коагулограммы зависят от тяжести клинического течения заболевания [1, 3, 13, 14]. При легкой форме все показатели протромбинового комплекса, а именно

протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), а также концентрация D-димера и фибриногена находятся в пределах нормы. При среднетяжелом течении встречается незначительное повышение уровня D-димера и фибриногена в плазме, другие показатели коагулограммы — в пределах нормы. При тяжелой форме заболевания отмечается значительное повышение концентрации фибриногена и высокий уровень D-димера. При критических формах также отмечается резкое повышение концентрации фибриногена и D-димера. Поскольку одним из тяжелых осложнений является ДВС-синдром, в коагулограмме возможны различные изменения, отражающие фазы гипер- или гипокоагуляции.

Лабораторные исследования при развитии осложнений COVID-19-инфекции (бактериальных, септических, полиорганной недостаточности) проводятся в соответствии с протоколами ведения конкретных нозологических форм.

Лабораторные исследования для подтверждения этиологии процесса

На ранних сроках заболевания вирус SARS-COV-2 выявляют в мазках из носо- и ротоглотки методами амплификации нуклеиновых кислот, а также методами иммунохроматографии [1–3]. Основным методом выявления вируса является ПЦР. Кроме выявления основных генов вируса, методом ПЦР возможно идентифицировать отдельные штаммы (Дельта, Омикрон), что может иметь значение для определения тактики ведения пациента в сложных случаях. При трактовке результатов ПЦР следует учитывать, что наиболее точные результаты дает выполнение исследования в ранние сроки заболевания. В относительно поздние сроки (со второй недели заболевания) возможен уход вируса в нижние дыхательные пути, и исследование мазка из верхних дыхательных путей может дать отрицательный результат.

В настоящее время разработаны и разрешены к клиническому применению экспресс-тесты для выявления вируса методом иммунохроматографии, производители которых сообщают о достаточно высокой чувствительности и специфичности выявления вируса (более 96% и более 99% соответственно). При несомненном удобстве использования и хорошей чувствительности таких тестовых систем следует принимать во внимание, что экспресс-тест даст четкую положительную реакцию в ранние сроки заболевания при относительно высоком числе вирусных частиц на слизистых. В поздние сроки при развитии адекватной иммунной реакции связывания вируса, в особенности у ранее вакцинированных лиц, количество вирусных частиц на слизистых существенно снижается. В таких случаях может быть получен отрицательный результат экспресс-теста, который требует подтверждения методом ПЦР, выявляющим гораздо меньшие количества вирусных частиц. **Отрицательный результат ПЦР-теста достаточно надежно свидетельствует об элиминации вируса со слизистых, но не из организма.**

В поздние сроки заболевания большое значение имеет выявление антител к вирусу SARS-COV-2, которое может проводиться методами иммуноферментного анализа (ИФА) или с помощью автоматизированных иммунохимических анализаторов. Возможно определение специфических антител класса IgM, характеризующих ранние стадии гуморального ответа, и более поздних антител класса IgG. Для контроля эффективности вакцинации целесообразно определение антител класса IgG.

Кроме того, по показаниям с целью дифференциальной диагностики возбудителя проводятся ПЦР-диагностика сопутствующих острых респираторных инфекций, микробиологическая диагностика бактериальных осложнений, а также определение антител к некоторым отдельным инфекционным агентам (микоплазма, хламидия, иерсиния и некоторые другие).

Конкретные рекомендации по объему и кратности назначения лабораторных исследований подробно изложены в утвержденных клинических рекомендациях [1–3].

Особенности гематологических показателей у детей с инфекцией COVID-19, лечившихся в инфекционном центре ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Отличительной особенностью показателей общего анализа крови при различных вариантах течения COVID-19 является развитие цитопенических состояний — лейкопении за счет лимфопении, нейтропении и тромбоцитопении. Такие изменения встречаются гораздо чаще типичных воспалительных реакций (лейкоцитоз, лимфоцитоз, нейтрофилез). Мы провели оценку частоты встречаемости разнонаправленных изменений гематологических показателей у когорты детей, госпитализированных в отделения нашего инфекционного центра в первую волну заболеваемости, в 2020 г. Для исключения возможных лекарственных влияний в исследование включены показатели первичного анализа крови при поступлении. Дети, получавшие плановую иммуносупрессивную, цитостатическую или противовоспалительную терапию по поводу имеющихся заболеваний, из анализа исключены. В разработку вошли анализы крови 281 ребенка в возрасте от 1 года до 18 лет: 33 (1–2 года), 19 (3–4 года), 30 (5–7 лет), 43 (8–10 лет) и 156 (11 лет и старше). Дети первого года жизни не включались в обработку в связи с большой долей недоношенных детей разных сроков гестации, имеющих вариабельную индивидуальную динамику показателей крови в первые месяцы жизни. С учетом известных возрастных различий и отличающихся диагностических критериев анемии, гипохромии эритроцитов, лейкопении и нейтропении показатели детей младшего возраста (до 5 лет) и более старших анализировали отдельно: группы составили 52 и 229 детей соответственно.

Медиана концентрации гемоглобина у детей младшей возрастной группы составила 120 г/л, минимальный показатель — 100 г/л, максимальный — 145 г/л. Манифестный анемический синдром (концентрация гемоглобина менее 110 г/л) отмечен у 6 (11,5%) детей, у всех анемия имела выраженный гипохромно-микроцитарный характер: показатели среднего объема эритроцита (mean corpuscular volume, MCV) менее 73 фемтолитров (фл).

Медиана концентрации гемоглобина у детей старшей возрастной группы составила 138 г/л, минимальный показатель — 100 г/л, максимальный — 169 г/л. Манифестный анемический синдром (гемоглобин менее 120 г/л) отмечен у 7 (3,1%) детей, при этом гипохромно-микроцитарный характер (MCV менее 78 фл) отмечен только у 2 пациентов. У 5 отмечен нормоцитоз эритроцитов (показатель MCV был в диапазоне 80,9–83 фл). В таких случаях наиболее вероятным патогенетическим механизмом развития анемического синдрома мы можем считать подавление эритропоэза медиаторами воспалительных реакций.

Кроме того, мы оценили частоту выявления изолированной (без манифестации анемического синдрома) гипохромии эритроцитов как основного лабораторного признака латентного дефицита железа. В качестве диагностического критерия у детей в возрасте младше 5 лет использовали показатели MCV менее 73 фл и среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin, MCH) менее 23 пикограмм (пг). У детей более старшего возраста — MCV менее 78 фл и MCH менее 25 пг. В младшей группе таких оказалось 17,3%, в старшей — 16,6%. Кроме перечисленных показателей, используемая нами технология автоматизированного анализа крови дает возможность оценки процента

микроцитов — эритроцитов объемом менее 60 фл. По рекомендации производителя допустимый уровень таких эритроцитов не превышает 5%. Во всех выявленных нами случаях диагностически значимое снижение MCV сопровождалось повышением процента микроцитов от 10 до 43%.

Высокая частота выявления гипохромии эритроцитов у детей младшего возраста согласуется с известными данными об особенностях обмена железа и высокой частоте латентного дефицита в этой возрастной группе. Однако у обследованных нами детей старшего возраста, госпитализированных с клинически манифестным течением COVID-19, частота выявления гипохромии эритроцитов также оказалась достаточно высокой. Вопрос о влиянии латентного дефицита железа на течение инфекционных (в том числе вирусных) заболеваний обсуждался в профессиональном сообществе неоднократно, при этом точки зрения высказывались достаточно противоречивые, что, вероятнее всего, связано с различиями в обследованных когортах детей. Для обоснованного утверждения, что латентный дефицит железа оказывает негативное влияние на течение инфекции COVID-19, у нас нет достоверных доказательств. Однако достаточно частое выявление выраженной гипохромии эритроцитов и высокого процента микроцитов в обследованной когорте пациентов, с нашей точки зрения, заслуживает определенного внимания и, возможно, дальнейших исследований. В данном контексте считаем целесообразным напомнить коллегам о том, что корректная оценка обеспеченности эритропоэза железом в условиях воспалительных реакций весьма сложна. В первую очередь это связано с искажениями информативности ферритина сыворотки (ложное повышение) и концентрации сывороточного железа (ложное снижение за счет воспалительной блокады утилизации).

Медиана числа тромбоцитов составила у детей младшей возрастной группы $288 \times 10^9/\text{л}$, минимальное значение — $119 \times 10^9/\text{л}$, максимальное — $523 \times 10^9/\text{л}$. Снижение числа тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$ отмечено у 2 детей (3,8%). У детей старшей возрастной группы медиана числа тромбоцитов составила $243 \times 10^9/\text{л}$, минимальное значение — $75 \times 10^9/\text{л}$, максимальное — $509 \times 10^9/\text{л}$. Снижение числа тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$ отмечено у 13 детей (5,7%), в том числе у 2 менее $100 \times 10^9/\text{л}$.

Медиана числа лейкоцитов составила у детей младшей возрастной группы $9,90 \times 10^9/\text{л}$, у детей старшего возраста — $6,49 \times 10^9/\text{л}$. Данные о колебаниях числа лейкоцитов и показателей лейкоцитарной формулы приведены в табл. 3.4.

Таблица 3.4. Показатели лейкоцитарной формулы

Показатель/ возрастная группа	Младше 5 лет			5 лет и старше		
	медиана	min	max	медиана	min	max
Число лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	9,9	3,24	23,9	6,49	1,79	24,65
Абсолютное число лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	4,91	0,89	18,32	2,07	0,31	5,49
Абсолютное число нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	2,78	0,17	13,59	3,39	0,55	20,83
Абсолютное число моноцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,96	0,32	4,7	0,54	0,18	2,08

Лейкоцитоз более $17 \times 10^9/\text{л}$ у детей младшей возрастной группы отмечен в 8 случаях (15,4%), в том числе с абсолютным лимфоцитозом — у 5 детей, с абсолютным нейтрофилизом — у 3. В одном случае повышение числа лейкоцитов было обусловлено высокими показателями нейтрофилов и лимфоцитов (число лейкоцитов $18,02 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов $8,3 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $8,15 \times 10^9/\text{л}$, при незначительном моноцитозе $1,53 \times 10^9/\text{л}$). Среди детей с нейтрофильным лейкоцитозом повышение концентрации СРБ, возможно характеризующее бактериальную инфекцию, встретилось только в 1 случае — 60,28 мг/л.

Лейкопения менее $4,5 \times 10^9/\text{л}$ отмечена у 3 детей младшей возрастной группы (5,7%). Случаев нейтропении менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ было также 5,7%. Умеренная абсолютная лимфопения менее $2,0 \times 10^9/\text{л}$ отмечена в 9 (17,3%) случаях, в том числе выраженная лимфопения менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ — в 2 (3,8%) случаях.

У детей старшей возрастной группы лейкоцитоз более $10,5 \times 10^9/\text{л}$ отмечен у 14 детей из 229 (6,1%), при этом абсолютный лимфоцитоз встретился только у 1 пациента ($9,31 \times 10^9/\text{л}$), тогда как с абсолютным нейтрофилизом (более $10 \times 10^9/\text{л}$) было 7 детей. В остальных случаях (6 детей) умеренное повышение числа лейкоцитов сопровождалось абсолютными показателями лейкоцитарной формулы, не выходящими за пределы референсных диапазонов: число нейтрофилов от 5 до $8 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов от 3 до $4 \times 10^9/\text{л}$ при умеренном моноцитозе — до $2,0 \times 10^9/\text{л}$. Среди детей с нейтрофильным лейкоцитозом повышение концентрации СРБ, возможно характеризующее бактериальную инфекцию (55,37 мг/л), встретилось также только в 1 случае.

Лейкопения менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$ отмечена у 26 детей (11,3%). Случаи нейтропении менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и лимфопении менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ были сопоставимыми — по 22 (9,6%); одновременное наличие нейтропении и лимфопении в рассматриваемой когорте не отмечены.

Можно отметить, что общая частота встречаемости цитопенических состояний была выше у детей старшей возрастной группы (рис. 3.2).

Интересно отметить, что у некоторой части детей наличие диагностически значимой лейкопении не сопровождалось ни выраженной нейтропенией, ни значимой лимфопенией, однако пограничные с нижней границей нормы показатели нейтрофилов и лимфоцитов при отсутствии моноцитоза удовлетворяли количественным критериям достоверной лейкопе-

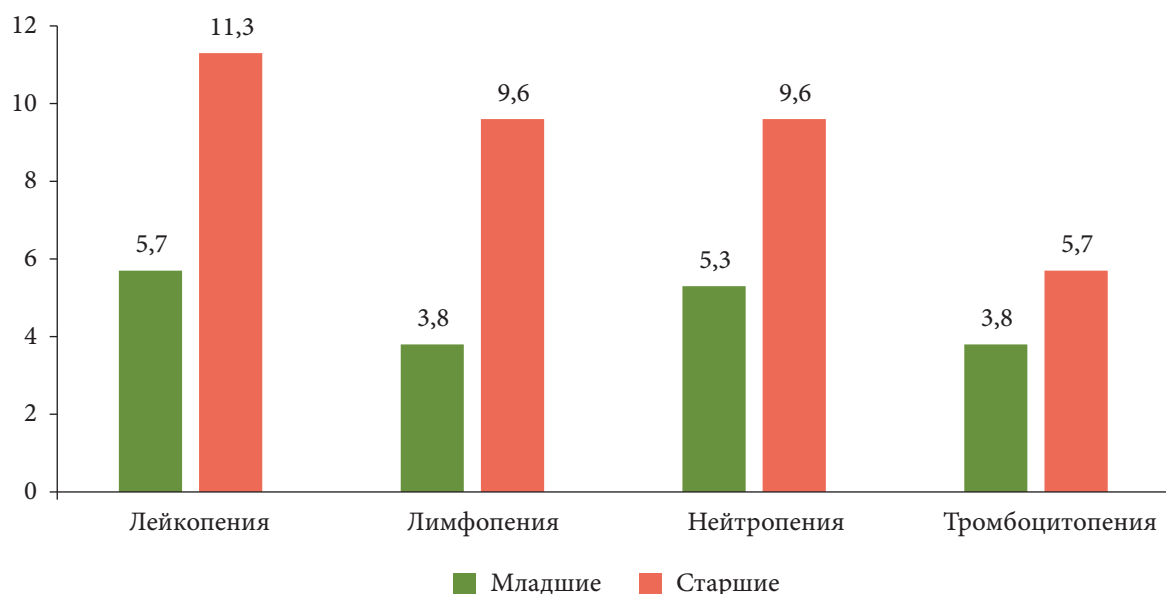


Рис. 3.2. Частота выявления цитопенических состояний (% детей).

нии. Примером такой лейкоцитарной формулы могут служить показатели девочки 14 лет, у которой при числе лейкоцитов $3,46 \times 10^9/\text{л}$ абсолютное число лимфоцитов составило $1,53 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов — $1,48 \times 10^9/\text{л}$, моноцитов — $0,39 \times 10^9/\text{л}$.

Для корректной лабораторной оценки воспалительных изменений большое значение имеют согласованные изменения гематологических и сывороточных показателей воспаления. Инфекция COVID-19 и в этом вопросе преподнесла нам немало сюрпризов. Медиана концентрации СРБ в обследованной нами когорте детей (без различий по возрасту) составила всего 0,84 мг/л, при этом показатель СРБ 2 мг/л и менее отмечен у 65,8% детей.

Значительное повышение уровня СРБ отмечено у 16 (5,7%) детей: диапазон показателей от 53 мг/л до 153 мг/л. При этом всего 2 случая сочетания высокого уровня СРБ с лейкоцитозом, подтверждающим наличие бактериального процесса! В каждом из них — за счет абсолютного нейтрофилиза: у ребенка 1 года число лейкоцитов $22,2 \times 10^9/\text{л}$ при числе нейтрофилов $13,6 \times 10^9/\text{л}$ и у ребенка 1,5 лет число лейкоцитов $17,8 \times 10^9/\text{л}$ при числе нейтрофилов $11,1 \times 10^9/\text{л}$.

Проведенный нами отдельный анализ всех перечисленных гематологических и сывороточных лабораторных показателей не имел существенных различий в зависимости от статуса ПЦР. При разделении детей на группы имевших и не имевших изменения в легких по данным КТ существенных различий в средних показателях крови также не выявлено. Частота выявления нейтрофильного лейкоцитоза у детей с признаками поражения легких по КТ не превысила 2–3%. Относительно чаще выявлялась лейкопения — у 24,7%, в основном за счет лимфопении, которая отмечена у 13,5% детей (различия с другими группами статистически незначимы).

Таким образом, рутинные лабораторные показатели в нашей когорте детей характеризовались значительным разнообразием. Изменения, описанные к настоящему времени в литературе как типичные для инфекции COVID-19, в частности цитопенические состояния, встречались у детей без тяжелых сопутствующих заболеваний относительно редко: у пациентов младшего возраста с частотой 4–5%, в более старшем возрасте — 10–11%. Для более точного выявления взаимосвязей тяжести заболевания и лабораторных показателей нами проведен корреляционный анализ между степенью поражения легких по данным компьютерной томографии, комплексом рутинных показателей общего анализа крови и СРБ. Анализ связи (корреляции) двух признаков осуществляли непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену. Выявлен ряд статистически достоверных корреляций ($p < 0,05$), однако полученные коэффициенты характеризуют только слабые взаимосвязи (табл. 3.5). При этом мы отметили, что анализ данных в когорте детей с положительным и отрицательным результатом ПЦР в целом показал похожую картину.

Таблица 3.5. Коэффициенты корреляции основных лабораторных показателей со степенью поражения легких у детей с положительным и отрицательным результатом ПЦР-теста

Показатели	ПЦР положительные	ПЦР отрицательные
Число лейкоцитов	Нет корреляции	-0,20
Число лимфоцитов	-0,169	-0,185
Число нейтрофилов	Нет корреляции	Нет корреляции
Число моноцитов	-0,167	-0,152
Число тромбоцитов	-0,132	Нет корреляции
Уровень СРБ	+0,23	+0,16

На основании проведенной обработки данных обследованных нами пациентов можно отметить, что вариабельность клинических проявлений инфекции, вызванной вирусом COVID-19 у детей, сопровождается существенной вариабельностью лабораторных показателей общего анализа крови и СРБ. Наиболее характерной чертой является обнаружение различных вариантов цитопении, однако частота их выявления у детей без тяжелой сопутствующей патологии оказалась небольшой. С нашей точки зрения появление лейкопении, лимфопении, нейтропении и тромбоцитопении имеет существенное диагностическое значение, однако получение нормальных показателей общего анализа крови (как и низких показателей СРБ) не исключает инфекцию COVID-19 и должно трактоваться лечащими врачами только исходя из имеющихся клинических данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021) Министерство здравоохранения Российской Федерации.
2. Методические рекомендации: особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации.
3. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / Под ред. А.И. Хрипуна. — М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. 92 с.
4. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021; 31(3): 030501. doi: 10.11613/BM.2021.030501
5. Anurag A, Jha PK, Kumar A. Differential white blood cell count in the COVID-19: A cross-sectional study of 148 patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(6): 2099–2102. doi: 10.1016/j.dsx.2020.10.029
6. Üzel VH, Yılmaz K, Şen V, et al. Evaluation of Hematological Parameters of Children Diagnosed with COVID-19: Single-Center Experience. *Turk Arch Pediatr*. 2021; 56(5): 463–468. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2021.21076
7. Bari A, Ch A, Bano I, Saqlain N. Is leukopenia and lymphopenia a characteristic feature of COVID-19 in children? *J Med Sci*. 2021; 37(3): 869–873. doi: 10.12669/pjms.37.3.3848
8. Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020; 18(1): 206. doi: 10.1186/s12967-020-02374-0
9. Henry BM, Benoit SW, Santos de Oliveira M.H. et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem*. 2020; 81: 1–8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.05.012
10. Mansourian M, Ghandi Y, Habibi D, Mehrabi S. COVID-19 infection in children: A systematic review and meta-analysis of clinical features and laboratory findings. *Arch Pediatr*. 2021; 28(3): 242–248. doi: 10.1016/j.arcped.2020.12.008
11. Zhao Y, Yin L, Patel J, Tang L, Huang Y. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2021; 93(7): 4358–4369. doi: 10.1002/jmv.26951
12. Giannattasio A, D'Anna C, Muzzica S, Mauro A, Rosa M, Angrisani F, Acierno S, Savoia F, Tipo V. Is COVID-19 a hyperferritinemic syndrome in children? *Clin Chem Lab Med*. 2021; 59(11): e409–e412. doi: 10.1515/cclm-2021-0373
13. Luo HC, You CY, Lu SW, Fu YQ. Characteristics of coagulation alteration in patients with COVID-19. *Ann Hematol*. 2021; 100(1): 45–52. doi: 10.1007/s00277-020-04305-x
14. Törün SH, Kaba Ö, Sari Yanartas M, et al. Plasma D-dimer: a promising indicator of COVID-19 infection severity or only an acute phase reactant. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2021. doi: 10.23736/S2724-5276.21.06170-X

3.5. ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Высокая диагностическая эффективность лучевых методов исследования, особенно рентгеновской компьютерной томографии, была показана на примере взрослых пациентов еще в начале первой волны пандемии новой коронавирусной инфекции весной 2020 г.

В условиях недостаточной изученности течения новой коронавирусной инфекции у детей и в отсутствии методических рекомендаций применение КТ как высокоэффективного диагностического метода было прописано в алгоритмы диагностики детей, поступающих в специализированный стационар нашего Центра с подозрением на коронавирусную инфекцию.

За время функционирования инфекционного корпуса, созданного в «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период первой волны COVID-19 (апрель-июнь 2020 г.), КТ органов грудной клетки была выполнена 272 детям в возрасте от 8 дней до 18 лет.

Показаниями к исследованию являлись:

- контакт с носителем/больным COVID-19;
- подозрение на пневмонию любой этиологии.

Исследование проводилось на мультиспиральном компьютерном томографе Discovery™ CT750 HD General Electric. Все исследования были выполнены:

- с использованием специальных детских протоколов по возрасту и весу ребенка;
- без наркоза;
- во всех протоколах применены одинаковые фильтры и значения легочного окна;
- при необходимости исследования в динамике использовался один и тот же протокол у каждого конкретного пациента.

Изменения органов грудной полости на КТ были выявлены лишь у 1/3 (34,7%) пациентов, причем в этой группе 60% детей имели положительную ПЦР к SARS-CoV-2 (ПЦР+) и 40% — отрицательную (табл. 3.6).

Среди КТ-паттернов, типичных для COVID-19, с наибольшей частотой выявлялся симптом «матового стекла» (97,6%). Симптом представляет собой снижение прозрачности легочной ткани, при этом остается различимым легочный рисунок (сосуды и бронхи). Патоморфологически отражает преимущественное вовлечение альвеол. Участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» наиболее часто были множественными, двусторонними и локализованы субплеврально в периферических отделах легких (рис. 3.3).

Симптом «бульжная мостовая» («crazy paving», «лоскутное одеяло») отражает вовлечение междольковых перегородок (легочного интерстиция). По нашим данным, встречался в 14,6% случаев изменений легочной ткани как в сочетании с симптомом «матового стекла», так и отдельно (рис. 3.4).

Следующий типичный КТ-признак — сочетание участков нарушения воздушности по типу «матового стекла» с зоной консолидации легочной ткани — выявлен в 12,2% случаев изменений легких, ассоциированных с пневмонией COVID-19. Консолидация — участок уплотнения легочной ткани, на фоне которого видны лишь просветы бронхов («воздушная бронхограмма»); сосуды и стенки бронхов не дифференцируются (рис. 3.5).

Таблица 3.6. Доля изменений легочной ткани на КТ у детей специализированного стационара с подозрением на COVID-19

Количество детей с КТ органов грудной полости: 272 (возраст детей от 8 дней до 18 лет)			
Нет изменений легочной ткани 65,3%		Есть изменения 34,7%	
COVID+ 66%	COVID- 34%	COVID+ 60%	COVID- 40%

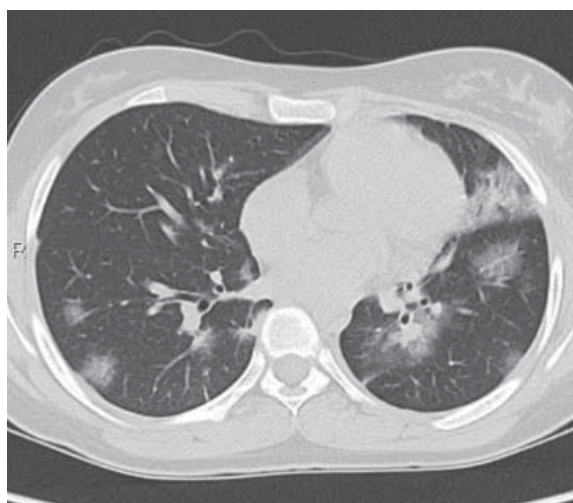


Рис. 3.3. Девочка, 15 лет, подтвержденная COVID-19-пневмония: симптом «матового стекла», двусторонние множественные участки уплотнения легочной ткани, на фоне которых дифференцируется легочный рисунок (сосуды и бронхи).

Симптом «атолла» характеризует процессы улучшения/нормализации воздушности в центральных отделах участка уплотнения легочной ткани. Симптом выявлен в 7,4% случаев (рис. 3.6).

В 7,3% случаев было выявлено сочетание участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с утолщением стенок бронхов в зонах поражения (рис. 3.7). По данным литературы, у взрослых данный симптом встречается реже (до 3%).

Кроме типичных КТ-признаков изменений легочной ткани с высокой вероятностью инфекции COVID-19 у детей, мы наблюдали ряд нетипичных изменений с низкой вероятностью инфицирования COVID-19. К ним относятся плевральный выпот (2,8%), увеличение внутригрудных лимфатических узлов (3,6%), а также симптом «дерево в почках» (4,9%).

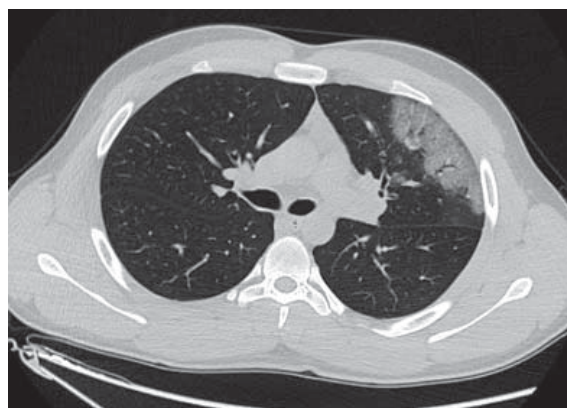
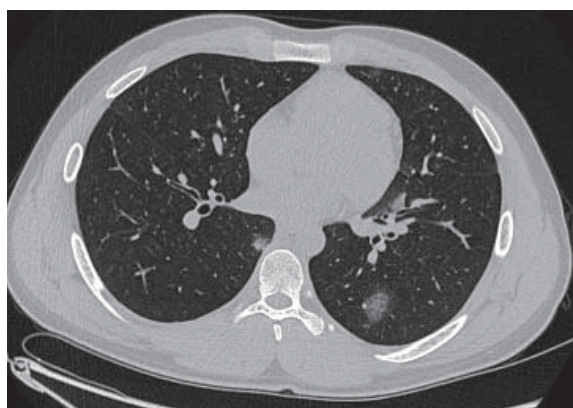


Рис. 3.4. Мальчик, 17 лет, подтвержденная пневмония COVID-19, симптом «бульжной мостовой» (справа) в сочетании с мелкими участками уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» (слева).

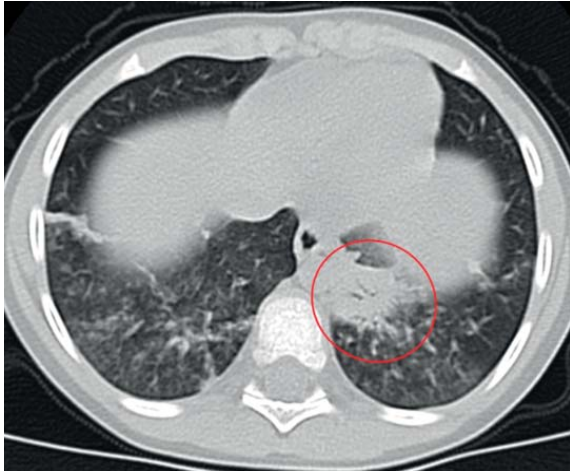


Рис. 3.5. Девочка, 5 лет, подтвержденная пневмония COVID-19, участок консолидации легочной ткани базальных отделов левого легкого.

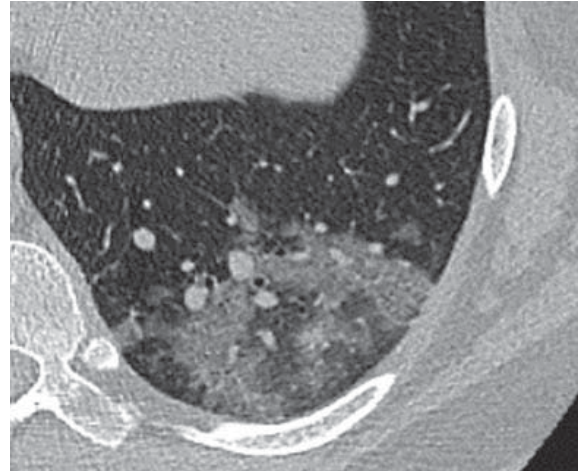


Рис. 3.6. Мальчик, 15 лет, подтвержденная пневмония COVID-19, тенденция к нормализации воздушности в центральных отделах участка уплотнения легочной ткани — симптом «атолла».

Плевральный выпот и увеличение внутригрудных лимфатических узлов выявлялись, как правило, у соматически ослабленных пациентов с фоновым системным воспалительным процессом. Симптом «дерево в почках» представляет собой множественные перибронхиально расположенные центрилобулярные узелки. Патоморфологически он характеризует поражение на уровне терминальных отделов бронхиального дерева и требует дифференциальной диагностики в первую очередь с микоплазменной инфекцией (рис. 3.8).

В небольшом числе случаев у детей с подозрением на инфекцию COVID-19 были также выявлены интересные находки. В качестве примера демонстрируем следующий случай.

Девочка, 9 лет, заболела 08.05.2020 с появления сухого кашля, повышения температуры тела до субфебрильных цифр. Мазок ПЦР на РНК SARS-CoV-2 от 13.05 положительный.

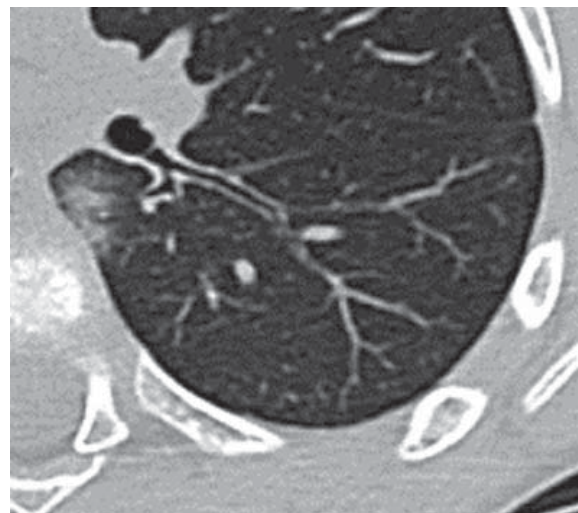
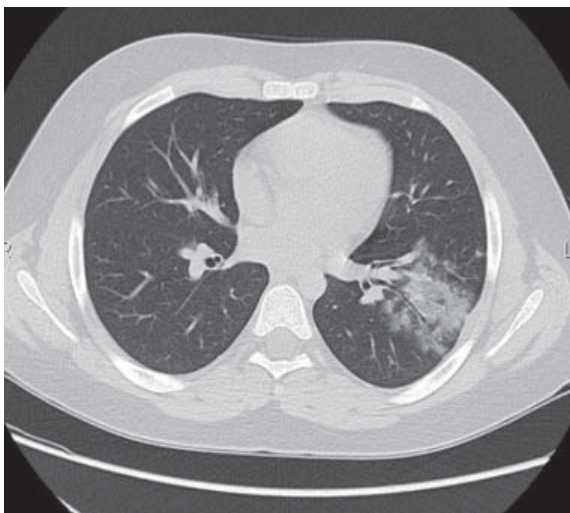


Рис. 3.7. Мальчик, 11 лет, подтвержденная пневмония COVID-19, сочетание участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с утолщением стенок бронхов в зонах поражения.

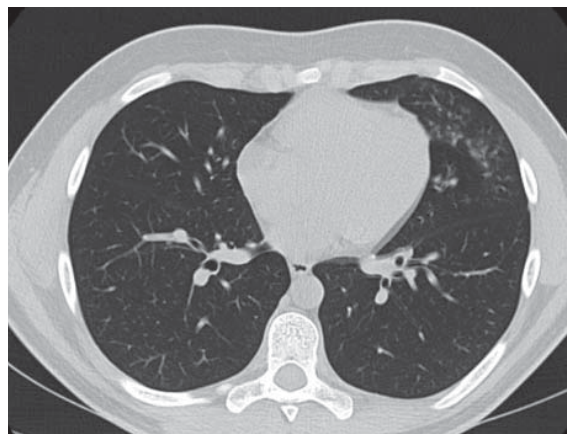
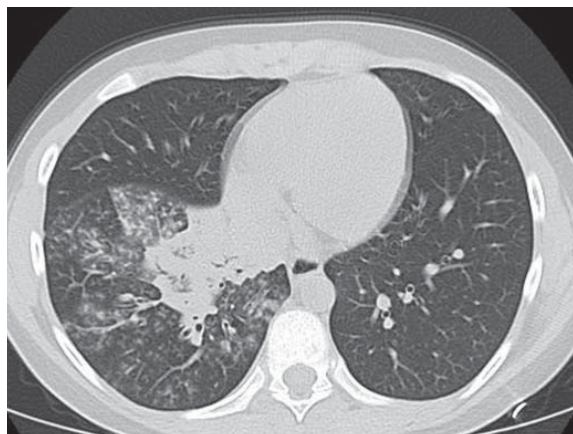


Рис. 3.8. Девочка, 12 лет (слева). ПЦР отрицательный. Множественные перибронхиальные узелки правого легкого с картиной «дерево в почках». Подтверждена микоплазменная инфекция. Мальчик, 17 лет (справа). ПЦР отрицательный. Множественные перибронхиальные узелки левого легкого с картиной «дерево в почках». Подтверждена микоплазменная инфекция.

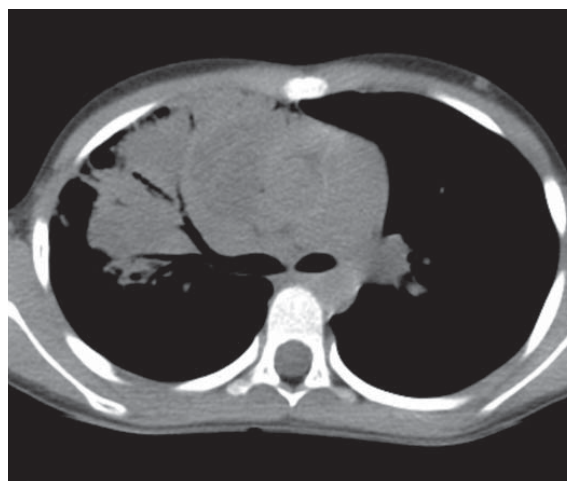
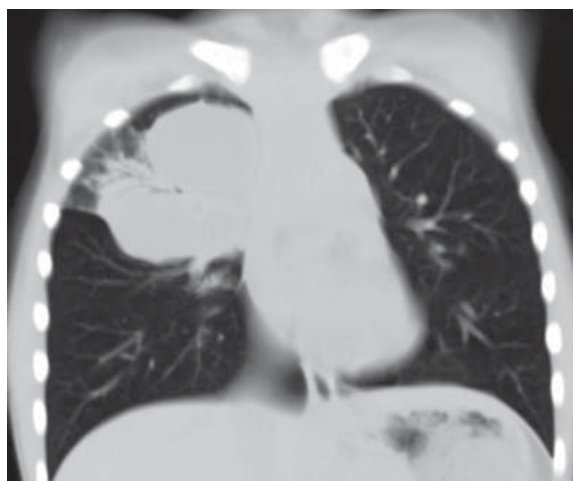


Рис. 3.9. Девочка, 9 лет. КТ органов грудной полости, нативное. Сливные объемные образования верхней доли правого легкого жидкостной плотности на фоне мелких участков «матового стекла» обоих легких (полисегментарная пневмония).

15.05 была госпитализирована в специализированное инфекционное отделение нашего Центра. На КТ от 15.05 в верхней доле правого легкого определяются три сливных объемных образования жидкостной плотности, расположенные субплеврально и медиастинально, общим размером до 70 × 63 × 63 мм. Образования окружены зоной консолидации легочной ткани. В левом легком определяются множественные мелкие участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» (рис. 3.9). Заподозрен осложненный порок развития верхней доли правого легкого (бронхогенные кисты) на фоне течения коронавирусной инфекции, двусторонней полисегментарной пневмонии.

После консультации торакального хирурга проведено КТ с контрастным усилением (рис. 3.10).

После проведения расширенного консилиума решено усилить антибактериальную консервативную терапию с последующей плановой госпитализацией в торакальное хирургическое отделение. Положительная динамика отмечена на вторые сутки лечения меропенемом.

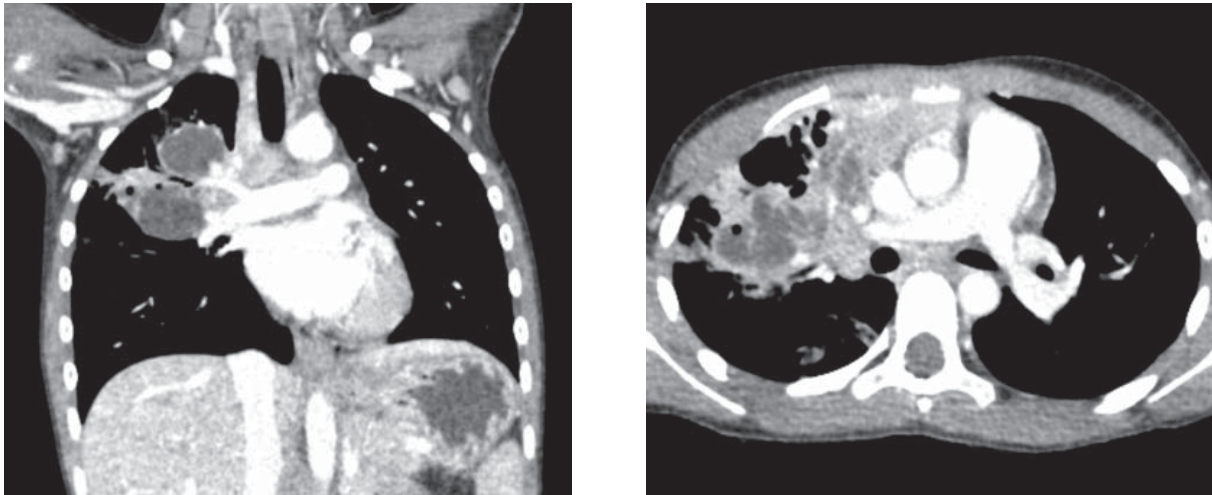


Рис. 3.10. Тот же пациент. На КТ с контрастным усилением в верхней доле правого легкого определяется появление пузырьков газа; сохраняются два объемных образования, одно из них с наличием уровня жидкости и воздуха. Отмечается накопление контраста стенками образований, при котором нельзя исключить деструкцию ранее определявшегося третьего образования (вероятно, распад ранее абсцедированной полости). Сохраняются проявления полисегментарной пневмонии.

Тяжесть течения COVID-19-пневмонии у детей по данным КТ

Распределение детей в зависимости от выявленных изменений на КТ показано на рис. 3.11.

Из 272 обследованных методом КТ детей в 70% случаев преобладало легкое клиническое течение с отсутствием поражения легких (КТ-0^[7,8]). При этом отсутствие изменений на КТ не исключало наличия COVID-19 и возможности развития пневмонии после проведения исследования.

Тяжелое течение наблюдалось у 1% детей (КТ-3^[7,8]), имевших сопутствующие заболевания (аутоимунные, онкологические). Наиболее тяжелая стадия поражения легких более 75% (КТ-4^[7,8]) и смертельные исходы в первую волну COVID-19 не наблюдались.

Единичный случай тяжелого течения COVID-19 (КТ-4^[7,8]) наблюдался при очередной волне коронавирусной инфекции в феврале 2022 г. у девочки 3 лет (рис. 3.12).

Ребенок с большим спектром сопутствующей патологии: висцеральная миопатия — синдром Бердона (мегацистис — микроколон — интерстициальный гипоперистальтический синдром), гидронефроз слева, мочекаменная болезнь, рецидивирующая инфекция мочевых путей, генерализованная грибковая инфекция, сепсис.

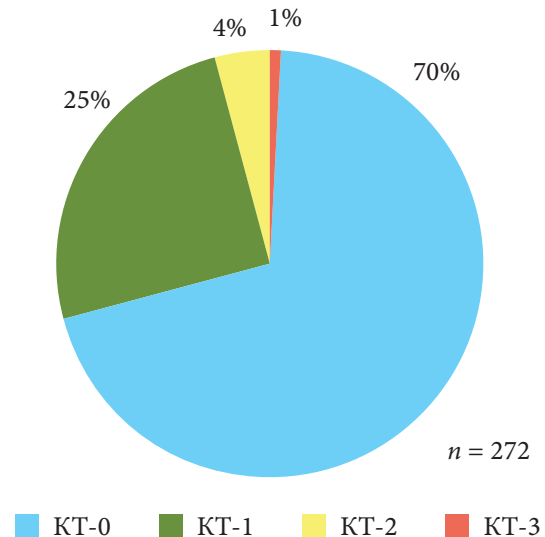


Рис. 3.11. Вовлеченность легочной ткани в патологический процесс («тяжесть процесса по КТ»).



Рис. 3.12. На КТ отмечается субтотальное (более 75%) поражение обоих легких, соответствующее стадии КТ-4^[7,8], за счет обширных и интенсивных зон «матового стекла» с участками консолидации в средних и нижних отделах легких, а также симптома «булыжной мостовой», более выраженного в нижних отделах легких.

Динамика COVID-19-пневмонии у детей по данным КТ

У 70% пациентов с изменениями в легочной ткани были сделаны повторные КТ-исследования для оценки динамики. У 83,2% детей на 9–10-й день она была положительной (рис. 3.13). Отрицательную динамику имели лишь 16,6% детей с сопутствующими заболеваниями (онкологическими, аутоиммунными и др.), в т. ч. с пневмониями другой этиологии (микоплазменной и бактериальной).

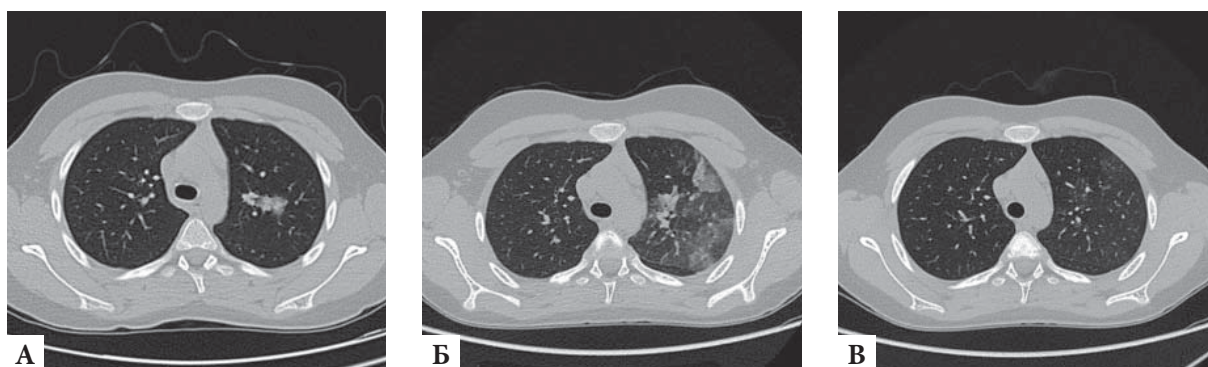


Рис. 3.13. Мальчик, 14 лет, COVID-19-пневмония, динамика изменений: А — первичное КТ от 03.05.2020; Б — КТ от 13.05.2020 с отрицательной динамикой; В — КТ от 21.05.2020 с положительной динамикой.

Другие методы визуальной диагностики в выявлении COVID-19-пневмонии у детей

С целью сравнения альтернативных методик в выявлении патологических изменений легочной ткани у некоторых детей старшего возраста были выполнены одновременно и/или в динамике с КТ рентгенография и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов грудной клетки.

Как рентгенография, так и МРТ показали хорошие результаты в выявлении крупных и интенсивных участков уплотнения легочной ткани — консолидации (рис. 3.14).

Однако достоверно различить участки «матового стекла» разной интенсивности и увидеть симптом «булыжной мостовой» не представлялось возможным, плохо визуализировались поражения легочной ткани размерами менее 5 мм (рис. 3.15). Однако метод МРТ зарекомендовал себя как безопасный (в связи с отсутствием ионизирующего излучения)

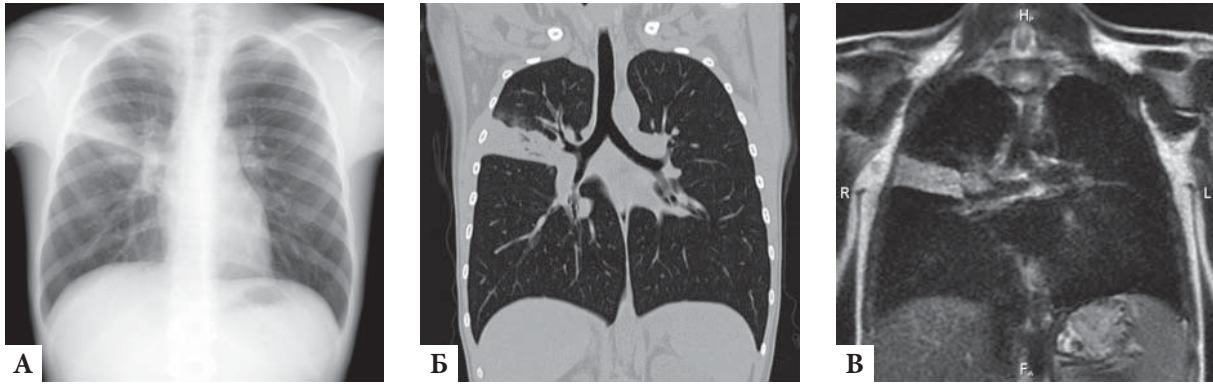


Рис. 3.14. Сравнение методов в выявлении пневмонии верхней доли правого легкого: А — рентгенография, прямая проекция; Б — КТ, фронтальный срез; В — МРТ, фронтальный срез.

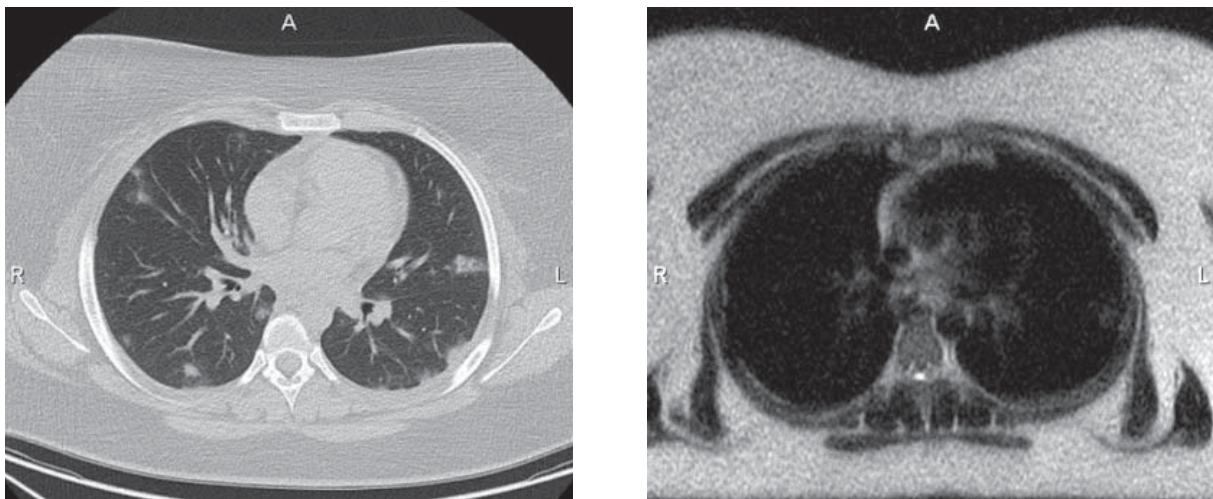


Рис. 3.15. Коронавирусная пневмония, динамика изменений при помощи МРТ в сравнении с КТ. А — КТ от 25.05.2020: множественные субплевральные участки уплотнения легочной ткани обоих легких; Б — МРТ от 01.06.2020: хорошо визуализируется наиболее крупный участок уплотнения легочной ткани левого легкого, ранее выявленный при КТ, без увеличения протяженности; участки меньшего размера не визуализируются, что может указывать на отсутствие отрицательной динамики.

для динамической оценки очагов поражения, поскольку достоверно можно было судить об отсутствии отрицательной динамики.

Таким образом, методика МРТ легких, которая включает супербыстрые последовательности (T2 — SSFSE, T1 — быстрое градиентное эхо, а также диффузионно-взвешенные изображения), по нашим данным и сообщениям коллектива авторов Fleischner Society Position [1], имеет огромный потенциал для изменения клинической помощи в педиатрической практике и требует дальнейших научных изысканий.

Метод УЗИ имеет определенные ограничения по выявлению центрально расположенных патологических изменений легочной ткани (менее 3,8% по данным КТ у детей). Однако при соблюдении правильной методики и наличии подготовленного врачебного персонала это исследование отличается высокой чувствительностью в выявлении интерстициальных изменений и консолидаций в субплевральных отделах легочной ткани [2, 3–6]. По данным различных авторов и совместной секции МАГАТЭ и РОПР от 08.11.2021 [3, 4, 7, 8], УЗД заре-

комендовала себя как альтернативный метод неионизирующего скринингового обследования перед назначением КТ или рентгенографии, а также как метод динамического наблюдения. В рекомендациях и статьях детально описана методика выполнения УЗИ легких с подробным изображением ультразвуковых признаков, которые могут визуализироваться у пациентов с пневмонией при COVID-19 [4–6, 8].

Все выявляемые при лучевых исследованиях признаки, включая КТ-симптомы, не являются специфичными для какого-либо вида инфекции и не позволяют установить этиологический диагноз. Вне клинической (эпидемической) ситуации они не дают возможности отнести выявленные изменения к пневмонии COVID-19, дифференцируя их с другими пневмониями и невоспалительными заболеваниями. Нередко КТ-картина может являться либо результатом микст-инфекции, либо проявлением коморбидных состояний неинфекционного генеза. Данные лучевого исследования не заменяют результаты обследования на РНК или антиген SARS-CoV-2 [7].

Выводы

КТ органов грудной полости у детей является высокочувствительным методом выявления всего спектра изменений при пневмонии, ассоциированной с COVID-19. Однако ввиду большого количества негативных КТ при ПЦР+, преобладания минимальных изменений легочной ткани с быстрой положительной динамикой, а также высокой чувствительности детского организма к ионизирующему излучению КТ не рекомендуется применять как метод скрининга у новорожденных, детей младшего возраста и детей со слабовыраженными клиническими симптомами или контактировавшими с инфицированными COVID-19. Проведение динамического КТ-контроля без ухудшения клинико-лабораторных показателей и признаков дыхательной недостаточности является нецелесообразным.

Рутинная рентгенография имеет низкую чувствительность при выявлении начальных изменений в легочной ткани в первые дни заболевания, несмотря на то что информативность метода повышается с увеличением длительности течения пневмонии. Рентгенография с использованием передвижных (палатных) аппаратов является основным методом лучевой диагностики патологии органов грудной клетки в ОРИТ. В стационарных условиях преимуществом рентгенографии в сравнении с КТ является большая пропускная способность, доступность, а также гораздо меньшая лучевая нагрузка. Метод позволяет уверенно выявлять тяжелые формы пневмоний и отек легких различной природы, которые требуют госпитализации, в том числе направления в ОРИТ.

МРТ и УЗИ легких у детей старшего возраста с предполагаемой/известной пневмонией COVID-19 являются дополнительными методами визуализации и могут использоваться для скрининга возможного поражения легких. Данные УЗИ не позволяют однозначно определить причину возникновения и/или действительную распространенность изменений в легочной ткани. У новорожденных, детей младшего возраста в условиях ОРИТ при соблюдении правильной методики, выборе правильных показаний и наличии подготовленного врачебного персонала УЗИ отличается высокой чувствительностью в выявлении интерстициальных изменений и консолидаций в легочной ткани, но только при субплевральном их расположении, что у детей встречается в подавляющем проценте случаев.

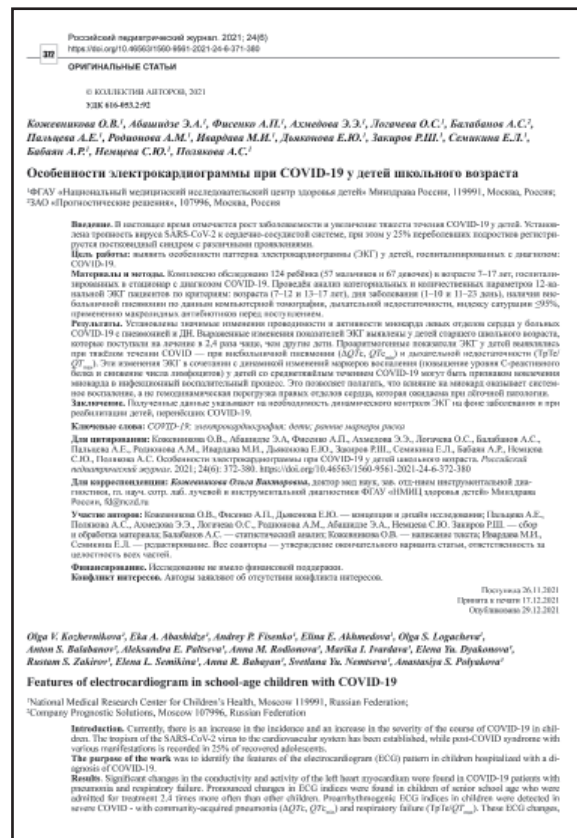
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hatabu H, Ohno Y, Geffer WB, et al. Expanding Applications of Pulmonary MRI in the Clinical Evaluation of Lung Disorders: Fleischner Society Position Paper. *Radiology*. 2020; 297(2): 286–301. doi: 10.1148/radiol.2020201138

2. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 2).
3. Лахин Р.Е., Жирнова Е.А., Щеголев А.В. и др. Ультразвук легких у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19: сравнение с данными компьютерной томографии. Обсервационное проспективное клиническое исследование // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021. № 2. С. 82–93. doi: 10.21320/1818-474X-2021-2-82-93
4. Митьков В.В., Сафонов Д.В., Митькова М.Д. и др. Консенсусное заявление РАСУДМ об ультразвуковом исследовании легких в условиях пандемии COVID-19 (версия 2) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020. № 1. С. 46–77. doi: 10.24835/1607-0771-2020-1-46-77
5. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for COVID-19 patients; a simple, quantitative, reproducible method. *J. Ultrasound Med.* 2020; 39(7): 1413–1419. doi: 10.1002/jum.15285
6. Buonsenso D, Piano A, Raffaelli F et al. Point-of-Care Lung Ultrasound findings in novel coronavirus disease-19 pneumoniae: a case report and potential applications during COVID-19 outbreak. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24(5): 2776–2780. doi: 10.26355/eurrev_202003_20549
7. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Версия 15 (22.02.2022).
8. Материалы Конгресса РОРР 2021. Совместная секция МАГАТЭ и РОРР: Лучевая диагностика при COVID-19 — как найти баланс между пользой и рисками? <http://www.rorr.online>.

3.6. ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММА У ДЕТЕЙ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2 (COVID-19)*

У детей при COVID-19 были выявлены нарушения проводящей системы сердца [1–3]. При субклинической или легкой формах болезни у 25% детей отмечен длительный постковидный синдром, который нередко сопровождается аритмией, болью и тяжестью в груди [4]. Была установлена также связь инфекционного процесса с поражением системы кровообращения в форме острого повреждения миокарда, аритмии, кардиогенного шока и др. [5, 6]. Отмечено, что аритмия может быть как первым симптомом проявления COVID-19, так и следствием токсических кардиотропных эффектов лекарственных средств, применяемых в рамках медицинских рекомендаций по лечению COVID-19 [7]. В последнее время появились данные об увеличении тяжести течения болезни. ЭКГ позволяет выявить нарушения ритма и признаки острого коронарного синдрома, которые существенно влияют на прогноз заболевания, а также исключить определенные изменения по графической записи (например, удлинение



* Материалы опубликованы в журнале «Российский педиатрический журнал», 2021, том 24, № 6.

интервала QT), которые необходимо учитывать на фоне применяемых медикаментов [8–11]. В связи с этим анализ изменений ее показателей может помочь выявлению наиболее ранних маркеров нарушения функции сердца у детей для создания более корректной программы медицинской помощи детям в период пандемии COVID-19.

Цель работы — выявить особенности паттерна ЭКГ у детей, госпитализированных в стационар с клиникой острой респираторной инфекции и серологически подтвержденным COVID-19.

Материалы и методы

Комплексно обследовано 124 ребенка (57 мальчиков и 67 девочек) в возрасте 7–17 лет, госпитализированных в стационар с диагнозом COVID-19.

Жалобы при поступлении включали повышенную температуру тела (82% детей), сухой кашель (65,3%), заложенность носа (35,5%), болезненность в груди при дыхании (28,2%), затрудненный вдох (21,8%), одышку (11,3%). У больных были выявлены также anosmia (37,1% детей), слабость (33,9%), боль в горле (28,2%), боли в животе и диарея (27,4%), агевзия (потеря вкуса) (20,9%), головная боль (19,3%), ломота в мышцах (7,3%); головокружение и/или потеря сознания (4,3%); тошнота, рвота, снижение аппетита (3,3%). Анализ коморбидных патологий выявил хроническую патологию ЛОР-органов (21% детей); бронхиальную астму, персистирующее течение, ремиссию (9%); поллиноз (7%), ожирение (3%), atopический дерматит (3%), анемию (2%), мигрень (1%); язвенную болезнь желудка, ремиссию (1%); инфекцию мочевых путей, ремиссию (1%); хронические запоры (1%).

Среди больных отмечено преобладание детей старшего школьного возраста, которые поступали в отделение в 2,4 раза чаще, преимущественно на 1–10-е сутки от начала болезни (75%). Средний срок течения болезни на момент поступления — 8 дней. Состояние средней тяжести было диагностировано в 96% случаев, тяжелое — в 3%. Температура тела была повышена у 72% детей, в 1,5 раза чаще при выявлении пневмонии по данным КТ. Температура тела > 38,1 °C была отмечена в 5,7 раза чаще при внебольничной пневмонии (ВБП). Тахипноэ наблюдалось у 13% детей, снижение сатурации — у 6%, причем при пневмонии в 4 раза чаще. Дыхательная недостаточность (ДН) была констатирована у 12 (10%) детей, у 2 из них — I–II степени. При КТ изменения в легких были выявлены у 29% детей, односторонние и двусторонние поражения легких — у 15%.

Демографическая и клиническая характеристика обследованных детей представлена в табл. 3.7.

Таблица 3.7. Демографическая и клиническая характеристика обследованных детей с COVID-19, n (%)

Показатели	Значения
Пол	
Мальчики	57 (46%)
Девочки	67 (54%)
Возраст, лет	
Всего	min-max: 7–17; M ± m: 14 ± 3; median: 14
7–12	36 (29%)
13–17	88 (71%)

Таблица 3.7. Продолжение

Показатели		Значения
День заболевания при поступлении в Центр		
Всего		min-max: 1-23; M ± m: 8 ± 6; median: 8
1-10		93 (75%)
11-23		31 (25%)
Состояние на момент поступления		
Удовлетворительное		1 (1%)
Средней тяжести		119 (96%)
Тяжелое		4 (3%)
Температура при поступлении		
< 37,5 °С	Всего	90 (72,5%)
	При инфекции верхних дыхательных путей (ВДП)	71 (81%)
	При ВВП	19 (53%)
37,5-38,0 °С	Всего	22 (17,7%)
	При инфекции ВДП	13 (15%)
	При ВВП	9 (25%)
38,1-39,0 °С	Всего	10 (8%)
	При инфекции ВДП	3 (3%)
	При ВВП	7 (19%)
> 39,0 °С	Всего	2 (1,6%)
	При инфекции ВДП	1 (1%)
	При ВВП	1 (3%)
ЧСС при поступлении		
Норма		97 (78%)
Тахикардия		12 (10%)
Брадикардия		15 (12%)
Тахипноэ (более 20 в 1 мин)		16 (13%)
Сатурация при поступлении		
Всего		M ± m: 97 ± 1; median: 98
> 95%		116 (94%)
≤ 95%	Всего	8 (6%)
	При инфекции ВДП	3 (3%)
	При ВВП	5 (14%)
Дыхательная недостаточность		
Всего		12 (10%)
I степени		10 (8%)
I-II степени		2 (2%)

Таблица 3.7. Продолжение

Показатели	Значения
Изменения легких (пневмония) на КТ	
Всего	36 (29%)
Односторонние	18 (15%)
Двусторонние	18 (15%)
До поступления получали антибиотик (макролидного ряда)	
Всего	28 (23%)
При ВДП	19 (68%)
При ВВП	(32%)

Примечание. ВДП — верхние дыхательные пути, ВВП — внебольничная пневмония.

Анализ ЭКГ проводили с использованием 12-канальной системы Mortara ELI-350 у больных по критериям возраста (7–12 и 13–17 лет), дня заболевания (1–10-й и 11–23-й день), наличия ВВП по данным КТ (36,3% детей), ДН (12,1%), индексу сатурации $\leq 95\%$ (8,6%), применению макролидных антибиотиков перед поступлением (28,2%). Анализовали категориальные и количественные параметры ЭКГ по принятым стандартам [12, 13]. Наряду с этим был проведен анализ показателей клинического исследования крови, биохимических параметров сыворотки крови и некоторых параметров коагулограммы у больных COVID-19, осложненной ВБР и ДН. Анализ крови проводили на автоматизированном анализаторе Sysmex XN 1000 (Sysmex Europe GmbH), показатели коагулограммы — на анализаторе StaCompact (Roche Diagnostics), биохимические показатели — на анализаторе BC DxС 800 (Beckman Coulter).

Все полученные данные обработаны статистически с использованием прикладных программ Statistica v.6.1 (StatSoft Inc.). Для контроля доли ложноположительных результатов значимость (p) была скорректирована по методике FDR (false discovery rate — частота ложных обнаружений) [14, 15].

Работа выполнена в рамках государственного задания № 121052500037-0 «Создание алгоритмов персонализированной профилактики и ранней диагностики наиболее социально значимых болезней путем внедрения высокотехнологичных методов в педиатрии». Дизайн и методы исследования одобрены независимым локальным этическим комитетом. На проведение исследований у больных, их родителей или опекунов было получено добровольное информированное согласие.

Результаты

Изменения категориальных характеристик и количественных параметров ЭКГ у обследованных детей представлены в табл. 3.8, 3.9.

Анализ параметров ЭКГ у детей по критерию наличия/отсутствия значимых при COVID-19 коморбидных патологий (ожирение и бронхиальная астма), а также сравнение показателей по признаку дня заболевания (1–10-й или 11–23-й) и критерию SpO_2 ($>$ или $\leq 95\%$) не выявил существенных изменений. Сравнение показателей ЭКГ по возрасту пациентов выявило значимые различия: у более старших детей оказались шире зубец P ($p = 0,008$), сегмент PQ ($p = 0,009$) и QRS ($p = 0,0001$), ниже амплитудный критерий R в V_5 ($p = 0,001$) и R в V_6 ($p = 0,022$), ниже дисперсия QTc ($p = 0,005$), выше коэффициент $TrTe/QTc_{max}$ ($p = 0,035$). Различия показателей ЭКГ были получены при анализе групп больных COVID-19,

сформированных по критерию наличия/отсутствия признаков пневмонии и наличия/отсутствия признаков ДН. При наличии пневмонии у больных COVID-19 значимые различия по категориальным признакам ЭКГ отсутствовали, но были определены изменения некоторых количественных показателей ЭКГ у детей (табл. 3.10).

Таблица 3.8. Изменения категориальных характеристик ЭКГ у больных COVID-19 ($n = 124$), n (%)

Показатель	Значения
Частота сердечных сокращений	
Норма	97 (78%)
Тахикардия	12 (10%)
Брадикардия	15 (12%)
Нарушение внутрижелудочкового проведения	
Нет	46 (37%)
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	20 (16%)
Неспецифическое нарушение проведения	58 (47%)
ST (II, III, AVF, V6)	
Депрессия	3 (2%)
Не изменен	90 (73%)
Выше изолинии	31 (25%)
T (II, III, AVF, V6)	
Норма	49 (40%)
Снижен	57 (46%)
Инвертированный	4 (3%)
Высокий заостренный	14 (11%)
Ранняя реполяризация желудочков	
Нет	74 (60%)
Да	45 (36%)
Зубец Осборна	5 (4%)
P (V1)	
Доминирует амплитуда отрицательной фазы	9 (7%)
Сглажен	74 (60%)
Доминирует амплитуда положительной фазы	41 (33%)
Электрическая ось сердца	
Норма	52 (42%)
Вертикальная	54 (44%)
Горизонтальная	8 (6%)
Отклонение вправо	6 (5%)
Отклонение влево	4 (3%)

Примечание. Выведено число наблюдений среднее (медиана) \pm стандартное отклонение (для количественных показателей) и % (число наблюдений) в категории (для категориальных показателей).

Таблица 3.9. Изменения количественных параметров ЭКГ у больных COVID-19 ($n = 124$)

Показатель	Me	M ± m
P в II, мс	90	87 ± 11
P в II, мкВ	1,5	1,5 ± 0,5
PQ в II, мс	140	141 ± 18
Индекс Макруза	1,6	1,8 ± 0,7
QRS , мс	90	87 ± 8
R в aVR, мкВ	1,0	1,4 ± 1,1
R в aVL, мкВ	2,0	2,5 ± 2,2
R в aVF, мкВ	10	10 ± 5
R в V1, мкВ	3,5	3,9 ± 3,1
R в V5, мкВ	16	17 ± 6
R в V6, мкВ	13	13 ± 5
S в III, мкВ	1,0	1,4 ± 1,7
S в V1, мкВ	9,0	9,3 ± 3,9
S в V5, мкВ	2,5	3,2 ± 2,6
S в V6, мкВ	1,0	1,4 ± 1,2
QT_{min}^* , мс	360	354 ± 28
QT_{max}^* , мс	360	364 ± 31
QTc_{min}^* , мс	390	390 ± 21
QTc_{max}^* , мс	420	419 ± 23
TrTe, мс	80	81 ± 7
TrTe/ QTc_{max}	0,19	0,20 ± 0,02
TrTe/ QT_{max}	0,22	0,23 ± 0,02
ΔQT , мс	10	9 ± 10
ΔQTc , мс	24	29 ± 19

Примечание. Здесь и в табл. 3.10–3.12 выведено среднее (минимум–максимум) в группах. n — объем группы, p -value — значимость t -критерия сравнения средних (с предположением о равенстве дисперсий), FDR p -value — скорректированный уровень значимости с поправкой на множественные сравнения.

У больных COVID-19 с пневмонией значимые различия параметров ЭКГ характеризовались относительным уширением и повышением амплитуды P , уширением QRS , более высоким R в aVL, более глубоким S в III отведении. Было выявлено также существенное увеличение QTc_{min} ($p = 0,044$). Дисперсия QTc (ΔQTc) при наличии пневмонии была значительно уменьшена, по-видимому, вследствие относительного уширения QTc_{min} . Средние значения индекса Макруза у обследованных больных были выше нормы — 1,8 ($1,6 \pm 0,7$), при этом отмечена тенденция увеличения этого индекса у детей с пневмонией и ДН (при ДН II степени его средний показатель выше, чем при I).

При анализе ЭКГ у больных с одно- и двусторонним поражением легких были установлены следующие изменения: инвертированный T (II, III, aVF, V6) регистрировался чаще при двусторонней пневмонии ($pFDR = 0,026$), также чаще регистрировалась горизонтальная ось сердца ($pFDR = 0,007$). Ниже представлены значимые различия количественных показателей ЭКГ у больных (табл. 3.11).

Таблица 3.10. Только значимые изменения количественных показателей ЭКГ у больных COVID-19 с пневмонией, Me (min–max)

Показатель	Больные без пневмонии (n = 88)	Больные с пневмонией (n = 36)	p	pFDR
P в II, мс	84 (60–120)	94 (60–110)	0,000	0,000
P в II, мкВ	1,4 (0,5–2,5)	1,7 (1,0–2,5)	0,005	0,022
PQ в II, мс	139 (100–190)	147 (120–185)	0,022	0,067
QRS, мс	86 (70–110)	91 (80–110)	0,002	0,015
R в aVL, мкВ	2,0 (0,0–8,0)	3,6 (0,5–11,5)	0,000	0,003
S в III, мкВ	1,1 (0,0–9,0)	2,0 (0,0–9,5)	0,009	0,036
QTc _{min} , мс	387 (339–450)	398 (356–440)	0,013	0,044
ΔQTc, мс	32 (0–100)	21 (3–58)	0,004	0,022

Таблица 3.11. Изменения показателей ЭКГ у больных COVID-19 с пневмонией, Me (min–max)

Показатель	Нет (n = 88)	Односторонняя пневмония (n = 18)	Двусторонняя пневмония (n = 18)	p
P в II, мс	84 (60–120)	92 (60–110)	96 (80–110)	0,000
P в II, мкВ	1,4 (0,5–2,5)	1,8 (1,0–2,5)	1,7 (1,0–2,0)	0,016
QRS, мс	86 (70–110)	91 (80–110)	90 (80–105)	0,008
R в aVL, мкВ	2,0 (0,0–8,0)	2,8 (1,0–7,0)	4,3 (0,5–11,5)	0,000
S в III, мкВ	1,1 (0,0–9,0)	1,5 (0,0–3,0)	2,4 (0,0–9,5)	0,008
QTc _{min} , мс	387 (339–450)	389 (356–424)	407 (374–440)	0,001
ΔQTc, мс	32 (0–100)	26 (3–58)	16 (4–50)	0,005

У больных COVID-19 с двусторонним поражением легких значительно чаще регистрировалась горизонтальная электрическая ось сердца (ЭОС) ($p = 0,007$), более широкий P, QRS, увеличенная амплитуда R в aVL и углубленный S в отведении III, инвертированный зубец T ($p = 0,026$), а также значимо более продолжительный QTc_{min}. Дисперсия QTc уменьшалась при односторонней и была более выражена при двусторонней пневмонии (см. табл. 3.8, 3.9).

Анализ изменений показателей ЭКГ у больных COVID-19 с ДН выявил значимое преобладание тахикардии ($pFDR = 0,001$) и инвертированного T ($pFDR = 0,005$) (табл. 3.12). При этом были отмечены также значимое снижение R в V5, R в aVF, нарастание амплитуды R в V1 у детей с ДН, что может свидетельствовать о повреждении правого желудочка сердца. У больных COVID-19 QT_{min} и QT_{max} были значительно уменьшены при ДН, что непосредственно связано с выраженной тахикардией ($pFDR = 0,001$). У этих больных с ДН существенно увеличивалось также соотношение TrTe/QT_{max}, которое считают маркером риска жизнеугрожающих аритмий.

Анализ различий категориальных показателей ЭКГ при ДН у больных COVID-19 показал, что с увеличением ДН до II степени отмечаются выраженная тахикардия ($pFDR = 0,001$) и преобладание инвертированного T в II, III, aVF, V6 ($pFDR = 0,005$). При этом амплитуда R в aVL при ДН II степени существенно увеличивалась ($pFDR = 0,027$), а QT_{min} ($pFDR = 0,034$) и QT_{max} ($pFDR = 0,027$) были более короткими по мере утяжеления ДН (на фоне тахикардии), QTc_{min} не достигал границ значимости, но отмечена тенденция к его увеличению по мере утяжеления ДН ($pFDR = 0,057$).

Таблица 3.12. Изменения количественных показателей ЭКГ у больных COVID-19 с дыхательной недостаточностью, Ме (min–max)

Показатель	Больные без ДН (n = 110)	Больные с ДН (n = 14)	<i>p</i>	<i>p</i> FDR
<i>P</i> в II, мс	86 (60–120)	93 (80–100)	0,027	0,059
QRS, мс	87 (70–110)	92 (85–110)	0,018	0,053
<i>R</i> в aVL, мкВ	2,2 (0,0–11,0)	4,2 (0,5–11,5)	0,001	0,012
<i>R</i> в aVF, мкВ	10 (1–30)	7 (1–16)	0,007	0,033
<i>R</i> в V1, мкВ	3,6 (0,5–10,0)	5,9 (0,0–30,0)	0,011	0,037
<i>R</i> в V5, мкВ	17 (6–35)	13 (2–29)	0,008	0,033
<i>QT</i> _{min} , мс	357 (280–460)	332 (290–380)	0,002	0,012
<i>QT</i> _{max} , мс	367 (280–480)	339 (290–380)	0,001	0,012
<i>QTc</i> _{min} , мс	389 (339–450)	403 (374–440)	0,023	0,059
TrTe/ <i>QT</i> _{max}	0,22 (0,17–0,28)	0,24 (0,21–0,29)	0,007	0,033
Δ <i>QTc</i> , мс	30 (0–100)	18 (4–50)	0,025	0,059

При ДН у больных COVID-19 уровни сывороточных маркеров воспаления существенно не изменялись. Были выявлены высокие уровни СРБ и фибриногена, уменьшение количества лимфоцитов и тенденция к снижению числа тромбоцитов (*p*FDR = 0,059).

Обсуждение

Считается, что сердечно-сосудистая система при COVID-19 у детей поражается в меньшей степени. Однако было показано, что у взрослых при тяжелом течении COVID-19 имеются изменения на ЭКГ, что нередко требует дифференцировать их с инфарктом миокарда и острым коронарным синдромом [6, 7]. У детей при COVID-19 клинически значимая аритмия описывается в 16–20% случаев [16]. При тяжелом течении COVID-19 у детей выявляют наджелудочковую тахикардию, предсердные и желудочковые экстрасистолы, атриовентрикулярные блокады первой степени и неполные блокады правой ветви пучка Гиса [1]. У 34% детей с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, регистрировались признаки сердечной недостаточности и повреждения миокарда [17].

Предложена гипотеза, что SARS-CoV-2 может инициировать новый вид миокардита с прямым вирусным повреждением миокарда, системным воспалением, выраженной гипоксемией и побочными эффектами лекарственных средств, используемых против SARS-CoV-2 [18–20]. По нашим данным, у детей со среднетяжелым течением COVID-19, в том числе у которых были диагностированы пневмония и ДН, не было явно выраженных патологических изменений ЭКГ. При сравнении ЭКГ у детей, разделенных по критерию выявленных на КТ изменений легких и без них, были получены значимые различия параметров ЭКГ, отражающих повреждение левых отделов сердца и проводимости: относительное уширение *P*, *QRS*, более высокий *R* в aVL, более глубокий *S* в III. Это согласуется с данными других авторов о состоянии сердца у детей при асимптоматическом или среднетяжелом течении COVID-19 [21, 22]. При сравнении изучаемых показателей ЭКГ между возрастными группами мы выявили более выраженные изменения при COVID-19 у старших школьников. Уширение *P* и *PQ* может быть проявлением субклинического миокардита, однако можно предположить, что относительное уширение показателей при увеличении тяжести течения

COVID-19 у обследованных нами детей могло быть обусловлено влиянием инфекционного воспалительного процесса на проводящую систему сердца. [11]. Увеличение индекса Макруза у обследованных нами больных COVID-19 указывает на перегрузку миокарда левого предсердия. У детей с COVID-19 и ДН нами были выявлены относительное снижение R в V_5 , R в aVF , нарастание амплитуды R в V_1 у детей с ДН, что также может быть обусловлено перегрузкой правых отделов сердца, которая ранее отмечалась у детей со средним и тяжелым течением пневмонии, ОРДС и гипоксемией [22–24]. Гипоксемия и дисбаланс электролитов при тяжелом течении COVID-19 также могут вызывать нарушения сердечного ритма и проводимости [2, 3]. Мы выявили при пневмонии у больных COVID-19 значимое увеличение QTc_{\min} ($p = 0,044$). При ДН повышался индекс $TrTe/QT_{\max}$, который можно использовать для скрининга риска развития аритмии у детей [12]. При этом у детей со среднетяжелой формой COVID-19 нами не отмечено изменений показателей красной крови, которые могли бы отразиться на состоянии микроциркуляции. Однако было выявлено существенное уменьшение числа лимфоцитов у детей с ДН, что является одним из критериев более тяжелого течения COVID-19. Следует отметить, что у детей с ДН средний уровень СРБ был значительно увеличен по сравнению с контролем.

Диагностически значимых изменений показателей коагулограммы в нашей выборке не отмечено, что соответствует клиническим данным об относительно более легком течении COVID-19 у детей [25–27].

Таким образом, раннее распознавание осложнений и их своевременное лечение могут иметь решающее значение для улучшения прогноза у детей при тяжелом течении COVID-19. У детей на фоне инфекционного процесса средней тяжести, вызванного COVID-19, при пневмонии и ДН мы выявили особенности изменений ЭКГ в виде относительного повышения возбудимости и замедления проводимости сердца, более выраженные у пациентов старшего школьного возраста. С учетом накопленных данных о патогенном влиянии вируса SARS-CoV-2 на растущий организм нельзя исключить непосредственное повреждающее действие COVID-19 на миокард и проводящую систему сердца, что указывает на необходимость динамического контроля ЭКГ независимо от тяжести течения болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM, Perez-Reviriego A. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. *World J. Clin. Cases.* 2020; 8(21): 5250–83. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5250
2. Regan W, O'Byrne L, Stewart K, Miller O, Pushparajah K, Theocharis P, et al. Electrocardiographic changes in children with multisystem inflammation associated with COVID-19. *J. Pediatr.* 2021; 234: 27–32. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.12.033
3. Ece I, Koçoğlu M, Kavurt AV, Bağrul D, Kibar Gül AE, Koca S, et al. Assessment of cardiac arrhythmic risk in children with COVID-19 infection. *Pediatr. Cardiol.* 2021; 42(2): 264–8. doi: 10.1007/s00246-020-02474-0
4. Say D, Crawford N, et al. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2021; 5(6): e22–3. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00124-3
5. Geraiely B, Samiei N, Sadeghipour P, Talasaz AH, Mortazavi SH, Badkoubeh RS. Affiliations COVID-19 and cardiovascular diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021; 1318: 263–91. doi: 10.1007/978-3-030-63761-3_16
6. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, et al. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22(6): 957–66. doi: 10.1002/ejhf.1871

7. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22(5): 911–5. doi: 10.1002/ejhf.1828
8. Zvereva NN, Sayfullin MA, Rtishchev AYu, Shamsheva OV, Pshenichnaya NYu. Coronavirus infection in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2020; 99(2): 270–8. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-270-278 (in Russian)
9. Ryabykina GV. ECG Changes in COVID-19 Infection. *Kardiologiya.* 2020; 60(8): 16–22. (in Russian)
10. Taskina VY, Demkina AE, Gazashvili TM, Shkoda AS, Vladzimirskyy AV, Morozov SP. Electrocardiographic findings in COVID-19: analysis of tele-ECGs in Moscow ECG IT Center. *Digital Diagnostics.* 2021; 2(3): 235–48. doi: 10.17816/DD71885 (in Russian)
11. Freedman SV, Haladyn JK, Floh A, Kirsh JA, Taylor G, Thull-Freedman J. Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. *Pediatrics.* 2007; 120(6): 1278–85. doi: 10.1542/peds.2007-1073
12. Makarov LM, Kiseleva II, Dolgikh VV, Bimbaev AB-Zh, Bairova TA, Drozdova AI. Standard ECG parameters in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2006; 85(2): 4–11. (in Russian)
13. Çevik BŞ, Arıcı Ş, Ergenç Z, Kepenekli E, Günel Ö, Yakut N. How safe are children with COVID-19 from cardiac risks? Pediatric risk assesment; insights from echocardiography and electrocardiography. *Turk. J. Med. Sci.* 2021; 51(3): 981–90. doi: 10.3906/sag-2010-240.
14. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J. R. Stat. Soc. Series B Stat. Methodol.* 1995; 57(1): 289–300. doi: 10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x
15. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancella L, Calò Carducci F. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020; 4(9): 653–61. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2
16. Molteni E, Sudre CH, Canas LS, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2021; 5(10): 708–18. doi: 10.1016/s2352-4642(21)00198-x
17. Case SM, Son MB. COVID-19 in pediatrics. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2021; 47(4): 797–811. doi: 10.1016/j.rdc.2021.07.006
18. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon S.D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 831–40. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286
19. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with COVID-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ.* 2020; 370: m3249. doi: 10.1136/bmj.m3249
20. Musin TI, Bagmanova Z.A, Pavlov VN, et al. Osborn wave in a patient with COVID-19: a case report. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2021; 26(S1): 68–73. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4254 (in Russian)
21. Sirico D, Di Chiara C, Costenaro P, Bonfante F, et al. Left ventricular longitudinal strain alterations in asymptomatic or mildly symptomatic paediatric patients with SARS-CoV-2 infection. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2021; jeab127. doi: 10.1093/ehjci/jeab127
22. Durani Y, Egan M, Baffa J, Selbst SM, Nager AL. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am. J. Emerg. Med.* 2009; 27(8): 942–7. doi: 10.1016/j.ajem.2008.07.032
23. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58(7): 1131–4. doi: 10.1515/cclm-2020-0198
24. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci.* 2020; 63(3): 364–74. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8
25. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(4): 844–7. doi: 10.1111/jth.14768
26. Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *E Clinical Medicine.* 2020; 25: 100463. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
27. Sobh E, Reihan MS, Hifnawy TMS, Abdelsalam KG, et al. Cardiovascular system and coronavirus disease-2019 (COVID-19): mutual injuries and unexpected outcomes. *Egypt. Heart J.* 2021; 73(1): 77. doi: 10.1186/s43044-021-00202-4

3.7. НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК

Несмотря на относительно большой мировой опыт в лечении детей с новой коронавирусной инфекцией, определение групп риска и выбор тактики терапии до сих пор представляют предмет дискуссии. Еще в начале пандемии были определены такие группы риска развития тяжелого воспалительного ответа, как пожилой возраст, наличие фоновой патологии, в том числе гломерулярных болезней, почечной недостаточности [1, 2]. Согласно данным публикаций 2020 года, у детей крайне редко отмечались тяжелые формы с развитием мультисистемного воспалительного ответа в сравнении со взрослыми пациентами [3, 4]. В начале пандемии в 2020 году выходили первые отечественные и зарубежные клинические рекомендации по лечению детей с новой коронавирусной инфекцией, преимущественно они базировались на исследованиях с низким уровнем доказательств и мнении экспертов. Так, согласно рекомендациям, размещенным на сайте почечной ассоциации (The Renal Association), был рекомендован продленный карантин всем пациентам, получающим массивную иммуносупрессивную терапию.

В начале 2020 года группой детских нефрологов из ERKnet (The European Rare Kidney Disease Reference Network) был проведен опрос нефрологов об опыте лечения SARS-CoV-2 у детей, получающих иммуносупрессивную терапию в связи с заболеваниями почек [5, 6]. Участники исследования — 113 детей более чем из 30 стран мира. В их числе были и дети, проходившие лечение в инфекционных подразделениях ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Были включены пациенты после пересадки почки (47%), с нефротическим синдромом (НС) (27%), системной красной волчанкой с поражением почек (10%), более 10% детей получали заместительную почечную терапию на момент исследования. В начале заболевания новой коронавирусной инфекцией все дети получали иммуносупрессивную терапию, в том числе оральные кортикостероиды, такролимус, микофенолата мофетил, ритуксимаб, азатиоприн и циклоспорин. Большая часть пациентов (78%) имела бессимптомное или легкое течение заболевания. Потребность в дотации кислорода и госпитализации в отделение интенсивной терапии не отличалась значительно от потребностей, описанных в общепопуляционных исследованиях, опубликованных к тому времени [7]. По данным этого исследования продемонстрировано именно отсутствие значимых различий в частоте развития тяжелых форм SARS-CoV-2. В обеих популяциях около 5% детей имели тяжелое поражение легких и потребовали проведения ИВЛ или неинвазивной ИВЛ. В качестве вывода было сделано заключение, что дети на иммуносупрессивной терапии не требуют дополнительных мер по изоляции, сокращению или отмене препаратов с целью снижения риска заражения. Нет необходимости использовать и особую терапевтическую тактику в случае развития заболевания [6]. Со времени проведения данного исследования уже произошла неоднократная мутация возбудителя, были внедрены вакцинация и терапия моноклональными антителами к возбудителю SARS-CoV-2, однако более новых данных, свидетельствующих в пользу значимых отличий в тяжести течения болезни, на сегодняшний день нет.

Коронавирусная инфекция у детей с нефротическим синдромом

НС у детей является одной из тяжелых нефропатий, требующих подбора терапии в специализированных отделениях. При госпитализации подобного пациента в инфекционный стационар критически важными являются его адекватное ведение и профилактика осложнений. К наиболее тяжелым осложнениям НС можно отнести тромбозы и инфекции вследствие вторичного иммунодефицита. У детей чаще всего встречается идиопатический НС, чувствительный к терапии стероидами. При часто рецидивирующем и стероидзависимом

течении основными проблемами являются наличие рецидивов заболевания и токсичность кортикостероидов, что требует назначения стероидсберегающей иммуносупрессивной терапии у значительного числа пациентов [8]. Рецидивы при стероидчувствительном НС часто провоцируются респираторными инфекциями и новая коронавирусная инфекция не является исключением. У многих пациентов, находящихся под наблюдением в нашей клинике, отмечались рецидивы НС на фоне заражения SARS-CoV-2. Подробного анализа частоты рецидивов НС, спровоцированных SARS-CoV-2 и другими возбудителями, нами не проводилось, однако по опыту работы нефрологического отделения нашего Центра не создается впечатления о нарастании их количества с ростом заболеваемости новой коронавирусной инфекцией. В случае фебрильной респираторной инфекции с целью попытки предотвращения рецидива НС, согласно международным клиническим рекомендациям, возобновляется на короткий срок ежедневный прием оральных кортикостероидов [9]. Сам по себе прием преднизолона может привести к изменениям клинической картины инфекционного заболевания, в частности, к снижению лихорадки или изменениям в лабораторных исследованиях, например развитию лейкоцитоза.

У детей с рецидивом НС и у находящихся в активной стадии стероидрезистентного НС возможна модификация течения основного заболевания. Так, по нашим наблюдениям, у пациентов на фоне развития новой коронавирусной инфекции отмечалось усиление активности, выразившееся в нарастании отечного синдрома, увеличении потребности в диуретической терапии и трансфузиях раствора альбумина. Кроме того, эти дети находятся в состоянии вторичного иммунодефицита за счет проводимой терапии иммуносупрессивными агентами и в рамках течения основного заболевания вследствие потери белка (в том числе иммуноглобулинов класса G) с мочой. По нашим наблюдениям и по данным литературы, новая коронавирусная инфекция у госпитализированных пациентов с НС может сочетаться с другими, в том числе генерализованными инфекциями [6, 10, 11]. Описанные в литературе немногочисленные случаи летального исхода часто ассоциированы с развитием септических бактериальных и грибковых инфекций [11].

Одним из механизмов легочного повреждения при новой коронавирусной инфекции является микротромбообразование. В связи с этим при тяжелых формах активно применяются низкомолекулярные гепарины или прямые оральные ингибиторы тромбина. Измерение уровня фибриногена крови используется в лабораторной оценке тяжести течения заболевания. Следует отметить, что гиперфибриногенемия и склонность к тромбозам характерны для активного НС любой этиологии. Согласно последним международным рекомендациям KDIGO, взрослым с активным НС показана профилактика антикоагулянтами при тяжелом течении НС (сывороточный альбумин < 20–25 г/л, протеинурия > 10 г/сутки) или при наличии дополнительных факторов риска тромбоза (длительная иммобилизация, ожирение, наличие сердечной недостаточности) [9]. Вопрос о профилактике тромботических осложнений у детей с активным НС много лет вызывает дискуссии, поскольку по инструкции препараты (например, надропарин, ривароксабан у детей с массой тела < 30 кг) не разрешены к применению в детской практике. Это связано с отсутствием обоснованных критериев назначения антикоагулянтов таким пациентам и с тем, что частота развития тромботических осложнений не так высока, как у взрослых. Для большей части детей с активным НС при отсутствии дополнительных факторов риска тромбоза антикоагулянтная профилактика не показана [12].

За время работы инфекционного корпуса в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России весной 2020 года было госпитализировано 2 ребенка с активным стероидрезистентным НС. У обоих за время госпитализации были отмечены признаки нарастания активности заболевания в виде усиления протеинурии и возрастания потребности

в диуретиках и трансфузиях альбумина, снижении уровня альбумина сыворотки ниже 20 г/л. Помимо новой коронавирусной инфекции у них были выявлены и другие возбудители, такие как *Herpes simplex*, *Saccharomyces cerevisiae*, потребовавшие дополнительной терапии. Поражение легких по данным КТ соответствовало КТ-1, потребность в дотации кислорода была минимальная, ярких катаральных явлений и высокой лихорадки также не было зафиксировано. Однако по лабораторным данным у детей с НС (2 пациента) отмечались изменения, характерные для тяжелых форм SARS-CoV-2. Так, у детей отмечено повышение уровня ферритина более 450 нг/мл, высокий уровень ИЛ-6 (более 120 пг/мл). Состояние было расценено как начало цитокинового шторма, в связи с чем проведена антикоагулянтная и терапия дексаметазоном. На фоне терапии отмечена положительная лабораторная динамика и купирование дыхательных нарушений. Поскольку новая коронавирусная инфекция требует изоляции пациента в условиях инфекционного отделения, зачастую не имеющего опыта работы с НС, крупных наблюдений, позволяющих достоверно судить об отличии клинической картины НС при SARS-CoV-2, к настоящему времени нет.

Особенностью течения новой коронавирусной инфекции мы можем назвать смазанность клинической картины и выраженность воспалительных изменений по лабораторным данным, так как при отсутствии длительной лихорадки и катаральных явлений у детей отмечались выраженное повышение уровня СРБ, ферритина и ИЛ-6. Поражение легких, сопровождаемое снижением сатурации крови и необходимостью дотации кислорода через назальные канюли, отмечено у одного ребенка. У 1 пациента, получившего до заболевания биологическую терапию ритуксимабом, отмечен длительный период выделения вируса (более 4 недель), еще у одного получен отрицательный результат ПЦР уже через 12 дней. Послужила ли массивная иммуносупрессия причиной длительного периода выделения вируса, утверждать невозможно, поскольку в литературе описано множество подобных случаев у детей и взрослых, которые не получали такую терапию.

С конца 2021 года были внедрены препараты вируснейтрализующих моноклональных антител для лечения и экстренной профилактики заражения новой коронавирусной инфекцией у взрослых и детей. Согласно временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения и протоколу ведения больных с новой коронавирусной инфекцией, актуальным на февраль-март 2022 года, пациенты с тяжелыми заболеваниями почек отнесены к группе риска развития тяжелых форм SARS-CoV-2, и им показано проведение терапии данными препаратами на ранних сроках заболевания. Однако уровень доказательности низок, поскольку контролируемых исследований с участием детей с НС, получающих иммуносупрессивную терапию, пока нет. На сегодняшний день препараты активно используются, в том числе они применялись у пациентов, наблюдающихся в нефрологическом отделении нашего Центра. В 2022 году препарат сотровимаб был однократно применен у пациента с активным стероид-резистентным НС и новой коронавирусной инфекцией. На следующий день после введения уже отсутствовала лихорадка, также в течение недели получен отрицательный результат теста на антиген SARS-CoV-2. Изучение отдаленных результатов данной терапии должно стать предметом дальнейших исследований.

Рекомендации в литературе

В конце 2021 года были опубликованы систематический обзор и рекомендации, касающиеся детей с идиопатическим стероидчувствительным НС, выполненные группой детских нефрологов из Италии [10]. Авторы отмечают, что рекомендации основаны преимущественно на мнении экспертов. Ниже кратко изложены основные тезисы. Предлагается не модифицировать подходы к лечению НС, несмотря на эпидемиологическую обстановку (то есть продол-

жать начатую терапию); инициировать новые в случае необходимости; не применять особых ограничительных мер для предупреждения заражения новой коронавирусной инфекцией.

В случае заражения SARS-CoV-2 рекомендовано следовать протоколам, принятым для лечения «здоровых» детей, но контролировать наличие протеинурии в связи с риском рецидива НС. Снижение доз или отмену иммуносупрессивных препаратов следует рассматривать только в случае тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. В случае развития рецидива НС возобновлять стероидную терапию в соответствии с действующими протоколами лечения.

Вакцинация против новой коронавирусной инфекции рекомендована всем пациентам с идиопатическим НС вне активности болезни и под контролем протеинурии. У детей, получающих терапию моноклональными антителами против CD20 (ритуксимабом), вакцинацию следует отложить по крайней мере на 6 месяцев (до восстановления пула В-лимфоцитов) для большей эффективности вакцины.

Заключение

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных SARS-CoV-2 в мировой литературе, большая часть из них, где речь идет о детях с НС или другими тяжелыми болезнями почек, основывается на мнении экспертов и отдельных наблюдениях. Клинические рекомендации достаточно часто пересматриваются, многие утверждения теряют свою актуальность (как это произошло с назначением антибактериальной терапии или гидроксихлорохина), однако с каждой новой версией уровень доказательности растет.

На сегодняшний день из нашего опыта и по данным анализа литературы мы не можем с уверенностью говорить о том, что все дети с тяжелыми заболеваниями почек, получающие иммуносупрессивную терапию, действительно являются группой риска развития тяжелых форм новой коронавирусной инфекции. С точки зрения доказательной медицины, нет оснований применять более агрессивные протоколы лечения у детей с патологией почек, и в частности у детей с НС. Подход к лечению новой коронавирусной инфекции у пациентов с любой тяжелой сопутствующей патологией почек требует участия детского нефролога.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020; 145(6): e20200702. doi: 10.1542/PEDS.2020-0702/76952
2. Bellino S, Punzo O, Rota MC, Del Manso M, Urdiales AM, Andrianou X, et al. COVID-19 Disease Severity Risk Factors for Pediatric Patients in Italy. *Pediatrics*. 2020; 146(4): e2020009399. doi: 10.1542/PEDS.2020-009399/79672
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
5. Marlais M, Wlodkowski T, Vivarelli M, Pape L, Tönshoff B, Schaefer F, et al. The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication. *Lancet Child Adolescent Health*. 2020; 4(7): e17–y8. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30145-0
6. Marlais M, Wlodkowski T, Al-Akash S, Ananin P, Kumar Bandi V, Baudouin V, et al. COVID-19 in children treated with immunosuppressive medication for kidney diseases. *Arch Dis Child*. 2020; 106(8): 798–801. doi: 10.1136/archdischild-2020-320616
7. Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolescent Health*. 2020; 4(9): 653–661. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2

8. Лойманн Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология. Практическое руководство. Москва: Издательство «Литтерра». 2010.
9. Disease K, Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group I, Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney International*. 2021; 100(4S): S1–S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
10. Morello W, Vianello FA, Proverbio E, Peruzzi L, Pasini A, Montini G. COVID-19 and idiopathic nephrotic syndrome in children: systematic review of the literature and recommendations from a highly affected area. *Pediatric Nephrology*. 2022; 37(4): 757–764. doi: 10.1007/S00467-021-05330-2
11. Krishnasamy S, Sinha A, Bagga A. SARS-CoV-2 infection in children with nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2022; 37(3): 685–686. doi: 10.1007/S00467-021-05399-9
12. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2020; 35(8): 1529–1561. doi: 10.1007/S00467-020-04519-1

3.8. COVID-19 И АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Более 2,5 млрд людей на Земле имеют аллергические реакции или аллергические заболевания. Об этом свидетельствуют данные эпидемиологических исследований, проводимых в различных странах мира [1, 2]. Высокая распространенность аллергических заболеваний, дальнейший рост заболеваемости и утяжеление тяжести течения характеризуют их как глобальную (пандемическую) проблему XXI века и делают одним из приоритетных направлений в современном здравоохранении.

Наиболее распространенными аллергическими заболеваниями у детей являются атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит/конъюнктивит (АР/АК). Отмечается рост числа пациентов с крапивницей, ангиоотеками, аллергическими поражениями желудочно-кишечного тракта, анафилаксией, токсико-аллергическими реакциями, которые несут угрозу жизни больных, что требует оказания должной неотложной помощи.

В развитии аллергической патологии важная роль принадлежит взаимодействию генетических и внешнесредовых факторов с последующим развитием аллергической сенсибилизации к различным аллергенам/антигенам. Причиной обострения аллергических заболеваний могут быть вирусные инфекции (РС-вирусы, риновирусы, вирусы парагриппа и гриппа, аденовирусы, метапневмовирусы, коронавирусы и др.), в том числе и SARS-CoV [3].

Сейчас мир находится в особой эпидемиологической ситуации, вызванной SARS-CoV-2, и научное сообщество объединило усилия, чтобы получить знания об этом недавно появившемся вирусе, вызывающем тяжелые острые респираторные синдромы с иммунопатологическими механизмами, и его значении для пациентов с аллергией.

В самом начале пандемии COVID-19 Центр по контролю и профилактике заболеваний в США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) объявил бронхиальную астму и аллергию факторами риска COVID-19. Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) заявила, что пациенты с респираторными проявлениями аллергии имеют высокий риск тяжелого течения COVID-19. Европейский форум по исследованиям и образованию в области аллергии и заболеваний дыхательных путей (EUFOREA) сообщил о том, что аллергические заболевания дыхательных путей могут быть фактором риска тяжелой инфекции COVID-19. Частота инфицирования и тяжесть течения COVID-19 усугубляется аллергическим воспалением верхних дыхательных путей [4].

Все эти сообщения первоначально были связаны с тем, что SARS-CoV-2 в первую очередь поражает дыхательные пути, поэтому предварительная гипотеза, основанная на влия-

нии вирусов на дыхательные пути, предполагала, что больные бронхиальной астмой и другими респираторными заболеваниями могут быть более восприимчивы к вирусу SARS-CoV-2 с развитием более тяжелого течения [5]. Однако первые опубликованные данные из г. Ухань (Китай) сообщали о более низкой распространенности этих заболеваний среди больных COVID-19 [5]. Аналогичные результаты отмечены в Италии, Бразилии и России [6–12].

По данным ФГАУ НМНЦ здоровья детей» Минздрава России, в 2020 году 10 (5%) из 200 госпитализированных детей с COVID-19 в «красную зону» была диагностирована бронхиальная астма. Кроме того, они не получали регулярно базисную (противовоспалительную) терапию. По данным отделения аллергологии и диетотерапии ФИЦ питания и биотехнологии, среди 276 детей на этапе обсервации у 1,8% был отмечен положительный ПЦР-тест на COVID-19 без клинических симптомов.

Последующие исследования показали, что у больных с хорошо контролируемой бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения более высокий риск инфицирования и повышенный риск смерти, связанные с COVID-19 не отмечены [13–15]. Кроме того, атопический статус у детей не увеличивал заболеваемость и тяжесть течения COVID-19 [16, 17]. Повышенный риск смерти, связанный с коронавирусной инфекцией, отмечался у пациентов с высокой потребностью в приеме системных ГКС и у госпитализированных больных с тяжелым течением болезни.

Проведенное в 2021 году исследование показало, что дети и взрослые с плохо контролируемой бронхиальной астмой подвергаются большему риску госпитализации [18]. В то же время показано, что пациенты с хорошо контролируемой бронхиальной астмой имеют меньший риск тяжелого течения инфекции COVID-19.

Данные литературы, опубликованные за последние два года, позволяют выделить различные факторы риска COVID-19 у больных аллергией. Так, атопический статус связан с более низким риском заражения SARS-CoV-2. Фенотип бронхиальной астмы является сильным фактором, определяющим тяжесть заболевания при COVID-19. Низкие значения эозинофилов в крови рассматриваются как неблагоприятный прогностический биомаркер тяжелого течения коронавирусной инфекции. Низкое количество эозинофилов в крови, по-видимому, связано с истощением CD8⁺ Т-клеток и повышением Th17 у тяжелых пациентов с COVID-19 [19–21]. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих результатов.

Противоречивые данные получены о влиянии концентрации пылицы в воздухе, климата, пищевого поведения, сопутствующих заболеваний на распространенность и течение аллергии у пациентов с COVID-19 [22–35]. Высказано предположение, что респираторные проявления аллергии являются предикторами легкого течения вирусной пневмонии у пациентов с COVID-19 [23]. Есть данные, что пациенты с изолированным аллергическим ринитом менее восприимчивы к SARS-CoV-2, поскольку у них отмечена низкая экспрессии гена рецептора ACE2.

Изучение распространенности и течения аллергических заболеваний во время пандемии COVID-19 показало, что у детей с бронхиальной астмой отмечалось меньшее количество обострений, что привело к сокращению числа неотложных посещений и госпитализаций [36]. Напротив, число ангионевротических отеков заметно увеличилось. Это, по-видимому, было связано с усилением тревоги, депрессии, стресса и страха перед COVID-19 [37, 38]. Во время первой половины пандемии в 2020 г. в Великобритании отмечено сокращение системных аллергических реакций по числу пациентов, госпитализированных в отделение неотложной помощи.

Опрос, проведенный Азиатско-Тихоокеанской ассоциацией аллергической астмы и клинической иммунологии (Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology, АРАААСИ), показал повышенную распространенность аллергических заболеваний среди медицинских работников во время пандемии COVID-19. У них отмечались аллергический конъюнк-

тивит, контактный аллергический дерматит, приступы спастического кашля, связанные с расширенным использованием хирургических масок и перчаток, средств для мытья рук [39].

Входными воротами SARS-CoV-2 является эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени осуществляется через рецепторы ACE2 и клеточной трансмембранной сериновой протеазы 2 типа (TMPRSS2). ACE2 располагается в цитоплазматической мембране многих клеток человека, в том числе в альвеолярных клетках II типа, в легких и энтероцитах тонкого кишечника, эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках гладкой мускулатуры артерий и макрофагов. ACE2 и TMPRSS2 обнаружены в клетках тканей органов дыхания, в пищеводе, кишечнике, сердце, надпочечниках, мочевом пузыре, головном мозге и др. Однако основной и быстро достижимой мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа легких, что вызывает развитие диффузного альвеолярного повреждения. Полагают, что при COVID-19 может развиваться гастроэнтероколит, так как вирус поражает имеющие рецепторы ACE2 клетки эпителия желудка, тонкой и толстой кишки.

В то же время у пациентов с аллергией выявлена низкая экспрессия рецепторов ACE2 и TMPRSS2 в клетках дыхательных путей. Установлено, что у больных аллергическим ринитом и аллергической астмой, получающих базисную терапию, это снижает восприимчивость к COVID-19 и не приводит к тяжелой инфекции, поэтому во время пандемии крайне важно продолжать базисное лечение астмы и аллергического ринита [40, 41].

В работах N. Novak и соавт. были описаны различные кожные высыпания у пациентов с SARS-CoV-2 [42]. Транскриптомный анализ показал, что больные атопическим дерматитом имели более высокую экспрессию TMPRSS2 (кодирующую TMPRSS2), PPIA (кодирующую циклофилин А), SLC7A5 (кодирующую CD98) и других молекул, участвующих в патофизиологических механизмах COVID-19, как в пораженной, так и в не пораженной коже [43]. На основе протеомного мультиплексного анализа обнаружен паттерн экспрессии ACE2 у больных атопическим дерматитом среди взрослых и детей. Выявлено, что катепсин L/CTSL1 — белок, участвующий в расщеплении и праймировании белка спайка SARS-CoV-2. Повышенные уровни CTSL1 были обнаружены в сыворотке крови и положительно коррелировали с экспрессией белка ACE2 [44].

Лечение аллергической и неаллергической астмы с помощью ингаляционных кортикостероидов может также оказывать влияние на восприимчивость к инфекции и тяжесть течения COVID-19. Ингаляционные кортикостероиды можно использовать для лечения не только бронхиальной астмы, но и коронавирусной инфекции. Для ее лечения предложено также применение противовирусных препаратов в сочетании с антителами, которые эффективны на ранней стадии инфекции, когда нагрузка SARS-CoV-2 высока. Для поздней воспалительной фазы применяются системные кортикостероиды с антицитокиновыми препаратами.

В журнале *Lancet Respiratory Medicine* опубликовали обновленную информацию о том, что в начальной фазе SARS-CoV-2 у больных аллергическим ринитом эффективно раннее использование ингаляционного будесонида [45]. Предварительные данные о защитной роли T2-воспаления от инфекции SARS-CoV-2 и тяжести COVID-19 требуют дальнейших исследований для оценки этих наблюдений. Это может привести к дальнейшей разработке новых фармакологических средств для лечения COVID-19.

Новая коронавирусная инфекция, охватившая все регионы мира, не могла не оказать влияния на аллергологическую службу. В начале пандемии не было четкого понимания того, насколько больные с аллергическими заболеваниями восприимчивы к данной инфекции. Более того, тяжелая бронхиальная астма рассматривалась как фактор риска тяжелого течения коронавирусной инфекции. В этой связи уже в апреле 2020 г. на интернет-платформе Национальной службы здравоохранения Англии появилось краткое руководство

NICE «Covid-19 rapid guideline: severe asthma» по ведению взрослых и детей с тяжелой астмой во время пандемии, целями которого стали максимальное повышение безопасности пациентов и защита медицинского персонала от заражения [46]. Так, предлагалось минимизировать личные контакты пациентов и медперсонала путем предоставления консультаций по телефону, видео или электронной почте, использование альтернативных способов доставки рецептов и лекарств через почтовые службы и волонтеров. В ходе дистанционной консультации предлагалось оценить контроль над астмой с помощью АСТ-теста, корректировать лечение в соответствии с британскими рекомендациями по бронхиальной астме. При необходимости ознакомления с техникой ингаляции воспользоваться видеосвязью или интернетом для просмотра видеороликов по технике ингаляции на веб-сайте [47]. В случае очной встречи необходимо было удостовериться в том, что пациент не болен коронавирусной инфекцией. Проведение бронхоскопии и исследование функции легких рекомендовалось только в неотложных случаях, так как эти исследования могли способствовать распространению COVID-19. Пациентам предлагалось использовать портативные устройства для пикфлоуметрии. Важное значение придавалось регулярной гигиене лицевых масок, насадок для рта, пикфлоуметров с использованием моющего средства. Ингаляторы рекомендовались только для личного использования. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, небулайзеры предлагалось заменить на спейсеры, так как небулайзерная терапия увеличивала риск депонирования вируса в нижних дыхательных путях. В условиях стационара применение небулайзеров рассматривалось как источник передачи инфекции. Была четко сформулирована необходимость продолжения биологической терапии ингаляционными кортикостероидами, а также пероральными стероидами, так как риск обострения заболевания в случае прекращения терапии превышал все остальные риски.

Повышению безопасности больных бронхиальной астмой в условиях пандемии и необходимости продолжения терапии был посвящен обновленный документ GINA [47].

Чрезвычайно важным для деятельности аллергологов был позиционный документ по проведению иммунотерапии в условиях пандемии EAACI и ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma — международная программа по аллергическому риниту и его влиянию на астму), опубликованный в апреле 2020 г. [48]. Предложено продолжать как подкожную, так и сублингвальную иммунотерапию у любых бессимптомных пациентов без подозрения на инфекцию SARS-CoV-2, особенно в случае наличия тяжелой инсектной аллергии. Прерывание аллергенспецифической иммунотерапии рекомендовалось только при развитии симптомов коронавирусной инфекции или у пациентов с положительным результатом ПЦР-теста.

В совместном заявлении ARIA и EAACI сообщалось о том, что бронхиальная астма не является риском тяжелого течения COVID-19, но пациенты с этим заболеванием, получающие системные стероиды, могут быть в зоне риска по тяжелому течению COVID-19. В случае ухудшения респираторных симптомов всем пациентам требуется скрининг на инфекцию [49].

В условиях пандемии обследование и терапию больных бронхиальной астмой следует проводить в соответствии с обновленным документом GINA и руководством NICE: необходимо продолжить стероидную и биологическую терапию; временное прекращение биологической терапии у пациентов нужно только в случае их инфицирования SARS-CoV-2.

Эксперты EAACI также рекомендуют продолжить биологическую терапию у больных с бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, хроническим риносинуситом с назальными полипами и хронической спонтанной крапивницей. В случае активной инфекции SARS-CoV-2 необходимо прекратить данную терапию до тех пор, пока не будет установлено клиническое выздоровление и отсутствие SARS-CoV-2, что и должно стать поводом для возобновления лечения биологическими препаратами.

Положение о необходимости продолжения стероидной и биологической терапии у больных с аллергическими заболеваниями было чрезвычайно важно, так как объем

помощи пациентам с аллергическими заболеваниями в сложившихся условиях пандемии был снижен во всех странах. Так, например, согласно проведенному опросу аллергологов Турции, с момента начала пандемии 34% врачей сообщили о прекращении приема системных стероидов пациентами с астмой, 25% прекратили биологическую терапию, 31% — подкожную иммунотерапию [50]. Благодаря телемедицине помощь получили больные бронхиальной астмой (73% случаев), аллергическим ринитом (53%), атопическим дерматитом (51%), хронической крапивницей/ангионевротическим отеком (59%), лекарственной гиперчувствительностью (45%), пищевой аллергией (48%), инсектной аллергией (30%), анафилаксией (22%) и наследственным ангионевротическим отеком (28%).

В документе ЕААСІ опубликована программа лечения больных с гиперчувствительностью к лекарственным средствам, аллергическим ринитом, бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями во время пандемии COVID-19. Так, для лечения больных аллергическим ринитом предложено использование интраназальных кортикостероидов в виде спреев. При бронхиальной астме необходимо продолжить применение ингаляционных или пероральных кортикостероидов. Спейсеры большой емкости предлагаются для замены небулайзеров у пациентов с острой инфекцией SARS-CoV-2.

Таким образом, атопические заболевания следует лечить в соответствии с действующими рекомендациями даже среди пациентов с риском или с активной инфекцией SARS-CoV-2. Эти руководящие принципы должны постоянно обновляться по мере того, как мы получаем знания о новом коронавирусе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и клиническая иммунология / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 352 с.
2. World Health Organization. www.worldallergy.org/publications/wao_white_book.pdf
3. Смирнов В.С., Зарубаев В.В., Петленко С.В. Биология возбудителей и контроль гриппа и ОРВИ. СПб.: Гиппократ, 2020. 336 с.
4. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke*. 2018 Aug; 13(6): 612-632. doi: 10.1177/1747493018778713
5. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke*. 2018 Aug; 13(6): 612-632. doi: 10.1177/1747493018778713
6. Johnston S.L. Asthma and COVID-19: is asthma a risk factor for severe outcomes? *Allergy*. 2020; 75(7): 1543–1545. doi: 10.1111/all.14348
7. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020; 75(7): 1730–1741. doi: 10.1111/all.14238
8. Carli G, Cecchi L, Stebbing J, Parronchi P, Farsi A. Is asthma protective against COVID-19? *Allergy*. 2021; 76(3): 866–868. doi: 10.1111/all.14426
9. Avdeev S, Moiseev S, Brovko M, et al. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19. *Allergy*. 2020; 75(10): 2703–2704. doi: 10.1111/all.14420
10. Carli G, Cecchi L, Stebbing J, Parronchi P, Farsi A. Asthma phenotypes, comorbidities, and disease activity in COVID-19: the need of risk stratification. *Allergy*. 2021; 76(3): 955–956. doi: 10.1111/all.14537
11. Antonicelli L, Tontini C, Manzotti G, et al. Severe asthma in adults does not significantly affect the outcome of COVID-19 disease: results from the Italian Severe Asthma Registry. *Allergy*. 2021; 76(3): 902–905. doi:10.1111/all.14558
12. Heffler E, Detoraki A, Contoli M. et al. COVID-19 in Severe Asthma Network in Italy (SANI) patients: clinical features, impact of comorbidities and treatments. *Allergy*. 2021; 76(3): 887–892. doi: 10.1111/all.14532
13. Lovinsky-Desir S, Deshpande DR, De A, et al. Asthma among hospitalized patients with COVID-19 and related outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(5): 1027–1034. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.026
14. Lombardi C, Roca E, Bigni B, Cottini M, Passalacqua G. Clinical course and outcomes of patients with asthma hospitalized for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pneumonia: a single-center, retrospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020; 125(6): 707–709. doi: 10.1016/j.anai.2020.07.029

15. Heffler E, Detoraki A, Contoli M, et al. Reply to: Kow CS et al. Are severe asthma patients at higher risk of developing severe outcomes from COVID-19? *Allergy*. 2021; 76(3): 961–962. doi: 10.1111/all.14593
16. Dong X, Cao Y-Y, Lu X-X, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy*. 2020; 75(7): 1699–1709. doi: 10.1111/all.14289
17. Dolby T, et al. Relationship between asthma and severe COVID-19: a national cohort study. *Thorax*. Published Online First: 30 March 2022. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-218629
18. Pfaar O, Torres MJ, Akdis CA. COVID-19: a series of important recent clinical and laboratory reports in immunology and pathogenesis of SARS-CoV-2 infection and care of allergy patients. *Allergy*. 2021; 76(3): 622–625. doi: 10.1111/all.14472
19. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; 53(3): 368–370. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005
20. Jacobsen EA, Zellner KR, Colbert D, Lee NA, Lee JJ. Eosinophils regulate dendritic cells and Th2 pulmonary immune responses following allergen provocation. *J Immunol*. 2011; 187(11): 6059–68. doi: 10.4049/jimmunol.1102299
21. Jesenak M, Banovcin P, Diamant Z. COVID-19, chronic inflammatory respiratory diseases and eosinophils-Observations from reported clinical case series. *Allergy*. 2020; 75(7): 1819–1822. doi: 10.1111/all.1435.
22. Scala E, Abeni D, Tedeschi A, et al. Atopic status protects from severe complications of COVID-19. *Allergy*. 2021; 76(3): 899–902. doi: 10.1111/all.14551
23. Eggert LE, He Z, Collins W, et al. Asthma phenotypes, associated comorbidities, and long-term symptoms in COVID-19. *Allergy*. 2022; 77(1): 173–185. doi: 10.1111/all.14972
24. Yang JM, Koh HY, Moon SY, et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: a nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(4): 790–798. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.008
25. Kraemer MUG, Yang CH, Gutierrez B, et al. The effect of human mobility and control measures on the COVID-19 epidemic in China. *Science*. 2020; 368(6490): 493–497. doi: 10.1126/science.abb4218
26. Anto JM, Bousquet J Reply to «cabbage and COVID-19». *Allergy*. 2021; 76(3): 968. doi: 10.1111/all.14653
27. Soriano JB, Ancochea J. Cabbage and COVID-19. *Allergy*. 2021; 76(3): 966–967. doi: 10.1111/all.14654
28. Bousquet J, Anto JM, Czarlewski W, et al. Cabbage and fermented vegetables: from death rate heterogeneity in countries to candidates for mitigation strategies of severe COVID-19. *Allergy*. 2021; 76(3): 735–750. doi: 10.1111/all.14549
29. Bousquet J, Anto JM, Iaccarino G, et al. Is diet partly responsible for differences in COVID-19 death rates between and within countries? *Clin Transl Allergy*. 2020; 10: 16. doi: 10.1186/s13601-020-00323-0
30. Bousquet J, Cristol JB, Czarlewski W, et al. Nrf2-interacting nutrients and COVID-19: time for research to develop adaptation strategies. *Clin Transl Allergy*. 2020; 10(1): 58. doi: 10.1186/s13601-020-00362-7
31. Damialis A, Gilles S, Sofiev M, et al. Higher airborne pollen concentrations correlated with increased SARS-CoV-2 infection rates, as evidenced from 31 countries across the globe. *Proc Natl Acad Sci U. S. A*. 2021; 118(12): e2019034118. doi: 10.1073/pnas.2019034118
32. Damialis A, Gilles S, Traidl-Hoffmann C. Adding the variable of environmental complexity into the COVID-19 pandemic equation. *Allergy*. 2021; 77(1): 331–333. doi: 10.1111/all.14966
33. Annesi-Maesano I, Maesano CN, D'Amato M, D'Amato G. Pros and cons for the role of air pollution on COVID-19 development. *Allergy*. 2021; 76(8): 2647–2649. doi: 10.1111/all.14818
34. Climate and COVID-19: converging crises. *Lancet*. 2021; 397(10269): 71. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32579-4
35. Papadopoulos NG, Mathioudakis AG, Custovic A, et al. Childhood asthma outcomes during the COVID-19 pandemic: findings from the PeARL multi-national cohort. *Allergy*. 2021; 76(6): 1765–1775. doi: 10.1111/all.14787
36. McGinty E, Presskreischer R, Anderson K, Han H, Barry CL. Psychological distress and COVID-19-related stressors reported in a longitudinal cohort of US adults in April and July 2020. *Jama*. 2020; 324(24): 2555–2557. doi: 10.1001/jama.2020.21231
37. Karabacak DE, Demir S, Yeğit OO, et al. Impact of anxiety, stress and depression related to COVID-19 pandemic on the course of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Allergy*. 2021; 76(8): 2535–2543. doi: 10.1111/all.14796
38. Pawankar R, Thong BY, Tiongco-Recto M, et al. Asia-Pacific perspectives on the COVID-19 pandemic. *Allergy*. 2021; 76(9): 2998–2901. doi: 10.1111/all.14894
39. Radzikowska U, Ding M, Tan G, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*. 2020; 75(11): 2829–2845. doi: 10.1111/all.14429
40. Pavel AB, Wu J, Renert-Yuval Y, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 protein expression in serum is significantly associated with age. *Allergy*. 2021; 76(3): 875–878. doi: 10.1111/all.14522

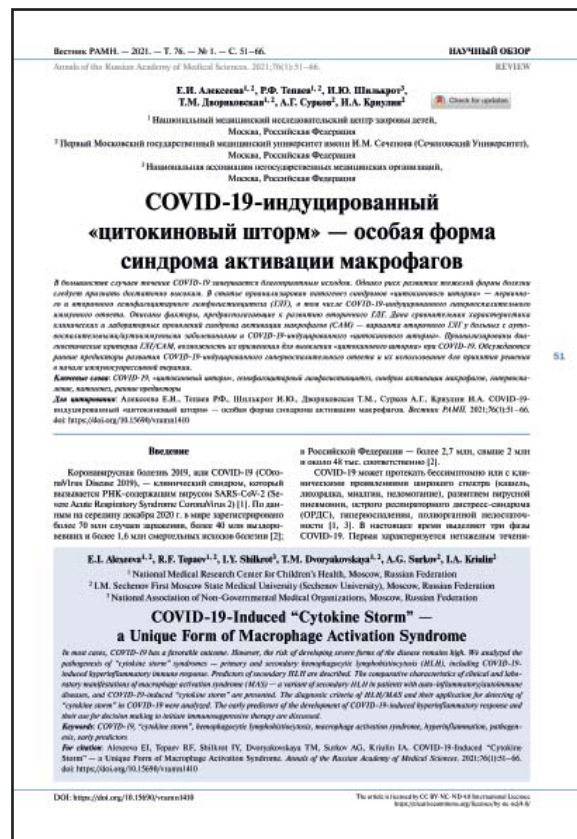
41. Novak N, Peng W, Naegeli MC, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, skin and immunology — what do we know so far? *Allergy*. 2021; 76(3): 698–713. doi: 10.1111/all.14498
42. Shinkai K, Bruckner AL. Dermatology and COVID-19. *Jama*. 2020; 324(12): 1133–1134. doi: 10.1001/jama.2020.15276
43. Pavel AB., Wu J, Renert-Yuval Y, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 protein expression in serum is significantly associated with age. *Allergy*. 2021; 76(3): 875–878. doi: 10.1111/all.14522
44. Kalil AC, et al. Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with COVID-19: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. 2021; 9(12): P1365–1376. *The Lancet Res Med*. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00384-2
45. NICE 2020. COVID – 19 rapid guideline: severe asthma. Available from: www.nice.org.uk/guidance/NG166
46. Available from: www.asthma.org.uk/advice/inhaler-videos/
47. GINA guidelines From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) Revised asthma guidelines. 2020. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report-final-wms.pdf>.
48. Klimek L, Jutel M, Akdis C, Bousquet J, Akdis M, Bachert C, et al. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement. *Allergy*. 2020; 75(7): 1546–1554. doi: 10.1111/all.14336
49. Bousquet J, Jutel M, Akdis CA, Klimek L, Pfaar O, Nadeau KC, et al. ARIA-EAACI statement on asthma and COVID-19 (June 2, 2020). *Allergy*. 2020; 76(3): 689–697. doi: 10.1111/ALL.14471
50. Ozturk AB, Baççioğlu A, Soyer O, Civelek E, Şekerel BE, Bavbek S. Change in Allergy Practice during the COVID-19 Pandemic. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020; 182(1): 49–52. doi: 10.1159/000512079

3.9. COVID-19-ИНДУЦИРОВАННЫЙ «ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ» — ОСОБАЯ ФОРМА СИНДРОМА АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ*

Введение

Коронавирусная болезнь 2019, или COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), — клинический синдром, который вызывается РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) [1]. По данным на середину декабря 2020 г., в мире зарегистрировано более 70 млн случаев заражения, более 40 млн выздоровевших и более 1,6 млн смертельных исходов болезни [2]; в Российской Федерации — более 2,7 млн, свыше 2 млн и около 48 тыс. соответственно [2].

COVID-19 может протекать бессимптомно или с клиническими проявлениями широкого спектра (кашель, лихорадка, миалгия, недомогание), развитием вирусной пневмонии, ОРДС, гипертвспаления, полиорганной недостаточности [1, 3]. В настоящее время выделяют три фазы COVID-19. Первая характеризуется нетяжелым течением заболевания (доброкачественная инфекция) с минимальными, непрогрессирующими и неспецифическими симптомами.



* Опубликовано в журнале «Вестник РАМН», 2021;76(1):51–66.

У 80% пациентов воспалительный процесс разрешается в первой фазе и не прогрессирует. У 15% пациентов развивается вторая фаза инфекции SARS-CoV-2, которая характеризуется среднетяжелым течением и развитием локализованного воспаления (пневмонии, в том числе с гипоксией). Воспаление — необходимая часть эффективного иммунного ответа, без которой успешное разрешение инфекционного процесса и прекращение повреждения клеток невозможны. Однако у 5% больных наблюдается третья фаза заболевания (критическая форма COVID-19), характеризующаяся системным гипервоспалением, ОРДС, полиорганной недостаточностью и высоким риском летального исхода [4, 5]. Особенности критической формы болезни — высокая сывороточная концентрация ферритина и D-димера, печеночная дисфункция, повышенное тромбообразование, ДВС-синдром и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ), или синдром активации макрофагов (САМ) [6, 7].

Синдромы «цитокинового шторма»

Проявления тяжелой (критической) формы COVID-19 сходны с проявлениями семейства синдромов с общим названием «цитокиновый шторм» [8]. Все эти синдромы протекают с признаками гипервоспаления и полиорганного поражения, развивающимися в результате массивного высвобождения цитокинов вследствие неконтролируемой активации клеток иммунной системы. К семейству синдромов «цитокинового шторма» относят первичный (семейный) и вторичный ГЛГ — тяжелые гипервоспалительные синдромы, вызванные патологической активацией макрофагов и цитотоксических клеток и, как следствие, нерегулируемым фагоцитозом клеток крови и их предшественников [9].

Первичный ГЛГ

Первичный ГЛГ характеризуется невариабельным аутосомно-рецессивным типом наследования, биаллельными изменениями структуры генов, регулирующих функцию NK-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов, а также манифестацией в детском возрасте [7, 10]. Однако у 40% больных патогенные мутации не выявляются [11]. Триггерным фактором первичного ГЛГ, как правило, является вирусная или бактериальная инфекция [9]. При типичном иммунном ответе инфекционные агенты (преимущественно вирусные) индуцируют активацию и экспансию (пролиферацию) активированных специфических CD8+ Т-лимфоцитов, которые вместе с NK-клетками получают сигнал от антигенпрезентирующих клеток, что приводит к повышенной продукции ИФН- γ и цитолитическому уничтожению инфицированных клеток. Уменьшение и разрешение иммунного ответа также зависят от ликвидации активированных лимфоцитов NK-клетками.

При первичном ГЛГ дефекты цитолитической функции CD8+ Т-лимфоцитов и NK-клеток сопровождаются нарушением лизиса таргетных клеток, гиперпродукцией ИФН- γ , активацией макрофагов, синтезом огромного количества провоспалительных цитокинов и неконтролируемым иммунным ответом [9].

Примерно у 30% пациентов с первичным ГЛГ цитолитическая дисфункция развивается вследствие гомозиготных или компаунд-мутаций в гене *PRF1*, кодирующем перфорин — белок, продуцируемый NK-клетками (механизм врожденного иммунитета) и цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами (механизм адаптивного иммунитета) для индукции апоптоза клеток, инфицированных вирусом. При выделении перфорина в межклеточное пространство перфорин-полимеразы создают межклеточный канал (иммунный синапс), через который из цитолитических клеток в таргетную клетку поступает гранзим B22 и активирует процесс ее апоптоза.

Другие варианты первичного ГЛГ развиваются вследствие мутаций в генах *MUNC13-4*, *STX11* и *STXBP2*, которые кодируют белки, участвующие в транспорте гранул, содержащих перфорин и гранзим, по межклеточному каналу [12–15]. Цитолитические клетки у пациентов с этими мутациями продуцируют достаточное количество перфорина, но нарушение процесса его высвобождения в межклеточный канал приводит к значительному снижению цитолитической активности иммунных клеток. Неспособность НК-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов лизировать вирусосодержащие клетки приводит к активации макрофагов, которая опосредована гиперпродукцией ИФН- γ и других провоспалительных цитокинов [16].

Вторичный ГЛГ

Вторичный ГЛГ может развиваться в любом возрасте. Не вызывает сомнений, что в основе патогенеза вторичного ГЛГ лежат генетическая предрасположенность, действие триггерных инфекционных агентов и наличие воспалительного процесса [17]. Триггерными факторами вторичного ГЛГ являются вирусные и бактериальные инфекции (часто вирусы Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирусы гриппа и парагриппа, парвовирус В19, иерсиниоз, сальмонеллез), сепсис, злокачественные новообразования, лекарственные препараты, аутовоспалительные/аутоиммунные заболевания [6, 8, 18].

Патогенез синдрома активации макрофагов. Вторичный ГЛГ у пациентов с аутовоспалительными/аутоиммунными заболеваниями исторически принято называть синдромом активации макрофагов. САМ — это одна из форм «цитокинового шторма», которая развивается у 10% пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА), а также при болезни Стилла взрослых, системной красной волчанке, дерматомиозите, системных васкулитах [9, 19–21].

Патогенез САМ связан с неконтролируемой экспансией Т-лимфоцитов и макрофагов на фоне сниженной цитолитической активности НК-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов. Один из ключевых цитокинов патогенеза сЮИА и САМ — ИЛ-6, который подавляет цитолитическую функцию НК-клеток путем снижения экспрессии этими клетками перфорина и гранзима [22]. Эта функция может быть частично восстановлена при достижении медикаментозного контроля над ревматическим заболеванием, в том числе с применением моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 — тоцилизумаба [7, 12, 23].

Развитие цитолитической дисфункции при САМ у больных с сЮИА может быть связано и с генетическими факторами [24, 25]. Так, в результате полногеномного секвенирования у 1/3 таких пациентов были выявлены гипоморфные мутации в генах, кодирующих синтез перфорина, а также белков, участвующих в транспорте перфоринсодержащих гранул на поверхность клетки (*PRF1*, *UNC13D*, *RAB27A*, *STXBP2*) [26–28].

При сЮИА, болезни Стилла взрослых, некоторых инфекциях, воспалительных и злокачественных заболеваниях, а также моногенных синдромах — NLRC4-САМ (синдром активации макрофагов, ассоциированный с инфламмасомой NLRC4) и XIAP-дефиците (X-сцепленный дефицит ингибитора апоптоза) — развитие САМ является результатом гиперпродукции ИЛ-1 и ИЛ-18, которая развивается вследствие активации инфламмасы [29–31]. У пациентов с NLRC4-САМ эта активность ассоциирована с доминантно-негативными мутациями, которые меняют свойства белковых субъединиц инфламмасы NLRC4. Гиперпродукция ИЛ-1 β и ИЛ-18 с последующим развитием жизнеугрожающих состояний может наблюдаться и в случаях САМ при аутоиммунных/аутовоспалительных и инфекционных заболеваниях [32–34].

Дефекты цитолитических механизмов апоптоза клеток, инфицированных вирусом, или малигнизированных клеток, могут пролонгировать их выживание, что приводит к гипер-

продукции провоспалительных цитокинов [35]. Вместе с тем известно, что цитолитические клетки могут быть напрямую вовлечены в процесс завершения иммунного ответа через индукцию апоптоза чрезмерно активированных иммунных клеток [36–38]. Эти наблюдения позволяют предположить, что при ГЛГ неспособность цитолитических клеток (НК-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов) индуцировать апоптоз таргетных клеток и антигенпрезентирующих клеток приводит к увеличению продолжительности иммунного ответа, длительному взаимодействию механизмов врожденного и адаптивного иммунитета на клеточном уровне, персистенции активированных Т-лимфоцитов и макрофагов, эскалации продукции провоспалительных цитокинов (ФНО, ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-18, ИЛ-33) и развитию «цитокинового шторма», который в свою очередь индуцирует активацию макрофагов, гемофагоцитоз, каскад внутрисосудистой коагуляции и прогрессирование полиорганной недостаточности [7, 12].

Таким образом, САМ и первичный ГЛГ имеют сходные патогенетические механизмы и сопровождаются развитием «цитокинового шторма» [39].

Патогенез COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма». После инфицирования клеток, экспрессирующих рецепторы ACE2 и мембрано-связанную сериновую протеиназу TMPRSS2 (эпителиальные клетки, альвеолярные эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки кровеносных сосудов и макрофаги), SARS-CoV-2 вызывает пироптоз, высвобождение патогенассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), которыми является РНК вируса, и молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (damage associated molecular patterns, DAMP), которыми являются аденозинтрифосфат, нуклеиновые кислоты и др. [40]. Распознавание PAMP осуществляется через рецепторы семейства PRRs (pattern recognition receptors), которые экспрессируют моноциты, макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки. Сигнальный процесс приводит к экспрессии транскрипционного фактора NF- κ B, индуцирующего синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов и молекул, стимулирующих презентацию антигена, а также к активации медиаторов ИФН-I-зависимого противовирусного ответа [41–43]. В распознавании DAMP участвует семейство цитозольных белков NLR (NLRP1, -3, -4 и -7), активация которых приводит к образованию мультипротеинового цитоплазматического комплекса — инфламмосомы. Инфламмосома конвертирует прокаспазу 1 в активную каспазу 1, которая в свою очередь конвертирует проИЛ-1 β и проИЛ-18 в активные ИЛ-1 β и ИЛ-18 [43, 44]. Распознавание DAMP эпителиальными, эндотелиальными клетками и альвеолярными макрофагами сопровождается продукцией и других провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-6, ИФН- γ -индуцируемый белок, IP-10, макрофагальный воспалительный белок 1 α и 1 β , MCP1), которые являются аттрактантами моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов в очаг инфекционного поражения. Инфильтрация легочной ткани клетками врожденной и адаптивной иммунной системы сопровождается усилением воспаления и значительным увеличением продукции ИФН- γ Т-лимфоцитами.

При нормальном иммунном ответе, если сигнальные пути активации иммунной системы находятся под контролем, вирусспецифические Т-лимфоциты поступают в очаг воспаления в самом начале воспалительного процесса и элиминируют пораженные клетки до распространения вируса. Нейтрализующие антитела блокируют вирусную инфекцию, альвеолярные макрофаги распознают комплексы антитело–вирус, а также клетки, подвергшиеся апоптозу, и уничтожают их путем фагоцитоза. Таким образом, происходит клиренс вирусов при минимальном повреждении легких. Воспалительный процесс разрешается в первой или, в крайнем случае, во второй фазе COVID-19 и завершается восстановлением ткани легких [40, 45, 46]. При дефектном иммунном ответе развивается третья фаза COVID-19 — «цитокиновый шторм». В легких продолжают накапливаться иммунные клетки, что сопровождается гиперпродук-

цией провоспалительных цитокинов и повреждением легких. Развивающийся «цитокиновый шторм» приводит к поражению других органов и, соответственно, полиорганной недостаточности. Более того, нейтрализующие антитела, продуцируемые В-лимфоцитами, могут усилить инфекцию SARS-CoV-2 через феномен антителозависимого усиления инфекции, что приводит к дальнейшему органному повреждению [40, 45, 46].

Неожиданное и быстрое ухудшение состояния пациентов с COVID-19 наблюдается, как правило, на 7–10-е сут болезни, проявляется лихорадкой и одышкой, повышением уровня острофазовых маркеров воспаления (СОЭ, сывороточная концентрация СРБ, ферритина), коагулопатией (повышение концентрации D-димера, ДВС) и цитолизом (повышение активности КФК, ЛДГ) [47]. У большинства пациентов с критической формой COVID-19 клинические и лабораторные параметры болезни коррелируют с высокой концентрацией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ФНО) и их рецепторов (в частности, растворимого ИЛ2-R α) в сыворотке крови [16, 18, 47].

Ряд специалистов проводит параллели между COVID-19-индуцированным «цитокиновым штормом», первичным ГЛГ или вторичным ГЛГ/САМ ввиду явного сходства клинической картины: фебрильная лихорадка, цитопения, гиперферритинемия, повышение активности ЛДГ, АЛТ, АСТ, коагулопатия и поражение легких (включая ОРДС), развивающееся примерно у 50% пациентов с вторичным ГЛГ [16, 48, 49]. При этом цитокиновый профиль при COVID-19-индуцированном «цитокиновом шторме», синдроме высвобождения цитокинов при Т-клеточной терапии химерным рецептором антигена (chimeric antigen receptor, CAR), первичном ГЛГ и САМ в значительной мере совпадает [21, 50].

При COVID-19, как и при САМ, ключевыми медиаторами гипервоспаления являются ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ИФН- γ [51–53]. ИЛ-1 β индуцирует развитие САМ, который проявляется цитопенией, коагулопатией (тромбоцитопенией, гипофибриногенемией, повышением концентрации D-димера крови), гепатитом (повышением активности ЛДГ и аминотрансферазы), активацией макрофагов/гепатоцитов (значительным повышением концентрации ферритина крови) и характеризуется высоким баллом по шкале HScore [8, 54]. ИЛ-6 вызывает иммунную дисрегуляцию, характеризующуюся комбинацией гиперцитокинемии, иммунологическим параличом (маркер — снижение экспозиции молекул HLA-DR на CD14+ моноцитах) и глобальной лимфопенией, включая CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты и NK-клетки [54]. Высокая концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с тяжелым COVID-19 ассоциирована с выраженной лихорадкой, развитием двустороннего распространенного (> 50%) поражения легких, прогрессированием ОРДС, потребностью в ИВЛ, развитием дыхательной недостаточности и высоким риском летального исхода [55–57].

«Цитокиновый шторм» при COVID-19, скорее всего, является следствием комбинации дефектного (или отсроченного) первичного противовирусного ответа с последующей персистирующей гиперцитокинемией (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО) и неадекватным Т-клеточным ответом (общей цитотоксичностью). Иммунодефицит, связанный со снижением числа Т-лимфоцитов или их функции, который развивается при COVID-19 и генетически детерминирован при первичном ГЛГ, является главной движущей силой большинства синдромов «цитокинового шторма» [7, 10, 58]. Все это приводит к нарушению клиренса клеток, подвергшихся апоптозу, или инфицированных/активированных макрофагов, усилению вирусной репликации и диссеминации с последующей ИЛ-18/ИФН- γ -индуцированной персистирующей активацией макрофагов, завершающейся массивным высвобождением цитокинов, гемофагоцитозом, коагулопатией и ОРДС [7, 59, 60].

ОРДС может быть также следствием так называемого САМ-подобного синдрома, вызванного проникновением SARS-CoV-2 в эпителиальные/эндотелиальные клетки через рецептор ACE2 (CD147), индукцией их апоптоза и некроза с последующим высвобождением

большого количества хемокинов, рекрутингом иммунных клеток, инфильтрацией легочной ткани моноцитами, макрофагами, нейтрофилами и многоядерными гигантскими клетками, развитием локального иммунного ответа и преимущественного повреждения легких [39]. Активация клеток врожденной иммунной системы — дендритных клеток, альвеолярных макрофагов и нейтрофилов — приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО) и стимуляции дифференцировки наивных Т-лимфоцитов в Th1 и цитотоксические лимфоциты (CTLs или CD8+) [39]. САМ-подобное внутрилегочное воспаление сопровождается умеренным повышением сывороточной концентрации ферритина, развитием выраженной локальной сосудистой дисфункции вследствие микротромбоза и геморрагий, что приводит к развитию легочной внутрисосудистой коагулопатии [16]. Системные проявления ГЛГ, такие как выраженная гиперферритинемия, органомегалия и полиорганное поражение, при САМ-подобном внутрилегочном воспалении, как правило, не наблюдаются.

Факторы, предрасполагающие к развитию синдрома активации макрофагов **Поздний и слабый синтез интерферона I**

Поздний и слабый синтез ИФН-I может быть одним из факторов, предрасполагающих к развитию САМ/САМ-подобного синдрома у пациентов с критической формой COVID-19. ИФН-I продуцируется в основном плазмацитоидными дендритными клетками, которые способны синтезировать и другие провоспалительные цитокины (ФНО, ИЛ-6), а также контролировать Т-клеточный ответ [61, 62]. Плазмацитоидные дендритные клетки — циркулирующие иммунные клетки, функционирующие как сигнальные, активирующиеся после физического контакта с клетками, инфицированными вирусом, с последующей активацией TLR7 и продукцией ИФН-I [62].

ИФН-I (ИФН- α/β) играет важную роль в формировании противовирусного ответа, обеспечивает деградацию РНК вируса внутри клетки и его клиренс, подавляет репликацию вируса, индуцирует восстановление клетки, является триггером пролонгированного ответа адаптивной иммунной системы, подавляет системный гипервоспалительный ответ [63–65]. У пациентов с нетяжелым/среднетяжелым течением COVID-19 развивается ранний мощный противовирусный ответ, опосредованный ИФН-I, с устойчивой экспрессией ИФН-стимулируемых генов [66–68], что обеспечивает быстрое снижение вирусной нагрузки, предотвращение деплеции Т-лимфоцитов и гиперцитокинемии [69–71]. Концентрация ИФН-I в крови пациентов с нетяжелым/среднетяжелым течением COVID-19 в течение первых 8–12 сут болезни значительно превышает таковую у больных с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 [72–74].

При критической форме COVID-19 выявляется выраженное подавление экспрессии ИФН-стимулируемых генов [73, 74]. Как показали в своем исследовании E. Pairo-Castineira и соавт., слабая и поздняя противовирусная ИФН-I-опосредованная реакция иммунной системы может быть результатом мутаций и снижения активности гена *IFNAR2*, кодирующего синтез второй субъединицы рецептора ИФН- α и - β , и гена *OAS1*, кодирующего синтез ИФН-I-индуцируемой олигоаденилатсинтетазы [75]. J. Hadjadj и соавт. зарегистрировали полное отсутствие ИФН- β у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести и снижение продукции ИФН- α у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания, что сопровождалось снижением клиренса вируса [74]. Последнее, а также активная репликация вируса в легких и повышенная вирусная нагрузка сопровождаются усиленным воспалительным ответом: массивной миграцией клеток врожденной иммунной системы (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов), гиперпродукцией ИЛ-6, ФНО, других провоспалительных цитокинов, опосредованной активацией NF- κ B, развитием САМ/САМ-подобного синдрома, ОРДС [16, 74, 76, 77].

Лимфопения и дефекты цитолитической активности НК-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов

Иммунодефицитное состояние у пациентов с COVID-19, развивающееся вследствие лимфопении, а также дефектов цитолитической функции НК-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов (генетически детерминированных при первичном ГЛГ), является главным патогенетическим механизмом большинства синдромов «цитокинового шторма» [7, 10, 58, 78, 79].

Лимфопения — один из характерных признаков COVID-19 [6, 80, 81]. Она наблюдается более чем у 80% пациентов и проявляется уменьшением количества клеток всех субпопуляций лимфоцитов: Т-клеток памяти, цитотоксических Т-клеток, регуляторных Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток [65, 74, 82]. Лимфопения прямо коррелирует с тяжестью заболевания [65, 83], ассоциирована с истощением функциональной активности лимфоцитов [82, 84], обратно коррелирует с сывороточной концентрацией ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО, концентрацией маркеров истощения — PD-1 (рецептор программируемой смерти клеток) или Tim-3 (Т-клеточный иммуноглобулин и муциновый домен) [74, 82, 85].

Феномен иммунного истощения в основном касается CD8+ и в меньшей степени — CD4+ Т-лимфоцитов, проявляется снижением продукции цитокинов, пролиферативной активности, цитотоксической функции Т-клеток, увеличением экспрессии ингибиторных рецепторов (PD-1 и Tim-3) [86]. Функционально истощившиеся клетки утрачивают способность лизировать пораженные вирусом клетки-мишени. Эти наблюдения справедливы и для случаев тяжелого течения COVID-19 [84].

Предполагается несколько механизмов развития лимфопении при COVID-19. Во-первых, прямое инфицирование Т-лимфоцитов SARS-CoV-2. Вирус не может реплицироваться в Т-лимфоцитах, но оказывает цитопатический эффект и вызывает апоптоз и некроз Т-клеток [87, 88], а возможно, и пироптоз [40, 89]. Во-вторых, гиперпродукция ингибиторных цитокинов инфицированными легочными макрофагами или эпителиальными клетками, которые вызывают апоптоз Т-клеток (ФНО), блокируют их пролиферацию (ИЛ-10) и рециркуляцию (ИФН-1) [67, 90, 91]. В-третьих, истощение Т-клеток вследствие гиперпродукции ИЛ-10 [82]. В-четвертых, подавление костно-мозгового кроветворения при «цитокиновом шторме» и секвестрация лимфоцитов в легких при двусторонней пневмонии [68]. Однако, по данным аутопсии, легочная ткань инфильтрирована моноцитами, макрофагами и в небольшом количестве — многоядерными гигантскими клетками, а не лимфоцитами, что опровергает гипотезу о перераспределении лимфоцитов в легкие [66].

Наличие генетических или приобретенных дефектов цитолитической активности лимфоцитов у пациентов с COVID-19, характерных для первичного ГЛГ и САМ при аутоиммунных/аутовоспалительных заболеваниях, может быть причиной неспособности НК-клеток и цитолитических CD8+ Т-лимфоцитов лизировать инфицированные SARS-CoV-2 клетки, равно как и антигенпрезентирующие клетки. Это приводит к длительному, усиливающемуся взаимодействию механизмов врожденной и адаптивной иммунной системы, продукции большого количества провоспалительных цитокинов (ФНО, ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18 и ИЛ-33), развитию ОРДС, «цитокинового шторма», САМ/САМ-подобного синдрома и полиорганной недостаточности [7, 49, 92].

Нейтрофильные внеклеточные «ловушки»

Одним из возможных механизмов развития САМ/САМ-подобного синдрома у пациентов с критической формой COVID-19 является гиперактивация нейтрофилов, опосредованная действием провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-17, ИФН- γ , ИФН- γ -индуцируемый протеин 10 и др.), которые являются аттрактантами нейтрофилов в очаг воспаления. В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные о прогностическом зна-

чении нейтрофилеза и соотношении нейтрофилы/лимфоциты как независимых факторов риска критического течения COVID-19 [93–95]. У пациентов с тяжелым течением пневмонии и/или ОРДС отмечаются выраженная инфильтрация легочной ткани, гиперсекреция слизи в дыхательных путях, повышение сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов, выраженное повреждение легких и микротромбоз. Более того, в биоптатах ткани легкого выявляется инфильтрация нейтрофилами легочных капилляров с отложением фибрина, экстравазацией нейтрофилов в альвеолярное пространство и нейтрофильным мукозитом [66, 95].

Нейтрофилез при COVID-19 может быть источником значительных количеств нейтрофильной внеклеточной «ловушки» (neutrophil extracellular traps, NET). NET образуется при гибели нейтрофила (вследствие лизиса или нетоза — программируемой гибели нейтрофилов) и представляет собой сеть внеклеточных волокон, состоящих преимущественно из ДНК нейтрофилов. Последние вместе с бактерицидными белками и огромным количеством нейтрофильных ферментов связывают и убивают внеклеточные патогены с минимальным повреждением клеток макроорганизма [96]. Вместе с тем активное формирование NET может стимулировать воспалительные реакции, активировать микротромбоз, что приводит к повреждению легких, сердечно-сосудистой системы и почек [97–99]. Высвобождение NET и их высокая концентрация в плазме крови, трахеальном аспирате и биоптатах легких, а также нейтрофильная инфильтрация легочных капилляров, острый капиллярит с отложением фибрина, экстравазацией нейтрофилов в альвеолярное пространство и нейтрофильный мукозит выявлены в биоптатах легких умерших пациентов с COVID-19 [66, 100].

F. V. Protasio и соавт. показали, что SARS-CoV-2 может напрямую индуцировать высвобождение NET нейтрофилами, что в итоге приводит к смерти эпителиальных клеток легких *in vitro* [100]. Это позволяет предположить, что в условиях потери контроля над иммунным ответом сигнальное взаимодействие между макрофагами и нейтрофилами может привести к неконтролируемому, прогрессирующему воспалению, а формирование значительного количества NET является одним из звеньев патогенеза «цитокинового шторма» [95]. NET индуцируют и синтез макрофагами ИЛ-1 β — одного из медиаторов САМ, который, в свою очередь, активирует формирование NET [101–103]. Этот порочный круг может приводить к гипертрофии, усилению респираторной декомпенсации, микротромбозу, неадекватному иммунному ответу и, в конечном итоге, к критическому течению COVID-19 [95, 96, 104].

Пироптоз

Пироптоз представляет собой провоспалительную программируемую гибель клеток и характеризуется гиперпродукцией ИЛ-1 β . I.-Y. Chen и соавт. показали, что трансмембранный белок вируса SARS-CoV виропорин 3a активирует NLRP3 инфламмасому и секрецию макрофагами ИЛ-1 β , индуцируя таким образом клеточный пироптоз [105]. Высокая концентрация ИЛ-1 β в сыворотке крови у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, позволяет предположить, что пироптоз является одним из звеньев патогенеза САМ у пациентов с критическим течением COVID-19 [106] и может быть обусловлен цитопатическим действием SARS-CoV-2 на клетки-мишени [89, 107, 108]. Массовая гибель таких клеток, высокая скорость процесса с высвобождением огромных количеств провоспалительных медиаторов и индукцией их синтеза миелоидными клетками могут привести к развитию «цитокинового шторма», САМ/САМ-подобного синдрома [109–111].

Пироптоз запускается при связывании PAMP вируса или DAMP, образующихся при повреждении вирусом клеток, с Nod-подобным мембранным рецептором, который является компонентом инфламмасы NLRP3, состоящей из сенсора (рецептор NLRP3), адап-

тера (апоптозассоциированного белка, ASC) и эффектора (прокаспазы-1). Инфламмосома NLRP3 активирует классический воспалительный сигнальный каскад каспазы-1, которая стимулирует гиперпродукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18 из молекул-предшественников и расщепляет газдермин D [89, 112]. При этом N-концевой домен газдермина D образует поры в плазматической мембране, через которые во внеклеточное пространство высвобождается содержимое клетки (DAMP, вирусные частицы) с последующим развитием и усилением воспалительной реакции и уничтожением инфицированных клеток [89, 113]. Под действием PAMP и DAMP может активироваться и неклассический сигнальный путь через каспазы-4, -5 и -11, которые также расщепляют газдермин D с последующим развитием пироптоза [113, 114].

Активация инфламмосомы является одним из основных путей запуска воспаления. Отличительная особенность NLRP3 инфламмосомы — это активация многими стимулами, что делает ее универсальным сигнальным механизмом воспаления. В результате и классический, и неклассический сигнальные пути пироптоза могут приводить к клеточной смерти и снижению числа Т-лимфоцитов, включая CD4+ и CD8+ Т-клетки, NK-клеток, регуляторных Т-лимфоцитов, что наблюдается у большинства пациентов с пневмонией и критическим течением COVID-19 [89, 115].

Генетическая предрасположенность к тяжелому течению COVID-19

Вариабельность клинической картины инфекции можно объяснить генетическими особенностями макроорганизма [116]. Генетической предрасположенностью также можно объяснить и высокую летальность при COVID-19 в некоторых семьях. Учитывая, что в развитии первичного ГЛГ ведущую роль играют именно генетические факторы, был проведен метаанализ частоты тяжелого течения COVID-19 с летальным исходом в странах, в которых высока распространенность развития первичного ГЛГ [21]. Интересно, что географическая распространенность этих двух состояний совпала. Таким образом, можно предположить, что мутации генов, которые приводят к развитию первичного ГЛГ, являются факторами риска тяжелого течения COVID-19. И наоборот, мутации генов, ассоциированные с семейной средиземноморской лихорадкой, оказывают протективный эффект и ассоциированы с нетяжелым течением заболевания. Последнее можно объяснить гипотезой, согласно которой эти мутации связаны с резистентностью к некоторым вирусам и бактериям. Более низкая смертность от COVID-19 в Израиле и Турции может подтверждать эту гипотезу [2]. Кроме того, известно, что у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, являющейся аутовоспалительным синдромом, САМ развивается редко [109].

Остается неизвестной роль патологических вариантов генов, ассоциированных с первичным ГЛГ и САМ, в наступлении летального исхода при COVID-19, как, например, у пациентов с летальным исходом гриппа (H1N1) и гемофагоцитозом, у которых были выявлены гетерозиготные миссенс-мутации в генах, ассоциированных с первичным ГЛГ и САМ (*PRF1* и *LYST*) [117].

COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм»

Особенности течения

Одним из постоянных симптомов САМ и «цитокинового шторма» при COVID-19 является фебрильная лихорадка. Лихорадка всегда рефрактерна к противомикробному лечению, сохраняется в течение 1–2 нед или вновь возобновляется после «светлого» промежутка, на 7–10-е, иногда на 14-е сут от начала заболевания [8].

Поражение кожи, которое наблюдается у 1,8–20,4% пациентов с COVID-19, является результатом окклюзии мелких и средних кровеносных сосудов микротромбами и поврежде-

дения иммунными комплексами, в результате чего могут развиваться генерализованная макулопапулезная, везикулезная, пустулезная, уртикарная, кореподобная, геморрагическая сыпь, эритродермия, отек, панникулит, пурпура, сетчатое/древовидное ливедо, некрозы с преимущественной локализацией на туловище и конечностях, «псевдообмороженная стопа» [110, 118].

Признаками САМ являются увеличение лимфатических узлов, развитие генерализованной лимфаденопатии, увеличение печени и/или селезенки [111, 119]. Поражение печени обнаруживается у большинства пациентов с САМ, варьируя от бессимптомного течения с изменениями в крови до развития печеночной энцефалопатии, тяжелой гипокоагуляции, отечно-асцитического синдрома. Описано спонтанное возникновение веноокклюзионной болезни. Степень увеличения селезенки варьирует от выраженной до умеренной, когда спленомегалия выявляется лишь при инструментальных исследованиях [6]. Однако при COVID-19-индуцированном «цитокиновом шторме» выраженная органомегалия развивается не всегда [59, 120].

Поражение легких и дыхательная недостаточность (включая ОРДС) наблюдаются почти у 50% пациентов с САМ [48]. У пациентов с COVID-19 ОРДС развивается двумя путями [39]. Первый — как следствие повреждения эпителиальных/эндотелиальных клеток легких SARS-CoV-2 и развития пневмонии на 2–8-е сут от начала заболевания, которая проявляется усилением лихорадки, одышкой, сухим непродуктивным кашлем, болью в грудной клетке при дыхании и кашле. При проведении КТ легких выявляют признаки «матового стекла», «бульжной мостовой», уплотнение легочной ткани, утолщение междольковых перегородок [121]. Второй путь развития ОРДС — это прогрессирование САМ [39]. При прогрессировании САМ-подобного процесса в легких, как и при САМ, могут развиваться дыхательная недостаточность, геморрагический альвеолит, тромбоз ветвей легочной артерии, тромбоз сосудов легких, инфаркт легких [122, 123].

COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений — микроангиопатии с тромбозом, миокардита, аритмии, инфаркта миокарда, кардиомиопатии [124–126]. Эти осложнения наблюдаются как в начале заболевания, так и на фоне нарастания воспалительной активности [127, 128]. Одним из следствий миокардита, тромбоза мелких сосудов, микроваскулярной дисфункции или стресс-индуцированной кардиомиопатии является острая сердечная недостаточность. Острое повреждение миокарда сопровождается повышением концентрации биомаркеров цитолиза кардиомиоцитов [81, 124, 125].

Острое повреждение почек, наблюдаемое у 20–40% пациентов с «цитокиновым штормом», выступает неблагоприятным прогностическим фактором [47, 129–131]. Механизмы острого повреждения почек при критическом течении COVID-19 включают кардиоренальный синдром, развивающийся вследствие правожелудочковой недостаточности при тяжелом течении пневмонии и перегрузки почек и/или левожелудочковой недостаточности, сопровождающейся низким сердечным выбросом и почечной гипоперфузией; прямое АПФ2-опосредованное повреждение вирусом тубулярного эпителия и подоцитов; митохондриальную дисфункцию и острый тубулярный некроз; рабдомиолиз; микроэмболию и микротромбоз как следствие гиперкоагуляции и эндотелиита [132–134].

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) является следствием гипервоспалительного синдрома, а также прямого воздействия вируса на клетки мозга посредством аксонального транспорта SARS-CoV-2 через решетчатую кость и прилегающую обонятельную луковицу в мозг. Потеря обоняния в дебюте заболевания подтверждает этот механизм [135, 136]. Более того, в течение инфекции SARS-CoV-2 предопределяет попадание вируса в церебральную циркуляцию через системный кровоток. Медленная микроциркуляция

в капиллярном русле обеспечивает взаимодействие гликопротеина S SARS-CoV-2 с эндотелиальными клетками, экспрессирующими рецептор АПФ2. Развиваются вазодилатация, нейровоспаление, окислительный стресс, активируются протромботические процессы. При поражении ЦНС наблюдаются возбудимость, судороги, менингеальные знаки, угнетение сознания вплоть до комы, менингизм, паралич черепно-мозговых нервов, психомоторное возбуждение, атаксия, гипотония, раздражительность, острая геморрагическая некротизирующая энцефалопатия, периферическая нейропатия, синдром Гийена–Барре, выраженная общая слабость, непропорциональная степени анемии, а также ишемический или геморрагический инсульт, тромбоз церебрального венозного синуса, субарахноидальное кровоизлияние, менингит/энцефалит [137–139]. Кроме того, могут развиваться пресс-синдром и очерченные очаги демиелинизации по данным МРТ [138, 140, 141].

Для COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма» характерны лимфопения (снижение числа CD4+ и CD8+ Т-клеток, В-клеток, NK-клеток), снижение числа моноцитов, эозинофилов и базофилов, нейтрофилез, чаще нормальное или повышенное число тромбоцитов. Как и при САМ, наблюдается повышение концентрации СРБ, ферритина, активности АЛТ, АСТ и ЛДГ сыворотки крови, при этом концентрация триглицеридов, в отличие от САМ, находится в пределах референсных значений [120, 142, 143].

Повышение активности ЛДГ, сывороточной концентрации СРБ, D-димера и лимфопения при COVID-19 ассоциированы с высоким риском летального исхода [144–146]. Повышение маркеров клеточной смерти — печеночных ферментов, ЛДГ, D-димера, тропонина I — свидетельствует о повреждении печени, почек, кардиоваскулярной системы, о развитии тромбоза сосудов легких и легочной гипертензии [111, 147, 148].

Для прогрессирующего САМ характерны анемия, двух- или трехростковая цитопения, снижение СОЭ, повышение активности ЛДГ, АЛТ, АСТ, нарастание концентрации ферритина, триглицеридов, билирубина, снижение концентрации натрия сыворотки крови [7, 123]. Увеличение концентрации СРБ также отражает активность САМ, хотя может свидетельствовать и о присоединении бактериальной инфекции [49]. По этой причине у больных с высокой концентрацией СРБ целесообразно определение прокальцитонина. Повышение этого биомаркера говорит о присоединении бактериальной инфекции, развитии сепсиса и ассоциируется с тяжелым течением COVID-19 [149, 150].

Коагулопатия при COVID-19 характеризуется повышением в крови концентрации D-димера, а также фибрина/продуктов деградации фибрина, что отражает, с одной стороны, интенсивность формирования фибрина, а с другой — повышенный фибринолиз [151]. Удлинение протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени, снижение активности антитромбина III и числа тромбоцитов при COVID-19 регистрируются реже, чем при ДВС, развивающемся при бактериальном сепсисе и коагулопатии при САМ [152]. Возможно выявление антител к фосфолипидам и β 2-гликопротеину [137]. При прогрессирующем ДВС развивается гипофибриногемия, увеличивается протромбиновое и активированное частичное тромбопластиновое время, снижаются активность анти-тромбина III и число тромбоцитов [152].

Определение цитокинов в периферической крови для подтверждения гипервоспаления при САМ имеет свои ограничения. В частности, трудным остается рутинное определение в крови ИФН- γ , ИЛ-1 β и ИЛ-6. Маркерами активности ИФН- γ при САМ являются CXCL9 и ADA2 (аденозин диаминаза 2). CXCL9 принадлежит семейству хемокинов CXС и известен как монокин, синтез которого при инфекционном процессе и развитии иммунного воспаления и повреждения индуцирует исключительно ИФН- γ [153–155]. Экспрессия CXCL9 коррелирует с выраженностью инфильтрации тканей Т-лимфоцитами [156]. ADA2 — белок плазмы крови, который секретируют моноциты и макрофаги, относится к семейству

ферментов, катализирующих конверсию аденозина в инозин [157, 158]. У взрослых повышенная концентрация ADA2 в биологических жидкостях описана при инфекциях, злокачественных новообразованиях, аутоиммунных заболеваниях и вторичном ГЛГ [159–161]. У детей с сЮИА ADA2 является биомаркером САМ, синтез которого индуцирует ИЛ-18 и ИФН- γ . Активность ADA2 коррелирует с концентрацией маркеров активности САМ — ферритина и CXCL9 [162]. Определить концентрацию CXCL9 в реальном времени не всегда возможно, а ADA2 тестируется только в научных исследованиях. Сведения о биомаркерах COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма» представлены в табл. 3.13 [8].

Таблица 3.13. Биомаркеры «цитокинового шторма» при COVID-19 (адаптировано из [8])

Биомаркер	Биология	Состояние при гипервоспалении	Состояние при COVID-19	Доступность теста*
СРБ	Высвобождается из клеток печени под влиянием ИЛ-6	Неспецифический показатель, удобен для мониторинга, подавляется блокадой ИЛ-6	Ассоциирует с тяжелым течением ОРДС	Широко доступен
Общий анализ крови	Многофакторная цитопения	Признак синдрома «цитокинового шторма» (особенно тромбоцитопения)	То же	То же
Д-димер (повышение), фибриноген крови (снижение)	Продукты деградации фибрина, отражают ДВС-синдром	Может свидетельствовать о синдроме «цитокинового шторма»	То же	То же
ЛДГ, АСТ, АЛТ	Повреждение тканей, гепатит	То же	То же	То же
Ферритин	Активация макрофагов/ гепатоцитов	Неотъемлемый элемент диагностики синдрома «цитокинового шторма», предиктор смерти от сепсиса	То же	То же
Отношение ферритин/СОЭ	СОЭ снижается параллельно с потреблением фибриногена	Более специфичен, чем показатель ферритина	Не изучался	То же
Прокальцитонин	Адипокин	Неспецифический показатель, удобный для мониторинга	Ассоциируется с тяжелым течением ОРДС	Широко/ограниченно доступен
IL-2Ra (CD25)	Отщепляется от Т-лимфоцитов под действием провоспалительных протеаз	Включен в диагностические критерии ГЛГ, удобен для мониторинга	То же	Ограниченно доступен
ИЛ-6	Плеотропный провоспалительный цитокин	Высокая концентрация в крови, неспецифический показатель воспаления	Ассоциируется с тяжелым течением ОРДС	То же

Таблица 3.13. Продолжение

Биомаркер	Биология	Состояние при гипервоспалении	Состояние при COVID-19	Доступность теста*
Неоптерин	Метаболит ГТФ, индуцированный ИФН- γ	Высокая концентрация в крови и спинномозговой жидкости	Не изучался	То же
ИФН- γ	Классический цитокин Th1-клеток	Высокая концентрация в крови, но ограниченный динамический диапазон	Повышен (в сравнении со здоровыми)	Ограниченно доступен, доступен в исследовательских целях
CXCL9	Хемокин, индуцированный ИФН- γ	Высокая концентрация в крови у большинства пациентов с синдромом «цитокинового шторма»	Не изучался	Ограниченно доступен
ИЛ-1 β	Цитокин, секретируемый посредством активации инфламмасом	Высокая концентрация в крови, но ограниченный динамический диапазон	Ассоциация с тяжелым течением неоднозначна	Ограниченно доступен, доступен в исследовательских целях
ИЛ-18	Цитокин, секретируемый посредством активации инфламмасом с участием ИФН- γ	Очень высокая концентрация может указывать на развитие ГЛГ, неудобен для мониторинга	Не изучался	Ограниченно доступен
ADA2	Высвобождается из моноцитов, активированных ИФН- γ	Высокая концентрация в крови у большинства пациентов с синдромом «цитокинового шторма»	То же	Ограниченно доступен, доступен в исследовательских целях
Белки S100	Высвобождаются активированными нейтрофилами/ моноцитами	Высокая концентрация в крови при активном сЮИА и САМ, у некоторых пациентов с ОРДС	То же	То же
CD163	Высвобождаются с поверхности тканевых макрофагов	То же	То же	То же

* Упомянуты три категории доступности: широко или ограниченно доступен в клинических или только в исследовательских целях.

Примечание. ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ГЛГ — гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; САМ — синдром активации макрофагов; ADA2 — аденозин диаминаза 2; ИФН — интерферон; ИЛ — интерлейкин; ГТФ — гуанозинтрифосфат; сЮИА — системный ювенильный идиопатический артрит; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром.

Диагностика

COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» — уникальная форма гипервоспалительного синдрома, который вместе с тем рассматривается как один из клинических вариантов вторичного ГЛГ/САМ. Следовательно, можно предположить, что для выявления или прогноза развития COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма» могут быть использованы инструменты, уже применяемые для этих же целей в случаях первичного или вторичного ГЛГ/САМ. В частности, для диагностики первичного (семейного) ГЛГ предложены критерии HLH-2004 (табл. 3.14) [111], для диагностики вторичного ГЛГ — диагностическая шкала HScore (табл. 3.15) [120], для диагностики САМ у пациентов с сЮИА — критерии, предложенные и валидированные Европейской лигой против ревматизма (EULAR), Американской коллегией ревматологов (АКР) и Международной педиатрической ревматологической организацией по проведению клинических исследований (PRINTO) (табл. 3.16) [123].

Таблица 3.14. Диагностические критерии первичного ГЛГ (HLH-2004) (адаптировано из [111] с дополнениями)

Основной критерий
Молекулярно-генетическое подтверждение ГЛГ
Дополнительные критерии
1. Лихорадка (> 38,5 °С более 7 сут)
2. Спленомегалия (> 3 см из-под края реберной дуги)
3. Цитопения (двухростковая или более): <ul style="list-style-type: none"> • гемоглобин < 90 г/л (< 100 г/л у детей в возрасте менее 4 нед) • тромбоциты < 100 × 10⁹/л • нейтрофилы < 1,0 × 10⁹/л
4. Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия: <ul style="list-style-type: none"> • триглицериды (натошак) ≥ 3,0 ммоль/л (> 265 мг/дл) • фибриноген ≤ 1,5 г/л
5. Гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке или лимфатических узлах без признаков малигнизации
6. Низкая активность или отсутствие активности NK-клеток
7. Ферритин > 500 мг/л
8. sCD25 (растворимый рецептор ИЛ-2) ≥ 2400 ед./мл

Примечание. Диагноз ГЛГ устанавливается при обнаружении генетических маркеров болезни или пяти из восьми дополнительных критериев [111, 119]. Однако заподозрить ГЛГ и начать терапию можно и в случае, если пациент не соответствует всем пяти критериям [164, 165].

Таблица 3.15. Диагностические параметры (HScore) вторичного ГЛГ (адаптировано из [120])

Показатель	Балл
Температура тела, °С: <ul style="list-style-type: none"> • < 38,4 • 38,4–39,4 • > 39,4 	 0 33 49
Органомегалия: <ul style="list-style-type: none"> • отсутствует • гепато- или спленомегалия • гепато- и спленомегалия 	 0 23 38

Таблица 3.15. Продолжение

Показатель	Балл
Цитопения*: • односторонняя • двухсторонняя • панцитопения	0 24 34
Триглицериды, ммоль/л: • < 1,5 • 1,5–4,0 • > 4,0	0 44 64
Фибриноген, г/л: • > 2,5 г/л • ≤ 2,5 г/л	0 30
Ферритин, нг/мл: • < 2000 • 2000–6000 • > 6000	0 35 50
АСТ, Ед./л: • < 30 • ≥ 30	0 19
Признаки гемофагоцитоза в пунктате костного мозга: • нет • есть	0 35
Наличие иммуносупрессии**: • нет • есть	0 18

Примечание. * Концентрация гемоглобина ≤ 9,2 г/дл, и/или число лейкоцитов ≤ 5000 мм³, и/или число тромбоцитов ≤ 110 000 мм³. ** ВИЧ-инфекция или длительное лечение иммунодепрессантами (глюкокортикостероиды, циклоспорин, азатиоприн). HScore может быть вычислен с использованием онлайн-калькулятора (<http://saintantoine.aphp.fr/score/>).

Таблица 3.16. Диагностические критерии синдрома активации макрофагов при сЮИА (адаптировано из [123])

Основной критерий
Ферритин сыворотки крови > 684 нг/мл
Плюс любые два из дополнительных:
1. Тромбоциты ≤ 181×10 ⁹ /л
2. АСТ сыворотки крови > 48 ед./л
3. Триглицериды сыворотки крови > 156 мг/дл
4. Фибриноген сыворотки крови ≤ 360 мг/дл

Учитывая, что COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» расценивается как САМ или САМ-подобное заболевание, R. Caricchio и соавт. проанализировали соответствие клинических проявлений и лабораторных показателей этого состояния диагностическим критериям первичного и вторичного ГЛГ/САМ у 513 пациентов, госпитализированных с COVID-19 [163]. Результаты анализа показали, что у большинства пациентов не было спленомегалии, двух- и трехсторонней цитопении. Напротив, отмечались нормальное число моноцитов, нейтрофилез, нормальная или повышенная концентрация фибриногена

крови, нормальная сывороточная концентрация триглицеридов, тогда как для ГЛГ характерны органомегалия, снижение концентрации фибриногена и повышение триглицеридов. У всех пациентов с COVID-19 регистрировались высокие сывороточные концентрации ферритина и СРБ. Последний не включен в диагностические критерии ГЛГ (см. табл. 3.14, 3.15). Концентрация растворимого рецептора ИЛ-2 (sIL-2R), еще одного диагностического критерия ГЛГ, в этом исследовании не определялась, биопсия костного мозга и лимфатических узлов с целью выявления гемофагоцитоза не проводилась в связи с инвазивностью этих методов. В итоге было показано, что только 10/513 (2%) пациентов соответствовали диагностическим критериям ГЛГ (имели 5 из 8 критериев, необходимых для установления диагноза ГЛГ). Вместе с тем все пациенты соответствовали двум критериям — лихорадка и гиперферритинемия. HScore > 169 был лишь у 43/513 (8,3%) пациентов. Диагностическим критериям САМ соответствовали только 7/513 (1,4%) пациентов с COVID-19.

Учитывая, что клинические и лабораторные признаки COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма» не соответствовали диагностическим критериям ГЛГ/САМ, R. Caricchio и соавт. предложили новые критерии развития «цитокинового шторма» при COVID-19 [163]. В обязательные критерии включены симптомы COVID-19, которые являлись показанием для госпитализации: 1) лихорадка, выраженная слабость, кашель и затруднение дыхания в течение 1 нед до госпитализации; 2) наличие «матового стекла» по данным КТ/рентгенографии легких с высоким разрешением; 3) положительный результат теста на SARS-CoV-2 (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией, ОТ ПЦР). Концентрация ферритина и СРБ сыворотки крови также учитывали в числе обязательных критериев развития «цитокинового шторма». В результате анализа 62 лабораторных показателей авторы выделили 12 параметров, которые могут быть независимыми предикторами развития «цитокинового шторма», и сгруппировали их в три кластера на основе представлений о механизмах развития болезни. В первый кластер были включены показатели, отражающие воспаление (сывороточная концентрация альбумина, доля лимфоцитов, количество нейтрофилов); во второй — клеточную смерть и повреждение тканей (активность АЛТ, АСТ, ЛДГ, концентрация D-димера, тропонина I); в третий — преренальные электролитные нарушения (концентрация натрия, хлора, соотношение концентраций мочевины и креатинина) (табл. 3.17) [163]. По мнению авторов, предложенные критерии позволят не только выявлять «цитокиновый шторм», но и выделить пациентов с перспективой долгой госпитализации и высоким риском летального исхода. Более того, на основании оценки риска развития «цитокинового шторма» при COVID-19 может быть инициирована ранняя иммуносупрессивная противовоспалительная терапия с целью блокирования механизмов гипериммунного ответа, что, возможно, снизит летальность.

Таблица 3.17. Предикторы развития COVID-19-ассоциированного «цитокинового шторма» (адаптировано из [163])

Показатель	Значение
Ранние критерии* (все обязательные)	
+ признаки/симптомы COVID-19	
± положительный ОТ ПЦР-тест	
+ признаки «матового стекла»**	
Ферритин	> 250 нг/мл
С-реактивный белок	> 4,6 мг/дл

Таблица 3.17. Продолжение

Плюс один критерий из каждого кластера	
Первый кластер: • альбумин • лимфоциты • нейтрофилы	< 2,8 г/дл < 10% > 11,4 × 10 ⁹
Второй кластер: • АЛТ • АСТ • D-димер • ЛДГ • тропонин I	> 60 ед./л > 87 ед./л > 4,930 нг/мл > 416 ед./л > 1,09 нг/мл
Третий кластер: • анионная разница*** • хлор • натрий • отношение мочевины/креатинин	< 6,8 ммоль/л > 106 ммоль/л > 4,9 ммоль/л > 29

Примечание. * На момент госпитализации. ** Здесь — на компьютерной томограмме или рентгенограмме органов грудной клетки. *** Разница между концентрацией катионов и анионов в плазме крови. ОТ ПЦР — полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Заключение

Воспаление — необходимая часть эффективного иммунного ответа, без которой успешное разрешение инфекционного процесса и прекращение повреждения клеток невозможны. Воспалительный ответ обеспечивает распознавание патогена или травмы, рекрутирование необходимых клеток, разрешение проблемы и восстановление гомеостаза. Однако у некоторых пациентов с COVID-19 развивается неконтролируемый гипертрофический иммунный ответ, который приводит к полиорганной недостаточности и летальному исходу.

В настоящее время нет консенсуса по вопросу, как обозначать гипертрофический синдром, развивающийся при COVID-19. Одни предпочитают называть его «цитокиновым штормом», другие — вторичным ГЛГ или САМ. Вне зависимости от дефиниции не вызывает сомнений, что гипертрофический ответ иммунной системы при тяжелом течении COVID-19 является следствием комбинации дефектного (или отсроченного) первичного ИФН-I-опосредованного противовирусного ответа и последующей гиперпродукции провоспалительных цитокинов в сочетании с нарушенным NK- и T-клеточным ответом. Такие изменения характерны как для первичного ГЛГ, так и для САМ при сЮИА у детей, болезни Стилла взрослых, системной красной волчанке и других ревматических болезнях. В результате при тяжелом течении COVID-19 возникают нарушение клиренса клеток, подвергшихся апоптозу, или инфицированных/активированных макрофагов, усиление вирусной репликации и диссеминации с последующей ИЛ-18/ИФН-γ-персистирующей активацией макрофагов, завершающейся массивным высвобождением цитокинов, гемофагоцитозом, коагулопатией и ОРДС. Способствуют этому генетические особенности пациента и вируса, избыточное формирование внеклеточной нейтрофильной «ловушки», активация нетоза и пироптоза, лимфопения и истощение иммунной системы. Все эти факторы ассоциированы также и с развитием первичного и вторичного ГЛГ/САМ. Изучение механизмов развития COVID-19 привело к появлению нового термина — САМ-подобный синдром, который развивается после первого периода повреждения легких SARS-CoV-2 и является следствием апоптоза и некроза эпите-

лиальных/эндотелиальных клеток, который запускает локальный иммунный ответ, похожий на синдром активации макрофагов, приводит к развитию ОРДС, но не сопровождается такими проявлениями САМ, как выраженная гиперферритинемия, цитопения, органомегалия, коагулопатия потребления. Однако, учитывая общие механизмы развития, наличие предрасполагающих факторов, возможную генетическую предрасположенность к первичному ГЛГ или САМ, САМ-подобный синдром может трансформироваться в классический синдром активации макрофагов, вместе с тем гипервоспаление при инфекции SARS-CoV-2 может манифестировать с цитопенией, коагулопатией, повреждением тканей/гепатита, активации макрофагов/гепатоцитов, т.е. с синдромом активации макрофагов. Таким образом, гипервоспалительный ответ при COVID-19 является уникальной разновидностью синдрома «цитокинового шторма», схожего либо не схожего по каким-то параметрам с САМ, развивающегося при ревматических болезнях.

Как выявлять «цитокиновый шторм»? Разработанных валидированных и общепринятых критериев COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма» в настоящее время нет. Можно ли использовать диагностические критерии первичного ГЛГ, диагностическую шкалу HScore вторичного ГЛГ и критерии САМ? Мнения ученых по этим вопросам разошлись. С нашей точки зрения, все зависит от стадии развития «цитокинового шторма». На ранних этапах диагностические критерии первичного ГЛГ и шкала HScore (прогноз развития вторичного ГЛГ) нечувствительны. Это связано с отсутствием лейкопении (шкала HScore не дифференцирует нейтро- и лимфопению), тромбоцитопении, гиперферритинемии (на ранней стадии COVID-19 концентрация ферритина редко превышает 2000 нг/мл), гипофибриногенемии, а также гипертриглицеридемии, органомегалии и гемофагоцитоза в костном мозге. Вместе с тем диагностические критерии САМ у пациентов с сЮИА, предложенные и валидированные EULAR, ACR и PRINTO, даже на ранних этапах могли бы быть информативными, так как в соответствии с этими критериями САМ можно диагностировать на основании повышения сывороточной концентрации ферритина > 684 нг/мл. В случае клинической манифестации «цитокинового шторма» для его выявления возможно использование всех упомянутых критериев: критериев первичного ГЛГ, шкалы HScore для вторичного ГЛГ, критериев САМ.

Общие механизмы развития и предрасполагающие факторы указывают на целесообразность изучения диагностической ценности критериев, предложенных для раннего выявления САМ. Анализ опубликованных сведений показывает необходимость и вместе с тем ограничения мониторинга клинических и лабораторных показателей активности COVID-19 у всех госпитализированных пациентов. В этой связи актуальными остаются разработка, валидация и внедрение в клиническую практику ранних предикторов развития «цитокинового шторма». Последние могут быть использованы как в клинических, так и исследовательских целях для поиска эффективных технологий лечения больных с критической формой COVID-19. Очевидно, что на ранних стадиях болезни терапия должна быть нацелена на уменьшение вирусной нагрузки путем применения противовирусных препаратов и стимуляции синтеза ИФН-I, на поздних стадиях — на предупреждение и купирование гипервоспалительной реакции иммуномодулирующими/иммуносупрессивными, в том числе таргетными, противовоспалительными препаратами. Для решения вопроса о назначении такой терапии необходим мультидисциплинарный подход с участием инфекционистов, пульмонологов, анестезиологов-реаниматологов, иммунологов, ревматологов и гематологов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Available from: Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it (who.int)
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int> (accessed: 10.12.2020).

3. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11(7): 995–998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
4. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2020; 39: 405–407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
5. Fu L, Wang B, Yuan T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 80: 656–665. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.041
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
7. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, et al. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol.* 2019; 10: 119. doi: 10.3389/fimmu.2019.00119
8. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72: 1059–1063. doi: 10.1002/art.41285
9. La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019; 133: 2465–2477. doi: 10.1182/blood.2018894618
10. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatol Oxf Engl.* 2019; 58: 5–17. doi: 10.1093/rheumatology/key006
11. Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Pediatr.* 2013; 163: 1253–1259. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.06.053
12. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12: 259–268. doi: 10.1038/nrrheum.2015.179
13. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell.* 2003; 115: 461–473. doi: 10.1016/S0092-8674(03)00855-9
14. Zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet.* 2005; 14: 827–834. doi: 10.1093/hmg/ddi076
15. Stadt U, Rohr J, Seifert W, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL-5) is caused by mutations in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin 11. *Am J Hum Genet.* 2009; 85: 482–492. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.09.005
16. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, et al. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020; 19: 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537
17. Strippoli R, Caiello I, De Benedetti F. Reaching the Threshold: A Multilayer Pathogenesis of Macrophage Activation Syndrome. *The Journal of Rheumatology.* 2013; 40(6): 761–767. doi: 10.3899/jrheum.121233
18. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020; 130(5): 2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244
19. Asanuma YF, Mimura T, Tsuboi H, et al. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Modern Rheumatology.* 2015; 25(3): 393–400. doi: 10.3109/14397595.2014.974881
20. Gavand P-E, Serio I, Arnaud L, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A study of 103 episodes in 89 adult patients. *Autoimmunity Reviews.* 2017; 16(7): 743–749. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.010
21. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014; 383: 1503–1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X
22. Cifaldi L, Prencipe G, Caiello I, et al. Inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-6: implications for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(11): 3037–3046. doi: 10.1002/art.39295
23. Grom AA, Villanueva J, Lee S, et al. Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr.* 2003; 142(3): 292–296. doi: 10.1067/mpd.2003.110
24. Bracaglia C, Sieni E, Da Ros M, et al. Mutations of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) related genes and abnormalities of cytotoxicity function tests in patients with macrophage activation syndrome (MAS) occurring in systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). *Pediatric Rheumatology.* 2014; 12: P53. doi: 10.1186/1546-0096-12-S1-P53

25. Kaufman KM, Linghu B, Szustakowski JD, et al. Whole-Exome Sequencing Reveals Overlap Between Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatology*. 2014; 66(12): 3486–95.
26. Schulert GS, Canna SW. Convergent pathways of the hyperferritinemic syndromes. *Int Immunol*. 2018; 30(5): 195–203. doi: 10.1093/intimm/dxy012
27. Spessott WA, Sanmillan ML, McCormick ME, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by dominant-negative mutations in STXBP2 that inhibit SNARE-mediated membrane fusion. *Blood*. 2015; 125(10): 1566–77. doi: 10.1182/blood-2014-11-610816
28. Zhang M, Behrens EM, Atkinson TP, et al. Genetic defects in cytolysis in macrophage activation syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2014; 16(9): 439. doi: 10.1007/s11926-014-0439-2
29. Wada T, Kanegane H, Ohta K, et al. Sustained elevation of serum interleukin-18 and its association with hemophagocytic lymphohistiocytosis in XIAP deficiency. *Cytokine*. 2014; 65(1): 74–78. doi: 10.1016/j.cyto.2013.09.007
30. Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ, et al. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood*. 2010; 116(7): 1079–1082. doi: 10.1182/blood-2010-01-256099
31. Girard C, Rech J, Brown M, et al. Elevated serum levels of free interleukin-18 in adult-onset Still's disease. *Rheumatology Oxf Engl*. 2016; 55(12): 2237–2247. doi: 10.1093/rheumatology/kew300
32. Canna SW, Girard C, Malle L, et al. Life-threatening NLR4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(5): 1698–1701. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.022
33. Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, et al. An activating NLR4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*. 2014; 46(10): 1140–1146. doi: 10.1038/ng.3089
34. Liang J, Alfano DN, Squires JE, et al. Novel NLR4 Mutation Causes a Syndrome of Perinatal Autoinflammation With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Hepatosplenomegaly, Fetal Thrombotic Vasculopathy, and Congenital Anemia and Ascites. *Pediatr Dev Pathol*. 2017; 20(6): 498–505. doi: 10.1177/1093526616686890
35. Ménasché G, Pastural E, Feldmann J, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *Nat Genet*. 2000; 25(2): 173–176. doi: 10.1038/76024
36. Enders A, Zieger B, Schwarz K, et al. Lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type II. *Blood*. 2006; 108(1): 81–87. doi: 10.1182/blood-2005-11-4413
37. Jenkins MR, Rudd-Schmidt JA, Lopez JA, et al. Failed CTL/NK cell killing and cytokine hypersecretion are directly linked through prolonged synapse time. *J Exp Med*. 2015; 212(3): 307–317. doi: 10.1084/jem.20140964
38. Binder D, van den Broek MF, Kägi D, et al. Aplastic Anemia Rescued by Exhaustion of Cytokine-secreting CD8+ T Cells in Persistent Infection with Lymphocytic Choriomeningitis Virus. *J Exp Med*. 1998; 187(11): 1903–1920. doi: 10.1084/jem.187.11.1903
39. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020; 19(7): 102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567
40. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(6): 363–374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8
41. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol*. 2017; 18(8): 826–831. doi: 10.1038/ni.3790
42. Mogensen TH. Pathogen Recognition and Inflammatory Signaling in Innate Immune Defenses. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22(2): 240–273. doi: 10.1128/CMR.00046-08
43. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, et al. The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. *Front Immunol*. 2019; 10: 1745. doi: 10.3389/fimmu.2019.01745
44. Lucherini OM, Rigante D, Sota J, et al. Updated overview of molecular pathways involved in the most common monogenic autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 36 suppl. 110(1): 3–9.
45. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38(2): 337–342.
46. Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020; 10(2): 102–108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001

47. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
48. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, et al. Pulmonary Involvement in Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Chest*. 2016; 149(5): 1294–1301. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.004
49. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
50. Garcia Borrega J, Gödel P, Rüger MA, et al. In the Eye of the Storm: Immune-mediated Toxicities Associated With CAR-T Cell Therapy. *HemaSphere*. 2019; 3(2): e191. doi: 10.1097/HS9.0000000000000191
51. Weiss ES, Girard-Guyonvarc'h C, Holzinger D, et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome. *Blood*. 2018; 131(13): 1442–1455. doi: 10.1182/blood-2017-12-820852
52. Eloiseily EM, Weiser P, Crayne CB, et al. Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72(2): 326–334. doi: 10.1002/art.41103
53. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients with Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med*. 2016; 44(2): 275–281. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402
54. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020; 27(6): 992–1000.e3. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009
55. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; 180(7): 934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
56. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS) 2020*.
57. Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The potential role of IL-6 in monitoring coronavirus disease 2019. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS) 2020*. doi: 10.1101/2020.03.01.20029769
58. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017; 15(1): 5. doi: 10.1186/s12969-016-0130-4
59. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies. *Annu Rev Med*. 2015; 66: 145–159. doi: 10.1146/annurev-med-061813-012806
60. Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Advances in the pathogenesis of primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: differences and similarities. *Br J Haematol*. 2016; 174(2):203–17. doi: 10.1111/bjh.14147
61. Webster B, Assil S, Dreux M. Cell-Cell Sensing of Viral Infection by Plasmacytoid Dendritic Cells. *J Virol*. 2016; 90(22): 10050–10053. doi: 10.1128/JVI.01692-16
62. Cervantes-Barragan L, Lewis KL, Firner S, et al. Plasmacytoid dendritic cells control T-cell response to chronic viral infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109(8): 3012–7. doi: 10.1073/pnas.1117359109
63. Crouse J, Kalinke U, Oxenius A. Regulation of antiviral T cell responses by type I interferons. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15(4): 231–42. doi: 10.1038/nri3806
64. Makris S, Paulsen M, Johansson C. Type I Interferons as Regulators of Lung Inflammation. *Front Immunol*. 2017; 8: 259. doi: 10.3389/fimmu.2017.00259
65. Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*. 2020; 221(11): 1762–1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150
66. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020; 49(5): 411–417. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
67. Kamphuis E, Junt T, Waibler Z, et al. Type I interferons directly regulate lymphocyte recirculation and cause transient blood lymphopenia. *Blood*. 2006; 108(10): 3253–61. doi: 10.1182/blood-2006-06-027599
68. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020; 75(7): 1564–1581. doi: 10.1111/all.14364

69. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 2016; 19(2): 181–93. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007
70. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017; 39(5): 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x
71. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(4): 407–412. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.020
72. Zhou Z, Ren L, Zhang L, et al. Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe*. 2020; 27(6): 883–890.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.017
73. Trouillet-Assant S, Viel S, Gaymard A, et al. Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(1): 206–208.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.029
74. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020; 369(6504): 718–724. doi: 10.1126/science.abc6027
75. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, et al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. *Nature*. 2021; 591(7848): 92–98. doi: 10.1038/s41586-020-03065-y
76. Roumier M, Paule R, Groh M, et al. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. medRxiv. 2020; 2020.04.20.20061861. doi: 10.1101/2020.04.20.20061861
77. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet*. 2020; 395(10234): 1407–1409. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8
78. Filipovich AH. The expanding spectrum of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011; 11(6): 512–6. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834c22f5
79. Stepp SE, Mathew PA, Bennett M, et al. Perforin: more than just an effector molecule. *Immunol Today*. 2000; 21(6): 254–6. doi: 10.1016/s0167-5699(00)01622-4
80. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
81. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11): 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
82. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020; 11: 827. doi: 10.1101/2020.02.18.20024364
83. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15): 762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
84. Zheng H-Y, Zhang M, Yang C-X, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020; 17(5): 541–543. doi: 10.1038/s41423-020-0401-3
85. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15(8): 486–99. doi: 10.1038/nri3862
86. Saeidi A, Zandi K, Cheok YY, et al. T-Cell Exhaustion in Chronic Infections: Reversing the State of Exhaustion and Reinvigorating Optimal Protective Immune Responses. *Front Immunol*. 2018; 9: 2569. doi: 10.3389/fimmu.2018.02569
87. Yue Y, Nabar NR, Shi C-S, et al. SARS-Coronavirus Open Reading Frame-3a drives multimodal necrotic cell death. *Cell Death Dis*. 2018; 9(9): 904. doi: 10.1038/s41419-018-0917-y
88. Tan Y-X, Tan THP, Lee MJ-R, et al. Induction of apoptosis by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 7a protein is dependent on its interaction with the Bcl-XL protein. *J Virol*. 2007; 81(12): 6346–55. doi: 10.1128/JVI.00090-07
89. Yang M. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. *SSRN Electron. J*. 2020. doi: 10.2139/ssrn.3527420
90. Mehta AK, Gracias DT, Croft M. TNF activity and T cells. *Cytokine*. 2018; 101: 14–18. doi: 10.1016/j.cyto.2016.08.003
91. Brooks DG, Trifilo MJ, Edelmann KH, et al. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence in vivo. *Nat Med*. 2006; 12(11): 1301–9. doi: 10.1038/nm1492

92. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lym- phohistiocytosis. *Annu Rev Pathol.* 2018;13:27–49. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043625
93. Wang W, He J, Lie Puyi, et al. The definition and risks of Cytokine Release Syndrome-Like in 11 COVID-19- Infected Pneumonia critically ill patients: Disease Characteristics and Retrospective Analysis. *Intensive Care and Critical Care Medicine* 2020. doi: 10.1101/2020.02.26.20026989
94. Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBio Medicine.* 2020; 55: e20200652. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
95. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020; 217(6): doi: 10.1084/jem.20200652
96. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol.* 2012; 189(6): 2689–95. doi: 10.4049/jimmunol.1201719
97. Jorch SK, Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med.* 2017; 23(3): 279–287. doi: 10.1038/nm.4294
98. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönemarker U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med.* 2009; 15(6): 623–5. doi: 10.1038/nm.1959
99. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018; 18(2): 134–147. doi: 10.1038/nri.2017.105
100. Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J Exp Med.* 2020; 217(12). doi: 10.1084/jem.20201129
101. Warnatsch A, Ioannou M, Wang Q, et al. Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis. *Science.* 2015; 349(6245): 316–20. doi: 10.1126/science.aaa8064
102. Kahlenberg JM, Carmona-Rivera C, Smith CK, et al. Neutrophil extracellular trap-associated protein activation of the NLRP3 inflammasome is enhanced in lupus macrophages. *J Immunol.* 2013; 190(3): 1217–26. doi: 10.4049/jimmunol.1202388
103. Meher AK, Spinosa M, Davis JP, et al. Novel Role of IL (Interleukin) -1 β in Neutrophil Extracellular Trap Formation and Abdominal Aortic Aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018; 38(4): 843–853. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309897
104. Golonka RM, Saha P, Yeoh BS, et al. Harnessing innate immunity to eliminate SARS-CoV-2 and ameliorate COVID-19 disease. *Physiol Genomics.* 2020; 52(5): 217–221. doi: 10.1152/physiolgenomics.00033.2020
105. Chen I-Y, Moriyama M, Chang M-F, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Viroporin 3a Activates the NLRP3 Inflammasome. *Front Microbiol.* 2019; 10: 50. doi: 10.3389/fmicb.2019.00050
106. Yang Y, Peng F, Wang R, et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun.* 2020; 109: 102434. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102434
107. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 53: 25–32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003
108. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity.* 2020; 52(5): 731–733. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.003
109. Rossi-Semerano L, Hermeziu B, Fabre M, et al. Macrophage activation syndrome revealing familial Mediterranean fever. *Arthritis Care Res.* 2011; 63(5): 780–3. doi: 10.1002/acr.20418
110. Kaya G, Kaya A, Saurat J-H. Clinical and Histopathological Features and Potential Pathological Mechanisms of Skin Lesions in COVID-19: Review of the Literature. *Dermatopathology.* 2020; 7(1): 3–16. doi: 10.3390/dermatopathology7010002
111. Henter J-I, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48(2): 124–31. doi: 10.1002/pbc.21039
112. Swanson KV, Deng M, Ting JP-Y. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol.* 2019; 19(8): 477–489. doi: 10.1038/s41577-019-0165-0
113. Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death. *Trends Biochem Sci.* 2017; 42(4): 245–254. doi: 10.1016/j.tibs.2016.10.004
114. Man SM, Karki R, Kanneganti T-D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev.* 2017; 277(1): 61–75. doi: 10.1111/imr.12534

115. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020; 214: 108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393
116. Rouse BT, Sehrawat S. Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? *Nat Rev Immunol* 2010; 10(7): 514–26. doi: 10.1038/nri2802
117. Schulert GS, Zhang M, Fall N, et al. Whole-Exome Sequencing Reveals Mutations in Genes Linked to Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Macrophage Activation Syndrome in Fatal Cases of H1N1 Influenza. *J Infect Dis.* 2016; 213(7): 1180–8. doi: 10.1093/infdis/jiv55
118. Garg S, Garg M, Prabhakar N, et al. Unraveling the mystery of Covid-19 cytokine storm: From skin to organ systems. *Dermatol Ther.* 2020; 33(6): e13859 doi: 10.1111/dth.13859
119. Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood.* 2017; 130(25): 2728–2738. doi: 10.1182/blood-2017-06-788349
120. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(9): 2613–20. doi: 10.1002/art.38690
121. Hani C, Trieu NH, Saab I, et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging.* 2020; 101(5): 263–268. doi: 10.1016/j.diii.2020.03.014
122. Ravelli A, Davì S, Minoia F, et al. Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015; 29(5): 927–41. doi: 10.1016/j.hoc.2015.06.010
123. Ravelli A, Minoia F, Davì S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(3): 566–76. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208982
124. Hua A, O’Gallagher K, Sado D, et al. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J.* 2020; 41(22): 2130. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa253
125. Deng Q, Hu B, Zhang Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol.* 2020; 311: 116–121. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.087
126. Kapadia S, Dibbs Z, Kurrelmeyer K, et al. The role of cytokines in the failing human heart. *Cardiol Clin.* 1998; 16(4): 645–56, viii. doi: 10.1016/s0733-8651(05)70041-2
127. Li SS, Cheng C, Fu C, et al. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation.* 2003; 108(15): 1798–1803. doi: 10.1161/01.CIR.0000094737.21775.32
128. Yu C-M, Wong RS-M, Wu EB, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J.* 2006; 82(964): 140–4. doi: 10.1136/pgmj.2005.037515
129. Antonini V. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients | COVID-19. URL: <https://www.esicm.org/blog/?p=2789> (accessed: 02.08.2020).
130. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020; 323(20): 2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775
131. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16(6): 308–310. doi: 10.1038/s41581-020-0284-7
132. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020; 98(1): 219–227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003
133. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, et al. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. *Kidney Int Rep.* 2020; 5(6): 935–939. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.002
134. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395(10234): 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
135. Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29(8): 104941. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941>
136. Eliezer M, Hautefort C, Hamel A-L, et al. Sudden and Complete Olfactory Loss of Function as a Possible Symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2020; 146(7): 674–675. doi: 10.1001/jamaoto.2020.0832

137. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(17): e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575
138. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020; 77(6): 683–690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
139. Zhao J, Rudd A, Liu R. Challenges and Potential Solutions of Stroke Care During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak. *Stroke*. 2020; 51(5): 1356–1357. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029701
140. Jin H, Hong C, Chen S, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke Vasc Neurol*. 2020; 5(2): 146–151. doi: 10.1136/svn-2020-000382
141. Leadership SC. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: On Behalf of the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. *Stroke*. 2020; 51(6): 1910–1912. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030023
142. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(4): 420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
143. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*. 2020; 7(6): 998–1002. doi: 10.1093/nsr/nwaa041
144. Yan L, Zhang H-T, Goncalves J, et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nat Mach Intell*. 2020; 2: 283–288. doi: 10.1038/s42256-020-0180-7
145. Liu X, Shi S, Xiao J, et al. Prediction of the Severity of the Coronavirus Disease and Its Adverse Clinical Outcomes. *Jpn J Infect Dis*. 2020; 73(6): 404–410. doi: 10.7883/yoken.JJID.2020.194
146. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10239): 1763–1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2
147. Hayden A, Park S, Giustini D, et al. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Rev*. 2016; 30(6): 411–420. doi: 10.1016/j.blre.2016.05.001
148. Parry AH, Wani AH, Yaseen M, et al. Demystifying pulmonary vascular complications in severe coronavirus disease-19 pneumonia (COVID-19) in the light of clinico-radiologic-pathologic correlation. *Thromb Res*. 2020; 196: 559–560. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.043
149. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020; 505: 190–191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004
150. Heesom L, Rehnberg L, Nasim-Mohi M, et al. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 22: 782–784. doi: 10.1016/j.jgar.2020.07.017
151. Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(9): 2103–2109. doi: 10.1111/jth.14975
152. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019; 17(11): 1989–1994. doi: 10.1111/jth.1457
153. Müller M, Carter S, Hofer MJ, et al. Review: The chemokine receptor CXCR3 and its ligands CXCL9, CXCL10 and CXCL11 in neuroimmunity: a tale of conflict and conundrum. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2010; 36(5): 368–87. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01089.x
154. Clark-Lewis I, Mattioli I, Gong J-H, et al. Structure-function relationship between the human chemokine receptor CXCR3 and its ligands. *J Biol Chem*. 2003; 278(1): 289–95. doi: 10.1074/jbc.M209470200
155. Koper OM, Kamińska J, Sawicki K, et al. CXCL9, CXCL10, CXCL11, and their receptor (CXCR3) in neuroinflammation and neurodegeneration. *Adv Clin Exp Med*. 2018; 27(6): 849–856. doi: 10.17219/acem/68846
156. Bajetto A, Bonavia R, Barbero S, et al. Chemokines and their receptors in the central nervous system. *Front Neuroendocrinol*. 2001; 22(3): 147–84. doi: 10.1006/frne.2001.0214
157. Ratech H, Martiniuk F, Borer WZ, et al. Differential expression of adenosine deaminase isozymes in acute leukemia. *Blood*. 1988; 72(5): 1627–32. doi: 10.1182/blood.V72.5.1627.1627
158. Iwaki-Egawa S, Yamamoto T, Watanabe Y. Human plasma adenosine deaminase 2 is secreted by activated monocytes. *Biol Chem*. 2006; 387(3): 319–21. doi: 10.1515/BC.2006.042

159. Gakis C, Calia G, Naitana A, et al. Serum adenosine deaminase activity in HIV positive subjects. A hypothesis on the significance of ADA2. *Panminerva Med.* 1989; 31(3): 107–13.
160. Stancíková M, Lukác J, Istok R, et al. Serum adenosine deaminase activity and its isoenzyme pattern in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 1998; 16(5): 583–6.
161. Chen W, Zhang S, Zhang W, et al. Elevated serum adenosine deaminase levels in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Lab Hematol.* 2015; 37(4): 544–50. doi: 10.1111/ijlh.12334
162. Lee PY, Schulert GS, Canna SW, et al. Adenosine deaminase 2 as a biomarker of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(2): 225–231. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216030
163. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80(1): 88–95. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218323
164. Xu L, Liu J, Lu M, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020; 40(5): 998–1004. doi: 10.1111/liv.14435
165. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46(5): 846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x

ГЛАВА 4

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ИЗ ОПЫТА РАБОТЫ ИНФЕКЦИОННОГО ГОСПИТАЛЯ ФГАУ «НМИЦ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНЗДРАВА РОССИИ

Приведенные в первой главе данные показывают достаточно широкий диапазон клинических проявлений COVID-19. К этому необходимо добавить особенности течения этой инфекции у детей разного возраста, с разными коморбидными состояниями, а также при разных иммунологических вариантах возбудителя. Ограничиться общими описаниями здесь затруднительно, поэтому приводим в пример ряд реальных клинических ситуаций, отражающих целый спектр состояний детского возраста на фоне пандемии COVID-19.



К началу открытия инфекционного госпиталя в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в апреле 2020 г. в нашем распоряжении имелись лишь временные методические рекомендации «COVID-19 у детей», утвержденные в марте 2020 г. Правительством Москвы и Департаментом здравоохранения города Москвы, а также небольшое число публикаций, отражающих мировой опыт борьбы с этой инфекцией. Таким образом, в конце апреля – начале мая 2020 г. мы были вынуждены всем госпитализированным детям с подтвержденным заболеванием назначать противовирусную терапию, а также антибактериальную при выявлении изменений на КТ органов грудной клетки (ОГК). Однако мы полностью осознавали потенциальную неэффективность как рекомендованных тогда противовирусных препаратов, особенно назначаемых в поздние сроки заболевания, так и антибиотиков, учитывая вирусный генез легочных изменений. Более того, имеющиеся литературные данные, основанные на предшествующем опыте терапии SARS-1, были крайне противоречивыми относительно ведения пациентов в случае тяжелого течения инфекции. Поэтому мы были вынуждены искать иные подходы к лечению, исходя из патогенеза состояния. В процессе пандемии стало ясно, что некоторые пациенты разворачивают клинику ОРДС на фоне цитокинового шторма, а также имеют значимые изменения со стороны свертывающей системы крови. К тому времени начали появляться публикации о возможной эффективности терапии системными ГКС, а в нашем Центре имелся уже достаточный опыт ведения пациентов, главным образом ревматологического профиля, с первичным и вторичным гемофагоцитарным синдромом.

Непрерывная госпитализация детей, часто в поздние сроки заболевания и с тяжелыми коморбидными состояниями, потребовала пересмотра основных позиций ведения таких пациентов в кратчайшие сроки.

Число пролеченных в Центре пациентов с COVID-19 не позволило нам провести достоверную статистическую обработку полученных результатов для подтверждения тех или иных положений. Поэтому мы приводим общие данные по структуре пациентов и симптомам заболевания, а также делимся наблюдениями, в наибольшей степени позволяющими познакомиться как с течением инфекции, так и с эффективностью использованных нами в разных ситуациях лечебных воздействий.

Даже небольшая выборка пациентов дает возможность не только подтвердить уже описанные ранее факты (например, относительно более тяжелого течения COVID-19 у пациентов с избыточным весом и некоторыми коморбидными состояниями), но и выделить основополагающие критерии для назначения того или иного лечения и разработки алгоритма ведения детей с этой инфекцией.

Собственные исследования базируются на 2 группах наблюдений: пациенты, госпитализированные в инфекционный госпиталь в период с апреля по июнь 2020 г., а также в феврале 2022 г.

За период с 21 апреля по 15 июня 2020 г. нами было пролечено 405 детей от 0 до 18 лет, госпитализированных с подозрением на новую коронавирусную инфекцию или контактных по ней в семье. У 276 пациентов диагноз был подтвержден методом ПЦР (установлен диагноз U07.1), в 88 случаях вирус не был идентифицирован, но имелся контакт с больным COVID-19, а иногда и клинические проявления этого заболевания. В такой ситуации устанавливался диагноз U07.2.

Остальные дети ($n = 41$) имели иную (не COVID-19) впервые выявленную патологию (другие вирусные и бактериальные инфекции, а также неинфекционные заболевания).

Из 364 детей, имевших клинику COVID-19 или контактных по SARS-CoV-2, легкая форма имела место у 69%, среднетяжелая/тяжелая форма — у 26%, критическая форма — у 3,8% пациентов. У 23 (16%) имелась тяжелая сопутствующая патология: 8 пациентов с различны-

ми онкологическими заболеваниями, 4 — с заболеваниями центральной нервной системы, 3 — с нефротическим синдромом, 1 — с апластической анемией, 1 — с синдромом мальабсорбции и еще 6 детей с ожирением, либо избыточным весом. На момент инфицирования SARS-CoV-2 12 (52%) детей получали иммуносупрессивную терапию, из них тяжелое течение коронавирусной инфекции имело место у 3 (25%), тогда как среди детей без сопутствующей патологии этот показатель был менее 2% (6 из 341).

За время госпитализации синдром активации макрофагов мы наблюдали у 12 детей, которым, в итоге, была назначена терапия системными ГКС, из них 3 имели избыточный вес/ожирение, еще 3 изначально получали иммуносупрессивную терапию. Из 6 детей без коморбидной патологии у 2 зафиксирована бактериальная инфекция, которая на фоне коронавируса протекала крайне агрессивно, и еще у 3 COVID-19 протекал с клиникой поражения желудочно-кишечного тракта в виде рвоты и диареи. У одной девочки мы наблюдали симптомы МВС (лихорадка, сыпь, хейлит, склерит, лимфаденопатия, но без коронарита).

В 2020 г. одним из наиболее важных аспектов коронавирусной инфекции представлялся характер поражения легочной ткани. В связи с этим помимо рутинных лабораторных и инструментальных исследований, проводимых у пациентов с лихорадкой, и лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР (ПЦР на SARS-CoV-2), в случае подозрения на COVID-19 при поступлении даже в отсутствие респираторных жалоб практически всем детям выполнялась КТ ОГК. Таким образом, инфильтративные изменения в легких были выявлены в 104 случаях, при этом у 84 пациентов эти изменения были интерпретированы как следствие коронавирусной инфекции, у 3 — как смешанное поражение легких на фоне коронавирусной инфекции и атипичной пневмонии, у 17 детей имела место только атипичная (микоплазменная) пневмония. Сложность заключалась еще в том, что ранее в практике при подозрении на атипичную пневмонию мы проводили только рентгенографию грудной клетки, и поэтому изменения, выявленные с помощью КТ, были для нас необычными.

Распределение по степени поражения легочной ткани на фоне коронавирусной инфекции ($n = 84$) выглядело следующим образом: КТ-1 имели 70 детей, КТ-2 — 11 детей и КТ-3 — 2 детей. Несколько чаще легочные изменения наблюдались у пациентов старше 7 лет (рис. 4.1).

Несмотря на отсутствие специфического лечения, мы наблюдали практически полный регресс изменений легочной ткани у всех пациентов, что подтверждено в том числе катamnестическими наблюдениями (см. ниже).

Таким образом, мы пришли к выводу, что проведение КТ ОГК необходимо при наличии таких критериев, как тяжелое течение или прогрессирование COVID-19, дыхательная недостаточность, низкая сатурация кислорода, длительная лихорадка, нарастание маркеров воспаления, а также неясная в диагностическом плане ситуация, а не всем детям с коронавирусной инфекцией.

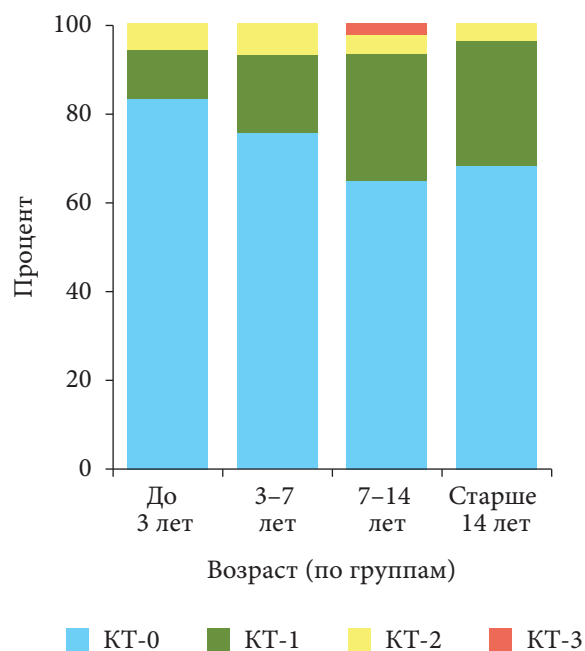


Рис. 4.1. Распределение степени поражения легочной ткани в разных возрастных группах.

Большая часть больных не требовала пребывания в стационаре. Часть была госпитализирована по эпидемиологическим показаниям, а часть — ввиду наличия тяжелой коморбидной патологии, что было связано с отсутствием опыта и детальных рекомендаций по маршрутизации пациентов. Однако это позволило нам в начале пандемии увидеть все многообразие новой коронавирусной инфекции и сделать ряд практических выводов.

Так, наши наблюдения детей с бронхиальной астмой, которая рядом авторитетных организаций, включая CDC, вначале была отнесена к факторам высокого риска тяжелого течения COVID-19, показали, что признаки тяжести или обострения астмы возникали только у тех пациентов, кто не получал базисную терапию. В то же время мы убедились в более тяжелом течении коронавирусной инфекции у детей не только при ожирении, но даже при избытке веса, а также с желудочно-кишечными проявлениями, такими как рвота и диарея. Кроме того, подтвердилась неэффективность антибактериальной терапии даже в случае значительного поражения легочной ткани на фоне коронавирусной инфекции. Нельзя судить достоверно, но мы также не смогли оценить эффективность противовирусной терапии, в том числе при ее назначении в ранние сроки болезни.

Основываясь на постоянно обновляющихся мировых данных и собственном опыте, мы внесли значимые изменения в алгоритм оказания помощи детям со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, включив назначение короткого курса системных ГКС, а также низкомолекулярного гепарина. Успешность такого подхода стала отправным моментом его включения в новую, вторую, версию методических рекомендаций, отражающих особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией у детей, и утвержденных Минздравом России в 03.07.2020.

4.1. СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

4.1.1. COVID-19 у детей с избыточным весом и ожирением

Девочка А., 17 лет

Вес 73 кг. Индекс массы тела (ИМТ) 25,6 (85-й перцентиль, избыточный вес). Поступила в клинику 08.05.2020 на 5-е сутки болезни с жалобами на лихорадку до 38,5–39 °С, агевзию, аносмию, боль в груди при глубоком вдохе.

В дебюте болезни лихорадка до 38,5 °С, снижение аппетита, появление тошноты, головной боли, малопродуктивного кашля. Получала парацетамол, умифеновир (Арбидол). На 4-е сутки (07.05) присоединились аносмия, агевзия; по КТ ОГК выявлены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии (общий объем поражения 12%). К вечеру 07.05 в связи с нарастанием лихорадки до 39,7–40 °С, рвотой, усилением головной боли и появлением боли в груди при глубоком вдохе девочка была госпитализирована.

Из анамнеза известно, что у пациентки с 5 лет диагностированы полиноз в виде риноконъюнктивального синдрома, пищевая аллергия (на косточковые фрукты, орехи, мед), с 12 лет — избыточный вес.

При поступлении лихорадка 39,4 °С, небольшая вялость. Гиперемия задней стенки глотки. Пальпируются болезненные подчелюстные лимфатические узлы размером до 2 см. Частота дыхательных движений (ЧДД) 20 в минуту, SpO₂ 96–97%, частота сердечных сокращений (ЧСС) 110 в минуту. Дыхание в легких везикулярное, проводится симметрично с двух сторон. Тоны сердца громкие, ритмичные. Живот умеренно болезненный при пальпации. Стул и диурез не нарушены.

ПЦР на SARS-CoV-2 от 08.05.2020 положительная.

В анализах крови: лейкопения $3,54 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения $0,9 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $2,26 \times 10^9/\text{л}$, анемия легкой степени (гемоглобин 114 г/л), небольшая тромбоцитопения $141 \times 10^9/\text{л}$. Умеренное повышение уровня СРБ 20,99 мг/л, D-димера 0,56 мкг/мл (норма 0,05–0,42 мкг/мл), фибриногена 5,09 г/л (норма 1,9–4,3 г/л), АЛТ 45,3 Ед/л, АСТ 43,4 Ед/л.

В соответствии с действовавшими на тот момент клиническими рекомендациями были назначены умифеновир, интерферон альфа-2b, а также, учитывая наличие изменений в легких, амоксициллин/клавуланат 2 г/сутки *per os*.

В течение 2 суток пребывания в клинике состояние без существенных изменений, сохранялась лихорадка до 38,5–40,0 °С.

10.05 (8-е сутки болезни) лабораторно сохраняются лейкопения $3,32 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения $0,72 \times 10^9/\text{л}$, легкая анемия 113 г/л, тромбоцитопения $115 \times 10^9/\text{л}$, ПКТ 0,104 нг/мл, фибриноген 5,09 г/л; нарастают D-димер до 0,86 мкг/мл, СРБ до 25,16 мг/л, ферритин 107,1 нг/мл (норма 13–68 нг/мл).

Учитывая отсутствие положительной динамики, сохранение лихорадки, с 11.05 амоксициллин/клавуланат заменен парентеральным введением цефтриаксона в дозе 2 г/сутки.

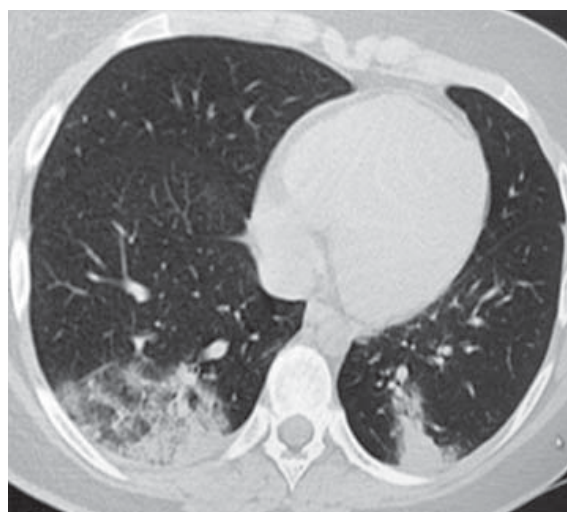
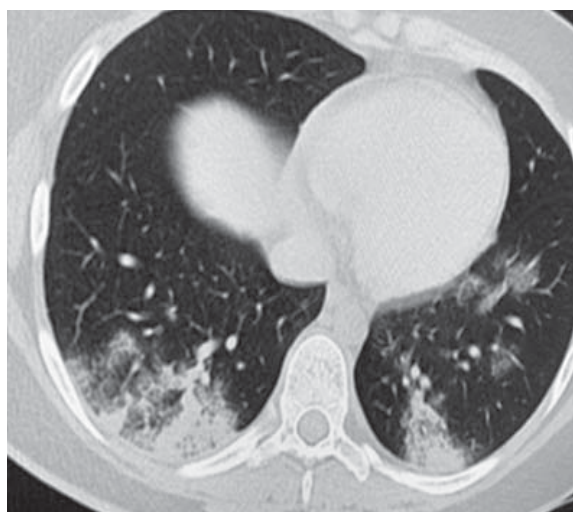
На 9-е сутки болезни (12.05) ухудшение состояния: появление беспокойства, жалобы на затруднение вдоха, снижение SpO_2 до 92%, стойкая высокая лихорадка до 40,3 °С.

Лабораторно: снижение гемоглобина до 107 г/л, тромбоцитопения до $97 \times 10^9/\text{л}$. Нарастание маркеров воспаления: СРБ 90,98 мг/л, ферритин 320 нг/мл, ИЛ-6 72,28 пг/мл (норма 0–7 пг/мл), ПКТ 0,256 нг/мл. Нарастание признаков гиперкоагуляции: D-димер 1,64 мкг/мл, фибриноген 7,23 г/л.

На КТ ОГК от 12.05 (9-е сутки болезни) увеличился объем поражения легких: двусторонние изменения по типу «матового стекла» с наличием ретикулярных изменений и небольших участков консолидации справа до 15%, слева — до 10% (КТ-1).

В S 5, 6, 9, 10 правого легкого и S 5, 6, 8, 9, 10 левого легкого отмечались участки по типу «бульжной мостовой» («crazy paving») и «матового стекла» с центральной зоной уплотнения, локализованные преимущественно в периферических отделах.

Состояние расценено как начало цитокинового шторма (гемофагоцитарного синдрома). По результатам консилиума специалистов в составе педиатров, инфекционистов, ревматолога и реаниматолога была начата пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 5 мг/кг/сутки в 3 введения в течение 3 дней с дальнейшим снижением дозы ежедневно на 20% до полной отмены. Антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином —



КТ ОГК от 12.05.2020

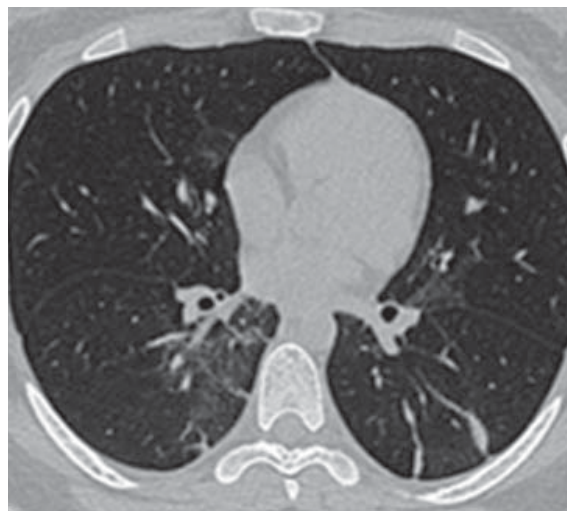
эноксапарин натрия (Клексан) 30 мг 2 раза в сутки. Продолжена антибактериальная терапия цефтриаксоном. Налажена дотация увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью потока 5 л/мин.

На фоне данной терапии в первые сутки (13.05) купировалась лихорадка, улучшилось самочувствие, уровень лейкоцитов повысился до $5,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — до $126 \times 10^9/\text{л}$, снизился фибриноген до 5,46 г/л, однако сохранялась лимфопения до $0,64 \times 10^9/\text{л}$, несколько вырос уровень СРБ (до 96,7 мг/л) и ферритина (до 388,6 нг/мл).

Двое суток ребенок нуждался в дотации увлажненного кислорода, далее сатурация нормализовалась, одышки не было.

В динамике постепенно все лабораторные показатели крови нормализовались: на 16.05 — лимфоциты $1,21 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 12 мг/л; на 23.05 — ферритин 83,66 нг/мл.

На 17-е сутки болезни (20.05) при повторной КТ ОГК отмечалась положительная динамика: выявленные ранее изменения по типу «crazy paving» и зоны уплотнения легочной паренхимы уменьшились в размерах, стали менее интенсивными.



КТ ОГК от 20.05.2020

Метилпреднизолон был полностью отменен 22.05.2020, длительность антибактериальной терапии цефтриаксоном составила 8 дней (по 18.05), введение эноксапарина продолжалось 22 дня (по 02.06).

Девочка выписана домой после получения отрицательного результата ПЦР на SARS-CoV-2 02.06.2020.

Заключение. При поступлении состояние расценивалось как угрожаемое по развитию осложнений в связи со стойкой лихорадкой, нарастающими симптомами тяжести (рвота, головная боль, беспокойство, затрудненное дыхание). Несмотря на проводимую смену антибактериальной терапии, было понятно, что тяжесть и ухудшение состояния не связаны с бактериальной инфекцией. Сохранение лихорадки, повышение уровня неспецифических маркеров воспаления, гиперкоагуляция при прогрессировании поражения легочной ткани свидетельствовали о начинающемся на 9-е сутки заболевания цитокиновом шторме, который был купирован в первые часы возникновения введением системных ГКС. Нельзя также исключить роль избыточного веса и, возможно, отягощенного аллергологического анамнеза как предикторов тяжелого течения заболевания.

Мальчик Р., 17 лет 10 мес

Вес 105 кг. ИМТ 34,3 (97,9 перцентиль, ожирение 3-й степени). Поступил 12.05.2020 на 5-е сутки болезни с жалобами на лихорадку до 40 °С, головную боль, слабость, головокружение с 07.05. С 4-х суток болезни (11.05) присоединились частый сухой кашель, боль в груди, снижение аппетита, в связи с чем был госпитализирован. Со 2-х суток болезни (09.05) получал амоксициллин/клавуланат 3 г/сутки *per os*. Контакт по COVID-19 отрицает.

При поступлении самочувствие резко нарушено, лежит, стонет, лихорадка 39 °С. Кожный покров бледный, периорбитальный цианоз. Умеренная гиперемия конъюнктив, задней стенки глотки. Подкожная клетчатка развита избыточно, гинекомастия. Носовое дыхание умеренно затруднено. SpO₂ 95%, ЧДД 20 в минуту. Одышки нет, кашель малопродуктивный. Аускультативно в легких без физикальных изменений. ЧСС 100 в минуту. Артериальное давление (АД) 115/77 мм рт. ст. Тоны сердца звучные, ритмичные, шумов нет.

ПЦР на SARS-CoV-2 от 12.05.2020 положительная.

В анализах крови: лейкопения $3,87 \times 10^9/\text{л}$, выраженная тромбоцитопения $75 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $2,29 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 10,25 мг/л, повышены D-димер 0,78 мкг/мл (норма 0,05–0,42 мкг/мл), фибриноген 4,34 г/л (норма 1,9–4,3 г/л), резко повышен ферритин 485,9 нг/мл (норма 14–152 нг/мл). Через сутки (13.05) прогрессирование цитопении: лейкопения $1,56 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения $0,91 \times 10^9/\text{л}$, нейтропения $0,6 \times 10^9/\text{л}$, сохраняется тромбоцитопения $88 \times 10^9/\text{л}$.

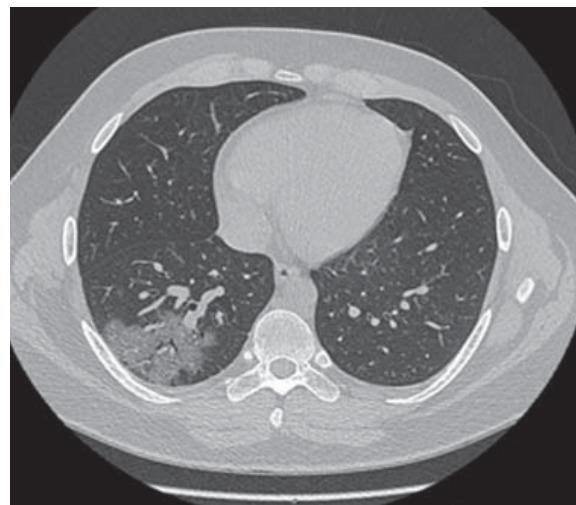
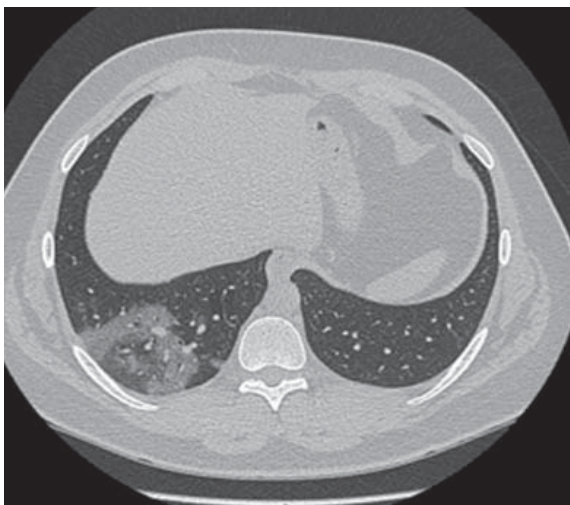
По результатам ЭКГ нарушение внутрижелудочкового проведения, транзиторная дельта-волна в отведениях II, aVF, V5-V6.

На КТ ОГК при поступлении картина двусторонней пневмонии с вовлечением паренхимы справа до 10%, слева — менее 5% (КТ-1).

В S 4, 9, 10 правого легкого и S 6 и 9 левого легкого — участки «матового стекла» до 5–9 мм с ретикулярными изменениями по типу «crazy paving», периферической локализации.

В соответствии с рекомендациями назначена противовирусная и антибактериальная терапия цефтриаксоном 2 г/сутки в/в (10 дней).

На 6-е сутки болезни, учитывая тяжесть состояния, признаки начала цитокинового шторма/вторичного гемофагоцитарного синдрома у ребенка с ожирением, консилиум специалистов принял решение начать противовоспалительную терапию метилпреднизолоном (Метипред) в дозе 3,5 мг/кг/сутки в течение 3 дней с постепенным снижением дозы (длительность терапии 14 дней), антикоагулянтную терапию низкомолекулярным гепарином (эноксапарин натрия) 60 мг/сутки в 2 введения п/к с постепенной отменой (14 дней). По эхокардиограмме (Эхо-КГ) исключены миокардит и коронарит.



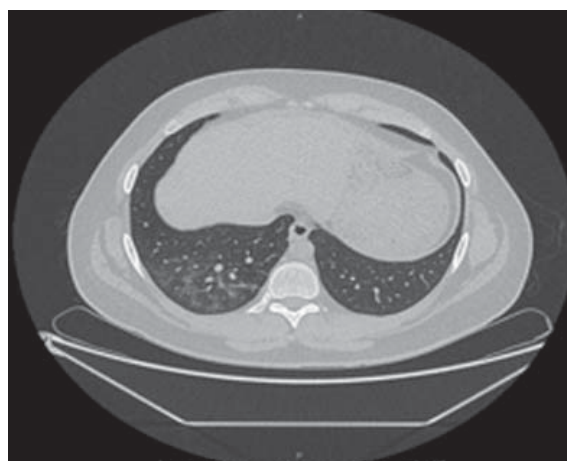
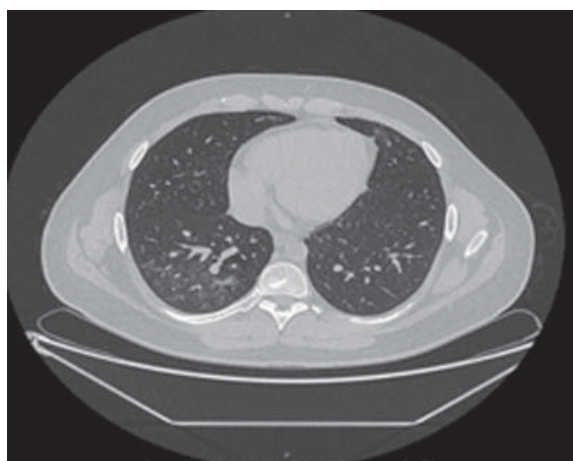
КТ ОГК от 12.05.2020

В первые сутки терапии лихорадка купировалась, нормализовалась оксигенация, улучшилось самочувствие, ЭКГ — с положительной динамикой, однако длительно сохранялись повышенный уровень ферритина и D-димера.

Из-за наличия явного беспокойства, нарушения эмоционального статуса, потребовалась консультация психолога.

На КТ ОГК от 22.05.2020 (10-е сутки болезни) по сравнению с предыдущим исследованием явная положительная динамика, несмотря на небольшое увеличение субплевральной матовой инфильтрации S4 правого легкого.

В полости перикарда отмечается появление небольшого количества жидкости по диафрагмальным отделам. В переднем средостении визуализируется вилочковая железа с признаками жировой перестройки.



КТ ОГК от 22.05.2020

Заключение. Начало вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациента диагностировано на 6-е сутки болезни. Назначение противовоспалительной терапии системными ГКС быстро купировало это состояние. Фактором, отягощающим течение заболевания, возможно, также следует считать наличие у пациента ожирения.

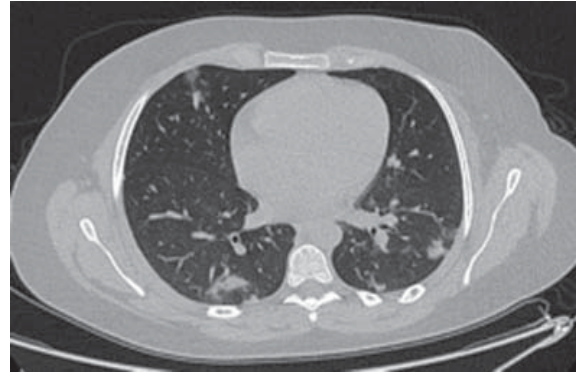
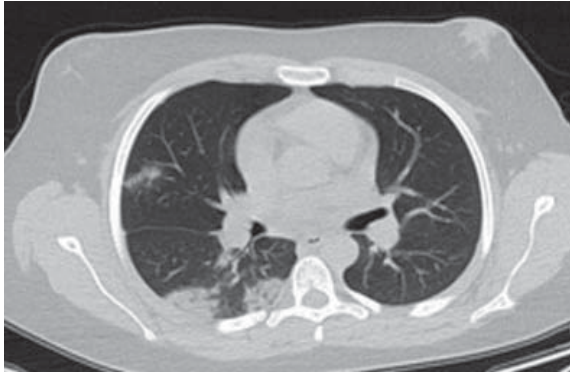
Девочка Г., 16 лет

Вес 90 кг. ИМТ 31,1 (97 перцентиль, ожирение 3-й степени). Поступила 03.05.2020 на 7-е сутки болезни с жалобами на лихорадку, кашель, слабость, боль в груди, затруднение вдоха, снижение аппетита, тошноту, гипосмию, боль в горле. Заболела 26.04 с появления субфебрилитета, кашля. С 4 суток зафиксированы лихорадка до 39 °С, усиление кашля, затрудненное дыхание, слабость, тошнота. Дома со 02.05 начала получать амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав) 1750 мг/сутки, ингаляции с фенотеролом+ипратропия бромид (Беродуал). В связи с сохранением симптомов, появлением гипосмии госпитализирована в клинику.

Семейный контакт по острой респираторной вирусной инфекции.

При поступлении состояние тяжелое, выраженная вялость, лихорадка 39,5 °С, боль в груди. Вдох с явным усилием, частый сухой кашель. ЧДД 24–26 в минуту. SpO₂ 93%, при дотации увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью 3 л/мин повышается до 98%. Дыхание поверхностное, аускультативно резко ослаблено в нижних отделах легких, больше справа. ЧСС 100 в минуту.

ПЦР на SARS-CoV-2 от 03.05.2020 положительная.



КТ ОГК от 03.05.2020

В анализах крови при поступлении небольшая лейкопения $4,49 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $1,19 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $3,02 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $196 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 25,8 мг/л, ПКТ 0,05 нг/мл, D-димер 0,22 мкг/мл (норма 0,05–0,42 мкг/мл), фибриноген 4,34 г/л (норма 1,9–4,3 г/л), ферритин 32,03 нг/мл (норма 14–152 нг/мл).

На КТ ОГК 03.05 (7-е сутки болезни) разнокалиберные участки уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» и консолидации, расположенные преимущественно субплеврально и перибронхиально. Поражение легочной паренхимы до 25% (КТ-1).

С момента госпитализации девочке проводилась постоянная дотация увлажненного кислорода, назначена противовирусная терапия. С 04.05 проведена замена антибактериальной терапии на цефтриаксон.

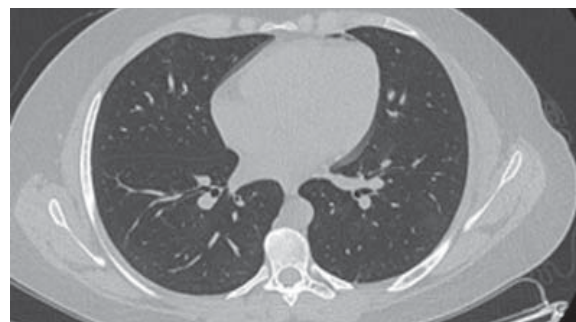
К 05.05 лихорадка купировалась, однако сохранялись дыхательная недостаточность с одышкой до 28 в минуту, кислородозависимость.

Лабораторно: снижение лейкоцитов до $3,95 \times 10^9/\text{л}$, умеренное нарастание СРБ до 53 мг/л, по остальным показателям без динамики.

Антикоагулянтная терапия не назначалась в связи с отсутствием гиперкоагуляции. Курс цефтриаксона составил 6 дней, респираторная поддержка через лицевую маску продолжалась в течение 5 дней с момента госпитализации.

На 6-е сутки пребывания (13-е сутки болезни) состояние девочки улучшилось, дополнительной дотации кислорода не требовалось, SpO_2 98–99%, кашель значительно уменьшился.

На повторном КТ ОГК 19.05.2020 (23-и сутки болезни) отмечалось значительное улучшение в виде уменьшения интенсивности инфильтративных изменений.



КТ ОГК от 19.05.2020

Заключение. У ребенка с ожирением при относительно небольшом поражении обоих легких (КТ-1) отмечалось выраженное нарушение самочувствия, общего состояния с признаками дыхательной недостаточности, требующей дополнительной дотации кислорода.

Ухудшение состояние, потребовавшее госпитализации, произошло в ожидаемые сроки — 7-е сутки болезни. Падение температуры, вероятно, отражало естественное течение инфекции и не было связано с введением цефтриаксона. Назначения ГКС не потребовалось в связи с отсутствием угрозы возникновения цитокинового шторма.

Катамнез через 1 год 10 месяцев после перенесенного заболевания (05.03.2022). За этот период отмечался один эпизод ОРВИ с ринитом без лихорадки, медикаментозная терапия не проводилась. Иных жалоб не было.

При осмотре активная, контактная. Вес 126 кг. ИМТ 43,6 (99,8 перцентиль). Одышки, втяжения уступчивых мест нет. ЧДД 17 в минуту. SpO₂ 99%. В легких — без физикальных изменений.

Результаты обследования

1. КТ ОГК от 05.03.2022: данных о наличии свежих очаговых и инфильтративных изменений нет. По дорсальным отделам обоих легких визуализируются мелкие участки гиповентиляции легочной ткани с негрубым утолщением прилежащего интерстиция (поствоспалительные изменения), на остальном протяжении пневматизация равномерная.



КТ ОГК от 05.03.2022

2. Функция внешнего дыхания (ФВД): показатели в норме.
3. Бодиплетизмография: структура общей емкости легких не изменена. Бронхиальное сопротивление в пределах нормы.
4. В общем анализе крови показатели в пределах нормы.
5. В биохимическом анализе крови АЛТ, АСТ, ЛДГ и ферритин в норме, уровень СРБ невысокий (11,56 мг/л).
6. В коагулограмме показатели свертывающей системы и D-димера в норме.

Заключение. Девочка с ожирением перенесла COVID-19 с выраженным нарушением самочувствия. Катамнез подтвердил наличие лишь небольших поствоспалительных изменений в легочной ткани.

4.1.2. COVID-19 у детей с сопутствующими заболеваниями

Клинический пример течения COVID-19 у ребенка с острым лимфобластным лейкозом

Девочка М., 4 г. 2 мес. Вес 14,5 кг. Ребенок с подтвержденным течением COVID-19 поступил 02.05.2020 на 3-и сутки заболевания в связи с получением положительного результата ПЦР на SARS-CoV-2 от 29.04. Девочка переведена из другого медицинского учреждения, где получала химиотерапию по поводу острого лимфобластного лейкоза.

В клинической картине заболевания дважды (29.04 и 01.05) зафиксированы подъемы температуры до 38,6 °С, других жалоб не было. 30.04 была прекращена специфическая терапия лейкоза, продолжено лечение эртапенемом натрия (Инванз) 30 мг/кг/сутки в/в, ко-тримоксазолом (Бисептол) 5 мг/кг по триметоприму 3 раза в неделю *per os*.

При поступлении температура 37,8 °С, SpO₂ 98%, ЧДД 20 в минуту. ЧСС 120 в минуту. Жалоб не предъявляет, катаральных явлений и кашля нет. В легких без физикальных изменений. По другим органам без особенностей.

В анализах крови цитопения: лейкопения $2,02 \times 10^9$ /л, нейтропения $0,57 \times 10^9$ /л, анемия 108 г/л, лимфопения $1,36 \times 10^9$ /л; выраженный цитоллиз: АЛТ 1013 Ед/л, АСТ 1409 Ед/л, ЛДГ 1118 Ед/л, ГГТ 363 Ед/л, значительное повышение ферритина до 12372 нг/мл, повышение СРБ до 20,53 мг/л.

На КТ ОГК при поступлении данных о вирусной пневмонии нет (КТ-0), однако лабораторные данные указывали на развитие синдрома активации макрофагов, поэтому с вечера 02.05 была начата терапия метилпреднизолоном 25 мг/кг/сутки. Ввиду выраженной нейтропении у ребенка с острым лимфобластным лейкозом антибактериальная терапия усилена меропенемом 30 мг/кг/сутки.

На фоне терапии лихорадка купировалась в первые сутки, резко снизился уровень печеночных ферментов: АЛТ до 496 Ед/л, АСТ до 308 Ед/л, ЛДГ до 365 Ед/л, ГГТ до 290 Ед/л, а также уровень ферритина до 3457 нг/мл. Далее в динамике все показатели быстро нормализовались.

Цитопения сохранялась, 03.05 лейкопения до $1,02 \times 10^9$ /л, в связи с чем однократно был введен стимулятор лейкопоэза филграстим (Зарсио) 75 мкг в/в, капельно, с положительным эффектом.

Терапия метилпреднизолоном постепенно отменена к 14.05.2020. Результат ПЦР на SARS-CoV-2 длительно оставался положительным, а после получения двух отрицательных результатов от 01.06 и 03.06 девочка была выписана в специализированное учреждение для продолжения лечения лейкоза.

Заключение. У девочки с острым лимфобластным лейкозом и предшествующей иммуносупрессивной терапией развитие синдрома активации макрофагов, индуцированного COVID-19, было благополучно купировано в течение суток системными ГКС. При этом в клинической картине болезни помимо лихорадки не было других симптомов, а также отсутствовали КТ-признаки вирусной пневмонии.

Клинический пример течения COVID-19 у ребенка с острым лимфобластным лейкозом

Девочка О., 13 лет 5 мес. Вес 36,4 кг. Девочка поступила в клинику вечером 02.05.2020 на 2-й день лихорадки с подтвержденным течением COVID-19 (ПЦР от 29.04 положительная) из другого медицинского учреждения, где получала химиотерапию. Однократно накануне госпитализации отмечался подъем температуры до 38 °С, других симптомов не было.

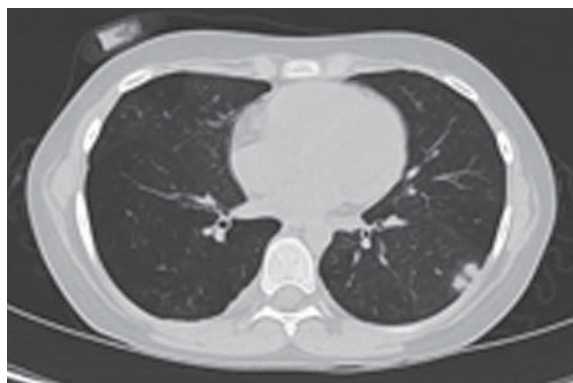
При поступлении девочка активная. Объективно: гиперемия конъюнктив, кашля нет. ЧДД 20 в минуту. SpO₂ 99%. В легких без физикальных изменений. ЧСС 94 в минуту. АД 100/65 мм рт. ст. По другим органам без отклонений. Температура не превышает 37 °С.

В анализах крови: умеренная лейкопения $3,92 \times 10^9$ /л, лимфопения $1,12 \times 10^9$ /л, анемия 115 г/л, D-димер 0,44 мкг/мл (норма 0,16–0,39), фибриноген 1,8 г/л (норма 2,12–4,33), остальные показатели в пределах нормы.

03.05 (3-й день болезни) вновь подъем температуры до 38 °С, появление кашля, в анализах крови повышение ферритина до 537 нг/мл (норма 13–68), снижение уровня лимфоцитов до $0,51 \times 10^9$ /л и гемоглобина до 95 г/л.

На КТ ОГК от 03.05.2020 (3-й день болезни): в обоих легких единичные участки уплотнения паренхимы по типу «матового стекла» и единичные участки консолидации легочной ткани округлой и неправильной формы, расположенные преимущественно субплеврально и перибронхиально.

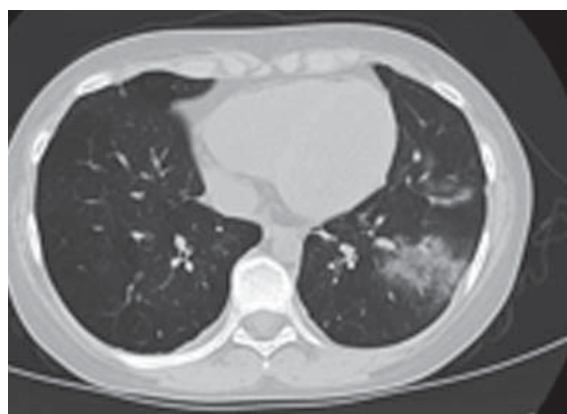
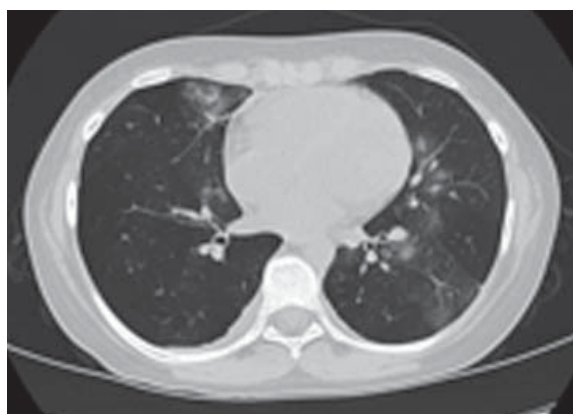
Площадь поражения легочной паренхимы менее 25% (КТ-1).



КТ ОГК от 02.05.2020

Учитывая тяжелую сопутствующую патологию, характер поражения, лихорадку, консилиумом специалистов принято решение начать пульс-терапию метилпреднизолоном (Солу-Медрол) в дозе 10 мг/кг/сутки в 3 введения в течение 3 дней, а также антибактериальную терапию эртапенемом натрия (Инванз) 28 мг/кг/сутки. Лихорадка купировалась в течение суток.

В динамике 08.05 (8-й день болезни) появилось затрудненное дыхание в положении лежа с десатурацией до 94–95%; экстренно выполнена КТ ОГК, где выявлена отрицательная динамика за счет увеличения объема поражения легких до 25% справа и до 25–50% слева (КТ-2).



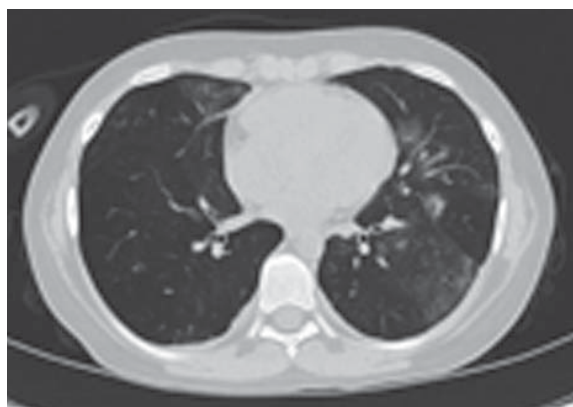
КТ ОГК от 08.05.2020

Увеличение объема и количества зон «матового стекла» с периферическим и перибронхиальным расположением в S 4, 5, 8–10 правого легкого и S 1–6, 9, 10 левого. Повышенная неравномерная пневматизация обоих легких. Увеличение количества жидкости в обеих плевральных полостях (толщиной справа с 3 мм до 6 мм, слева с 4 мм до 7 мм) и в полости перикарда по диафрагмальным отделам (с 8 до 16 мм).

По данным Эхо-КГ от 08.05: без функциональных отклонений, листки перикарда умеренно уплотнены, минимальная сепарация до 2 мм за правым желудочком и в верхушке сердца.

К терапии добавлен кларитромицин внутривенно 15 мг/кг/сутки, внутрь ацетилцистеин (АЦЦ) коротким курсом, начата дотация увлажненного кислорода со скоростью 2 л/мин. В течение суток состояние улучшилось, одышка уменьшилась, жалоб не было, однако сохранялась потребность в респираторной поддержке через лицевую маску.

К 18.05 (18-й день болезни) нормализовалась сатурация без дотации кислорода, по КТ ОГК зафиксирована положительная динамика в виде уменьшения объема поражения легких до 20% справа и до 25% слева (КТ-1). Сохранились умеренные явления двустороннего гидроторакса и гидроперикарда.



КТ ОГК от 18.05.2020

Динамика лабораторных показателей: быстро нормализовался уровень D-димера; длительно сохранялись умеренно низкие показатели лейкоцитов, лимфоцитов, гемоглобина; медленно снижался уровень ферритина, что было связано с сопутствующей патологией. За весь период болезни СРБ не повышался, прокальцитонин максимально 0,11 нг/мл.

Терапия метилпреднизолоном постепенно отменена к 13.05.2020. Антибактериальная терапия Инванзом составила 16 дней (до 16.05), кларитромицином — 10 дней (до 18.05).

После получения двух отрицательных результатов ПЦР на SARS-CoV-2 от 25.05 и 27.05 девочка была выписана в специализированное учреждение для продолжения лечения острого лимфобластного лейкоза.

Заключение. Необычное течение болезни с двукратным повышением температуры (1-й и 3-й день болезни) в сочетании с резким падением уровня лимфоцитов с $1,12$ до $0,51 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина с 115 до 95 г/л, повышением ферритина, с ухудшением состояния на 8-й день болезни (десатурация, увеличение объема поражения легких, умеренные явления двустороннего гидроторакса и гидроперикарда) можно было связать с предшествующей мощной иммуносупрессивной терапией по поводу лейкоза.

Клиническое наблюдение течения COVID-19 у ребенка с бронхиальной астмой

Девочка К., 15 лет. Вес 57 кг. Поступила в клинику 23.05.2020 на 7-й день болезни с жалобами на субфебрилитет, одышку, затрудненное дыхание, боль в груди. В дебюте болезни ринит, конъюнктивит, боль в горле. Госпитализирована в связи с ухудшением состояния за последние 2 дня. Дома получала симптоматическую терапию. Семейный контакт по COVID-19 (старший брат).

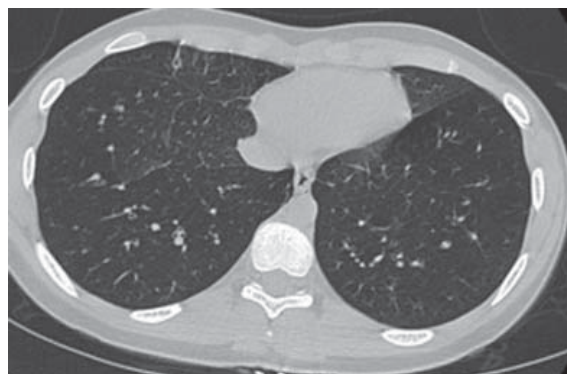
Девочка наблюдается по поводу легкого течения бронхиальной астмы, базисную терапию не получает длительное время, дата последнего обострения астмы неизвестна.

При поступлении выраженная слабость, температура 37,5 °С, сухой кашель, боль в груди. Одышка смешанного типа. ЧДД 27 в минуту. SpO₂ 94%, при дотации кислорода повышается до 98%. ЧСС 100 в минуту. Аускультативно дыхание ослаблено, больше справа, влажные мелкопузырчатые и сухие свистящие хрипы с двух сторон.

В анализах крови: лейкоциты $11,58 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $2,02 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $7,88 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $242 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 6,53 мг/л. В коагулограмме без отклонений.

ПЦР на SARS-CoV-2 от 23.05. отрицательная.

На КТ ОГК от 24.05 (7-й день болезни): в проекции S 3, 5, 8 правого легкого визуализируются участки инфильтрации по типу «матового стекла». В остальных отделах легких очаговых и инфильтративных изменений не выявлено.



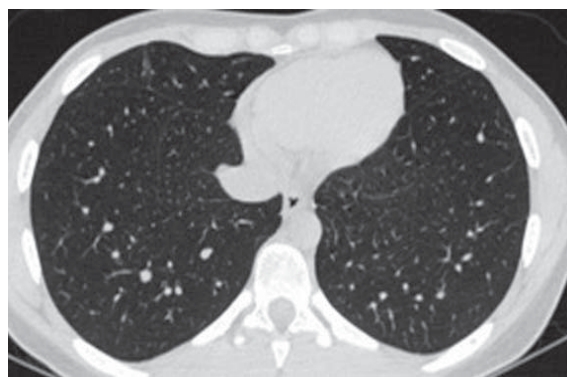
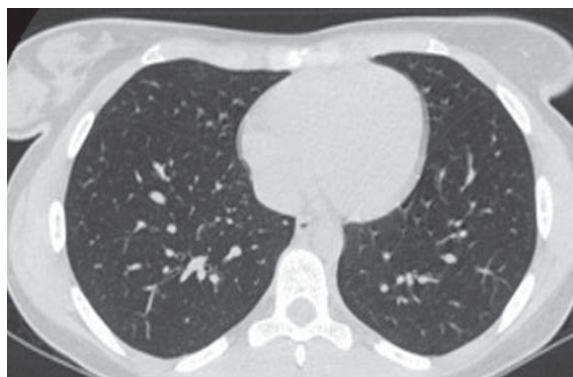
КТ ОГК от 24.05.2020

В соответствии с рекомендациями назначена антибактериальная терапия азитромицином, противовирусная терапия.

Учитывая наличие бронхообструктивного синдрома, по тяжести состояния однократно вводился дексаметазон, назначены ингаляционные бронхолитики и будесонид. На фоне терапии состояние улучшилось, дыхательная недостаточность купировалась.

Заключение. Несмотря на отрицательный результат ПЦР на SARS-CoV-2 при положительном результате у брата, имело место течение COVID-19 с характерными КТ-изменениями в легких. Специфического лечения заболевания не потребовалось, однако на фоне коронавирусной инфекции отмечалось обострение бронхиальной астмы.

Катамнез через 1 год 10 месяцев после перенесенного заболевания (05.03.2022). За этот период жалоб, эпизодов ОРВИ и обострений бронхиальной астмы не было.



КТ ОГК от 05.03.2022

При осмотре девочка активная, контактная. ЧДД в 16 в минуту. SpO₂ 99%. ЧСС 72 в минуту. В легких без физикальных изменений. По другим органам без отклонений.

Результаты обследования

1. КТ ОГК от 05.03.2022: данных о наличии свежих очаговых и инфильтративных изменений не получено. Пневматизация легочной ткани равномерная.
2. ФВД: показатели в норме.
3. Бодиплетизмография: структура общей емкости легких не изменена. Бронхиальное сопротивление в пределах нормы.
4. В клиническом анализе крови показатели в пределах нормы.
5. Показатели АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритин, СРБ в пределах нормы.
6. В коагулограмме показатели свертывающей системы в норме.

Заключение. В анамнезе перенесенный COVID-19 не оказал отрицательного влияния на тяжесть течения бронхиальной астмы.

4.1.3. Различное течение COVID-19 у детей без сопутствующих заболеваний

Клинический пример возникновения синус-тромбоза у подростка без сопутствующих заболеваний

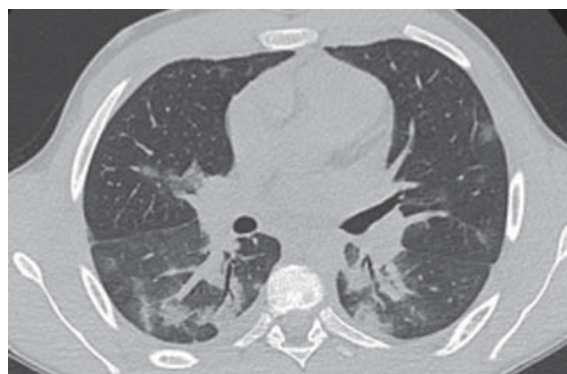
Мальчик А., 16 лет 2 мес. Вес 60 кг. Поступил 16.05.2020 на 5-й день болезни с жалобами на лихорадку до 40 °С, затрудненное дыхание, сухой кашель, боль в грудной клетке, головную боль. Заболел 12.05. Лихорадка до 39,7 °С, однократная рвота, жидкий стул. Два дня получал азитромицин, интерферон альфа-2b, жаропонижающие. Госпитализирован в связи с ухудшением состояния и появлением новых жалоб.

При поступлении состояние тяжелое, лихорадка 40 °С, кожные покровы бледные, цианоз губ и носогубного треугольника, выраженная одышка в покое до 28 в минуту, SpO₂ 95%. В легких дыхание везикулярное, ослаблено справа над верхней долей и аксиллярно с обеих сторон, хрипов нет. ЧСС 108 в минуту. По другим органам без отклонений.

ПЦР на SARS-CoV-2 от 12.05 положительная.

В анализах крови: лейкопения $2,8 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения $0,44 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $2,84 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $164 \times 10^9/\text{л}$, повышение СРБ до 123 мг/л, ферритин 260 нг/мл (норма 14–152), резкое повышение D-димера до 2,17 мкг/мл (норма 0,05–0,42), фибриноген по верхней границе нормы 4,87 г/л (норма 1,9–4,3).

На КТ ОГК при поступлении с обеих сторон множественные округлые участки изменений по типу «матового стекла», в нижней доле левого легкого и верхней доле правого — крупные участки консолидации. Поражение паренхимы левого легкого до 50%, правого — до 40–45% (КТ-2).



КТ ОГК от 16.05.2020

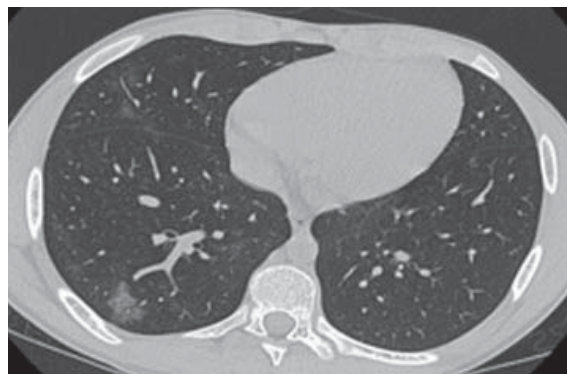
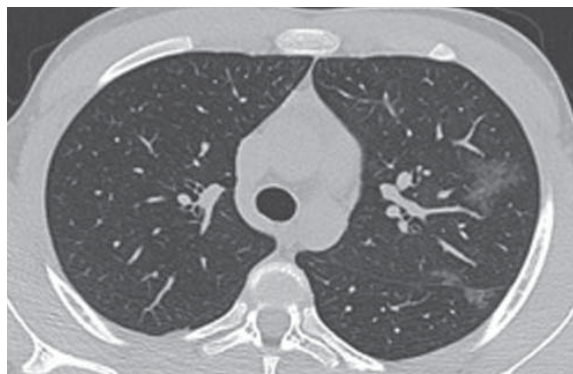
Ухудшение состояния, значимое повреждение легочной ткани и лабораторные изменения были расценены как начало цитокинового шторма. Назначены антибактериальная терапия цефтриаксоном 2 г/сутки, дотация увлажненного кислорода со скоростью 3 л/мин, а после консилиума специалистов — пульс-терапия метилпреднизолоном 10 мг/кг/сутки с постепенным снижением дозы до полной отмены, низкомолекулярный гепарин эноксапартин натрия (Клексан) в дозе 20 мг 2 раза в сутки на весь период госпитализации.

Лихорадка купировалась в первые сутки терапии, улучшилась оксигенация. Постепенно снижался уровень СРБ (на 3-й день лечения до 77,34 мг/л, на 7-й день — до 18,57 мг/л) с нормализацией к 12-му дню лечения.

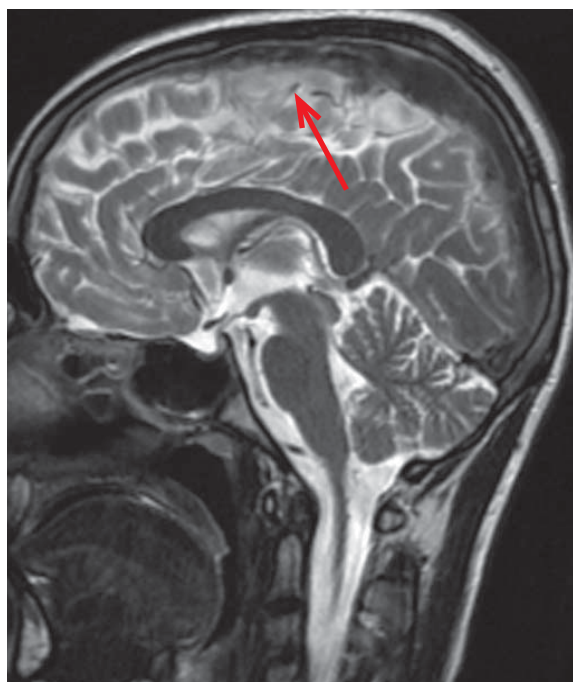
На фоне терапии низкомолекулярным гепарином отмечено снижение уровня D-димера до 0,96 мкг/мл, однако 25.05 он вновь вырос до 2,4 мкг/мл.

28.05 (17-й день болезни, 12-е сутки терапии) отмечено появление новой симптоматики: многократная рвота «фонтаном», головная боль, резкая слабость, отказ от еды, олигурия.

При контроле КТ ОГК 28.05 отмечена положительная динамика: снижение объема вовлечения легочной ткани до 25% с двух сторон.



КТ ОГК от 28.05.2020



МРТ головного мозга. Визуализируется расширенный верхний сагиттальный синус

30.05 состояние ухудшилось, появилась общемозговая симптоматика (рассеянность, брадикардия, многократная рвота, головная боль). На МРТ головного мозга выявлены признаки тромбоза верхнего сагиттального, поперечных и левого сигмовидного синусов в острой стадии с участками инфарктов в левой гемисфере.

Лабораторно: лейкоциты $11,76 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $1,14 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $9,6 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $211 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 7,16 мг/л, ферритин 316 нг/мл, фибриноген 3,04 г/л (норма 1,9–4,3), D-димер 2,4 мкг/мл (норма 0,05–0,42).

В связи с выявлением синус-тромбоза ребенок был переведен в профильный стационар (ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ).

Заключение. У мальчика на 5-й день болезни имело место развитие цитокинового шторма, который был купирован введением

системных ГКС. Учитывая гиперкоагуляцию, получал терапию низкомолекулярными гепаринами. Несмотря на проводимую патогенетическую терапию, осложнением заболевания явилось развитие тромбоза сосудов головного мозга. Лечение синус-тромбоза в ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ продолжалось в течение месяца, далее еще 4 месяца мальчик получал варфарин натрия. При повторном исследовании головного мозга в 2020 году признаков тромбоза не было.

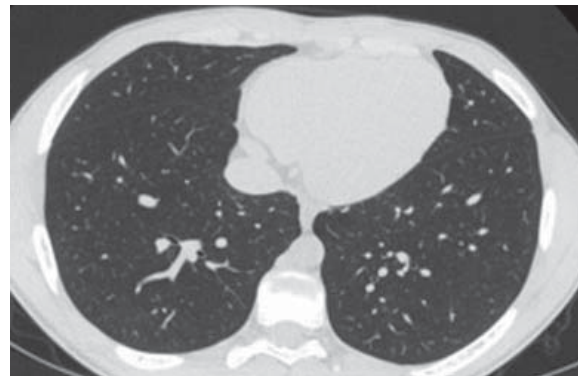
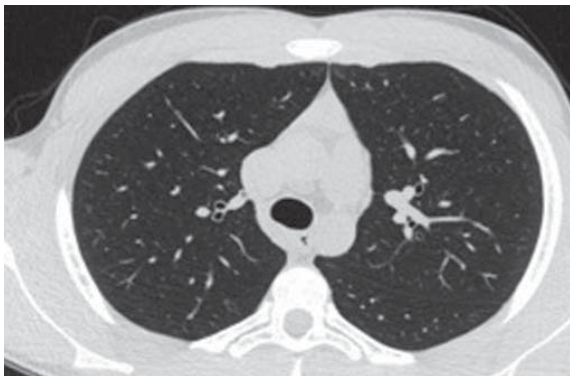
Катамнез через 1 год 10 месяцев после перенесенного заболевания (05.03.2022). После перенесенного COVID-19 состоит на диспансерном учете у гематолога, получает антиагрегантную терапию: ацетилсалициловая кислота+магния гидроксид (Кардиомагнил) 50 мг 1 раз в день до настоящего времени. Эпизодов кровотечения, повторных случаев тромбообразования не было.

За прошедшее время отмечался эпизод аллергической крапивницы (пищевая аллергия), один эпизод ОРВИ с ринитом без лихорадки (тестирование на SARS-Cov-2 не проводилось).

При осмотре мальчик активный, контактный. Кожа чистая. ЧДД 16 в минуту. SpO₂ 99%. В легких физикальных изменений нет. ЧСС 68 в минуту. По другим системам без отклонений.

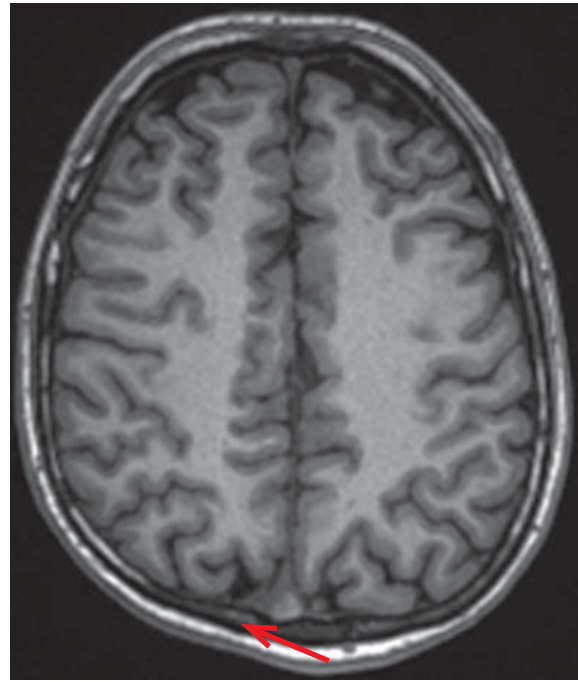
Результаты обследования

1. КТ ОГК от 05.03.2022: данных за свежие очаговые и инфильтративные изменения в легких не выявлено. Пневматизация легочной ткани равномерная, ранее визуализируемых участков «матового стекла» не определяется.



КТ ОГК от 05.03.2022

2. ФВД: показатели в норме.
3. Бодиплетизмография: структура общей емкости легких не изменена. Бронхиальное сопротивление в пределах нормы. Изолированно снижен остаточный объем легких (ООЛ) — 56% (норма 85–150), вероятно, в связи с неправильным выполнением маневра перекрытия потока.
4. В общем анализе крови: лейкопения $3,8 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения $0,98 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты в норме $287 \times 10^9/\text{л}$.



МРТ головного мозга. Визуализация тромба (?) в синусе

5. В биохимическом анализе крови: уровни АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритина, СРБ в норме.
6. В коагулограмме: снижение фибриногена до 1,6 г/л (норма 1,9–4,3), остальные показатели свертывающей системы и D-димер в норме.

Заключение. Наиболее вероятно, снижение уровня фибриногена, лейкопения и лимфопения связаны с длительным (1,5 года) приемом ацетилсалициловой кислоты. Нуждается в дальнейшем наблюдении гематолога и контроле анализов крови в динамике.

Наблюдение показывает, что гиперкоагуляция с развитием венозного тромбоза могут отмечаться в том числе при купировании тяжести состояния или благоприятном течении вирусной инфекции в целом.

Клинический пример развития тяжелого респираторного синдрома*

Девочка С., 13,5 лет. Вес 55 кг. Поступила 12.05.2020 на 8-е сутки болезни с жалобами на лихорадку до 39 °С, сухой кашель, боль в груди, снижение аппетита. В последние 2 дня появились затруднение дыхания, одышка и головокружение, в связи с чем госпитализирована в клинику. Дома получала ибупрофен, цефиксим 3 дня без эффекта.

При поступлении лихорадка 39 °С, выраженная вялость, сухой кашель. SpO₂ 91%, ЧДД 30 в минуту. Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, снижение экскурсии грудной клетки. В легких дыхание ослаблено в нижних отделах, с обеих сторон обилие влажных мелкопузырчатых и крепитирующих хрипов. При попытке глубокого вдоха возникал сухой кашель. При подаче увлажненного кислорода со скоростью 5 л/мин SpO₂ повышалась до 98%. По другим органам без особенностей. ПЦР на SARS-CoV-2 положительная.

В анализах крови от 12.05 лимфопения $0,87 \times 10^9$ /л, лейкоциты $6,88 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $5,51 \times 10^9$ /л, тромбоциты 217×10^9 /л. Повышены D-димер 2 мкг/мл (норма 0,16–0,39), фибриноген 5,54 г/л (норма 2,12–4,33), ферритин 146 нг/мл (норма 13–68), ЛДГ 200 Ед/л, СРБ 12 мг/л, ПКТ 0,05 нг/мл.

На КТ ОГК при поступлении: множественные участки изменений по типу «матового стекла», преимущественно в левом легком, в верхней доле которого имеются ретикулярные изменения по типу «crazy paving» периферической и центральной локализации. Вовлечение легочной паренхимы справа до 20%, слева — до 50–60% (КТ-3).



КТ ОГК от 12.05.2020

В соответствии с рекомендациями назначены антибактериальная терапия амоксициллин/клавуланатом, противовирусная терапия, а также налажена дотация увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью 4–5 л/мин.

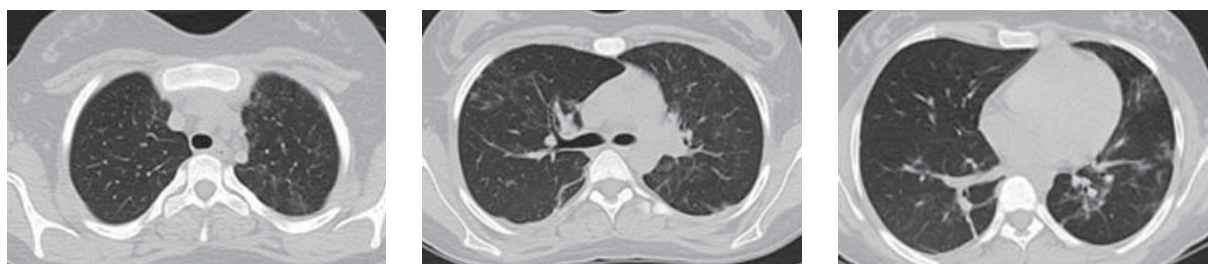
Через двое суток, 14.05 (10-е сутки болезни), сохранялись лихорадка и одышка с низкой сатурацией, уровень СРБ повысился вдвое (25,82 мг/л). Учитывая начинающийся цитокиновый шторм, решением консилиума была назначена парентеральная терапия метилпреднизолоном (Солу-Медрол) в дозе 6,8 мг/кг/сутки в 3 введения, а также низкомолекулярным гепарином — далтепарином натрия (Фрагмин) 100 ЕД/кг/сутки, п/к.

* Клинический пример опубликован в статье: Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Митюшин И.Л., Чащина И.Л., Ткачева А.А. Типичные изменения в легких у детей с COVID-19, нетипичное лечение // Фарматека. 2021. № 1. С. 58–67.

На этом фоне лихорадка купировалась в первые сутки введения (15.05), уровень лимфоцитов повысился до $1,37 \times 10^9/\text{л}$, D-димер снизился до 0,81 мкг/мл, фибриноген — до 4,97 г/л, СРБ — до 10,05 мг/л.

С 17.05 дозу метилпреднизолона начали снижать ежедневно на 20% до полной отмены. К 18.05 (14-е сутки заболевания) все показатели крови нормализовались, одышка уменьшилась, сатурация повышалась до 95% без подачи кислорода.

На КТ ОГК от 20.05 (16-е сутки болезни) положительная динамика: вовлечение паренхимы легкого 25–50% (КТ-2).



КТ ОГК от 20.05.2020

С 21.05 (17-е сутки болезни) вирус SARS-CoV-2 не выделялся. С 22.05 (18-е сутки болезни) потребности в дотации кислорода не было. Пациентка выписана на 24-е сутки заболевания.

Заключение. У пациентки не было данных о наличии бактериальной инфекции. Антибактериальная терапия в этом случае неэффективна. Назначение метилпреднизолона на ранних этапах развития дыхательной недостаточности позволило купировать начинающийся цитокиновый шторм.

Катамнез через 1 год 10 месяцев после перенесенного заболевания (05.03.2022). За прошедший период девочка дважды перенесла коронавирусную инфекцию в легкой форме (летом 2021 г. и в январе 2022 г.), подтвержденную лабораторно. Постоянной медикаментозной терапии не получала, специалистами не наблюдалась.

При осмотре активная, контактная. ЧДД 17 в минуту. SpO₂ 97–98%. ЧСС 78 в минуту. В легких без физикальных изменений. По другим органам без особенностей.

Результаты обследования

1. КТ ОГК от 05.03.2022: свежих очаговых и инфильтративных изменений нет. В обоих легких (более выражено в S1-2 слева) определяются поствоспалительные изменения в виде утолщенного интерстиция с небольшими участками гиповентиляции прилежащей легочной ткани, на остальном протяжении пневматизация равномерна.
2. ФВД: показатели в норме.
3. Бодиплетизмография: структура общей емкости легких не изменена. Изолированное снижение ООЛ — 71% (норма 85–150).



КТ ОГК от 05.03.2022

4. Показатели общего анализа крови в пределах нормы.
5. Уровни АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритина, СРБ, D-димера в норме.

Заключение. Инфекционный процесс протекал с развитием цитокинового шторма, значительным поражением легочной ткани. Остались поствоспалительные изменения в виде утолщения интерстиция с локальными участками гиповентиляции, не влияющие на основные параметры внешнего дыхания. Считаем необходимым дальнейшее наблюдение пациентки с оценкой перфузионной способности легких методом сцинтиграфии.

Клинический пример развития цитокинового шторма у подростка без повреждения легких**

Мальчик С., 15 лет. Вес 57 кг. Поступил 10.05.2020 на 6-й день болезни с жалобами на лихорадку до 39,5 °С, боль в горле, сухой кашель. ПЦР на SARS-CoV-2 от 07.05 положительная. Дома в течение суток получал азитромицин. В связи с сохранением лихорадки и ухудшением самочувствия был госпитализирован.

При поступлении температура 38,5 °С, активен. Даже на высоте лихорадки самочувствие практически не страдало. В легких без физикальных изменений. ЧДД 18 в минуту, SpO₂ 98%. Минимальная гиперемия задней стенки глотки. По другим органам без особенностей.

Лабораторно 10.05: лимфопения 0,63 × 10⁹/л, СРБ 83 г/л, ПКТ 0,14 нг/мл, ферритин 171 нг/мл (норма 14–152), фибриноген 4,6 г/л, D-димер 0,31 мкг/мл, экспресс-тест на стрептококк отрицательный.

На КТ ОГК при поступлении без изменений.



КТ ОГК от 10.05.2020

В соответствии с действовавшими клиническими рекомендациями был продолжен азитромицин, назначена противовирусная терапия.

12.05 (9-й день болезни): лимфопения 0,86 × 10⁹/л, небольшая тромбоцитопения 131 × 10⁹/л, СРБ 187 мг/л, ПКТ 0,4 нг/мл, ферритин 353 нг/мл, ИЛ-6 40,1 пг/мл (норма 0–7), фибриноген 5,7 г/л, D-димер 0,27 мкг/мл.

Учитывая отрицательную лабораторную динамику, сохраняющуюся лихорадку до 39 °С, азитромицин был заменен парентеральным введением цефтриаксона в дозе 2 г/сутки в/в, начато введение метилпреднизолона 125 мг (2 мг/кг) 3 раза/сутки каждые 8 часов, добавлен эноксапарин (Клексан) 3000 ЕД 2 раза/сутки п/к (100 ЕД/сутки).

Через сутки (13.05) лихорадка купировалась. Лабораторно: лимфопения 0,58 × 10⁹/л, тромбоциты 166 × 10⁹/л, СРБ 136 мг/л, ПКТ 0,4 нг/мл, ферритин 389 нг/мл, фибриноген 6,7 г/л, D-димер 0,46 мкг/мл.

14.05 самочувствие не страдает. Пациент не лихорадит, жалоб нет, лабораторно явная положительная динамика: лимфопения 0,7 × 10⁹/л, тромбоциты 217 × 10⁹/л, СРБ 57 мг/л, фибриноген 4,7 г/л, D-димер 0,29 мкг/мл.

** Клинический пример опубликован в статье: Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Митюшин И.Л., Чащина И.Л., Ткачева А.А. Типичные изменения в легких у детей с COVID-19, нетипичное лечение // Фарматека. 2021. № 1. С. 58–67.

С 15.05 дозу метилпреднизолона начали снижать ежедневно на 20% до полной отмены. С 19.05 нормализовались все показатели крови, кроме ферритина, который снизился к 25.05.

Заключение. Пациент развил клинико-лабораторные признаки синдрома цитокинового шторма без поражения легких, дал быстрый ответ на патогенетическую терапию.

Опыт купирования цитокинового шторма на раннем этапе у ребенка с кишечным синдромом***

Мальчик К., 13,5 лет. Вес 53 кг. Поступил 16.05.2020 на 5-й день болезни с жалобами на лихорадку до 39 °С, боль в груди, рвоту, разжижение стула. Последние 2 дня появилось затруднение дыхания. Дома получал парацетамол, азитромицин, лоратадин без эффекта. Госпитализирован в связи с сохранением лихорадки и одышки. При поступлении ребенок вялый, токсичный, температура 39 °С, сухой кашель. SpO₂ 94%, при подаче увлажненного кислорода со скоростью 3 л/мин SpO₂ повышалась до 98%. ЧДД 27 в минуту. Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Дыхание жесткое, в нижних отделах ослаблено, там же влажные мелкопузырчатые хрипы. Рвота 2–3 раза в день, жидкий стул 3–4 раза в день. ПЦР на SARS-CoV-2 положительная.

На КТ ОГК при поступлении: в обоих легких округлые участки «матового стекла», в нижней доле правого легкого в S 10 сливной участок «матового стекла» с ретикулярными изменениями «crazy paving». Поражение легочной паренхимы: слева до 5%, справа до 15%, преимущественно в нижних долях (КТ-1).



КТ ОГК от 16.05.2020

В анализах крови: лейкоциты $5,72 \times 10^9$ /л, лимфоциты $1,05 \times 10^9$ /л, тромбоциты 239×10^9 /л, D-димер 0,65 мкг/мл (норма 0,16–0,39), фибриноген 5,53 г/л (норма 2,12–4,33), ферритин 212 нг/мл (норма 13–68), СРБ 36,97 мг/л, ПКТ 0,05 нг/мл. В соответствии с рекомендациями были назначены амоксициллин/клавуланат, противовирусная терапия, в качестве жаропонижающего — парацетамол. Ондансетрон при рвоте.

В динамике сохранялись лихорадка, одышка, рвота: на 18.05 (7-й день болезни) SpO₂ снизилась до 92%, повышаясь до 97–98% при подаче увлажненного кислорода со скоростью 5 л/мин; уровень СРБ повысился до 80 мг/л, а ИЛ-6 составил 53,52 пг/мл (норма до 7).

Состояние было расценено как начало цитокинового шторма. Решением консилиума назначена парентеральная терапия метилпреднизолоном (Солу-Медрол) в дозе 6 мг/кг/сутки в 3 введения, а также низкомолекулярный гепарин — далтепарин натрия (Фрагмин) 100 ЕД/кг/сутки, п/к.

На этом фоне лихорадка и рвота купировались в первые сутки введения. Через 48 часов (к 20.05) уровень D-димера снизился до 0,45 мкг/мл, СРБ — до 58,99 мг/л, но ферритин и фибриноген повысились до 313 нг/мл и 6,59 г/л соответственно. С 21.05 дозу метилпред-

*** Клинический пример опубликован в статье: Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Митюшин И.Л., Чащина И.Л., Ткачева А.А. Типичные изменения в легких у детей с COVID-19, нетипичное лечение // Фарматека. 2021. № 1. С. 58–67.

низолона начали снижать ежедневно на 20% до полной отмены. С 22.05 SpO₂ повысилась до 95%, одышки не было, все показатели крови, в том числе ИЛ-6, снизились до нормы, лишь ферритин сохранялся на уровне до 292,7 нг/мл и нормализовался в течение недели. С 26.05 потребности в дозации кислорода не было.

На КТ ОГК в динамике от 26.05 (15-й день болезни) выявлены новые инфильтративные фокусы и увеличение объема поражения легочной ткани. Однако уменьшилась интенсивность уже существующих уплотнений. Поражение легочной паренхимы: слева — до 25–30%, справа — до 45–50% (КТ-2).

Тем не менее такие изменения в легких были сопоставимы со сроками заболевания и не требовали дальнейшего лечения.



КТ ОГК от 26.05.2020

Результат ПЦР на SARS-CoV-2 оставался положительным до 01.06.2020.

Заключение. На ранних этапах дыхательной недостаточности назначением системных ГКС был купирован начинающийся цитокиновый шторм. Вероятно, наличие рвоты и диареи явились предикторами тяжелого течения заболевания, поэтому считаем, что дети с желудочно-кишечными проявлениями при COVID-19 требуют повышенного внимания.

4.1.4. Течение COVID-19 с кровотечением

Клинический случай несоответствия клиники коронавирусной инфекции и КТ-картины легких****

Девочка Л., 5 лет 9 месяцев. Вес 20 кг. Поступила 27.04.2020 на 12-й день болезни с жалобами на субфебрильную температуру, сухой кашель. ПЦР на SARS-CoV-2 от 18.04.2020 положительная. В дебюте фебрильно лихорадила 3 дня, далее субфебрилитет, с 6-х по 10-е сутки — повторная лихорадка. Учитывая сохранение кашля и первый в жизни эпизод обильного носового кровотечения, ребенок был госпитализирован.

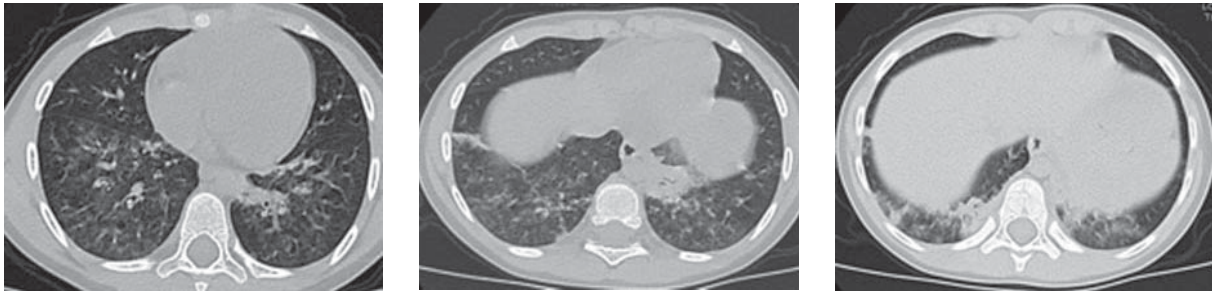
При поступлении самочувствие не страдает, девочка не лихорадит, активная. В легких без физикальных изменений. ЧДД 22 в минуту. SpO₂ 98%. По другим органам без особенностей.

ПЦР на SARS-CoV-2 отрицательная.

Лабораторно: общий анализ крови, СРБ, биохимический анализ крови без патологии. Фибриноген 4,7 г/л (норма 2,12–4,33).

На КТ ОГК при поступлении: в нижних отделах обоих легких (в основном на уровне S 8, 9, 10) участки «матового стекла», а также гомогенной консолидации легочной ткани, расположенные субплеврально. Прилежащие листки костальной плевры утолщены с минимальным количеством жидкости в полости. Поражение легких 25–50% (КТ-2).

**** Клинический пример опубликован в статье: Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Митюшин И.Л., Чащина И.Л., Ткачева А.А. Типичные изменения в легких у детей с COVID-19, нетипичное лечение // Фарматека. 2021. № 1. С. 58–67.

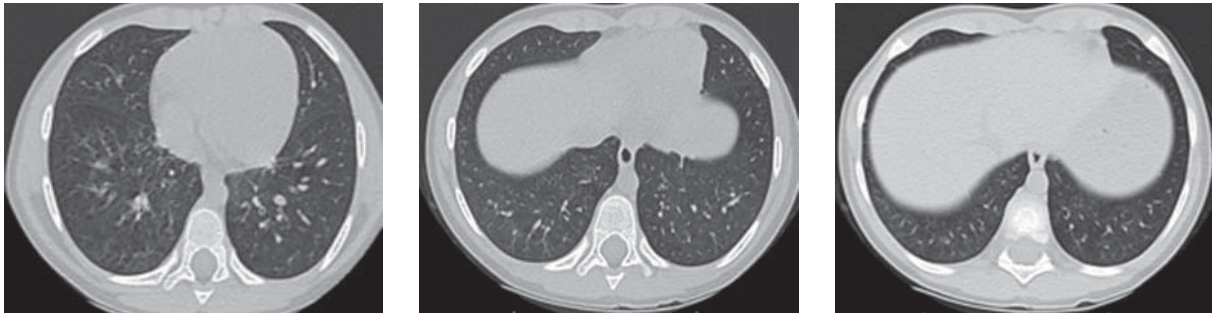


КТ ОГК от 27.04.2020

В соответствии с рекомендациями назначены азитромицин и противовирусная терапия.

В отделении состояние оставалось стабильным. Пациентка не лихорадила, SpO₂ не падала ниже 98%. Фибриноген через двое суток снизился до 2,8 г/л.

На КТ ОГК в динамике от 02.05.2020 (18-е сутки болезни) участки консолидации не определяются, субплеврально — негрубое утолщение плевры и минимальные тяжистые зоны уплотнения легочной ткани (поствоспалительные).



КТ ОГК от 02.05.2020

Заключение. Возможно, впервые возникшее носовое кровотечение было непосредственно связано с коронавирусной инфекцией. К моменту госпитализации лихорадка купировалась. При выраженной КТ-картине поражения обоих легких признаков дыхательной недостаточности не было. Обратное развитие легочных изменений произошло быстро, фактически без лечения.

Клинический пример поражения легких у ребенка с COVID-19, протекающего под маской туберкулеза

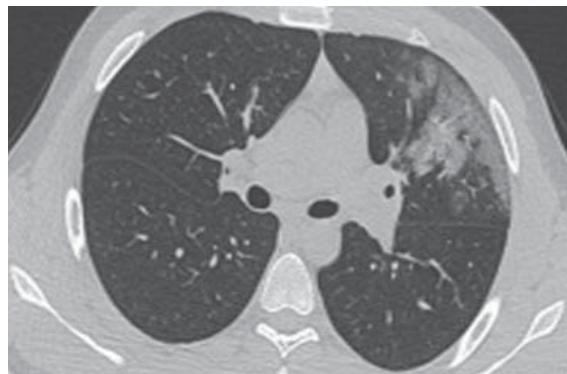
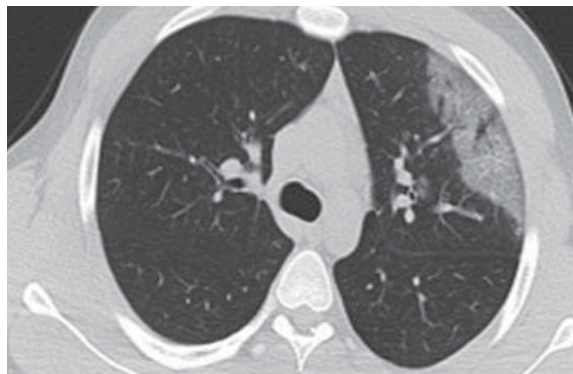
Мальчик С., 17 лет. Вес 81 кг. Поступил 23.04.2020 на 5-й день болезни с жалобами на лихорадку до 39 °С, кашель, боль в груди, головную боль, однократный жидкий стул. Госпитализирован в связи с появлением кровохарканья, одышки, вялости последние 2 дня. Амбулаторно получал Арбидол, Нурофен, аскорбиновую кислоту. Контакт с отцом и матерью по COVID-19.

ПЦР на SARS-CoV-2 от 22.04.2020 положительная.

При поступлении ребенок вялый, температура тела 38 °С. При кашле замечена мокрота с прожилками крови. Одышка при ходьбе. SpO₂ 94%, при дотации кислорода через носовые канюли со скоростью 4 л/мин повышалась до 97%. ЧДД 20 в минуту. Дыхание без участия вспомогательной мускулатуры. По другим органам без особенностей.

В анализах крови: лейкопения $4,08 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $103 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты на нижней границе нормы $1,21 \times 10^9/\text{л}$, умеренное повышение D-димера $0,73 \text{ мкг/мл}$ (норма $0,05\text{--}0,42$), СРБ 11 мг/л , остальные показатели в норме.

На КТ ОГК при поступлении участки уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла». Поражение правого легкого до 15–20%, левого легкого — до 60% (КТ-2).



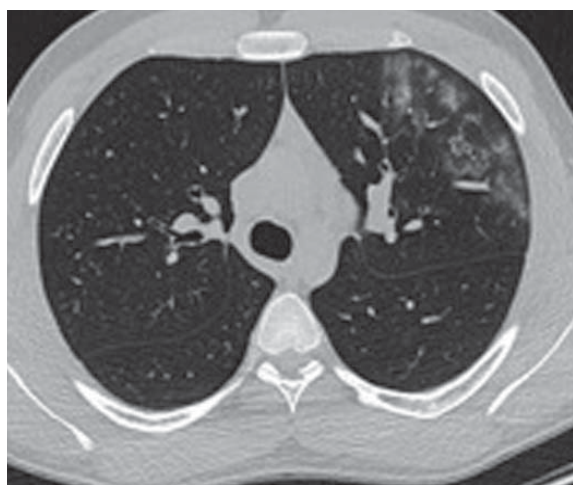
КТ ОГК от 23.04.2020

Наиболее выраженный участок сливных уплотнений определяется субплеврально в верхней доле левого легкого, на фоне которого отмечается выраженное утолщение междолькового интерстиция (протяженность 140 мм).

Состояние ребенка расценено как тяжелое. В соответствии с рекомендациями назначены противовирусная терапия, амоксициллин/клавуланат. Решением консилиума — прием гидроксихлорохина 400 мг/сутки на 4 дня и этамзилата. Ввиду наличия гемоптизиса проводилась дифференциальная диагностика с туберкулезом легких, реакция Манту и Диаскинтест отрицательные.

28.04, на 10-й день болезни, состояние мальчика улучшилось, в дополнительной дотации кислорода он не нуждался, кашель значительно уменьшился, кровохарканье купировалось, нормализовались уровни тромбоцитов и D-димера, дольше сохранялась небольшая лейкопения до $4 \times 10^9/\text{л}$.

На КТ ОГК от 28.04.2020 умеренная положительная динамика, уменьшение размеров ранее выявленных зон «матового стекла» с преимущественным снижением интенсивности в проекции правого легкого и небольшим нарастанием интенсивности левого.



КТ ОГК от 28.04.2020

Ребенок выписан после получения отрицательного результата ПЦР на SARS-CoV-2 с рекомендацией провести контроль КТ ОГК в динамике.

Заключение. Несмотря на подтвержденное течение COVID-19, у пациента требовалось исключение туберкулеза легких. Проводимая терапия была неэффективна, состояние улучшилось самостоятельно в положенные сроки

4.1.5. Течение COVID-19 с сопутствующей инфекционной патологией

Клинический случай микст-инфекции — COVID-19 и инфекционного мононуклеоза

Девочка Г., 17 лет. Вес 60 кг. Поступила 23.04.2020 на 6-е сутки болезни с жалобами на лихорадку до 39 °С, боль в горле, агевзию, редкий кашель.

Заболела 17.04 с появления лихорадки до 38,5 °С, кашля. С 19.04 начала получать амоксициллин 1500 мг/сутки без эффекта. С 4-х суток болезни появилась агевзия. ПЦР на SARS-CoV-2 от 19.04 дала сомнительный результат.

Лихорадка купировалась на 5-е сутки (22.04), однако повторное повышение температуры до 39 °С и появление умеренной боли в горле послужили поводом для госпитализации.

При поступлении: умеренная гиперемия задней стенки глотки. ЧДД 19 в минуту, SpO₂ 98%. В легких без физикальных изменений.

ПЦР на SARS-CoV-2 от 23.04 положительная.

Лабораторно: тромбоцитопения $121 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $6,16 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $4,21 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 5 мг/л, повышение D-димера до 2,14 мкг/мл (норма 0,05–0,42) и ферритина до 146 нг/мл (норма 13–68).

КТ ОГК при поступлении без инфильтративных изменений.

В соответствии с рекомендациями была начата противовирусная терапия, антибиотик отменен.

Лихорадка сохранялась до 38,2 °С. 25.04 (8-е сутки болезни) появилась лимфаденопатия, легкая иктеричность слизистых оболочек, налеты на небных миндалинах. В крови повышение печеночных ферментов: АЛТ 128 Ед/л, АСТ 120 Ед/л, ЛДГ 390 Ед/л.

26.04 (7-е сутки от начала приема амоксициллина) на коже лица, туловища и конечностей появилась обильная пятнисто-папулезная сыпь ярко-розового цвета, без зуда, что в сочетании с повышением трансаминаз, позволяло думать о течении мононуклеозоподобного синдрома.



«Амоксициллиновая» сыпь

27.04 (9-е сутки COVID-19 и 4-е сутки повторной лихорадки) анализ крови на IgM к вирусу Эпштейна–Барр (ЭБВ) отрицательный. Через сутки температура упала.

02.05 (14-е сутки болезни) вновь возникла лихорадка до 39 °С, выросла слабость, ухудшилось общее состояние, появилась выраженная боль в горле, сыпь с угасанием на лице, но с появлением геморрагического компонента в области спины и ягодиц, что также было расценено как проявления мононуклеозоподобного синдрома. При повторном исследовании крови подтверждено течение инфекционного мононуклеоза: выявлены высокие титры Anti-EBV IgM. ПЦР на ЭБВ положительная.

Учитывая резкое нарушение самочувствия, сохранение фебрильной лихорадки и выраженный болевой синдром, к терапии был добавлен преднизолон 25 мг/сутки *per os*. На этом фоне лихорадка купировалась в течение суток, значительно уменьшилась боль в горле. В динамике отмечены быстрое обратное развитие лимфаденопатии и нормализация всех показателей крови.

Заключение. У девочки имело течение микст-инфекции: сочетание COVID-19 и инфекционного мононуклеоза. Повышение уровней ферритина и D-димера было обусловлено течением COVID-19, но нарастание показателей АЛТ и АСТ не укладывалось в картину болезни. Когда мы связали сыпь с приемом амоксициллина, появление лимфаденопатии и налетов на миндалинах позволило заподозрить ЭБВ-инфекцию (несмотря на отрицательный первый серологический анализ, взятый в ранние сроки болезни). Тяжесть состояния также в большей степени была обусловлена течением инфекционного мононуклеоза. Назначение ГКС, как при тяжелом течении инфекционного мононуклеоза, позволило оборвать лихорадку и способствовало быстрому улучшению состояния пациента.

Клиническое наблюдение течения COVID-19 и иерсиниозной септицемии

Девочка Д., 6 лет 9 мес. Вес 20 кг. Поступила 11.05.2020 в первые часы болезни с жалобами на лихорадку до 39 °С, повторную рвоту.

Семейный контакт по COVID-19. ПЦР на SARS-CoV-2 от 01.05.2020 отрицательная.

При поступлении: активна, температура тела 38,2 °С. Гиперемия задней стенки глотки. Носовое дыхание умеренно затруднено. ЧДД 22 в минуту, SpO₂ 96%. В легких без физикальных изменений. ЧСС 110 в минуту, АД 91/61 мм рт. ст. Живот вздут, умеренно болезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Стул, мочеиспускание в норме.

В анализах крови: лимфопения $0,73 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $12,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $155 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 3,5 мг/л, биохимические показатели и коагулограмма в норме.

ПЦР на SARS-CoV-2 от 11.05.2020 отрицательная.

На КТ ОГК при поступлении — без изменений (КТ-0).

В соответствии с рекомендациями была назначена противовирусная терапия.

Следующие сутки сохранялась лихорадка до 40 °С, дважды зафиксирована рвота, снижен аппетит.

13.05 (2-е сутки болезни) состояние с отрицательной динамикой, стойкая лихорадка до 40,3 °С, нарастание маркеров воспаления: лейкоцитоз $17 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез $11,2 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 184 мг/л, ПКТ 10,96 нг/мл, ИЛ-6 16,34 пг/мл (норма 0–7), ферритин 159,9 нг/мл (норма 4–67), признаки гиперкоагуляции: D-димер 2,73 мкг/мл (норма 0,1–0,56), фибриноген 9,52 г/л (норма 1,99–4,09).

Диагностический поиск был расширен в связи с подозрением на развитие цитокинового шторма (несмотря на отрицательный результат ПЦР) и сепсиса. Проводилось бактериологическое исследование различных биологических сред: крови, мочи, кала, зева (роста

патологической флоры не было). Сдан анализ крови для серологического исследования на кишечные инфекции (сальмонеллез, иерсиниоз). При УЗИ выявлено увеличение размеров печени, селезенки, почек. Показатели иммунного статуса и тропонин в норме.

С учетом неясности диагноза и тяжести состояния было принято решение назначить комбинированную антибактериальную терапию (меропенем 60 мг/кг/сутки и линезолид 30 мг/кг/сутки), далтепарин натрия (Фрагмин) 1500 ЕД (75 мг/кг) 2 раза в сутки в/в (6000 ЕД/сутки) и метилпреднизолон 40 мг (2 мг/кг) 3 раза в сутки.

На фоне терапии лихорадка купировалась в течение суток, снизились лабораторные маркеры воспаления, вырос уровень тромбоцитов, лимфоцитов. К этому времени пришел положительный результат исследования крови на иерсинии. Линезолид был отменен.

Заключение. Течение заболевания у данного пациента было необычным. Учитывая 10-дневный контакт с больным COVID-19 в семье в условиях пандемии (несмотря на отрицательный результат ПЦР), лимфо- и тромбоцитопения при низком СРБ укладывались в картину коронавирусной инфекции. Быстрый рост СРБ, увеличение уровня ИЛ-6 и гиперкоагуляция укладывались в картину начинающегося цитокинового шторма. Однако, с одной стороны, 2-е сутки болезни — слишком ранний срок для развития цитокинового шторма, с другой — развитие кишечного и гепатолиенального синдромов, резкое повышение уровня лейкоцитов и ПКТ могли свидетельствовать в пользу сепсиса (бактериемии), при этом гиперкоагуляция не противоречила этому диагнозу.

Тем не менее диагноз иерсиниозной септицемии, установленный на основании положительной серологии, также вызывает сомнения ввиду слишком раннего (2-й день болезни) появления антител.

Однако сомнения в диагнозе при нарастании тяжести процесса оправдывали проведение терапии антикоагулянтами и системными ГКС вместе с антибиотиками для максимального быстрого охвата возможной этиологии заболевания.

Клинический пример течения COVID-19 и респираторного хламидиоза

Девочка Л., 14 лет 10 мес. Вес 60 кг. Поступила 29.04.2020 на 9-е сутки болезни с жалобами на лихорадку до 38,2 °С, сухой кашель, заложенность носа, головную боль, слабость.

В дебюте болезни 20.04 отмечались повышение температуры до 38 °С и сухой кашель. Начат прием азитромицина, на фоне чего лихорадка купировалась в первые сутки. Однако 29.04 на фоне антибактериальной терапии вновь возникло повышение температуры до 38,2 °С, что послужило поводом для госпитализации.

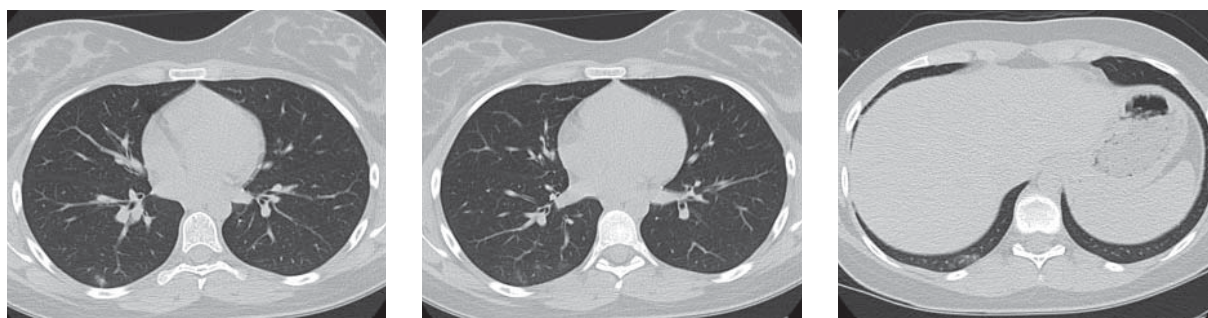
При поступлении температура тела 38,2 °С, сухой кашель. Гиперемия конъюнктив. Одышки нет. ЧДД 22 в минуту, SpO₂ 95%. В легких с обеих сторон необильные сухие свистящие хрипы. ЧСС 110 в минуту. На коже голеней, предплечий единичные петехиальные элементы. По другим органам без особенностей.

ПЦР на SARS-CoV-2 положительная.

В анализах крови без отклонений: лейкоциты $6,50 \times 10^9$ /л, лимфоциты $2,0 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $3,89 \times 10^9$ /л, тромбоциты 251×10^9 /л, СРБ 0,26 мг/л, D-димер 0,37 мкг/мл (норма 0,05–0,42), фибриноген 2,3 г/л (норма 2,12–4,3).

На КТ ОГК от 29.04 (9-е сутки болезни) в базальных отделах S 9, 10 правого легкого и S 9 левого легкого субплеврально обнаружены участки уплотнения паренхимы по типу «матового стекла» (в диаметре от 4 до 12 мм, больше справа). Вовлечение паренхимы легких < 25% (КТ-1).

В соответствии с рекомендациями назначена противовирусная терапия, продолжен азитромицин. Лихорадка купировалась через двое суток.



КТ ОГК от 29.04.2020

Быстрое купирование первого эпизода лихорадки на фоне назначения макролидов, повторное повышение температуры на фоне антибактериальной терапии, гиперемия конъюнктив, умеренные физикальные изменения в легких заставили заподозрить помимо коронавируса течение атипичной инфекции. Серологическое обследование выявило положительный титр IgM к *Chlamydia pneumoniae*. В динамике быстро купировались респираторные симптомы и кашель. Дополнительного специфического лечения не потребовалось, прием азитромицина рекомендован до 3 недель.

На КТ ОГК от 13.05.2020 (на 23-е сутки от начала заболевания) отмечено улучшение.



КТ ОГК от 13.05.2020

Заключение. Данный пример демонстрирует течение COVID-19 и респираторного хламидиоза. Наиболее вероятно, что первый эпизод лихорадки с быстрым купированием на фоне назначения макролидов был связан с респираторным хламидиозом, подтвержденным серологически в поздние сроки заболевания, а вторая волна лихорадки — с присоединением коронавирусной инфекции.

4.1.6. Катамнестическое наблюдение детей с различными формами COVID-19

Нарушения психики после перенесенного COVID-19****

Девочка П., 10 лет. Вес 46 кг.

Поступила 21.04.2020 на 5-й день болезни с жалобами на лихорадку до 39 °С, боль в горле, слабость, боль за грудиной, сухой кашель, головную боль. Дома получала джозамицин, парацетамол. Учитывая сохранение лихорадки и отсутствие эффекта от лечения, ребенок был госпитализирован. Контакт с матерью и отцом по SARS-CoV-2.

**** Клинический пример опубликован в статье: Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Митюшин И.Л., Чашина И.Л., Ткачева А.А. Типичные изменения в легких у детей с COVID-19, нетипичное лечение // Фарматека. 2021. № 1. С. 58–67.

При поступлении температура 38,5 °С, небольшая вялость. В легких без физикальных изменений. ЧДД 18 в минуту, SpO₂ 96–98%. По другим органам без особенностей.

Лабораторно: в общем, биохимическом анализе крови и коагулограмме без изменений. ПЦР на SARS-CoV-2 отрицательная.

На КТ ОГК при поступлении: в верхних отделах левого легкого обнаружены участки как интерстициальной, так и альвеолярной инфильтрации с преобладанием процесса в перимедиастинальных отделах, а также по ходу листков костальной и междолевой плевры. Вовлечение паренхимы легкого до 25% (КТ-2).



КТ ОГК от 21.04.2020

В соответствии с рекомендациями были назначены амоксициллин/клавуланат, противовирусная терапия.

В отделении со 2-х суток девочка самостоятельно перестала лихорадить, купировалась вялость, SpO₂ не ниже 98%, головная боль купировалась через 3 дня. ПЦР на SARS-CoV-2 трижды отрицательная: на 1-й, 4-й, 11-й дни госпитализации.

На КТ ОГК от 29.04 (13-й день болезни) выраженная положительная динамика: выявленные ранее участки уплотнения легочной ткани в верхней доле левого легкого уменьшились в размерах, интенсивность слабая. Вовлечение паренхимы легкого < 25%.



КТ ОГК от 29.04.2020

Заключение. Несмотря на трижды отрицательные результаты ПЦР на SARS-CoV-2 при положительном результате у обоих родителей, ребенок имел типичную клиническую картину COVID-19 с характерными изменениями на КТ ОГК. Без специфического лечения лихорадка купировалась на 2-е сутки после поступления, признаков дыхательной недостаточности не было.

Катамнез через 1 год 10 месяцев после перенесенного заболевания (05.03.2022). В период после перенесенного COVID-19, со слов мамы, у девочки появились приступы агрессии, эмоциональная лабильность, частые эпизоды головокружения, периодическая головная боль. Неоднократно госпитализировалась на обследование в психиатрическую больницу. Поставлена на диспансерный учет у психиатра по поводу депрессивного синдрома, расстройств эмоций и поведения. В разные сроки получала терапию рисперидоном,

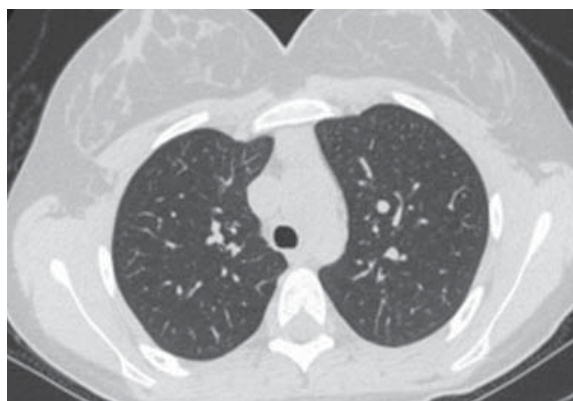
сертралином, флувоксамином (Феворин), гидроксизин (Атаракс), карбамазепином, ами-назином с некоторым положительным эффектом.

Других жалоб и эпизодов ОРВИ не было.

При осмотре девочка контактна. ЧДД 17 в минуту, SpO₂ 99%. В легких без физикальных изменений. По другим органам без особенностей.

Результаты обследования

1. КТ ОГК от 05.03.2022: свежие очаговые и инфильтративные изменения в легких не выявлены. По дорсальным отделам обоих легких визуализируются мелкие участ-ки гиповентиляции с негрубым утолщением прилежащего интерстиция (поство-спалительные изменения), в S 8 левого легкого сохраняется единичная тонкая спайка прежних размеров и структуры. На остальном протяжении пневматизация равномерная.



КТ ОГК от 05.03.2022

2. ФВД: показатели в норме.
3. Бодиплетизмография: структура общей емкости легких не изменена. Бронхиальное сопротивление в пределах нормы.
4. Гематологические показатели в пределах нормы.
5. В биохимическом анализе крови показатели АЛТ, АСТ, ЛДГ в норме, уровни ферритина и СРБ не повышены.
6. В коагулограмме: показатели свертывающей системы крови, D-димер в норме.

Заключение. Данный клинический пример описывает нетяжелое течение COVID-19 с минимальным поражением легких, без нарушений коагуляции, с типичной длительностью температурной реакции. Тем не менее нельзя исключить развитие «постковидного» синдро-ма с преимущественным нарушением психического здоровья.

4.1.7. Клинические примеры легкого течения коронавирусной инфекции

Девочка Б., 8 лет 7 мес

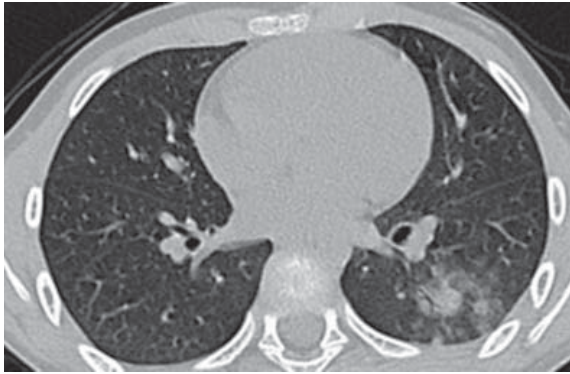
Вес 35 кг. Поступила в клинику 16.05.2020 на 2-й день болезни с жалобами на субфебрилитет, боль в животе, тошноту. Амбулаторно получала Ибуклин. Семейный контакт по COVID-19.

При поступлении температура тела 37,2 °С, тошнота. Кашля, одышки нет. ЧДД 20 в мин. SpO₂ 99%. ЧСС 84 в мин. В легких без физикальных изменений. Живот мягкий, безболезненный.

В анализах крови: лейкоциты $5,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $1,44 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $3,88 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $253 \times 10^9/\text{л}$, СРБ, D-димер, фибриноген в пределах нормы.

ПЦР на SARS-CoV-2 от 16.05 положительная.

На КТ ОГК от 17.05 (3-й день болезни) в нижних долях обоих легких, слева в S 9 и S 6, справа в S 9 обнаружены разнокалиберные участки уплотнения по типу «матового стекла», частично сливающиеся между собой. Поражение в правом легком составляет 15%, в левом — 15% (КТ-1).



КТ ОГК от 16.05.2020

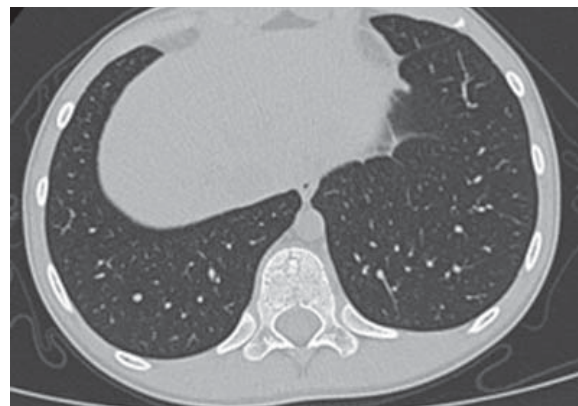
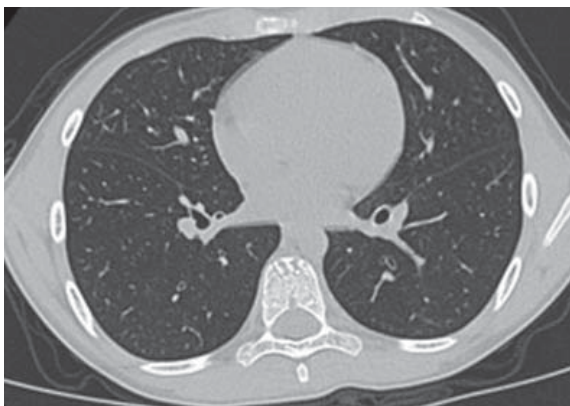
В соответствии с рекомендациями была назначена противовирусная терапия. Состояние оставалось стабильным, показатели сатурации не ниже 97%, дыхательной недостаточности не было. Дополнительного лечения не потребовалось.

Заключение. Данное наблюдение показывает, что, несмотря на легкое течение инфекции, без дыхательных нарушений, КТ-признаки поражения легких на 3-й день болезни уже достаточно выражены.

Катамнез через 1 год 10 месяцев после перенесенного заболевания (18.03.2022). За этот период жалоб, эпизодов ОРВИ не было. При осмотре ребенок активен, контактен. ЧДД 18 в минуту. SpO₂ 99%. ЧСС 80 в минуту. В легких без физикальных изменений. По другим органам без особенностей.

Результаты обследования

1. КТ ОГК от 18.03.2022: данных о наличии свежих очаговых и инфильтративных изменений нет. Пневматизация легочной ткани равномерная. Единичный кальцинат обнаружен в нижней доле правого легкого.
2. ФВД: показатели в норме.



КТ ОГК от 18.03.2022

3. Бодиплетизмография: структура общей емкости легких не изменена, бронхиальное сопротивление в пределах нормы.
4. В клиническом анализе крови все показатели в пределах нормы.
5. В биохимическом анализе крови показатели АЛТ, АСТ, ЛДГ в норме, уровни ферритина и СРБ не повышены.
6. В коагулограмме показатели свертывающей системы и D-димер в норме.

Заключение. Выявленный единичный кальцинат в нижней доле правого легкого не исключает перенесенного туберкулезного процесса, рекомендована консультация фтизиатра.

Девочка Р., 14 лет

Вес 60 кг. Поступила 29.04.2020 на 8-е сутки болезни с жалобами на лихорадку до 38,4 °С, выраженную слабость, головную боль, насморк. Заболела 21.04 с появления катаральных явлений, головной боли. С 27.04 (6-е сутки болезни) отмечена фебрильная лихорадка. По рентгенограмме ОГК диагностирована левосторонняя пневмония. Начато лечение амоксициллином/клавуланатом без эффекта. Госпитализирована в связи с сохранением лихорадки и выраженной слабостью.

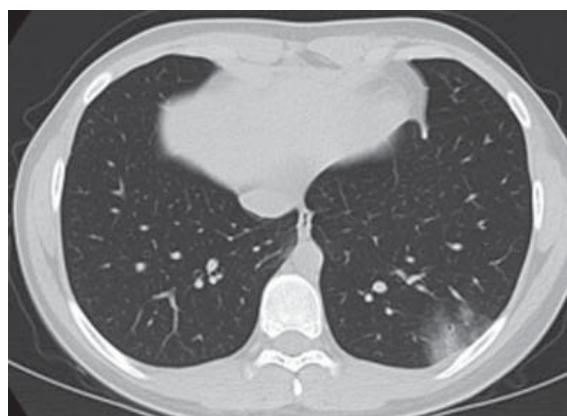
Семейный контакт по COVID-19.

При поступлении температура 38 °С, вялость, редкий кашель. Одышки нет. ЧДД 17 в минуту. SpO₂ 98%. ЧСС 100 в минуту. В легких без физикальных изменений. По остальным органам без отклонений.

В анализах крови: лейкопения $4,07 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $1,81 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $1,56 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $242 \times 10^9/\text{л}$. Показатели СРБ, ПКТ, D-димер, фибриноген в пределах нормы.

ПЦР на SARS-CoV-2 при поступлении и от 04.05 отрицательная.

На КТ ОГК при поступлении в медиабазальных отделах нижней доли правого легкого (S 10), в базальных отделах нижней доли левого легкого (S 9, 10), преимущественно субплеврально, обнаружены участки уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» (в диаметре от 5 до 15 мм), местами сливного характера. Костальная плевро на данном уровне умеренно утолщена. Вовлечение паренхимы легких < 25% (КТ-1).



КТ ОГК от 29.04.2020

В соответствии с рекомендациями была назначена противовирусная терапия, амоксициллин/клавуланат продолжен. На 9-е сутки болезни купировалась лихорадка, улучшилось состояние.

Заключение. Несмотря на отрицательный результат ПЦР на SARS-CoV-2 при положительном анализе у отца ребенка, девочка имела признаки течения COVID-19 с характерными изменениями на КТ легких без дыхательной недостаточности и изменений со стороны свертывающей системы крови. Данных о бактериальном поражении легких не было, антибактериальная терапия не была эффективной. Клинические симптомы быстро купировались самостоятельно. Специфического лечения COVID-19 не потребовалось.

Катамнез через 1 год 10 месяцев после перенесенного заболевания (18.03.2022). За этот период жалоб и эпизодов ОРВИ не было. При осмотре девочка активная, контактная. ЧДД в 16 в минуту. SpO₂ 99%. ЧСС 80 в минуту. В легких без физикальных изменений. По другим органам без отклонений.

Результаты обследования

1. КТ ОГК от 18.03.2022: данных о наличии свежих очаговых и инфильтративных изменений нет. Пневматизация легочной ткани равномерная.



КТ ОГК от 18.03.2022

2. ФВД: показатели в норме.
3. Бодиплетизмография: структура общей емкости легких не изменена. Бронхиальное сопротивление в пределах нормы.
4. В клиническом анализе крови показатели в пределах нормы.
5. Биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритин, СРБ в пределах нормы.
6. В коагулограмме показатели свертывающей системы в норме.

Заключение. Перенесенный COVID-19 с минимальным поражением легких без нарушения системы коагуляции не потребовал специфического лечения. В дальнейшем каких-либо изменений со стороны дыхательной системы не выявлено.

4.2. ПОВТОРНОЕ ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЕ ЦЕНТРА В 2022 Г.

В 2022 г. инфекционный госпиталь ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России был развернут на 12 дней (с 10.02 по 22.02). За этот период госпитализировано 50 пациентов, из них у 40 SARS-CoV-2 был идентифицирован, 8 имели лишь контакт с больным. У двоих детей имела место новая инфекция (ОРЗ и острый гастроэнтерит) после перенесенного накануне COVID-19.

Большинство больных госпитализировались из дома, 4 (8%) переведены из отделений ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, где находились на плановой госпитализации (2 ребенка с детским церебральным параличом; 1 пациент со стероидрезистентным нефротическим синдромом; 1 подросток с системной красной волчанкой (СКВ) подростого

течения с очень высокой степенью активности). Один ребенок был переведен из другого стационара г. Москвы.

Клинические симптомы у большинства больных были похожи на таковые при сезонных ОРВИ: лихорадка длительностью от 1 до 5 дней, головная боль, ломота в мышцах и суставах, ринит, першение в горле, ларингит, реже признаки гастроэнтерита. Аносмии и агевзии не наблюдалось (табл. 4.1).

Таблица 4.1. Сравнение клинических признаков новой коронавирусной инфекции у детей в 2020 и 2022 году

Клинический признак	2020 г. (n = 364)		2022 г. (n = 48)	
	абс.	%	абс	%
Субфебрилитет	212	76,8	3	6,25
Лихорадка	147	53,3	44	91,6
Затрудненное дыхание	86	32,6	2	4,1
Кашель	157	58,6	34	70,8
Боль в груди	78	29,7	3	6,25
Снижение SpO ₂ ≤ 95%	18	6,5	2	4,1
Кровохарканье	4	1,5	0	0
Озноб	32	12,1	0	0
Аносмия	95	36,1	0	0
Агевзия	52	19,8	0	0
Боль в животе	81	19,8	2	4,1
Рвота	32	12,1	6	12,5
Диарея	81	30,5	6	12,5
Астения	32	41,7	17	35,4
Головная боль	89	33,8	7	14,5
Ломота в теле	34	13,0	0	0
Миалгия	19	7,2	0	0
Сыпь	21	8,0	1	2,08
Боль в горле	77	29,3	4	8,3
Ларингит	0	0	10	20,8
Ринит	0	0	44	91,6

Согласно критериям выбора «Клинического протокола по лечению детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)», в категорию пациентов, нуждающихся во введении препаратов на основе рекомбинантных МКА, были включены:

- 2 пациента в возрасте 7 месяцев с подтвердившимся во время госпитализации туберкулезом легких с поражением лимфоузлов бронхопульмональной группы (госпитализация из дома);
- 1 пациент 15 лет 10 месяцев со стероидрезистентным нефротическим синдромом в активной стадии, хроническая болезнь почек I;

- 1 пациент 14 лет 7 месяцев с СКВ подострого течения с очень высокой степенью активности;
- 1 пациент 3 лет 4 месяцев с синдромом Бердона (мегацистис–микроколон–интерстициальный гипоперистальтический синдром), носитель гастростомы, илеостомы, и катетера Бровиак во внутренней яремной вене, с генерализованной грибковой инфекцией и сепсисом (перевод из хирургического стационара Москвы).

Двум подросткам вводился Сотровимаб, а 3 пациента младшего возраста получили комбинацию Бамланивимаб + Этесевимаб в рекомендованных дозах. Все дети удовлетворительно перенесли введение препаратов и в последующем были выписаны в профильные отделения.

В связи с тем, что абсолютное большинство пациентов не демонстрировали тяжелые симптомы заболевания, а также в соответствии с новыми требованиями, КТ ОГК была выполнена только пятерым из них, остальным — рентгенография ОГК.

Самым тяжелым из госпитализированных пациентов был ребенок с тяжелым коморбидным состоянием, переведенный из ГБУЗ «ДГКБ им. Н. Ф. Филатова» на 2-е сутки заболевания. Подробнее этот клинический случай представлен ниже.

Клинический пример течения COVID-19 у ребенка с тяжелым коморбидным фоном

Девочка Х., 3 года 4 месяца. Вес 21 кг. Поступила 14.02.2022 на 2-е сутки лабораторно подтвержденного COVID-19 с жалобами на лихорадку до 40,2 °С.

Ребенок наблюдается в ГБУЗ г. Москвы «ДГКБ им. Н. Ф. Филатова» с тяжелой сопутствующей патологией. Диагноз: «Висцеральная миопатия — синдром Бердона (мегацистис — микроколон — интерстициальный гипоперистальтический синдром). Хроническая динамическая кишечная непроходимость. Хроническая кишечная недостаточность. Носитель гастростомы от 05.2021, илеостомы от 05.2021, катетера Бровиак 4,2 Fr во внутренней яремной вене слева от 05.2021. Билиарная дисфункция, сладж-синдром. Гидронефроз слева. Мочекаменная болезнь, состояние после экстракции конкремента мочевого пузыря. Необструктивный хронический пиелонефрит на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, носитель цистостомы от 04.2019, инфекция мочевой системы непрерывно рецидивирующее течение, обострение».

11.02 девочка в очередной раз экстренно поступила в ГБУЗ г. Москвы «ДГКБ им. Н. Ф. Филатова» ввиду дисфункции цистостомы. В ночь на 13.02 появилась лихорадка до 39,9 °С. В связи с подтверждением COVID-19 ребенок был переведен в инфекционное отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. На момент госпитализации получала антибактериальную терапию цефоперазоном/сульбактамом.

При поступлении состояние тяжелое, лихорадка 40 °С, ребенок вялый, кожа бледно-розовая, суховатая, единичные петехиальные элементы на лице, туловище и конечностях. В местах вхождения центрального венозного катетера Broviac, гастростомы, илеостомы и цистостомы перистомальных осложнений нет. Задняя стенка глотки неярко гиперемирована. Сухой редкий кашель. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. ЧДД 27 в минуту, SpO₂ 95%. ЧСС 122 удара в минуту. Стул по илеостоме жидкий, темно-коричневого цвета. Мочеиспускание по цистостоме, моча насыщенного желтого цвета, прозрачная.

При поступлении в анализах крови анемия (гемоглобин 82 г/л), тромбоцитопения 98×10^9 /л, лимфопения $1,76 \times 10^9$ /л, лейкоциты $7,89 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $5,21 \times 10^9$ /л, триглицериды 4,26 ммоль/л (норма 0,34–1,6), ГГТ 115 Ед/л (норма 5–35). Выраженное повышение уровня СРБ до 218,7 мг/л при низком уровне ПКТ 0,94 нг/мл послужило поводом

заподозрить генерализованную грибковую инфекцию. В коагулограмме: значительное повышение D-димера до 2,11 мкг/мл (норма 0,09–0,53), фибриноген 4,81 г/л (1,62–4,01), антитромбин III 74% (норма 101–131%). Учитывая тяжесть состояния и коморбидный фон, пациентка была переведена в ОРИТ.

14.02 получен результат ПЦР-исследования крови на *Candida* (выполненного в «ДГКБ им. Н. Ф. Филатова») — ДНК обнаружена. Анализ крови на маннанный антиген *Candida albicans* дал положительный результат. Таким образом, установлено сочетанное течение генерализованной грибковой инфекции и COVID-19.

Эксплуатация имплантированного катетера, заполненного амфотерицином В, прекращена. Выполнена катетеризация бедренной вены справа.

Назначена противогрибковая терапия амфотерицином В в дозе 0,5 мг/кг/сутки, продолжена антибактериальная терапия пиперациллином/тазобактамом 2 г/сутки.

На рентгенографии ОГК с захватом органов брюшной полости от 14.02 острых очаговых и инфильтративных изменений в легочной ткани не выявлено, легочный рисунок деформирован по петлито-ячеистому типу, усилен по сосудисто-интерстициальному типу, сгущен в прикорневых отделах. Интерстиций обогащен в прикорневых отделах. Пневматизация видимых отделов кишечника неравномерная, умеренно повышена.

Днем 15.02 состояние ухудшилось, появилось кряхтящее дыхание. Во время проведения КТ ОГК у ребенка выросла одышка до 75 в минуту с десатурацией до 80%. Была проведена интубации трахеи и перевод на ИВЛ аппаратом Drager Infinity VC-MMV с параметрами РЕЕР 6 см H₂O V 80 мл, Tin 0,8, FiO₂ 100% Psup 10 см H₂O, ЧДД 30 в минуту, PIP 28 см H₂O.

На КТ ОГК 15.02 (3-и сутки болезни) в обоих легких полисегментарно, больше справа, обнаружены протяженные участки уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла». В структуре участков уплотнения визуализируются утолщенные септальные перегородки («crazy paving») и симптом воздушной бронхограммы. Вовлеченность паренхимы легких 50–75% (КТ-3).

Поскольку достоверно дифференцировать вирусный и грибковый характер поражения не представлялось возможным, была проведена коррекция антибактериальной терапии с заменой пиперациллина на имипенем/циластатин 200 мг 4 раза в сутки, добавлен триметоприм/сульфаметоксазол 15 мг/кг/сутки по триметоприму. Доза амфотерицина В увеличена до 0,75 мг/кг/сутки. Введено 150 мл лейкоредуцированной эритроцитарной взвеси.

16.02 (3-и сутки госпитализации, 4-е сутки болезни) лихорадка купировалась. Тяжесть состояния обусловлена дыхательной недостаточностью на фоне COVID-19 и фонового заболевания, осложненного грибковым сепсисом. Перистальтика кишечника отсутствует. В анализах крови резкое нарастание СРБ до 349 мг/л. ПКТ 0,8 нг/мл, нейтрофилез $7,24 \times 10^9$ /л, тромбоциты 97×10^9 /л, остальные показатели без существенных изменений.

На рентгенографии ОГК с захватом органов брюшной полости от 17.02 (5-е сутки болезни) по сравнению с предыдущим исследованием выявлено диффузное снижение воздушности легочной ткани в виде участков уплотнения инфильтративного характера высокой интенсивности с двух сторон.

Легочные поля асимметричны, пневматизация неравномерная. Легочный рисунок усилен по смешанному типу, справа нечеткий, интерстиций уплотнен. Справа корень легкого не структурен, слева — со сниженной структурой, не расширен. Пневматизация петель кишечника неравномерная. Справа на уровне LII–LIII на расстоянии 17,5 мм от позвоночного столба выявлены множественные тени неоднородной структуры, высокой плотности, с неровными и четкими контурами (конкременты).

Учитывая тяжелое течение COVID-19 и ранние сроки заболевания, в соответствии с критериями выбора «Клинического протокола по лечению детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)», 17.02 решением консилиума была назначена комбинация рекомби-

нантных МКА: Бамланивимаб 132 мг и Этесевимаб 264 мг, а также внутривенный иммуноглобулин в суммарной дозе 15 г, противовоспалительная терапия дексаметазоном 15 мг/м²/сут, антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином 100 Ед/кг/сут. В соответствии с бактериологическим исследованием проведена замена амфотерицина В на вориконазол.

На фоне терапии состояние ребенка улучшилось в течение суток. Уровень СРБ упал до 62,3 мг/л, FiO₂ снижен с 1 до 0,45, потребности в кардиотонической поддержке нет. Продолжена ИВЛ.

Помимо антибактериальной терапии (имипенем, вориконазол, сульфаметоксазол/триметоприм), эноксапарина и дексаметазона пациентке вводились урсодезоксихолевая кислота, эзомепразол, альбумин человеческий 20%. Проводилось парентеральное питание.

На рентгенографии ОГК с захватом органов брюшной полости от 21.02 (9-е сутки болезни) выявлены положительная динамика в виде частичной реаэрации инфильтративной зоны справа, а также улучшения визуализации правого купола диафрагмы и правого реберно-диафрагмального синуса. Сохраняется диффузное снижение воздушности легочной ткани с двух сторон, больше справа.

ПЦР на SARS-CoV-2 от 21.02.2022 отрицательная.

Учитывая положительную динамику в отношении дыхательной недостаточности и элиминацию вируса, 21.02.2022 пациентка была переведена в ОРИТ «ДГКБ им. Н. Ф. Филатова» для продолжения лечения в профильном отделении.

В последующем ребенок благополучно был выписан из стационара домой.

Заключение. Тяжесть состояния ребенка была обусловлена как течением септического процесса, так и дыхательной недостаточностью, вероятно, связанной с течением COVID-19. Согласно критериям выбора «Клинического протокола по лечению детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)», девочке вводилась комбинация рекомбинантных МКА с быстрым положительным эффектом.

Среди пациентов, госпитализированных в 2020 г., преобладали дети старше 14 лет, доля детей младше 7 лет составила менее 25%. В 2022 г., наоборот, поступило больше пациентов до 7 лет, из них основную часть составили дети младшего возраста (более 40%). Увеличение числа госпитализаций среди детей младшего возраста во время вспышки, связанной со штаммом Омикрон, соответствует международным данным (рис. 4.2).

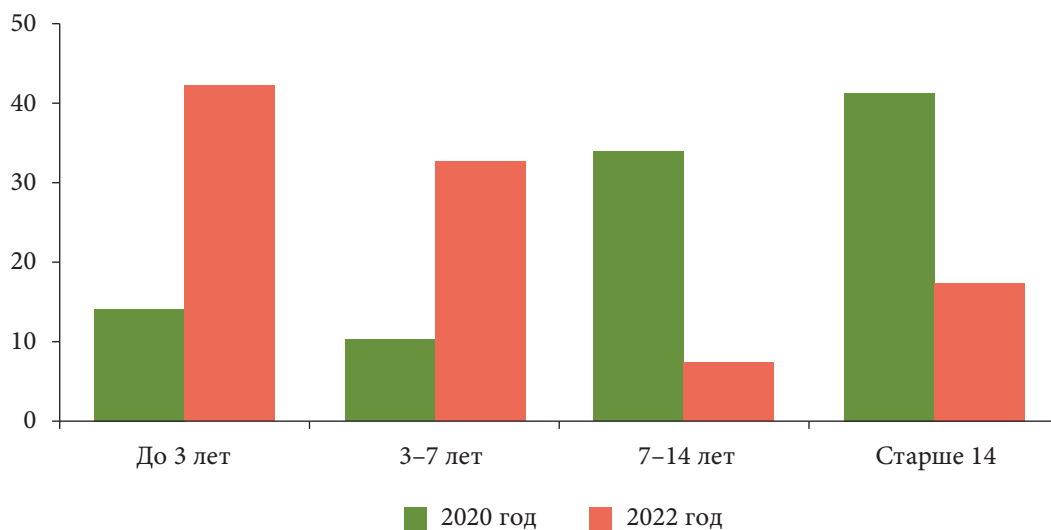


Рис. 4.2. Распределение госпитализированных детей по возрасту.

Обучение в медицине в значительной степени основано на изучении отдельных клинических случаев, поэтому мы надеемся, что наши наблюдения помогут в борьбе с новой коронавирусной инфекцией в будущем.



ГЛАВА 5

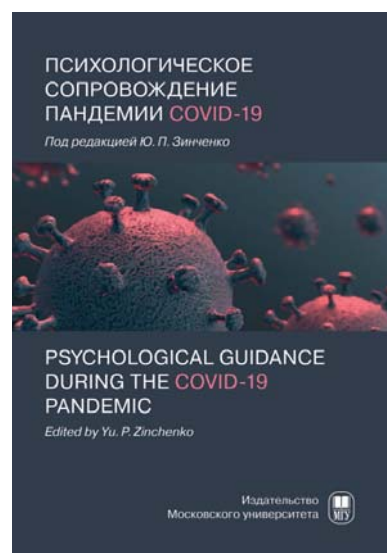
ОСНОВЫ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ И РОДИТЕЛЯМ В «КРАСНОЙ ЗОНЕ» ИНФЕКЦИОННОГО СТАЦИОНАРА*

Для улучшения психологического состояния и профилактики дистресса более чем у 400 пациентов детского возраста (0–17 лет) с коронавирусной инфекцией в междисциплинарной команде специалистов «красной зоны» ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России работали 5 медицинских психологов (Афони́на М. С., Еро́тиевич Н. И., Раби́нович М. Б., Складне́ва В. М., Свири́дова Т. В.). Как и в соматическом стационаре, работа психологов в «красной зоне» согласовывалась с деятельностью врачей и осуществлялась на всех этапах лечения ребенка.

Междисциплинарное ведение пациента и его семьи проводилось в соответствии с основными принципами педиатрической и психолого-педагогической помощи:

- взаимосвязь диагностических и восстановительных мероприятий;
- единство лечебного и психолого-педагогического процессов; индивидуальный и личностно-ориентированный подход к каждому больному;
- этапность, преемственность, последовательность и систематичность терапевтического воздействия.

Вместе с тем анализ опыта психолого-педагогической работы позволил выделить специфику организации профессиональной деятельности психологов в инфекционном стационаре. В силу неясных последствий самой болезни, скачкообразного характера течения, когда при отсутствии внешних признаков и удовлетворительных результатах анализов состояние пациентов может резко ухудшиться вплоть до тяжелого, чрезвычайно важна мобилизационная готовность всех сотрудников. Она во многом обеспечивается постоянным взаимодействием с коллегами, мониторингом и экспресс-диагностикой состояния, а также скоростью принятия решений. Поскольку профессиональная деятельность осуществлялась в экстремальной ситуации, требующей от специалистов повышенных психофизических нагрузок, были необходимы ее четкое структурирование и алгоритмизация.



* Глава любезно предоставлена издательством «Московский университет» из книги «Психологическое сопровождение пандемии COVID-19» // Факультет психологии МГУ имени М.В. Ломоносова. Москва, 2021. С. 165–188.

Отсутствие аналогичных работ в кризисной психологии побудило нас в кратчайшие сроки разработать и апробировать технологию организации деятельности психологов в инфекционном стационаре. Реконструкция полученного опыта работы и его анализ позволили установить порядок действий специалистов психолого-педагогического профиля в «красной зоне» педиатрического стационара.

АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ СПЕЦИАЛИСТОВ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В «КРАСНОЙ ЗОНЕ» ПЕДИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Большое количество пациентов (до 25–35 человек ежедневно) и ограниченное время работы (по установленным внутренним эпидемиологическим требованиям психолог может находиться в инфекционном отделении не более 4 часов подряд) предполагают тщательное предварительное планирование деятельности, которое занимает ежедневно от 1 до 2 часов рабочего времени. Работа начинается с анализа состава детей в отделении и определения пациентов, нуждающихся в проведении диагностического обследования и/или в психолого-педагогической поддержке. Для этого изучаются поступившие заявки на оказание психологической помощи пациентам от врача, проводятся анализ медицинской документации, беседа с медработником, родителями (по возможности). Важнейшую роль играют данные о пациентах группы риска, выявленные психологом в ходе скрининг-обследования или на основе таких объективных показателей, как:

- *тяжелое течение болезни* (в том числе манифестация/обострение хронической болезни, необходимость смены лечебных препаратов и тактики лечения; отсутствие лечения по основному тяжелому хроническому заболеванию; низкая комплаентность, отказ от лечения);
- *признаки неблагоприятного психологического состояния* (подавленное/возбужденное состояние, замкнутость, отсутствие контакта, грубое нарушение правил поведения, нарушения сна, питания);
- *тяжелая жизненная ситуация* (асоциальная семья, детский дом; подозрение на жестокое обращение; смерть, тяжелая болезнь либо развод родителей менее года назад);
- *возможные трудности адаптации к стационару* (первичное поступление ребенка/подростка в больницу; госпитализация пациента младше 9 лет без сопровождения взрослого либо ребенка с особенностями психического развития или психиатрическим заболеванием; длительное (более 14 дней) пребывание на стационарном лечении).

Дополнительно в список детей для работы с ними в «красной зоне» включаются пациенты, которые уже получают психолого-педагогическую поддержку и с которыми должно быть проведено очередное занятие в соответствии с установленным режимом встреч.

Определившись с составом детей, психологу необходимо *установить приоритетность оказания психолого-педагогической помощи*. Для этого следует ориентироваться прежде всего на эпидемиологическое правило, согласно которому начинать работу следует с пациентов с минимальной контагиозностью в самом тяжелом состоянии, чтобы минимизировать возможность их заражения. Приведем пример с онкологическим пациентом в тяжелом состоянии, с отрицательным анализом на коронавирусную инфекцию. При сопоставимом физическом состоянии и контагиозности психолог в первую очередь проводит работу с детьми раннего и дошкольного возраста, затем со школьниками и подростками. Если деятельность ведется в паре, то один психолог или педагог-дефектолог раннего/дошкольного возраста оказывает

психолого-педагогическую помощь детям раннего и дошкольного возраста, второй — младшим школьникам и подросткам. Это существенно снижает трудозатраты на подбор инструментария и дает возможность оказать детям более эффективную психолого-педагогическую поддержку.

Количество детей определяет *вопрос о необходимости повторного посещения «красной зоны» в течение дня*. Как показывает наш практический опыт, за 4 часа интенсивной работы в инфекционном отделении психолог в среднем оказывает около 10–15 услуг.

В зависимости от тяжести физического и психологического состояния, а также возраста ребенка *определяется режим работы*. С пациентами, находящимися в тяжелом физическом и/или психологическом состоянии, рекомендуется непродолжительная работа — от 5 до 15 мин при высокой частоте (4–7 занятий в неделю). Для детей в состоянии средней тяжести и/или нестабильном психологическом состоянии — от 15 до 20 мин при средней частоте (2–3 занятия в неделю). С пациентами в удовлетворительном физическом и психологическом состоянии — от 15 до 20 мин при низкой частоте (1–2 занятия в неделю).

Весь инструментарий, принесенный специалистом (анкеты, письменные принадлежности, книги, игровые и творческие наборы), должен быть стерильным и после психологической работы оставаться в палате. Поэтому психологу необходимо заранее подобрать пособие для каждого пациента, с которым намечается работа в «красной зоне». Его обязательно надо подписать (либо наклеить стикер с номером палаты, фамилией, именем, возрастом) и сложить в сумку с учетом установленного порядка посещения ребенка.

Психолого-педагогическая помощь ребенку реализуется в соответствующем его возрасту виде деятельности. В качестве инструментария для детей раннего возраста выступают предметы для осуществления манипулятивной, предметной деятельности (погремушки, пирамидки, баночки-вкладыши). Для дошкольников — наборы для сюжетно-ролевой игры, конструирования («Лего-дупло», простые пазлы, раскраски с наклейками), продуктивной деятельности (наборы для поделок из крупного бисера, несложная мозаика). Для школьников и подростков — книги приключенческого характера, раскраски-антистресс, молодежные журналы, сканворды, головоломки (кубик Рубика), наборы для творчества (плетение резинок, фенечек, оригами, раскраски/мозаики по номерам). Для детей дошкольного возраста и старше дополнительно требуются письменные принадлежности (ручки, простой и цветные карандаши, фломастеры) и бумага. В рамках проведения скрининг-обследования школьникам и родителям раздаются анкеты (см. стр. 166) (рис. 5.1).



Рис. 5.1. Занятие с психологом.

В качестве результата подготовительного этапа у специалиста должен быть составлен план работы, который включает в себя:

- список детей (фамилия, имя, возраст) с учетом порядка их посещения психологом; номер палаты;
- цель, длительность работы;
- необходимый инструментарий;
- незаполненную графу для примечаний во время работы с ребенком в «красной зоне» (табл. 5.1).

Таблица 5.1. План работы 20.05.2020 (пример)

№	ФИ, возраст	Палата №	Цель	Длительность	Инструментарий	Примечание
1	Иванова Маша, 2 года	1	Диагностическое обследование, беседа с мамой	15 мин	Набор для обследования детей раннего возраста, анкета для мамы	Отмена (повышенная температура), перенос на 22.05
2	Петров Иван, 13 лет	5	Занятие (помощь в адаптации к ситуации госпитализации)	15 мин	Настольная игра «Уно», набор для оригами, книга Н. Носова «Незнайка на Луне»	Динамика положительная. Следующее занятие 24.05
3	Сидоров Володя, 7 лет	10	Занятие (мониторинг психологического состояния, эмоциональная поддержка)	5–10 мин		Стабильно тяжелое эмоциональное состояние. Продолжаем мониторинг 21.05

Примечание. Имена и фамилии изменены с целью сохранения конфиденциальности.

Как показала практическая деятельность в «красной зоне», наличие тщательно продуманного плана работы позволяет специалисту не только эффективно распределить имеющиеся ресурсы, но и в случае необходимости (например, при оказании неотложной психологической помощи) быстро внести в него коррективы, перераспределив нагрузку между психологами, работающими в паре.

Особое внимание следует уделить **фиксации и передаче диагностической информации (данных скрининг-обследования, записей в плане работы)**. Все записи психолога, сделанные в ходе наблюдения за ребенком и беседы, а также заполненные бланки скрининг-обследования должны быть сфотографированы с помощью планшета, предназначенного исключительно для работы в «красной зоне», и передаваться по интернету двум-трем психологам-коллегам. Это позволяет не только зафиксировать информацию о ребенке, но и при необходимости быстро организовать психологический консилиум и принять оперативное решение о формах психологической поддержки «трудному» пациенту, не покидая инфекционный стационар.

После выхода из «красной зоны» психолог приступает к заключительному этапу работы — **написанию заключений и реабилитационных карт, подведению итогов дея-**

тельности вместе с коллегами и руководителем службы (очно или в дистанционной форме с помощью мессенджеров), составлению плана работы для следующей смены, обсуждению результатов диагностического обследования или мониторинга «трудных» пациентов с врачами. Как правило, это занимает 2–3 часа. Несмотря на наличие исчерпывающей информации об осуществленной деятельности в письменном виде, при передаче смены другому специалисту необходимо дополнительно кратко обсудить с ним результаты мониторинга психологического состояния каждого пациента, содержание работы и инструментов. Это позволяет реализовать максимальную преемственность в процессе оказания психолого-педагогической помощи.

В силу повышенных психологических, моральных и физических нагрузок в «красной зоне» специалистам требуется уделить особое внимание психогигиене труда.

Прежде всего необходимо помнить об эмоциональной загруженности адаптационного периода для новых сотрудников. Помимо обучения самой организации деятельности, которая рассмотрена выше, этот период предполагает ознакомление со спецификой работы в «красной зоне», а именно:

- с правильным использованием средств индивидуальной защиты;
- привыканием к психофизическому дискомфорту из-за недостаточного поступления кислорода;
- «парниковым эффектом» при ношении защитной маски и костюма;
- формированием привычки к соблюдению эпидемиологической безопасности в ситуации коммуникации с коллегами из «красной» и «чистой» зон, что подразумевает:
 - социальное дистанцирование;
 - ношение маски и перчаток;
 - использование индивидуальной посуды и санитайзеров;
 - избегание без острой необходимости посещения общественных мест и т. п.

Для преодоления повышенного эмоционального напряжения и ускорения адаптации к новым условиям труда целесообразна организация совместной работы молодого специалиста с более опытным коллегой в течение двух-трех дней.

Для профилактики возникновения дистресса специалистам необходимо помнить о необходимости полноценного питания, питья и отдыха, особенно перед работой в «красной зоне» и после нее. Полезны посильные физические нагрузки, прогулки на свежем воздухе, проветривание помещения и расслабляющие ванны перед сном. Хорошо помогают снять напряжение простые релаксационные техники (базовые упражнения аутогенной тренировки).

Важно уметь разделять ответственность за психологическую помощь «тяжелым» пациентам с коллегами и руководителем службы посредством совместного обсуждения и принятия решений. Для проработки негативных психологических переживаний специалиста, возникающих у него в ходе оказания психологической помощи, следует выражать свои чувства в беседе с коллегами, на бумаге — в форме размышлений, заметок для статьи или серии рисунков. Такие действия помогут заново посмотреть на ситуацию, принять ее как ценный жизненный опыт и сделать выводы, полезные для дальнейшей профессиональной деятельности и жизни в целом. В случае, если тяжелые мысли и воспоминания длительно не оставляют специалиста и навязчиво возвращают в пережитую экстремальную ситуацию, если появляются раздражительность и повышенная нервозность, снижается концентрация внимания, нарушаются сон и аппетит — полезно обратиться за профессиональной помощью к психологу и/или врачу-психиатру.

**СОДЕРЖАНИЕ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ РАБОТЫ С ДЕТЬМИ
РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ИНФИЦИРОВАННЫМИ COVID-19,
И ИХ РОДИТЕЛЯМИ (УХАЖИВАЮЩИМИ ВЗРОСЛЫМИ)**

Значительную долю пациентов «красной зоны» инфекционного стационара (не менее 30%) составляют дети раннего и дошкольного возраста. В силу их психологической незрелости, зависимости эмоционального состояния от непосредственной близости и возможности регулярного контакта с близким взрослым организация психологической работы с таким контингентом требует особого подхода.

Во время лечения в инфекционном стационаре подавляющее большинство детей раннего и дошкольного возраста нуждается в психолого-педагогическом сопровождении, так как практически у всех госпитализация вызывает стресс и адаптационные трудности, изменение поведения. Психологическое состояние больных детей нестабильно и может изменяться в течение дня от эмоционального возбуждения до подавленности, а у небольшого числа детей оставаться нарушенным в течение длительного времени. Родители многих детей говорили, что не могли узнать своего ребенка, т.к. его поведение стало необычным, нередко «более детским». Такой психологический регресс подробно описан в литературе [1, 2]. Он нередко наблюдается у детей в ситуации тяжелой болезни или после нее. Частая смена настроения, появление поведенческих трудностей, которых ранее у детей не наблюдалось, снижение аппетита, нарушение сна — вот те проблемы, с которыми обращались родители и решение которых требовалось найти в ходе психологического консультирования.

Согласно части 3 ст. 51 ФЗ № 323 от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», один из родителей или лицо, его замещающее (законный представитель), имеет право бесплатно находиться с ребенком в стационаре в течение всего периода лечения. Медицинское учреждение обязано обеспечить близких ребенка питанием и спальным местом, создать необходимые условия для его комфорта.

Понятно, что для родителей ситуация заражения малыша опасным вирусом является тяжелым испытанием и приводит к дестабилизации психологического состояния, затрудняет объективность восприятия, снижает целенаправленность деятельности [3–5].

Дополнительными стрессорами становятся внезапная госпитализация в стационар, изменение привычного ритма жизни, бытовые неудобства [6]. Отсутствие опыта круглосуточного пребывания в инфекционной палате и общения с медицинским персоналом в специальной защитной одежде усугубляют положение и нередко вызывают панику, затрудняя адаптацию взрослого в новых социальных условиях. Несмотря на существующие объективные трудности, близкие должны выполнять свои родительские обязанности, осуществлять уход и воспитание, сотрудничать со специалистами, сообщать объективную информацию о поведении и состоянии здоровья ребенка.

Высокая стрессогенность происходящего указывает на необходимость оказания психологической помощи не только больному ребенку, но и его родителям [7]. Однако, как показал наш практический опыт, далеко не все родители готовы обращаться за помощью и принимать ее. В большинстве случаев наладить продуктивное сотрудничество с родителями удается в ходе консультирования по вопросам психологического состояния и поведения ребенка. При этом даются рекомендации по организации режима дня, кормления и досуга в палате, взаимодействия в ситуации болезни. Обсуждаются ситуативные проблемы и трудности воспитания, возникшие в данной экстремальной ситуации.

Все вышесказанное определило алгоритм оказания и направления психолого-педагогического сопровождения, подробно изложенный в предыдущем параграфе.

Анализируя эту информацию, психолог должен заблаговременно (до посещения «красной зоны») точно спланировать ход скрининг-диагностики психологического состояния ребенка и близкого взрослого. Это возможно, т.к. информация о возрасте и состоянии здоровья ребенка, обстоятельствах заражения и инфицированных членах семьи имеется в медицинской карте. Количество консультаций и план работы в течение дня специалист определяет заранее.

Для скрининг-диагностики психологического состояния детей раннего и дошкольного возраста не требуется специальных методик обследования. Особые условия консультирования не позволяют реализовать диагностическую процедуру так, как описано в руководствах, что неизбежно приводит к снижению объективности данных. Наиболее подходящий для данной ситуации метод диагностики — это наблюдение за спонтанной психической активностью ребенка либо деятельностью и игрой с новыми игровыми пособиями, которые ему предложил взрослый [8, 9].

Подбирая набор диагностических пособий, психолог должен ориентироваться на данные, полученные от лечащего врача. В первую очередь, это тяжесть течения инфекционной болезни и, как следствие, физического состояния. Большое значение имеют также сведения о поведении ребенка в ходе педиатрического осмотра и в палате стационара.

Результаты наших исследований показали, что психологическое состояние детей раннего и дошкольного возраста напрямую зависит от тяжести течения болезни. Внимательно наблюдая за поведением ребенка, можно заметить его характерные психологические особенности, выявить актуальные психологические проблемы, возникшие в ситуации болезни и госпитализации.

Так, при среднетяжелом и тяжелом течении коронавирусной инфекции мимика, как правило, выражает страдание. Дети малоактивны, их психологическое состояние можно охарактеризовать как пассивное. Они слабо реагируют на происходящие вокруг них события, нуждаются в непосредственной близости взрослого, требуют его постоянного присутствия. В ходе игрового взаимодействия и эмоционального общения дети быстро истощаются. У них снижен аппетит, привычный режим дня они не выдерживают, т.к. циркадный ритм нарушается. Настроение может внезапно меняться, причем не всегда удается понять причину возникновения плача или двигательного возбуждения. По нашим данным, таких детей не более 25%, чаще это малыши первых лет жизни.

В ходе наблюдения за поведением ребенка в тяжелом состоянии не имеет смысла заменять игровые пособия. Это связано с тем, что чрезвычайно сложно подобрать оптимальную сенсорную нагрузку и такие игрушки, которые вызвали бы у этих детей положительный эмоциональный отклик.

Иное поведение демонстрируют дети, у которых болезнь протекает бессимптомно или в легкой форме. Они составляют около 75% пациентов инфекционного стационара. Им свойственны достаточная активность, живой отклик на появление новых людей, интерес к контакту с психологом, желание общения. В связи с этим в ходе скрининг-диагностики можно использовать игровые пособия, которые по функциональному назначению и степени сложности действий с ними соответствуют паспортному возрасту ребенка или ниже его. Целесообразно создать небольшой набор игровых пособий для диагностики, состоящий из предметов, прошедших тщательную санитарную обработку. Это погремушки, детали которых приходят в движение при выполнении определенного действия (нажатие, кручение, открывание и т.п.). Юла, шарманка, металлофон, мозаики, кубики, сортеры — для выявления умения выполнять орудийные действия и наличия предметной деятельности в целом. Пазлы, набор предметов-орудий, игрушек-персонажей для выполнения цепочки игровых действий. Сюжетные картинки для обсуждения изображенных событий.

В силу ограничения времени на диагностику в экстремальных лечебных условиях и физической слабости детей требуется высокая активность специалиста. Он должен создать игровую ситуацию, продемонстрировать способ использования игрового пособия и его социальные возможности, а затем на фоне возникшего познавательного интереса ребенка наладить эмоциональное общение с ним. В первую очередь организуется игровая деятельность, соответствующая физиологическому возрасту ребенка. В случае нежелания пациента или отсутствия у него возможности правильно совершить действие с предметом и добиться ожидаемого результата психолог демонстрирует его повторно или выполняет совместно «рука в руку», тем самым предоставляя ребенку возможность усвоить его в ходе обучения, после чего повторить самостоятельно. Если ребенок по-прежнему отказывается от действия с предметом или не может правильно его выполнить, психолог последовательно демонстрирует возможности других игрушек, переходя к тем из них, которые предполагают более простой способ действия. Такая последовательность действий специалиста позволяет ему выявить игровые пособия, которые подходят для организации продуктивного досуга и самостоятельной деятельности ребенка, а также определить ту форму взаимодействия взрослых с ним, которая является оптимальной в период восстановления здоровья.

Во время игровой деятельности с дошкольниками специалист задает вопросы для выявления актуальных переживаний детей и их отношения к ситуации, аккуратно включает в беседу ухаживающего взрослого и осведомляется о воспитательных и бытовых трудностях, которые у него возникли в стационаре, о сложившейся жизненной ситуации, а также о его физическом и психологическом состоянии.

Диалог с родителями нужно структурировать, помня при этом об исключительной социальной ситуации, которую они переживают: во многих случаях другие члены семьи тоже больны, находятся в стационарах и существует риск для их жизни. Нередко дома остались дети, уход за которыми осуществляют родственники. Все эти обстоятельства являются дополнительными стрессорами и влияют на психологическое состояние родителя, что необходимо учитывать.

Чаще всего близкие детей с тяжелым течением коронавирусной инфекции сами пребывают в тяжелом и/или крайне неустойчивом эмоциональном состоянии. Они стараются ограничить общение со специалистами или участвуют в нем формально. Их поведение и высказывания отражают высокий уровень тревоги и эмоционального напряжения, что лишает их способности объективно воспринимать ситуацию. При этом возможность контакта с медицинским работником и психологом успокаивает их, вызывает чувство защищенности. Предложение ответить на 10 простых вопросов анкеты такие родители нередко воспринимают настороженно. Чаще всего они соглашаются заполнить ее, но делают это без желания, многие графы оставляют пустыми; в других случаях быстро прочитав несколько вопросов, отказываются выполнить просьбу, ссылаясь на отсутствие времени.

Родители детей с бессимптомным и легким течением COVID-19 в большинстве случаев находились в относительно стабильном психологическом состоянии. Специалиста встречали дружелюбно, беседу поддерживали охотно, были вежливы, отвечали на вопросы врача или психолога развернуто, со спокойной интонацией речи; сообщали важные детали и рассказывали о течении заболевания ребенка в домашних условиях. В большинстве случаев они положительно реагировали на предложение ответить на вопросы анкеты, давали подробные ответы, аккуратно их записывали, выражали заинтересованность в консультации психолога. Однако практически для всех был характерен высокий уровень тревоги, что проявлялось в потребности получить подробные разъяснения о необходимости лечения ребенка в стационаре, организации лечебного процесса, в излишне детальных расспросах о результатах

клинических обследований. Родители нуждались в подтверждении безопасности прикосновений специалистов в защитных костюмах к ребенку, стерильности предметов обихода и игровых пособий, пищи и воды.

В некоторых случаях матери детей с бессимптомным и легким течением болезни демонстрировали поведение, характерное для большинства родителей детей со среднетяжелым течением COVID-19 (примерно 15% матерей).

При установлении контакта с родителем (ухаживающим взрослым) психолог должен учитывать тяжесть состояния ребенка, т. к. психологическое состояние родителей тесно связано с внешне наблюдаемыми психофизическими изменениями ребенка при среднетяжелом и тяжелом течении коронавирусной инфекции. Наряду с этим следует помнить, что есть достаточное число родителей со зрелыми приспособительными механизмами, способных контролировать свое эмоциональное состояние и сохранять выдержку в тяжелой жизненной ситуации. Однако в случае тяжелого течения болезни ребенка, длительного пребывания в состоянии неопределенности и высокого уровня эмоционального напряжения все родители без исключения нуждаются в психологической помощи для сохранения их психических ресурсов и рационального распределения физических сил.

Беседу о психологических и социальных трудностях следует рассматривать как первый этап психологического консультирования родителей в «красной зоне». В ходе этой беседы необходимо оказать им эмоциональную поддержку и продемонстрировать человеческое участие, продемонстрировать возможность межличностного общения, а также получения помощи по уходу за малышом и организации досуга.

После выхода из «красной зоны» и краткосрочного отдыха психолог осуществляет анализ медицинских и психолого-педагогических данных. Рекомендуется проводить его в этот же рабочий день, пока впечатления от общения с ребенком свежи, а информация, полученная в беседе с родителями, может быть воссоздана максимально точно.

Еще одним направлением деятельности психолога является информирование лечащего врача и среднего медицинского персонала о значимых индивидуальных особенностях ребенка и родителя (ухаживающего взрослого), о социальных обстоятельствах, которые требуется учитывать в ходе лечения. Психолог должен подготовить ответы на вопросы лечащего врача и дать профессиональные рекомендации по организации взаимодействия с дуадой мать-ребенок. В особых случаях нужно продумать свое участие в обходе и осмотре больных, оказании медицинским работникам непосредственной помощи в налаживании продуктивного взаимодействия с родными пациентов, в разрешении конфликтных ситуаций.

Связь между физическим и психологическим состоянием детей, а также психологическим состоянием их родителей определяет содержание, объем и длительность психолого-педагогической работы с каждым из них. Так, с детьми в тяжелом и среднетяжелом состоянии психологических занятий проводить не требуется [10]. В острый период адаптации и восстановления физических сил ребенка психолог уделяет внимание мониторингу его состояния и оказывает психологическую помощь родителям (ухаживающим взрослым), реализует индивидуально подобранные методы и приемы стабилизации эмоционального фона, по потребности помогает организовать досуг ребенка. Одним из направлений психологического консультирования родителей является разъяснение важности рационального распределения их физических и психологических ресурсов в тяжелой жизненной ситуации [11, 12].

Нередко нужен контроль выполнения родителями рекомендаций по соблюдению режима дня, регулярности сна и питания, отдыха и выполнения различных видов деятельности, в том числе общения с близкими людьми по телефону. Данное содержание становится центральным при работе с родителями детей с хроническими болезнями, которые инфицированы COVID-19. Все они психологически истощены длительным лечением

ребенка, нестабильностью текущей ситуации, объективной угрозой для жизни и возможностью ухудшения состояния здоровья ребенка. Периодически возникает необходимость оказания им помощи в снижении уровня эмоционального напряжения и в поиске конструктивных форм проявления своего негативного отношения к ситуации, усталости и сомнений в правильности медицинских назначений [13]. Инструментом, способствующим более реалистичному восприятию ситуации, становится фиксация внимания родителей на положительных изменениях в состоянии и поведении ребенка, динамике клинических показателей. Психолог может посоветовать родителям полезную в данный момент психологическую литературу, интернет-ресурсы для самостоятельной стабилизации психологического состояния [14].

С детьми с легким и бессимптомным течением коронавирусной инфекции психолого-педагогическая работа может быть реализована в большем объеме и включать разнообразные формы организации. Наиболее частыми проблемами являются трудности адаптации в стационаре и однообразии досуга. Эти проблемы в той или иной степени возникали практически у каждого дошкольника. Для их устранения, ориентируясь на ведущий вид деятельности и индивидуальные предпочтения ребенка, следует подобрать игровые пособия и дать родителям рекомендации по организации досуга ребенка в условиях стационара. Большинство родителей не могут самостоятельно преодолеть проблемы в поведении и эмоциональном состоянии детей. Психолог должен не только дать им советы по созданию развивающей и игровой среды, но и продемонстрировать оптимальные формы межличностного взаимодействия, образцы сотрудничества с ребенком в игре, методы и приемы обучения новому. С одной стороны, это разнообразит досуг детей, и тогда большую часть времени они будут заняты полезной продуктивной детальностью, а не пассивным просмотром мультфильмов или элементарным манипулированием кнопками гаджетов. С другой стороны, родители научатся самостоятельно организовывать игровую деятельность ребенка в палате медицинского стационара, что позитивно отразится на эмоциональном состоянии каждого, улучшит детско-родительские отношения, уменьшит число конфликтов и разногласий в течение дня.

Согласно сведениям, полученным от родителей, у многих детей старшего дошкольного возраста наблюдаются приступы ситуативного страха или тревоги, связанные с пребыванием в больнице: с длительным ожиданием или отсрочкой выписки, плохими результатами анализов, назначением болезненных манипуляций. Нередко у дошкольников возникала тоска по дому, родным, друзьям и домашним питомцам. В этом случае психолог применял методы работы с негативными переживаниями и разъяснял родителям алгоритм действий при возникновении той или иной психологической проблемы, знакомил с методической литературой, при прочтении которой можно было бы получить нужные знания и практические советы [15]. Такого рода консультации способствовали появлению у детей и родителей позитивного эмоционального настроения, ориентировали на соблюдение рекомендаций врача и скорейшее выздоровление, снабжали взрослых полезной информацией и методами управления поведением ребенка в период длительного пребывания в условиях стационара.

В некоторых случаях регулярное общение со специалистом приводило к осознанию родителями роли воспитательных действий взрослого в существующих у ребенка проблемах. Постепенно они начинали внимательнее относиться к своим действиям и анализировать происходящее, обращали внимание на отклонения в поведении и развитии ребенка, были готовы совместно с психологом определить пути их преодоления после выписки из стационара, т. е. продумывали план ближайшего будущего, что свидетельствовало о психологическом восстановлении ресурсов и хорошем эффекте психотерапевтической работы [11].

В единичных случаях психолог сталкивался с пренебрежительным отношением родителей к своим обязанностям, нарушением режима лечения, асоциальным поведением. В такой ситуации после налаживания контакта в доверительной беседе психолог подробно разъяснял правила пребывания в стационаре, демонстрировал эффективные приемы эмоционально-развивающего общения с ребенком. Просвещал родителя и обучал его выполнению своей роли в осуществлении ухода за ребенком, иногда оказывал помощь в обустройстве палаты, сообщал администрации учреждения о необходимости обеспечения родителя средствами личной гигиены и т.п. При выявлении в ходе психологической консультации высокой вероятности нарушения лечебного режима или нанесения вреда здоровью ребенка психолог докладывал об этом лечащему врачу и службе охраны. Тогда приглашался другой член семьи для ухода и присмотра за ребенком, или, по решению суда, применялись действующие законодательные нормы в целях обеспечения его безопасности и восстановления здоровья [16].

В ситуации болезни целой семьи и невозможности близких родственников взять на себя обязанности по уходу за ребенком эти обязанности на законных основаниях выполняли знакомые семьи, а в одном случае — старший ребенок. В таких обстоятельствах работа психолога реализовывалась по обычному алгоритму, но при увеличении временных затрат на данный клинический случай и на решение тех психосоциальных проблем, которые были выявлены в ходе диагностики. В первую очередь, помощь была нужна в налаживании межличностного взаимодействия ухаживающего взрослого с ребенком, овладении навыками ухода, понимания и удовлетворения его психологических и возрастных потребностей.

Сведения о содержании деятельности, кратности и продолжительности психологических занятий, их результативности, важной психологической и социальной информации, особенностях поведения ребенка и родителей психолог отражал в медицинской карте, делая их доступными для медицинского персонала. В медицинской карте фиксировались также результаты мониторинга психологического состояния и социальных потребностей каждого члена диады. Ежедневно текущее соматическое и психологическое состояние ребенка обсуждалось на междисциплинарных встречах, уточнялась тактика комплексного восстановительного лечения, психологической и социальной поддержки детей и их родителей, вносились необходимые коррективы исходя из произошедших медико-социальных изменений.

При высокой вероятности внезапного ухудшения состояния здоровья больного, а также изменения социальных обстоятельств, такая частота встреч была оправданной и обеспечивала согласованность действий членов междисциплинарной команды, способствовала рациональному распределению рабочего времени и профессиональных ресурсов.

СОДЕРЖАНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ РАБОТЫ СО ШКОЛЬНИКАМИ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Примерно 70% пациентов «красной зоны» инфекционного стационара составляют дети школьного возраста (младшие школьники 20%, подростки 50%), из них около 20% человек госпитализируются вместе с родителями или опекунами. Как правило, это дети в тяжелом и среднетяжелом состоянии, а также пациенты в удовлетворительном физическом состоянии с выраженным когнитивным дефицитом. Остальные школьники (около 60%) пребывают на лечении в круглосуточном стационаре без родителей.

Жизненная ситуация, в которой оказываются школьники, характеризуется рядом психотравмирующих факторов, таких как:

- нестабильное физическое состояние, скачкообразное течение и неясный прогноз болезни;
- пребывание в инфекционных палатах с организацией быта в условиях карантина, невозможность посещения родными;
- большой объем психотравмирующей информации, поступающей детям из СМИ [17] и от ближайшего окружения (около 30% родителей тоже болеют, а некоторые находятся в реанимации в тяжелом состоянии с неопределенным течением и прогнозом болезни).

Все это указывает на необходимость систематической психологической поддержки младших школьников и подростков в инфекционном стационаре.

Так же, как и в работе с детьми раннего и дошкольного возрастов, анализ специалистом ситуации начинается с беседы с врачом и изучения медицинской документации для получения информации о состоянии здоровья пациентов. С целью сбора данных об актуальной социальной обстановке в семье ребенка организуется общение с родителем (очно или дистанционно, по ситуации).

Обследование детей при необходимости проводится в палате в присутствии других пациентов, а иногда и их родителей. В первую очередь психолог осуществляет наблюдение и беседу. Особое внимание уделяется пантомимике, положению тела, интонации голоса (поскольку конденсат на защитной маске у специалиста часто мешает четко увидеть мимические проявления пациента).

Для школьников в удовлетворительном состоянии (или средней тяжести) проводится скрининг-диагностика, включающая:

- методики «Три желания» [18];
- «Незаконченные предложения» [19];
- рисунок на свободную тему;
- анкету из 10 вопросов, направленных на выяснение физического самочувствия ребенка, его пожеланий к организации быта и досуговой деятельности в палате (табл. 5.2). Ответы записываются или самим ребенком, или психологом с его слов.

Поскольку психологический возраст детей может не соответствовать физическому/паспортному (примерно в 20% случаев), дополнительно на основе данных наблюдения, беседы и скрининг-диагностики проводится экспертная оценка психического развития (нормативное/ненормативное) по двум критериям:

- характер потребностей и интересов;
- степень психологической автономии в общении и поведении.

Полученные результаты позволяют оценить характер и глубину переживаний ребенка и учитываются при разработке содержания психологической помощи.

Совокупность физических и психологических факторов стала основанием для распределения пациентов на четыре группы.

Первую группу составляют дети в тяжелом физическом состоянии, с нестабильными проявлениями психической активности, находящиеся, как правило, в отделении реани-

Таблица 5.2. Анкета для школьников

Просим тебя ответить на вопросы и выполнить задания.

Это поможет нам лучше узнать тебя и организовать досуг в больнице.

Напиши ответы на вопросы.

1	Имя, фамилия, возраст, год и месяц рождения	
2	Какого числа ты поступил? Напиши дату, день недели	
3	Сколько дней ты в больнице?	
4	Есть ли у тебя опыт лечения в круглосуточном стационаре?	
5	Тебе назначены лечебные процедуры, лекарства? Если да, то как ты их переносишь?	
6	Взял ли ты из дома необходимые вещи для стационара?	
7	Напиши, в чем ты нуждаешься, кто из близких может передать это тебе?	
8	Что в стационаре тебе трудно делать самому? Какая помощь медперсонала или других людей тебе необходима?	
9	Напиши, как ты проводишь свободное время в больнице.	
10	Как ты думаешь, чем бы ты мог разнообразить свой досуг и что для этого нужно?	
11	Какие книги и фильмы ты любишь и хотел бы прочитать/посмотреть	
12	Какие игры и виды деятельности были бы тебе интересны?	

мации. Значительную часть суток пациенты проводят в состоянии сна, а бодрствуя, проявляют лишь кратковременный интерес к происходящему в палате из-за быстрого утомления и низкой работоспособности. У пациентов наблюдается неустойчивая потребность во впечатлениях и общении, а также выраженные изменения эмоционального отношения к окружающему. На фоне психофизического истощения у детей отмечаются возбуждение, тревожность, плаксивость, сниженный фон настроения. Они тяготеют к психофизическому дискомфорту и пребыванием в отделении реанимации.

Во вторую группу включены дети преимущественно в состоянии средней тяжести с выраженными переживаниями, связанными с болезнью. Они испытывают страх и опасения за свое здоровье и жизнь. Эти дети, как правило, находятся в неустойчивом либо неблагоприятном эмоциональном состоянии (подавленном, тревожном, либо возбужденном), часто жалуются на нарушение аппетита и/или сна, фиксированы на психофизических ощущениях, испытывают трудности осуществления целенаправленной деятельности, поддерживают лишь формальный контакт с врачами и соседями по палате. У многих детей, отнесенных в данную группу, описанное психологическое состояние наблюдается на фоне тяжелой болезни взрослых членов семьи. Причем у детей, чьи родители находятся в реанимации, описанные проявления более устойчивые и ярко выраженные. В группе детей, которые имеют возможность поддерживать контакт с близкими, зараженными коронавирусной инфекцией, негативные переживания носят чаще преходящий, транзиторный характер и возникают под воздействием новых, в том числе незначительных стрессоров (например, изменение графика медицинских обходов).

Наблюдаются значительные различия в проявлении переживаний между младшими школьниками и лично незрелыми подростками, с одной стороны, и зрелыми подрост-

ками — с другой. Если первые часто плачут, жалуются на тоску по дому или тревогу из-за предстоящей медицинской процедуры, то внешняя картина поведения личностно зрелых подростков обычно не вызывает у взрослых больших подозрений. Они ведут себя сдержанно, не демонстрируя своих негативных чувств, поэтому у медицинского персонала и родственников складывается впечатление, что с пациентами все в порядке.

Иногда в общении со взрослыми школьники ведут себя, наоборот, чрезмерно нетерпимо и эгоцентрично. Однако неверно было бы считать это проявлением невоспитанности или негативного отношения к медработникам. В действительности это результат чрезмерного эмоционального напряжения, нарушения эмоционально-волевой регуляции на фоне психофизического истощения и психотравмирующих переживаний (опасений за собственную жизнь и здоровье близких).

Третья группа объединяет детей, находящихся в удовлетворительном физическом состоянии, преимущественно с временными трудностями адаптации в ситуации госпитализации. Их психологическое состояние неустойчиво, с риском возникновения дистресса. Это выражается в повышенной интенсивности переживаний, сверхвысокой реактивности, чувствительности к внешним воздействиям, трудностях эмоционально-волевой регуляции. В поведении этих детей периодически наблюдаются снижение целенаправленности деятельности и общения.

Препятствием для благоприятной адаптации детей в стационаре часто становится совокупность таких социально-психологических факторов:

- отсутствие рядом значимого взрослого;
- отсутствие опыта госпитализации [20];
- психологическая незрелость или специфические особенности развития личности; трудности самостоятельной организации деятельности;
- недостаточная социально-бытовая ориентировка и коммуникативная компетентность.

Самая малочисленная — четвертая — группа состоит из детей, преимущественно в удовлетворительном физическом и относительно стабильном психологическом состоянии с благоприятной адаптацией к ситуации госпитализации. У этих пациентов сохраняются достаточный самоконтроль, высокая целенаправленность, отмечается интерес к различным видам деятельности и общению [21]. Школьники самостоятельно осуществляют уход за собой, а некоторые способны поддерживать и более младших детей в палате: организуют деятельность (читают книги, выполняют учебные задания, играют в настольные игры, делают поделки и т. п.), проявляют инициативу в общении. Вместе с тем дальнейшее воздействие психотравмирующей ситуации и/или дополнительное воздействие стрессоров может привести к полному истощению внутриличностных ресурсов и нарушению защитных механизмов детской психики [22], что свидетельствует о необходимости отнесения данной категории детей к группе риска.

Таким образом, содержание психологической работы зависит от тяжести состояния и актуальных психологических трудностей.

С целью профилактики возникновения острых психологических переживаний в ситуации постепенного улучшения физического состояния и увеличения психологических возможностей *дети первой группы* нуждаются в систематической эмоциональной поддержке и реализации потребности в общении, получении новых впечатлений. Это могут осуществлять как специалисты, так и сопровождающие их близкие взрослые. Ключевыми задачами профессионального психологического сопровождения являются также стабилизация эмоционального состояния, формирование положительного настроения на лечение, развитие

умения понимать и выражать собственные психологические потребности [10]. Родителей тяжелобольных детей психологи по возможности знакомят с основными способами преодоления психотравмирующей ситуации. Прежде всего обращают их внимание на тот факт, что сложившаяся ситуация имеет чрезмерную эмоциональную нагрузку, поэтому не стоит корить себя за повышенную эмоциональность либо пассивность. Чтобы сохранить собственные ресурсы, взрослым необходимо придерживаться психогигиенических требований (полноценный сон, питание, реализация личных потребностей). Для оптимизации психологического состояния тяжелобольного ребенка во время лечения полезно организовывать систематическую посильную деятельность и общение. Важно не ждать быстрого выздоровления, а научиться и взрослому, и ребенку жить результативно каждый день. Полезно напомнить родителям, что они не одни. Команда специалистов делает все необходимое и возможное, чтобы помочь ребенку. Медицина не стоит на месте и ежедневно ученые становятся ближе к решению проблемы. Родители детей с похожими нарушениями здоровья объединяются в общественные организации, в группы социальных контактов в интернете, чтобы поделиться опытом и вместе найти решение. Активно работают также органы социальной поддержки и благотворительные фонды, чтобы обеспечить их детей необходимыми дорогостоящими медикаментами и высокотехнологическим лечением.

Для стабилизации/улучшения психологического состояния детей *второй группы* осуществляется ежедневное психологическое сопровождение (в том числе консультирование в кризисной ситуации) в индивидуальной форме, направленное на снижение остроты переживаний. Каждому ребенку, оказавшемуся в тяжелой жизненной ситуации (особенно в случае тяжелой болезни родителей), предоставляется возможность быть выслушанным, «выплеснуть» свои переживания с помощью рисунка на свободную тему, когда он сам будет готов и захочет это сделать [8, 15].

С детьми и подростками, у которых преобладает состояние **тревоги**, осуществляется работа, направленная на преодоление страхов, знакомство со способами контроля ситуации и эмоционального состояния. С младшими школьниками и психологически незрелыми подростками проводятся занятия по переключению внимания с тревожных переживаний на посильные и интересные виды деятельности (творческую, познавательную, трудовую). С подростками целесообразно организовать беседы об особенностях их состояния как нормальной реакции организма на стрессовую ситуацию. При выраженных страхах используется техника «Уничтожение страха» [15].

При **возбужденном эмоциональном состоянии** осуществляется психологическая работа по структурированию деятельности и режима дня, созданию условий для реализации потребности в деятельности и общении, а также внешнего контроля поведения и соблюдения социальных норм как средства восстановления регуляции и стабилизации эмоционального состояния. При особо высоком и устойчивом эмоциональном возбуждении важным направлением работы является обсуждение с детьми вопросов, связанных с соблюдением правил поведения в палате:

- необходимость уважать потребности других детей во сне и отдыхе;
- спрашивать разрешения при желании послушать музыку без наушников или повеселиться;
- соблюдать чистоту в палате и т. п.

При **сниженном настроении** основным направлением работы с детьми и подростками становится помощь в обогащении их деятельности, актуализации психологических потребностей, соответствующих их возрасту.

При особо сниженном, *подавленном эмоциональном состоянии* и младшим школьникам, и подросткам в начале работы важно проявление по отношению к ним обычной человеческой заботы и внимания: помочь заправить постель, попросить санитарку подогреть остывший обед, рассказать про погоду и новости, побыть рядом, пока ребенок лежит под капельницей и т.п. Постепенно по мере улучшения состояния психологи включают ребят в посильную и положительно эмоционально окрашенную деятельность, например рисование. В частности, у детей с успехом используется техника из арсенала арт-терапии «Гармонизация рисунка» (рис. 5.2) [15].

В ряде случаев в силу особенностей психофизического состояния (выраженности симптоматики и степени нарушения функционирования) психолог рекомендует консультацию невролога.

В тяжелой жизненной ситуации (например, при ухудшении состояния родителей и переводе их на лечение в отделение реанимации) психологи проводят для родственников дистанционное психологическое консультирование с целью стабилизации их эмоционального состояния и информирования о конструктивных способах поддержки ребенка. Специалисты напоминают о необходимости проявления общечеловеческой заботы по отношению к ребенку (например, передать любимую еду, книгу, положить деньги на телефон) и неблагоприятном влиянии на его эмоциональное состояние многочисленных звонков, излишних вопросов, советов, попыток его успокоить.



Рис. 5.2. Рисунки пациентов.

Для пациентов *третьей группы* (в удовлетворительном состоянии и преимущественно с временными трудностями адаптации в ситуации госпитализации) основными направлениями психолого-педагогической работы являются:

- информирование по вопросам госпитализации и режима лечения, соблюдения правил поведения в палате;
- краткосрочное консультирование по решению ситуативных психологических проблем;
- помощь в решении бытовых вопросов;
- организация общения с соседями по палате;
- включение в систематическую учебную, творческую, продуктивную деятельность.

Систематическая психолого-педагогическая работа с детьми, направленная на организацию досуга и общения ребенка в палате инфекционного отделения, позволяет эффективно и в короткие сроки адаптировать детей к пребыванию в стационаре, улучшить их психологическое состояние и существенно снизить риск развития дистресса.

Пациентам четвертой группы (*в относительно устойчивом психологическом и удовлетворительном физическом состоянии*) требуется систематическое психологическое сопровождение по укреплению внутриличностных ресурсов. Особого внимания заслуживает ухудшение физического состояния детей или поступление тревожной информации о состоянии родителей. В этих случаях школьникам нужна дополнительная эмоциональная поддержка, которую удастся обеспечить благодаря тесному сотрудничеству психолога с лечащим врачом, медсестрой и родственниками пациентов.

Для детей в стабильном положительном эмоциональном состоянии, а также при снижении остроты переживаний у пациентов других групп чрезвычайно полезна организация общения и совместной деятельности с другими детьми. Это позволяет улучшить микроклимат в палате, обеспечить взаимопомощь. В зависимости от психологического возраста участников в качестве такой деятельности выступают совместный рисунок/сочинение, настольная игра, предполагающая взаимодействие/конкуренцию, совместное конструирование [15].

В силу особенностей эмоционального состояния или недостаточных коммуникативных навыков и самоорганизации на первых двух-трех занятиях функцию организатора совместной деятельности выполняет психолог. Постепенно роль ведущего перенимают старшие подростки, а иногда наиболее активные младшие подростки и младшие школьники. При этом задачей психолога остается поддержка инициативы детей и помощь в ее реализации с учетом ограничений, неизбежных в условиях инфекционного стационара.

Поскольку большинство детей школьного возраста находится на лечении без родителей и нуждается в их систематической поддержке, необходимым направлением работы психолога является дистанционное консультирование взрослых. Всем родителям вновь поступивших детей предоставляется возможность получения дистанционной психологической поддержки (в виде памятки, беседы по телефону). Взрослых информируют о правилах пребывания и режиме в отделении, списке необходимых личных вещей и правилах их передачи, напоминают о необходимости позаботиться об организации досуга ребенка. В частности, школьнику для организации деятельности и общения рекомендовано иметь с собой недорогой телефон, учебную и художественную литературу, набор для творчества (например, для рисования, оригами, вязания) и портативные настольные игры. В ходе лечения ребенка в стационаре родителей/законных представителей специалисты знакомят с результатами психологического мониторинга (актуальным психологическим состоянием и потребностями ребенка) и необходимыми способами психологической поддержки.

Таким образом, в силу стрессогенного характера социальных условий, обусловленных эпидемией, все дети в ситуации лечения в «красной зоне» инфекционного стационара испытывают психологические трудности и нуждаются в психологическом сопровождении.

Содержание и формы психологической помощи в «красной зоне» детям зависят от тяжести их соматического состояния, психологического возраста, актуальных психологических потребностей и типа психологического переживания психотравмирующего события, характер которого имеет не меньшее значение, чем собственно психологический ответ на него. Во всех случаях одной из важнейших задач психолога является организация посредничества между ребенком, с одной стороны, и взрослыми (родственниками, медицинским персоналом) — с другой, а также между детьми, находящимися в одной палате.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Выготский Л.С. Вопросы детской (возрастной) психологии. Собр. соч. в 6 т. М: Педагогика, 1982–1984. Т 4. 433 с.
2. Фрейд А. Лекции по детскому психоанализу. М.: Апрель-Пресс; Эксмо-Пресс, 2020. 384 с.
3. Brooks S. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020; 395: 912–20. Published Online February 26, 2020; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8
4. Danese A. et al. Child and adolescent mental health amidst emergencies and disasters. *The British Journal of Psychiatry*. 2020; 216: 159–162.
5. Jiao W. et al. Behavioral and emotional disorders in children during the Covid-19 Epidemic. *Journal of Pediatrics*. 2020 Jun; 221: 264–266.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.03.013
6. Ртищева М.С., Лазуренко С.Б. Психологическое сопровождение семьи ребенка, находящегося в отделении реанимации и интенсивной терапии // Альманах Института коррекционной педагогики. 2017. № 31. С. 50–59.
7. Лазуренко С.Б. Современное состояние и перспективы развития психолого-педагогической помощи в педиатрии // Российский педиатрический журнал. 2020. Т. 23, № 2. С. 148–154.
8. Мухина В.С. Феноменология развития и бытия личности. М.: Московский психолого-социальный институт, Воронеж, 1999. 640 с.
9. Лазуренко С.Б. Психическое развитие детей с нарушениями здоровья в раннем возрасте. Монография. М.: Логомаг, 2014. 266 с.
10. Буслаева А.С., Венгер А.Л., Лазуренко С.Б. Задачи психологической помощи тяжело больному ребенку и его родителям // Культурно-историческая психология. 2016. Т. 12, № 1. С. 56–65.
11. Карabanова О.А. Психология семейных отношений и основы семейного консультирования: Учебное пособие. М.: Гардарики, 2005. 320 с.
12. Лазуренко С.Б., Намазова-Баранова Л.С., Ртищева М.С., Яцык Г.В., Свиридова Т.В. Рожденные слишком рано. М.: «АдамантЪ», 2017. 104 с.
13. Юл У, Уильямс Р.М. Стратегии вмешательства при психических травмах, возникших вследствие масштабных катастроф. В кн.: Детская и подростковая психотерапия / Под ред. Д. Лейна, Э. Миллера. СПб.: Питер, 2001. С. 275–309.
14. Тарабрина Н.В. Психология посттравматического стресса. М.: Институт психологии РАН, 2009. 304 с.
15. Венгер А.Л., Морозова Е.И. Экстренная психологическая помощь детям и подросткам. Дубна: Гос. ун-т «Дубна», 2016. 144 с.
16. Свиридова Т.В., Лазуренко С.Б., Ртищева М.С., Герасимова А.М., Павлова Н.Н. Медикосоциальные критерии диагностики жестокого обращения с хронически больными детьми в семье // Российский педиатрический журнал. 2018. Т. 21, № 4. 216–221 с.
17. Портнова А.А. Психические нарушения у детей и подростков при чрезвычайных ситуациях: дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.18 / Гос. науч. центр соц. и судеб. психиатрии им. В.П. Сербского МЗ РФ: М., 2007. 225 с.
18. Прихожан А.М., Толстых Н.Н. Психология сиротства. 2-е изд. СПб.: Питер, 2005. 400 с.
19. Практикум по возрастной психологии: Учеб. Пособие / Под ред. Л.А. Головей, Е.Ф. Рыбалко. СПб.: Речь, 2002. 694 с.
20. Исаев Д.Н. Эмоциональный стресс. Психосоматические и соматопсихические расстройства у детей. СПб.: Речь, 2005. 400 с.
21. Васильюк Ф.Е. Психология переживания: Анализ преодоления критических ситуаций / Моск. гос. ун-т им. М.В. Ломоносова, Межведомств. науч. совет по проблеме «Сознание». М.: Изд-во Моск. ун-та, 1984. 200 с.
22. Сухарева Г.Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. Т. II. Часть 2. М: Медицина, 1959. 406 с.

ГЛАВА 6

РОЛЬ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА И ОРГАНИЗАЦИЯ ПИТАНИЯ ПРИ COVID-19

6.1. НЕДОСТАТОЧНАЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ МИКРОНУТРИЕНТАМИ КАК ФАКТОР РИСКА В ЭПОХУ ПАНДЕМИИ COVID-19*

Витамины и минеральные вещества являются эссенциальными микронутриентами, от обеспеченности которыми зависит рост, развитие и здоровье ребенка, в том числе и состояние его иммунного ответа [1, 2]. Однако исследования, проводимые во всем мире, показывают, что в настоящее время существует разрыв между потреблением микронутриентов и рекомендованными нормами их потребления, установленными различными регламентирующими органами.

Недостаточная обеспеченность микронутриентами как глобальная проблема

Важно отметить, что наиболее распространенные дефициты, например витамина А, D, железа и йода, характерны не только для развивающихся стран [3–5]. Данные из Европейского отчета по питанию и здоровью населения и Министерства сельского хозяйства США показывают, что недостаточное потребление различных микронутриентов с пищей отмечается у 25–75% населения [4, 5]. Множественные дефициты микронутриентов часто выявляются у детей и взрослых во всем мире, затрагивают все страны и все слои населения [1, 3, 6].

Недостаточное потребление витаминов D и E, фолата и селена было выявлено во всех возрастных группах в Европейском регионе [4]. Показано, что недостаточное потребление витамина С также более широко распространено, чем принято считать [4, 5].

Многолетние исследования, проводимые в Российской Федерации, также свидетельствуют о высокой распространенности дефицитов микронутриентов, которые выявляются у всех обследованных групп населения нашей страны [7]. Ситуация осложняется отсутствием системы обогащения витаминами и минеральными веществами продуктов массового потребления [8, 9]. Следует отметить, что Россия имеет свою историю профилактики микронутриентной недостаточности. Такая работа проводилась в СССР, когда в 1960 году была развернута программа обогащения пищевых продуктов дефицитными микронутриентами. Первые шаги в этом направлении были заложены постановлением ЦК КПСС и Совета Министров СССР 1960 года «О мерах по дальнейшему улучшению медицинского обслуживания и охраны здоровья населения СССР» [9]. В 1972 году приказом министра здравоохранения СССР № 695 от 24.08.1972 предусматривалась витаминизация ряда продуктов массового потребления (мука, молоко, маргарин, сахар) и обогащение витамином С первых и третьих блюд на предприятиях питания [9]. Однако в дальнейшем эта программа так и не была реализована в полной мере, и, в отличие от ряда зарубежных стран, где обога-

* В главе использованы материалы статьи: Фисенко А.П., Макарова С.Г. Обеспеченность микронутриентами, иммунный ответ, COVID-19. Российский педиатрический журнал. 2020; 23(3). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-3-183-190>

щение пищевых продуктов закреплено законом, в России меры профилактики дефицита микронутриентов осуществляются на добровольной основе.

Недостаточная обеспеченность микронутриентами большого процента населения в том числе и в развитых странах обусловлена объективными причинами: снижением энергетических потребностей современного человека и, соответственно, ограничением потребления питательных веществ; снижением содержания витаминов и минеральных веществ непосредственно в продуктах земледелия, что связывают с интенсивными технологиями растениеводства [10, 11]; широким использованием продуктов пищевой промышленности, подвергшихся высокотемпературной обработке [3].

Важно учитывать также различия в биодоступности микронутриентов из разных источников. Так, биодоступность микроэлементов, таких как железо, цинк или магний, в растительных продуктах достаточно низкая, в основном из-за наличия в них компонентов, которые ингибируют их усвоение [12–14]. Ограниченные рационы, такие как вегетарианские, могут значительно увеличить нутритивные риски, в том числе и риски дефицита микронутриентов, что особенно значимо в детском возрасте [15]. Генетические факторы (полиморфизмы генов) также влияют на усвоение и метаболизм витаминов, в частности холекальциферола [16].

Помимо того, существуют определенные состояния, которые увеличивают потребность в микронутриентах. Так, стрессовый образ жизни, часто сопровождающийся отсутствием сна и снижением физической активности, может усиливать окислительный стресс и, следовательно, увеличивать потребность в антиоксидантах (витамины С и Е) и в магнии для восстановления ДНК [17]. Потребность в микронутриентах возрастает также при высоких физических нагрузках. Это приводит к низким уровням витаминов группы В, витамина С, кальция, железа, цинка и магния у лиц, имеющих высокую физическую активность [18].

Экологические факторы также могут влиять на потребность в микронутриентах. Так, загрязнение воздуха снижает выработку витамина D за счет экранирования ультрафиолетовых лучей [19], а также повышает потребность в витаминах — антиоксидантах (витамины С и Е), которые необходимы для борьбы с окислительным стрессом, вызванным загрязнением [20].

Стоит отметить и тот факт, что два региона, которые наиболее сильно пострадали от COVID-19, — это регионы с высоким уровнем загрязнения воздуха (Китай [21] и Северная Италия [22]).

Влияние микронутриентного статуса на риск инфицирования и течение респираторных инфекций

Активация иммунной системы при воздействии патогенных микроорганизмов сопряжена с повышенными потребностями в микронутриентах из-за активного их участия в различных звеньях иммунного ответа [23, 24]. Показано, что при острых инфекционных заболеваниях быстро снижается уровень витаминов А, С и Е, а также кальция, цинка и железа. Их содержание в плазме возвращается к норме только в период реконвалесценции [18]. Например, концентрация витамина С в плазме во время инфекции быстро падает до половины, а именно до уровней, указывающих на субоптимальный статус с риском дефицита [25]. Ситуация может осложняться снижением потребления пищи в остром периоде инфекции и использованием антибиотиков, что также влияет на уровень ряда микронутриентов [18].

Витамин D

Уже более века считается, что дефицит витамина D [25-гидроксивитамин D; 25(OH)D] повышает восприимчивость к инфекции. Ранние наблюдения показали, что повышенный риск инфекций дыхательных путей у детей с недостаточностью питания и рахитом связан

с витамином D [26]. Сезонность респираторных инфекций, вызванных риновирусом, вирусом гриппа и др., хорошо известна, а низкие уровни 25(ОН)D в зимнее время, как полагают, являются «сезонным стимулом», который повышает восприимчивость к таким инфекциям. Комплексное иммунорегулирующее действие витамина D обусловлено его участием во всех звеньях как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа [24]. Было показано, что рецепторы витамина D экспрессируются в различных клетках миелоидного и лимфоидного происхождения, и витамин D может увеличивать выработку антимикробных пептидов в моноцитах и нейтрофилах человека [24]. К механизмам, посредством которых витамин D влияет на заболеваемость острыми респираторными инфекциями, относят:

- индукцию кателицидинов и дефензинов, которые могут снижать скорость репликации патогена;
- снижение концентрации провоспалительных цитокинов, избыточный выброс которых повреждает слизистую оболочку легких, приводя к пневмонии;
- увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов [27].

Так же, как и данные эпидемиологических исследований и исследований *in vitro*, ряд обсервационных исследований выявил обратную связь между статусом витамина D и риском инфекций. Так, риск респираторных инфекций был на 24% выше среди лиц с низким уровнем обеспеченности витамином D по сравнению с лицами с нормальным уровнем 25(ОН)D (ниже/выше 75 нмоль/л) в когортном исследовании, которое включало 18 883 участника [28]. Обратная связь между статусом витамина D и риском развития респираторных инфекций была показана и в других когортах [29–31].

К настоящему времени витамин D имеет наибольшее количество доказательств эффективности в отношении профилактики острых респираторных инфекций. Пять метаанализов в основном высококачественных исследований показали, что витамин D в дозировках от 300 до 3653 МЕ/день у взрослых и детей может снизить риск респираторных инфекций [32–37]. Наиболее выраженный профилактический эффект достигался у пациентов с низким исходным уровнем витамина D [32, 33]. Вероятность снижения риска заболевания оценивалась как 0,30 при низком и 0,75 при нормальном статусе витамина D [33]. Но есть и анализ, результаты которого свидетельствуют об отсутствии эффекта витамина D в снижении риска инфекций дыхательных путей [38]. Ряд метаанализов не выявил взаимосвязи между статусом витамина D и риском пневмонии [32, 38, 39].

В то же время есть сообщения о том, что дефицит витамина D способствует развитию ОРДС [40–41].

В публикации L. Rejnmark и соавт. приведен анализ 10 систематических обзоров и нескольких рандомизированных исследований, подтверждающих эффективность дотации витамина D с целью профилактики острых респираторных инфекций (ОРИ) [34]. Результаты двух метаанализов показали, что добавки витамина D снижают риск развития респираторных инфекций примерно на 40% [35, 36], что распространяется и на детскую популяцию [36].

Метаанализ 25 рандомизированных клинических исследований (РКИ) (всего 11 321 участник в возрасте от 0 до 95 лет) показал [33], что дотация витамина D снижала риск развития ОРИ у всех участников [скорректированное отношение шансов (AOR) 0,88, 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,81 до 0,96; неоднородность $p < 0,001$]. Анализ подгрупп показал, что защитные эффекты наблюдались у лиц, получавших витамин D ежедневно или еженедельно без дополнительных болюсных доз (ОР 0,81; 95% ДИ 0,72–0,91),

но не у лиц, получавших одну или несколько болюсных доз (ОР 0,97; 95% ДИ 0,86–1,10; $p = 0,05$). Так же как и в вышеупомянутых исследованиях, на эффективность дотации влиял исходный уровень обеспеченности витамином D среди тех, кто получал витамин D ежедневно или еженедельно (защитные эффекты витамина D были сильнее у людей с базовой концентрацией $25(\text{OH})\text{D} < 25$ нмоль/л, чем у лиц с базовой концентрацией $25(\text{OH})\text{D} \geq 25$ нмоль/л, $p = 0,006$). Кроме того, показана безопасность дотации витамина D: его прием не влиял на долю участников, испытывающих по крайней мере одно серьезное нежелательное явление (ОР 0,98; 95% ДИ 0,80–1,20; $p = 0,83$).

Авторы анализа сделали вывод, что добавка витамина D была безопасной и защищала от ОРВИ в целом. Большая эффективность отмечалась у лиц с низкой исходной обеспеченностью витамином D [33].

Данные о включении витамина D в терапию различных инфекционных заболеваний фиксируют положительный эффект у взрослых и детей с туберкулезом, гриппом или с инфекцией верхних дыхательных путей [42]. У детей с пневмонией наблюдалось значительное сокращение продолжительности госпитализации, но лишь незначительное улучшение показателей смертности, а также отсутствие влияния на продолжительность фебрилитета [43].

Витамин D и COVID-19

W.B. Grant и соавт. [27] на основании анализа всей имеющейся доказательной базы по витамину D отмечают, что на роль витамина D при инфекции COVID-19 указывают сезонность события (вспышка произошла зимой, когда концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ самая низкая), а также в целом небольшое число случаев заболевания в южном полушарии. В пользу данной гипотезы говорят следующие факты:

- дефицит витамина D способствует развитию ОРДС [40, 41];
- показатели летальности увеличиваются с возрастом и при сопутствующих хронических заболеваниях, для которых характерны более низкие концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ [27].

Одним из механизмов, за счет которых коронавирусы повреждают эпителиальные клетки легких и способствуют развитию пневмонии, является повышенная продукция цитокинов типа Th1 как части врожденного иммунного ответа на вирусные инфекции, что приводит к так называемому цитокиновому шторму. Исследование на культурах клеток показало, что за острое повреждение легких во время поздней фазы патологии SARS-CoV ответственен интерферон γ [44]. Опыт предыдущих эпидемий говорит о том, что именно провоспалительные цитокиновые бури как проявление CoV-инфекций привели к наиболее тяжелым случаям SARS-CoV [45] и MERS-CoV [46].

Инфекция COVID-19 также связана с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов [47–49], однако есть данные, что инфекция COVID-19 инициирует также и повышенную секрецию цитокинов Th2 (например, интерлейкинов 4 и 10), которые подавляют воспаление, что отличает ее от инфекции SARS-CoV [47, 50]. А «цитокиновый шторм» при SARS-CoV-2 характеризуют как «ИЛ-6 цитокиновый шторм» [47]. В то же время известно, что саплементация витамином D снижает концентрацию ИЛ-6 [49].

Еще одним из возможных механизмов, посредством которого витамин D способен влиять на тяжесть течения SARS-CoV-2 и который только начинают обсуждать в литературе, — это его нормализующее влияние на ренин-ангиотензиновую систему, рецепторы которой также задействованы в патогенезе тяжелых форм SARS-CoV-2 [47, 51].

Витамин С

Влияние аскорбиновой кислоты на снижение риска ОРВИ обсуждается довольно длительное время. Витамин С имеет большое количество «точек приложения» в активации иммунного ответа на патогены [24]. Метаанализ Н. Немилä и соавт. [52] был посвящен применению витамина С для профилактики и лечения простудных заболеваний. Было проанализировано 29 сравнительных исследований, включавших в общей сложности 11 306 участников для оценки отношения риска (ОР) при простуде при регулярном приеме витамина С в течение периода исследования. В общих исследованиях с участием 10 708 участников суммарный ОР составил 0,97 (95% ДИ 0,94–1,00). В 5 исследованиях, в которых участвовало в общей сложности 598 лиц с повышенной физической нагрузкой, ОР составил 0,48 (95% ДИ 0,35–0,64). В другом исследовании также подтверждается снижение риска развития респираторных инфекций у спортсменов после приема витамина С (0,3–2,0 г/день), при этом добавление витамина Е или цинка не продемонстрировали дополнительных преимуществ [53].

Для оценки эффективности дотации витамина С в лечении простудных заболеваний было проанализировано 31 сравнительное исследование [52]. Было показано, что у взрослых продолжительность простудных заболеваний снижена на 8% (от 3 до 12%), а у детей — на 14% (от 7 до 21%). Тяжесть простудных заболеваний также снижалась при регулярном приеме витамина С [52].

В систематическом обзоре, посвященном эффективности дотации витамина С в профилактике и лечении пневмонии [54], проанализировано 3 исследования (одно из них рандомизированное), касающихся профилактики, с общим числом участников 2335 человек. В каждом исследовании было выявлено статистически значимое (80% и более) снижение заболеваемости пневмонией в группе пациентов, получавших дотацию витамина С. В анализ вошло также 2 исследования (одно из них рандомизированное) по изучению эффективности включения витамина С в терапию пневмонии, в которых было показано снижение тяжести течения заболевания и смертности в группе пациентов, получавших витамин С. В одном исследовании было обнаружено сокращение продолжительности пневмонии, при этом эффект носил дозозависимый характер. Авторы анализа также обращают внимание на то, что во всех включенных исследованиях побочных эффектов витамина С не обнаружено.

В связи с инфекцией COVID-19 интерес представляют также результаты метаанализа 2020 года [55], который посвящен влиянию дотации витамина С на продолжительность ИВЛ. В анализ были объединены результаты восьми исследований, включавших 685 пациентов. На основании анализа авторами было сделано заключение, что витамин С сокращает продолжительность ИВЛ в среднем на 14% ($p = 0,00001$). Эффективность витамина С была наиболее значима для пациентов с длительным периодом ИВЛ, т.е. для наиболее тяжелых пациентов. В 5 исследованиях (всего 471 участник) пациентам, нуждающимся в ИВЛ в течение более 10 часов, дозировка витамина С в дозе 1–6 г в день сокращала время вентиляции в среднем на 25% ($p < 0,0001$).

Витамин А

Витамин А имеет широкий спектр влияния на различные звенья противоинфекционного иммунного ответа [24]. Согласно заключению авторов метаанализа [56], в настоящее время имеются доказательства (от низкого до умеренного), что прием витамина А (в дозе 50 000–20 000 МЕ каждые 4–6 мес) у детей может снизить частоту возникновения диареи и кори. Однако в ряде исследований у детей значимого снижения частоты пневмонии или инфекций нижних дыхательных путей не выявлено [57, 58].

В аналитическом обзоре Т. Wu и соавт., включившем 5 исследований с участием 1453 детей, было показано, что дотация витамина А значимо не снижала смертность от пневмонии (ОШ 1,49; 95% ДИ 0,66–3,35), также не было статистически значимого влияния на продолжительность пребывания в стационаре (ОШ 0,08; 95% ДИ 0,43–0,59). Однако назначение витамина А в обычной возрастной дозе детям с пневмонией снижало проявления диареи и рвоты, а также частоту применения антибиотиков второй линии. Высокие дозы витамина не давали преимуществ, а дотация низких доз витамина А была связана со значительным снижением частоты рецидивов бронхопневмонии (ОШ 0,12; 95% ДИ 0,03–0,46) [59].

В более раннем метаанализе Р.Р. Glasziou сделано заключение, что данные от низкого до среднего уровня доказательности свидетельствуют о значительном снижении смертности у детей от осложнений со стороны органов дыхания и кишечника, возникающих на фоне заболевания корью при приеме витамина А [60].

Цинк

Цинк играет сложную роль в обеспечении иммунного ответа, и его гомеостаз имеет решающее значение для поддержания адекватного функционирования иммунной системы. Он является важным участником как клеточного, так и гуморального ответа, участвует в контроле окислительного стресса и регуляции выработки воспалительных цитокинов [61]. Дефицит цинка усиливает воспалительный ответ и повреждение тканей [61]. Известно, что дефицит цинка связан с высоким риском кишечных и респираторных инфекций [62]. Показано также, что добавки с цинком (5–50 мг/день) могут снизить заболеваемость средним отитом у детей раннего возраста и детей с недостаточностью питания [63].

Два метаанализа посвящены профилактическому влиянию саплементации цинком в отношении острых респираторных заболеваний [64, 65]. Снижение частоты инфекций дыхательных путей после приема цинка (20–140 мг в неделю) у детей подтверждается доказательствами от низкого до умеренного качества [64]. Анализ в основном высококачественных исследований показал, что саплементация цинком может снизить риск развития инфекций дыхательных путей, пневмонии и диареи у детей [65]. Имеются исследования, свидетельствующие, что продолжительность ОРВИ может быть уменьшена у взрослых и детей после приема цинка в дозе более 75 мг в день, но не в более низких дозах. Вид используемой соли цинка также может влиять на эффективность дотации: показано преимущество ацетата цинка по сравнению с другими солями цинка (в основном высококачественные исследования) [66]. Анализ данных исследований влияния дотации цинка на течение пневмонии дает менее оптимистичные результаты. Так, дотация цинка в дозе 10–20 мг в сутки не оказала значимого влияния на течение пневмонии у детей: не было отмечено снижения продолжительности тяжелой пневмонии [67, 68], снижения длительности пребывания в стационаре [67–69], времени до клинического выздоровления [69] или времени купирования тахипноэ в периоде реконвалесценции после тяжелой пневмонии [68, 69].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Еще одним важным иммунонутриентом с широким спектром функциональной активности являются омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). В связи с инфекцией COVID наиболее актуально обсудить их роль в образовании ресолвинов — иммунорегуляторных молекул, предшественниками которых являются омега-3 ПНЖК [70], в частности ресолвина RvD1 — эндогенного специализированного липидного медиатора, который вырабатывается из докозагексаеновой кислоты во время фазы разрешения острой воспалительной реакции [71]. Показано, что RvD1 подавляет избыточную выработку медиаторов

воспаления и способствует очистке альвеолярной жидкости. По мнению исследователей, RvD1 может иметь терапевтический потенциал в управлении ОРДС, так как при его наличии ускоряется разрешение воспаления путем активации определенных рецепторов и сигнальных путей [71].

В метаанализ А. Dushianthan и соавт. [72] вошло 10 рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняло участие 1 015 человек. Во всех исследованиях изучали эффективность дотации омега-3 ПНЖК в составе смеси для энтерального питания и омега-3 жирных кислот в виде дополнительных добавок (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислоты), гамма-линоленовой кислоты и антиоксидантов у взрослых с ОРДС. Авторы нашли лишь доказательства низкого качества в пользу того, что саплементация омега-3 ПНЖК и антиоксидантами снижает на несколько дней продолжительность ИВЛ или пребывания в отделении интенсивной терапии.

Использование витаминно-минеральных комплексов

В настоящее время общепризнано, что дефицит микронутриентов не возникает изолированно и в основном носит сочетанный характер. В то же время для обеспечения адекватного иммунного ответа требуется полный комплекс нутриентов. Добавление в рацион отдельных дефицитных питательных микроэлементов улучшает различные специфические иммунные функции [24], в то же время дотация одновременно комплекса микронутриентов в виде витаминно-минерального комплекса (ВМК) имеет значительные преимущества [24, 73, 74]. Это связано с тем, что саплементация ВМК позволяет комплексно нормализовать микронутриентный статус. Кроме того, эффект усиливается за счет межвитаминных функциональных связей. В этой связи невозможно не упомянуть известного отечественного витаминолога В.Б. Спиричева, много лет возглавлявшего лабораторию витаминов Института питания. Говоря о важной роли витамина D, он всегда подчеркивал, что для синтеза активных форм витамина и реализации всех его разнообразных функций в организме человека необходима обеспеченность всеми другими микронутриентами [74]. Эта концепция была названа им «Витамин D + 12 витаминов». О преимуществах применения ВМК сообщалось в отдельных исследованиях, где было показано, что комплексы микронутриентов могут потенциально увеличивать резистентность к определенным инфекциям [75–78]. Следует отметить, что ряд исследований дает противоречивые результаты, однако эти различия объясняются несопоставимыми дизайнами исследований, различиями в возрастных и социальных группах, включенных в исследования [24, 79], а также наличием различий в типе, дозировке и источнике изучаемых микронутриентов.

Высказано также предположение, что «увеличение потребления выше рекомендованных в настоящее время уровней может помочь оптимизировать иммунную функцию, включая повышение защитной функции и, следовательно, устойчивости к инфекции, при сохранении толерантности к саплементации» [80].

На основании анализа имеющихся данных ведущие эксперты приходят к заключению что, несмотря на порой противоречивые данные, имеющаяся доказательная база указывает на возможность модулирования иммунной функции и снижения риска инфекции добавками с несколькими микронутриентами с «иммуноопределяющими» функциями. Микронутриенты с самым сильным доказательством иммунной поддержки — это витамины С и D, а также цинк. Для обоснования преимуществ добавок микронутриентов против инфекции требуется лучший дизайн клинических исследований, касающихся дозировки и различных комбинаций микронутриентов у разных групп населения [24, 27].

Рекомендации

Известно, что в период эпидемий больницы становятся очагами вспышек респираторных инфекций, в частности коронавирусной этиологии, и создают риск как для пациентов, так и для медицинского персонала [48, 81, 82]. Работа в больнице, имеющей дело с пациентами с COVID-19, связана с повышенным риском инфекции COVID-19. Так, 40 из 138 госпитализированных пациентов с COVID-19 в больнице Чжуннань (Ухань, Китай) с 1 по 28 января были медицинскими работниками, и еще 17 были инфицированы непосредственно в больнице [48].

Учитывая всю доказательную базу и данные о том, что прием витамина D с целью нормализации концентрации 25(OH)D в крови может способствовать снижению числа внутрибольничных инфекций [83], существуют рекомендации, согласно которым во время пандемии COVID-19 все люди в больнице, включая пациентов и персонал, должны принимать добавки витамина D для повышения концентрации 25(OH)D в качестве важного шага в предотвращении инфекции и ее распространения [27].

В недавней публикации было предложено использовать нагрузочные дозы витамина D 200 000–300 000 МЕ в капсулах по 50 000 МЕ для снижения риска и тяжести COVID-19 [84]. На основе анализа литературных данных W.B. Grant и соавт. [27] считают целесообразным с целью снижения риска заражения людям из групп риска по гриппу и/или COVID-19 принимать 10 000 МЕ/сут витамина D₃ в течение нескольких недель, чтобы быстро повысить концентрацию 25(OH)D в крови, а затем продолжать получать 5000 МЕ в сутки. Цель состоит в том, чтобы повысить концентрации 25(OH)D выше 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л). Для лечения уже заразившихся COVID-19 пациентов могут быть полезны более высокие дозы витамина D₃ [27]. Однако, как подчеркивают сами авторы, для оценки этих рекомендаций следует провести рандомизированные контролируемые исследования и исследования в большой популяции.

Важно также отметить, что, как отмечалось выше, в условиях стресса возрастает потребность в целом ряде микронутриентов [17].

Эксперты Европейского общества по клиническому питанию и метаболизму (European Society of Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) в марте 2020 года в связи с пандемией COVID-19 подготовили «Заключение панели экспертов ESPEN и практическое руководство по питанию пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией» [85]. Отдельный раздел в этом руководстве посвящен обеспеченности микронутриентами. В руководстве подчеркивается, что «пациенты с недостаточной обеспеченностью должны получить добавки, содержание витаминов и минеральные вещества».

Рекомендации ESPEN-2020 [85] (цитаты):

«Частью общего подхода к питанию для профилактики вирусных инфекций является добавка и/или адекватное обеспечение витаминами для потенциального снижения негативного воздействия заболевания».

«Известно, что дефицит витамина D связан с повышенным риском ряда вирусных заболеваний, включая грипп, вирус иммунодефицита человека и гепатит С».

«Будущие исследования должны подтвердить, является ли недостаточный статус витамина D значимым для инфицирования и тяжести COVID-19. Однако в пользу гипотезы говорят уже имеющиеся данные о том, что снижение уровня витамина D у телят увеличивает риск коронавирусной инфекции (коров)».

«В целом известно, что низкий уровень потребления микронутриентов, таких как витамины D, A, E, B₆ и B₁₂, Zn и Se, связан с неблагоприятным течением вирусных инфекций, то же касается омега-3 полиненасыщенных жирных кислот».

Международной группой экспертов в области нутрициологии из Великобритании, Новой Зеландии, США и Нидерландов [2] даны рекомендации по оптимизации микронутриентного статуса с целью улучшения функционирования иммунной системы для защиты от вирусных инфекций (табл. 6.1).

Таблица 6.1. Рекомендации по оптимизации микронутриентного статуса с целью улучшения функционирования иммунной системы для защиты от вирусных инфекций (адаптировано из [2])

Дотация	Рекомендации по дозам
Витамины и минеральные вещества	В дополнение к хорошо сбалансированной диете рекомендован прием ВМК, содержащего витамины в дозировке около 100% рекомендуемой возрастно-половой нормы потребления для витаминов и микроэлементов, включая витамины А, В ₆ , В ₁₂ , С, D, Е и фолат, а также микроэлементы, включая цинк, железо, селен, магний и медь
Витамин С	Ежедневное потребление не менее 200 мг/день для здоровых людей. При заболевании рекомендуется 1–2 г/день*
Витамин D	Ежедневное потребление 2000 МЕ/день (50 мкг/день)*
Цинк	Суточная доза в пределах 8–11 мг/сут*
Омега-3 ПНЖК	Суточная доза — 250 мг/сут ЭПК + ДГК*

Примечание. * — рекомендации даны для взрослых. ЭПК — эйкозапентаеновая кислота; ДГК — докозагексаеновая кислота.

На основании данных, имевшихся к 2020 году, эксперты пришли к заключению, что такие важные меры профилактики инфекций, как вакцинация и гигиена, являются основными мерами, которые помогают ограничить распространение и воздействие инфекций, в том числе острых респираторных заболеваний. Однако ситуация с инфекцией SARS-CoV-2 и тяжелыми исходами COVID-19, а также ежегодные показатели заболеваемости и смертности от респираторных инфекций в целом дают понять, что одних только этих методов недостаточно. Очевидно, что необходимо использовать дополнительные возможности профилактики, безопасные и экономически эффективные стратегии для поддержки иммунной системы. Одной из стратегий, имеющих значительную доказательную базу, признано обеспечение достаточной нутритивной поддержки для иммунной системы. Оптимальное потребление микронутриентов, в том числе дотация выше рекомендуемой суточной нормы определенных ключевых иммунонутриентов в период инфекции, может способствовать оптимизации иммунного ответа. Был сделан вывод, что такие меры профилактики должны затрагивать все слои населения, однако особого внимания требуют группы риска и непосредственно инфицированные пациенты, а также медицинский персонал, вовлеченный в работу с инфицированными больными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hidden Hunger: Malnutrition and the First 1,000 Days of Life: Causes, Consequences and Solutions. Hardback World Review of Nutrition and Dietetics. Edited by B. Koletzko, HK Biesalski, RE Black, 2016, 244 p.
2. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients* 2020; 12: 1181. doi: 10.3390/nu12041181
3. Bailey R L, West KP Jr, Black RE. The Epidemiology of Global Micronutrient Deficiencies *Ann Nutr Metab* 2015; 66(suppl 2): 22–33 doi: 10.1159/000371618
4. Elmadfa I, Meyer A, Nowak V, Hasenegger V, Putz P, Verstraeten R, Remaut-DeWinter AM European Nutrition and Health Report. *Forum. Nutr.* 2009; 62: 1–405.

5. United States Department of Agriculture. What We Eat in America, NHANES 2013–2016. Usual Nutrient Intake from Food and Beverages, by Gender and Age. 2019. Available online: https://www.ars.usda.gov/_ARSUserFiles/80400530/pdf/usual/Usual_Intake_gender_WWEIA_2013_2016.pdf (accessed on 28 May 2019)
6. WHO. Guideline: Use of Multiple Micronutrient Powders for Point-of-Use Fortification of Foods Consumed by Infants and Young Children Aged 6–23 Months and Children Aged 2–12 Years. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2016. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409166/> (accessed on 15 January 2020).
7. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Витаминная обеспеченность взрослого населения Российской Федерации: 1987–2017 гг. // *Вопр. питания*. 2018. Т. 87, № 4. С. 62–68. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10043
8. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы // *Вопросы питания*. 2017. Т. 86, № 4. С. 113–124.
9. Маюрникова Л.А., Кокшаров А.А., Крапива Т.В., Новоселов С.В. Обогащение пищевых продуктов как фактор профилактики микронутриентной недостаточности // *Техника и технология пищевых производств*. 2020. Т. 50, № 1. С. 124–139. doi: 10.21603/2074-9414-2020-1-124-139
10. Davis DR, Epp MD, Riordan HD. Changes in USDA food composition data for 43 garden crops, 1950 to 1999. *J Am Coll Nutr*. 2004 Dec; 23(6): 669–82. doi: 10.1080/07315724.2004.10719409
11. Mayer A-M. Historical changes in the mineral content of fruits and vegetables. *British Food Journal*. 99(6): 207–211. doi: 10.1108/00070709710181540
12. Platel K, Srinivasan K. Bioavailability of Micronutrients from Plant Foods: An Update. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2016; 56: 1608–1619.
13. Gibson RS, Raboy V, King JC. Implications of phytate in plant-based foods for iron and zinc bioavailability, setting dietary requirements, and formulating programs and policies. *Nutr. Rev*. 2018; 76: 793–804.
14. Suliburska J, Krejpcio Z. Evaluation of the content and bioaccessibility of iron, zinc, calcium and magnesium from groats, rice, leguminous grains and nuts. *J. Food Sci. Technol*. 2014; 51: 589–594.
15. Rudloff S, Bühner C, Jochum F, et al. Vegetarian diets in childhood and adolescence: Position paper of the nutrition committee, German Society for Paediatric and Adolescent Medicine (DGKJ). *Mol Cell Pediatr*. 2019; 6(1): 4. doi: 10.1186/s40348-019-0091-z
16. Borel P, Desmarchelier C. Bioavailability of Fat-Soluble Vitamins and Phytochemicals in Humans: Effects of Genetic Variation. *Ann. Rev. Nutr*. 2018; 38: 69–96.
17. Petrovic J, Stanic D, Dmitrasinovic G, Plecas-Solarovic B, Ignjatovic S, Batinic B, Popovic D, Pesic V. Magnesium Supplementation Diminishes Peripheral Blood Lymphocyte DNA Oxidative Damage in Athletes and Sedentary Young Man. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 6, 2016: 2019643.
18. Wishart K. Increased micronutrient requirements during physiologically demanding situations: Review of the current evidence. *Vitamin. Miner*. 2017; 6: 1–16.
19. Péter S, Holguin F, Wood LG, Clougherty JE, Raederstorff D, Antal M, Weber P, Eggersdorfer M. Nutritional solutions to reduce risks of negative health impacts of air pollution. *Nutrients* 2015; 7: 10398–10416.
20. Haryanto B, Suksmasari T, Wintergerst E, Maggini S. Multivitamin supplementation supports immune function and ameliorates conditions triggered by reduced air quality. *Vitam. Miner*. 2015; 4: 1–15.
21. He Q, Gu Y, Zhang M. Spatiotemporal trends of PM_{2.5} concentrations in central China from 2003 to 2018 based on MAIAC-derived high-resolution data. *Environ. Int*. 2020; 137: 105536.
22. Longhin E, Holme J, Gualtieri M, Camatini M, Ovreik J. Milan winter fine particulate matter (wPM_{2.5}) induces IL-6 and IL-8 synthesis in human bronchial BEAS-2B cells, but specifically impairs IL-8 release. *Toxicol. In Vitro*. 2018; 52: 365–373.
23. Calder P. Conferenceon ‘Transforming the nutrition landscape in Africa’. Plenary Session 1: Feeding the immune system. *Proc. Nutr. Soc*. 2013; 72: 299–309.
24. Gombart A, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020; 12: 236. doi: 10.3390/nu12010236
25. Carr A, Shaw G, Fowler A, Natarajan R. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? *Crit. Care*. 2015; 19: 418.
26. Khajavi A, Amirhakimi G.H. The rachitic lung. Pulmonary findings in 30 infants and children with malnutritional rickets. *Clin Pediatr (Phila)* 1977; 16: 36–38.
27. Grant WB, Henry Lahore, Sharon L et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020; 12: 988. doi: 10.3390/nu12040988

28. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169: 384–390. doi: 10.1001/archinternmed.2008.560
29. Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamaki H et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86: 714–717. PMID: 17823437
30. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-Hydroxyvitamin D and the Incidence of Acute Viral Respiratory Tract Infections in Healthy Adults. *PLoS ONE*. 2010; 5: e11088. doi: 10.1371/journal.pone.0011088
31. Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 392–397. doi: 10.1093/cid/cit289
32. Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, Pizot C, Boniol M. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: A systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 986–1004.
33. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017; 356: i6583.
34. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiriksdottir G, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS ONE*. 2017, 12, e0180512.
35. Bergman P, Lindh Å, Björkhem-Bergman L, Lindh J. Vitamin D and respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2013; 8: e65835.
36. Charan J, Goyal J, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *J. Pharmacol. Pharmacother*. 2012; 3: 300–303.
37. Vuichard Gysin D, Dao D, Gysin CM, Lytvyn L, Loeb M. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Respiratory Tract Infections in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2016; 11: e0162996.
38. Xiao L, Xing C, Yang Z, Xu S, Wang M, Du H, Liu K, Huang Z. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: A systematic review of randomised controlled trials. *Br. J. Nutr*. 2015; 114: 1026–1034.
39. Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016; 11: CD008824.
40. Dancer RC, Parekh D, Lax S, D’Souza V, Zheng S, Bassford CR, Park D, Bartis DG, Mahida R, Turner AM. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*. 2015; 70: 617–624.
41. Han JE, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Brown LAS, Hao L, Hebbar G, Lee MJ, Liu S, Ziegler TR. High Dose Vitamin D Administration in Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Transl. Endocrinol*. 2016; 4: 59–65.
42. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: A systematic review of randomized controlled trials. *Endocr. Pract*. 2009; 15: 438–449.
43. Das RR, Singh M, Naik SS. Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018; 7: CD011597
44. Theron M, Huang KJ, Chen YW, Liu CC, Lei HY. A probable role for IFN-gamma in the development of a lung immunopathology in SARS. *Cytokine*. 2005; 32: 30–38.
45. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, Lit LC, Hui DS, Chan MH, Chung SS. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Exp. Immunol*. 2004; 136: 95–103.
46. Mahallawi WH, Khabour OF, Zhang Q, Makhdom HM, Suliman BA. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine* 2018; 104: 8–13.
47. Matricardi PM, Dal Negro RW, Nisini R. The first, holistic immunological model of COVID-19: implications for prevention, diagnosis, and public health measures. First published: 02 May 2020. doi: 10.1111/pai.13271
48. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. doi: 10.3390/nu7064240

49. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients* 2015; 7: 4240–4270. doi: 10.3390/nu7064240
50. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
51. Garami AR. Rapid response to: Preventing a covid-19 pandemic. *BMJ*. 2020; 368: m810. doi: 10.1136/bmj.m810.
52. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 1: CD000980. doi: 10.1002/14651858.CD000980.pub4
53. Moreira A, Kekkonen RA, Delgado L, Fonseca J, Korpela R, Haahtela T. Nutritional modulation of exercise-induced immunodepression in athletes: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007; 61: 443–460.
54. Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 8: CD005532. doi: 10.1002/14651858.CD005532.pub3
55. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C may reduce the duration of mechanical ventilation in critically ill patients: a meta-regression analysis. *Journal of Intensive Care*. 2020; 8: 15. doi: 10.1186/s40560-020-0432-y
56. Imdad A, Mayo-Wilson E, Herzer K, Bhutta ZA. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 3: CD008524.
57. Mathew JL. Vitamin A supplementation for prophylaxis or therapy in childhood pneumonia: A systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatr.* 2010; 47: 255–261.
58. Chen H, Zhuo Q, Yuan W, Wang J, Wu T. Vitamin A for preventing acute lower respiratory tract infections in children up to seven years of age. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; CD006090.
59. Wu T, Ni J, Wei J. Vitamin A for non-measles pneumonia in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 3: CD003700.
60. Glasziou PP, Mackerras DE. Vitamin A supplementation in infectious diseases: A meta-analysis. *BMJ*. 1993; 306: 366–370.
61. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients*. 2017; 9: 624. doi: 10.3390/nu9060624
62. Bailey RL, West KP Jr, Black RE. The Epidemiology of Global Micronutrient Deficiencies. *Ann Nutr Metab.* 2015; 66(suppl 2): 22–33. doi: 10.1159/000371618
63. Gulani A, Sachdev HS. Zinc supplements for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 4: CD006639.
64. Roth D.E., Richard S.A., Black R.E. Zinc supplementation for the prevention of acute lower respiratory infection in children in developing countries: Meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Int. J. Epidemiol.* 2010, 39, 795–808.
65. Aggarwal R, Sentz J, Miller MA. Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2007, 119, 1120–1130.
66. Hemilä H. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: A systematic review. *Open Respir. Med. J.* 2011; 5: 51–58.
67. Tie HT, Tan Q, Luo MZ, Li Q, Yu JL, Wu QC. Zinc as an adjunct to antibiotics for the treatment of severe pneumonia in children <5 years: A meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br. J. Nutr.* 2016; 115: 807–816.
68. Das RR, Singh M, Shafiq N. Short-term therapeutic role of zinc in children <5 years of age hospitalised for severe acute lower respiratory tract infection. *Paediatr. Respir. Rev.* 2012; 13: 184–191.
69. Haider BA., Lassi ZS., Ahmed A, Bhutta ZA. Zinc supplementation as an adjunct to antibiotics in the treatment of pneumonia in children 2 to 59 months of age. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 10: CD007368.
70. Basil MC, Levy BD. Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2016 January; 16(1): 51–67. doi: 10.1038/nri.2015.4
71. Gao Y, Zhang H, Luo L, Lin J, Li D, Zheng S, Huang H, Yan S, Yang J, Hao Yu, Li H, Smith FG, Jin Sh. Resolvin D1 Improves the Resolution of Inflammation via Activating NF-κB p50/p50 — Mediated Cyclooxygenase-2 Expression in Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Immunol.* 2017; 199: 2043–2054; doi: 10.4049/jimmunol.1700315 <http://www.jimmunol.org/content/199/6/2043>
72. Dushianthan A, Cusack R, Burgess VA, Grocott MPW, Calder PC. Immunonutrition for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 1: CD012041. doi: 10.1002/14651858.CD012041.pub2.
73. Schmoranz F, Fuchs N, Markolin G, Carlin E, Sakr L, Sommeregger U. Influence of a complex micronutrient supplement on the immune status of elderly individuals. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2009; 79: 308–318.
74. Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D // Педиатрия. 2011. Т. 90. № 6. С. 113–119.
75. Martinez-Estevez NS, Alvarez-Guevara AN, Rodriguez-Martinez CE. Effects of zinc supplementation in the prevention of respiratory tract infections and diarrheal disease in Colombian children: a 12-month randomised controlled trial. *Allergol. Immunopathol.* 2016; 44: 368–375.

76. Ginde AA, Blatchford P, Breese K, Zarrabi L, Linnebur SA, Wallace JI, Schwartz RS. High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: a Randomized Clinical Trial. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017; 65: 496–503.
77. Johnston C, Barkyoumb GM, Schumacher SS. Vitamin C supplementations lightly improves physical activity levels and reduces cold incidence in men with marginal vitamin C status: a randomized controlled trial. *Nutrients.* 2014; 6: 2572–2583.
78. Constantini NW, Dubnov-Raz G, Eyal BB, Berry EM, Cohen AH, Hemila H. The effect of vitamin C on upper respiratory infections in adolescent swimmers: a randomized trial. *Eur. J. Pediatr.* 2011; 170: 59–63.
79. Stephen AI, Avenell A. A systematic review of multivitamin and multimineral supplementation for infection. *J. Hum. Nutr Diet.* 2006; 19: 179–190.
80. Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. Nutritional modulation of immune function: Analysis of evidence, mechanisms, and clinical relevance. *Front. Immunol.* 2019; 9: 3160.
81. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Severe acute respiratory syndrome — Toronto, Canada, 2003. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2003; 52: 547–550.
82. Hagel S, Ludewig K, Moeser A, Baier M, Loffler B, Schlenvoigt B, Forstner C, Pletz MW. Characteristics and management of patients with influenza in a German hospital during the 2014/2015 influenza season. *Infection.* 2016; 44: 667–672.
83. Youssef DA, Ranasinghe T, Grant WB, Peiris AN. Vitamin D's potential to reduce the risk of hospital-acquired infections. *Derm. Endocrinol.* 2012; 4: 167–175.
84. Wimalawansa S.J. Global epidemic of coronavirus–COVID-19: What we can do to minimize risks. *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.* 2020; 7: 432–438.
85. Barazzoni R, Bischoff SC, Krznaric Z, Pirlich M, Singer P, endorsed by the ESPEN Council. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with sars-cov-2 infection. *Clinical Nutrition.* doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.022

6.2. МИКРОНУТРИЕНТЫ И COVID-19: ДВА ГОДА ИССЛЕДОВАНИЙ И ТЕКУЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пандемия COVID-19 быстро распространилась по всему миру и оказала огромное влияние на общественное здравоохранение, вызвав значительную заболеваемость и смертность, особенно в группах высокого риска — среди пожилых людей и пациентов с сопутствующими заболеваниями. Однако следует отметить, что в дискуссиях по профилактике и лечению пациентов с COVID-19 не часто обсуждаются стратегии питания для поддержки оптимального функционирования иммунной системы. Это удивительно, учитывая то, что питательные вещества играют важную роль в обеспечении адекватного иммунного ответа. Некоторые микронутриенты, такие как витамин D, ретинол, витамин С, селен и цинк, имеют особое значение для поддержки как адаптивной, так и врожденной иммунной системы. Поскольку субоптимальное состояние или дефицит этих важных для иммунной системы микронутриентов нарушают иммунную функцию и снижают устойчивость к инфекциям, дефицит микронутриентов следует корректировать как можно скорее, особенно у уязвимых групп населения.

В мае 2020 года нами был опубликован обзор, посвященный анализу доказательной базы в отношении эффективности различных микронутриентов в профилактике и лечении респираторных болезней, механизмам их действия, их предполагаемой эффективности при COVID-19 и текущим на тот момент клиническим рекомендациям [1].

В настоящее время очевидно, что значимые для иммунной системы микроэлементы могут способствовать повышению устойчивости организма к COVID-19 [2, 3]. Комплексы витаминов с самого начала пандемии рассматривались в качестве эпигенетических модификаторов для контроля нерегулируемой экспрессии маркеров воспаления и цитокинов, хотя признавалось, что это нуждается в дальнейшем клиническом подтверждении [4].

При COVID-19 эссенциальные микронутриенты имеют решающее значение для поддержки иммунной системы как на ранней вирусемической, так и в более поздней гипер-

воспалительной фазе. Микронутриенты, такие как витамин С, D, цинк и селен, играют роль в антиоксидантной, противовоспалительной, антитромботической, противовирусной и иммуномодулирующей функциях и необходимы для реализации как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа. Обзор 85 исследований высокого качества [5], несмотря на разнообразие исследований и отсутствие рандомизированных клинических испытаний и проспективных когорт, позволил авторам сделать вывод о наличии доказательств потенциальной защитной и терапевтической роли витаминов С, D, цинка и селена при COVID-19.

Витамин D

Метаанализ данных 25 РКИ добавок витамина D для профилактики ОРВИ выявил защитный эффект этого вмешательства [6]. Обновленный метаанализ 2021 года включил результаты всех РКИ до 1 мая 2020 г. (двойные слепые РКИ влияния добавок витамина D₃, витамина D₂ или 25(ОН)D любой продолжительности, с плацебо или контролем низкой дозы витамина D) с проспективной оценкой заболеваемости ОРВИ как результата эффективности [7]. Было изучено 1528 источников, из которых 46 РКИ ($n = 75\,541$) соответствовали критериям отбора. Данные по первичному исходу были получены для 48 488 (98,1%) из 49 419 участников (в возрасте 0–95 лет) в 43 исследованиях. Один или несколько эпизодов ОРВИ значимо реже встречались в группе, принимавшей добавки с витамином D, чем в группе плацебо (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,86–0,99). Не наблюдалось значительного влияния добавок витамина D на риск развития одного или нескольких ОРВИ ни в одной из подгрупп, определенных по исходной концентрации 25(ОН)D. При этом не наблюдалось существенной разницы в доле участников, у которых было хотя бы одно серьезное нежелательное явление в группе, получавшей витаминные добавки, по сравнению с группой плацебо.

Многочисленные противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты витамина D объясняют его защитную роль против гиперреакции иммунной системы и цитокинового шторма у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Детально раскрыты конкретные механизмы защитного действия витамина D при данном заболевании. Так, воспаление и окислительный стресс играют важную роль в репликации вируса SARS-CoV-2 и течении COVID-19. Дефицит витамина D усиливает окислительный стресс и системное воспаление. Показано, что 1,25(ОН)₂D при COVID-19 оказывает влияние на иммунную систему, модулируя как адаптивную, так и врожденную иммунную систему путем регуляции клеточных сигнальных путей. Являясь одним из ключевых регуляторов, витамин D модулирует системное воспаление, митохондриальную дыхательную функцию и окислительный стресс. 1,25(ОН)₂D опосредует его противомикробное, антиоксидантное и противовоспалительное действие, включая ингибирование ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО-α и продукцию ИФН-γ, через рецептор витамина D. Кроме того, 1,25(ОН)₂D ингибирует митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК) и передачу сигналов NF-κB [8, 9], а также подавляет секрецию ИЛ-1β через инфламмасому NLRP3 [10, 11].

Известно, что пневмоциты II типа в легких, бокаловидные секреторные клетки в носовых ходах и энтероциты в кишечнике являются потенциальными мишенями для коронавируса. Спайковые белки вируса облегчают проникновение вируса в эти клетки, связываясь с ACE2 на поверхности. 1,25(ОН)₂D действует как негативный эндокринный регулятор ренин-ангиотензина и подавляет ACE2 [12–14]. 1,25(ОН)₂D также играет ключевую роль в контроле и регуляции генов, ответственных за сохранение целостности эпителиального барьера, в том числе желудочно-кишечного тракта, в дополнение к иммунорегуляторному и воспалительному действию [11]. Помимо этого, 1,25(ОН)₂D увеличивает синтез антимикробных пептидов с антибактериальной, противогрибко-

вой и противовирусной активностью. А такие пептиды, как денфензин и кателицидин (например, LL-37), оказывают противовирусное действие и снижают инфекционность респираторных вирусов [15]. Анализ указанных механизмов позволяет предполагать, что витамин D через различные иммунные сигнальные пути играет дополнительную роль в реализации эффективности вакцины [16].

Уже в опубликованных в 2020 году исследованиях была показана роль низкой обеспеченности витамином D при COVID-19: недостаточность и дефицит витамина D часто встречались у пациентов с COVID-19 и коррелировали с повышенным риском заражения SARS-CoV-2, а также с прогрессированием и тяжестью течения COVID-19 [17]. В ретроспективном обсервационном исследовании, включавшем взрослых пациентов с COVID-19 в Турции, недостаточность витамина D [$25(\text{OH})\text{D} < 30$ нг/мл] присутствовала у 93,1% пациентов с тяжелым критическим течением COVID-19 [18].

Анализ исследований возможной роли витамина D в снижении риска и тяжести течения COVID-19, проведенный в 2020 году [19], показал наличие корреляции уровней витамина D со случаями COVID-19 и смертностью в 20 европейских странах по состоянию на 20 мая 2020 года. Между средними уровнями витамина D и случаями COVID-19 наблюдалась значительная отрицательная корреляция ($p = 0,033$) на миллион населения в странах Европы. Однако корреляция витамина D со смертностью от COVID-19 в этих странах не была значимой. Некоторые ретроспективные исследования продемонстрировали корреляцию между статусом витамина D и тяжестью течения/смертностью от COVID-19, в то время как другие исследования не обнаружили корреляции при корректировке смешанных переменных. Несколько исследований продемонстрировали роль витамина D в снижении риска острых вирусных инфекций дыхательных путей и пневмонии. На основании этого анализа людям, которые подвержены более высокому риску дефицита витамина D во время этой глобальной пандемии, рекомендовано было рассмотреть возможность приема добавок витамина D для поддержания циркулирующего $25(\text{OH})\text{D}$ на оптимальном уровне (75–125 нмоль/л).

Анализ доказательной базы эффективности витамина D в лечении и профилактике различных респираторных заболеваний у детей был проведен F. M. Panfilì и соавт. [20]. Авторы отметили, что данные о том, что витамин D взаимодействует как с системой врожденного иммунитета, активируя Toll-подобные рецепторы и повышая уровень кателицидинов и β -дефензинов, так и с системой адаптивного иммунитета, снижая секрецию иммуноглобулинов плазматическими клетками, провоспалительную активность и выработку цитокинов, а также результаты исследований эффективности добавок витамина D при инфекциях дыхательных путей, аутоиммунных заболеваниях и даже легочном фиброзе позволяют сделать вывод, что добавки с витамином D могут быть эффективными в профилактике и/или лечении заболевания, вызванного SARS-CoV-2, как у взрослых, так и у детей.

В 2021–2022 годах был опубликован целый ряд систематических обзоров и метаанализов, посвященных витамину D при COVID-19 (табл. 6.2).

Один из первых опубликованных систематических обзоров [21] включал анализ только 4 исследований высокого качества из 59 опубликованных к 10 июня 2020 года работ (одно поперечное исследование, $n = 107$), ретроспективное когортное исследование (348 598 участников, 449 случаев), популяционное исследование на уровне страны и исследование случай-контроль ($n = 1486$). Авторы обзора сделали вывод, что к моменту его подготовки нет достаточных убедительных доказательств отрицательной связи между уровнем витамина D и заболеваемостью/течением COVID-19, и следует признать, что польза добавок витамина D при COVID-19 еще не доказана. Авторы заключили, что для окончательных выводов необходимы результаты контролируемых исследований.

Таблица 6.2. Результаты систематических обзоров и метаанализов исследований, посвященных роли статуса витамина D при COVID-19

	Источник	Характеристика	Результаты
1.	Liu N. et al., 2021 [22]	10 исследований ($n = 361\,934$)	Дефицит или недостаточность витамина D связаны с повышенным риском COVID-19 (ОШ 1,43; 95% ДИ 1,00–2,05). У лиц с положительным результатом ПЦР на COVID-19 уровень витамина D ниже, чем у лиц с отрицательным результатом
2.	Kazemi A. et al., 2021 [23]	39 исследований (ретроспективные и проспективные когортные, перекрестные, случай-контроль и РКИ), опубликованных до ноября 2020 г.	Значимо более высокий риск инфекции SARS-CoV-2 в группе с дефицитом витамина D. Но противоречивые результаты исследований, в которых изучалась взаимосвязь между уровнем витамина D и госпитализацией в отделение интенсивной терапии и риском поражения легких
3.	Kaya M.O. et al., 2021 [24]	21 исследование ($n = 205\,869$)	Низкий уровень витамина D в сыворотке крови (ниже 20 нг/мл) в 1,64 раза повышает вероятность заражения COVID-19 (95% ДИ 1,32–2,04; $p < 0,001$), в 2,42 раза повышает вероятность тяжелой формы COVID-19 (95% ДИ 1,13–5,18; $p = 0,022$), но не влияет на смертность от COVID-19 (ОШ 1,64; 95% ДИ 0,53–5,06; $p = 0,390$)
4.	Zein O. et al., 2021 [25]	31 обсервационное исследование	Средний уровень 25(ОН)D у ПЦР-положительных пациентов 5,9 нг/мл, что значимо ниже по сравнению с пациентами с отрицательными ПЦР-тестами на SARS-CoV-2
5.	Borsche L. et al., 2021 [26]	1 популяционное исследование и 7 клинических исследований	Отрицательная корреляция Пирсона уровней D_3 в сыворотке крови и риска смертности. Регрессия показала теоретическую точку нулевой смертности примерно при уровне D_3 в крови 50 нг/мл
6.	Shah K. et al., 2021 [27]	3 исследования (2 РКИ, 1 ретро-спективное исследование случай-контроль; $n = 532$)	У пациентов, получавших дотацию витамина D, наблюдалась статистически значимо ($p < 0,0001$) более низкая потребность в переводе в ОИТ по сравнению с пациентами, не получавшими добавок витамина D (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,210–0,626). В отношении смертности различий не выявлено (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,413–2,113; $p = 0,87$)
7.	Teshome A. et al., 2021 [28]	14 обсервационных исследований	На 80% более высокий риск заболеваемости COVID-19 при дефиците витамина D по сравнению с лицами с достаточным уровнем витамина D (ОШ 1,80; 95% ДИ 1,72–1,88)
8.	Szarpak L. et al., 2021 [29]	13 обсервационных исследований ($n = 14\,485$)	Средний уровень витамина D у пациентов с отрицательным результатом теста на SARS-CoV-2 составлял $17,7 \pm 6,9$ нг/мл и был значимо выше по сравнению с пациентами с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 — $4,1 \pm 8,2$ нг/мл ($p < 0,001$)
9.	Ghasemian R. et al., 2021 [30]	23 исследования ($n = 11\,901$)	Вероятность заражения SARS-CoV-2 в 3,3 раза выше среди лиц с дефицитом витамина D (95% ДИ 2,5–4,3). Вероятность развития тяжелой формы COVID-19 примерно в 5 раз выше у пациентов с дефицитом витамина D (ОШ 5,1; 95% ДИ 2,6–10,3). Не было значимой связи между статусом витамина D и более высокими показателями смертности (ОШ 1,6; 95% ДИ 0,5–4,4)

Таблица 6.2. Продолжение

	Источник	Характеристика	Результаты
10.	Petrelli F. et al., 2021 [31]	43 обсервационных исследования	Дефицит витамина D связан с большей вероятностью заражения SARS-CoV-2 (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,19–1,34; $p < 0,01$), тяжелого течения (OR = 2,6; 95% ДИ 1,84–3,67; $p < 0,01$) и высокой смертностью (ОШ 1,22; 95% ДИ 1,04–1,43; $p < 0,01$), чем у пациентов с нормальным уровнем витамина D
11.	Crafa A. et al., 2021 [32]	30 обсервационных исследований	Уровни витамина D в сыворотке крови у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 были значимо ниже, чем у пациентов с отрицательным результатом ПЦР ($p < 0,00001$), а также значимо ниже у пациентов с тяжелым течением заболевания ($p < 0,00001$) и у умерших от COVID-19 ($p = 0,0005$) по сравнению с пациентами с легким течением. Пациенты с дефицитом витамина D имели повышенный риск развития тяжелого заболевания (ОШ 4,58; 95% ДИ 2,24–9,35; $p < 0,0001$) и летального исхода (ОШ 4,92; 95% ДИ 0,83–29,31; $p = 0,08$)
12.	Akbar M.R. et al., 2021 [33]	14 исследований, 999 179 участников	Низкий уровень 25(OH)D в сыворотке был связан с более высокой частотой заболевания COVID-19 ($p < 0,001$), более высокой частотой тяжелого течения ($p = 0,003$) и смертности ($p = 0,011$)
13.	Ebrahimzadeh A. et al., 2021 [34]	13 обсервационных исследований	Значимая положительная связь между дефицитом витамина D и риском внутрибольничной смертности от COVID-19 (ОШ 2,11; 95% ДИ 1,03–4,32). Увеличение уровня витамина D в сыворотке на каждую единицу было связано со значимым снижением риска смертности от COVID-19
14.	Pereira M. et al., 2022 [35]	27 обсервационных исследований	Дефицит витамина D связан с более высокой вероятностью заражения COVID-19 (ОШ 1,35; 95% ДИ 0,80–1,88). Дефицит витамина D встречался на 64% чаще у больных с тяжелым течением заболевания по сравнению с легкими случаями (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,30–2,09). Недостаточность витамина D увеличивала риск госпитализации (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,41–2,21) и смертность от COVID-19 (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,06–2,58)
15.	Varikasuvu S.R. et al., 2022 [36]	6 РКИ, 551 пациент с COVID-19	Дотация витамина D снижает вероятность положительного ПЦР теста по сравнению с группами, не получавшими витамин D (95% ДИ 0,24–0,89; $p = 0,02$), а также частоту госпитализации в отделение интенсивной терапии и летальных исходов
16.	Pal R. et al., 2022 [37]	13 исследований (10 обсервационных, 3 РКИ), 2933 пациента с COVID-19	Использование витамина D снижало риск госпитализации в ОИТ и смертности (ОШ 0,41; 95% ДИ 0,20–0,81; $p = 0,01$)
17.	Wang Z. et al., 2022 [38]	17 обсервационных исследований, 2756 участников	Дефицит витамина D связан со значимо более высокой смертностью пациентов (ОШ 2,47; 95% ДИ 1,50–4,05; 12 исследований); (OR 4,11; 95% ДИ 2,40–7,04; 3 исследования), более высокой частотой госпитализаций (ОШ 2,18; 95% ДИ 1,48–3,21; 3 исследования) и более длительным пребыванием в больнице (0,52 дня; 95% ДИ 0,25–0,80; 2 исследования) по сравнению с пациентами с нормальным статусом витамина D

Однако последующие систематические обзоры и метаанализы дали более убедительные результаты. Метаанализ 10 исследований ($n = 361\,934$), результаты которых были опубликованы до 25 сентября 2020 года [22], уже показал, что, несмотря на гетерогенность исследований и их результатов, дефицит или недостаточность витамина D были связаны с повышенным риском COVID-19.

В метаанализе А. Kazemi и соавт. [23] были включены все ретроспективные и проспективные когортные, перекрестные, случай-контроль и рандомизированные контролируемые исследования, опубликованные до ноября 2020 года. Всего было включено 39 исследований. Анализ показал значимо более высокий риск инфекции SARS-CoV-2 в группе с дефицитом витамина D. Результаты исследований, в которых изучалась взаимосвязь между уровнем витамина D и госпитализацией в отделение интенсивной терапии (ОИТ), легочными осложнениями, были противоречивыми. Однако авторы заключили, что хотя исследования были неоднородными в методологическом и статистическом подходе, большинство из них указывало на значительную связь между 25(OH)D и заболеваемостью SARS-CoV-2, тяжестью COVID-19 и смертностью.

М.О. Кауа и соавт. [24] подчеркнули, что даже при наличии вакцины COVID-19 представляет постоянную угрозу для здоровья населения, поэтому может иметь значение использование добавок к пище для поддержки иммунной системы. На основании анализа 21 исследования ($n = 205\,869$) был сделан вывод, что низкий уровень витамина D в сыворотке крови ($25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл или 50 нмоль/л) повышает в 1,64 раза вероятность заражения COVID-19, в 2,42 раза — вероятность тяжелой формы COVID-19, но не влияет на смертность от COVID-19.

Метаанализ 31 рецензируемого наблюдательного исследования [25] выявил положительную корреляцию между уровнем 25(OH)D в сыворотке ниже 20 нг/мл и вероятностью положительного результата на SARS-CoV-2 с повышенным риском смертности, госпитализации в ОИТ, инвазивной и неинвазивной вентиляции легких. Было проанализировано также 32 протокола клинических испытаний, но результаты только по 3 из них были опубликованы на момент подготовки обзора. Пилотное исследование выявило значительное снижение госпитализации в ОИТ при приеме витамина D по сравнению с плацебо. Другое небольшое исследование показало, что добавление холекальциферола в дозе 60 000 МЕ/день снижает уровень фибриногена, но не влияет на уровни D-димера, прокальцитонина и СРБ по сравнению с плацебо. Третье испытание не обнаружило никакого влияния добавок витамина D на последствия для здоровья, связанные с COVID-19 [25]. В результате авторы пришли к выводу, что добавка витамина D может иметь защитный эффект, особенно в отношении госпитализации в ОИТ, связанной с COVID-19. Однако требуются результаты исследований, чтобы определить эффективность и дозы.

В систематический обзор и метаанализ L. Borsche и соавт. [26] было включено 1 популяционное и 7 клинических исследований, в которых сообщалось об уровне D_3 в крови до заболевания или в день госпитализации. Две независимых базы данных показали отрицательную корреляцию Пирсона уровней D_3 и риска смертности. Несмотря на продолжающуюся вакцинацию, авторы дали рекомендацию повышать уровень 25(OH)D в сыворотке выше 50 нг/мл, чтобы предотвратить или смягчить новые вспышки из-за новых мутаций или снижения активности антител.

Еще один метаанализ [27] объединил данные о 532 госпитализированных пациентах с COVID-19 из 3 исследований (2 рандомизированных контролируемых, 1 ретроспективного исследования случай-контроль), в которых 189 пациентов получали добавки с витамином D, а 343 — обычный уход/плацебо. У пациентов, получавших дотацию витамина D, наблюдалась статистически значимо ($p < 0,0001$) более низкая потребность

в переводе в ОИТ по сравнению с пациентами, не получавшими добавок витамина D (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,210–0,626). В отношении риска смертности применение добавки витамина D давало сопоставимые результаты с плацебо/обычным уходом (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,413–2,113; $p = 0,87$).

Анализ A. Teshome и соавт. [28] включил 14 исследований и показал, что люди с дефицитом витамина D имели на 80% более высокий риск заражения COVID-19 по сравнению с теми, у кого был достаточный уровень витамина D.

В метаанализе 13 исследований ($n = 14485$) [29] изучалась взаимосвязь между уровнем обеспеченности витамином D и заболеваемостью SARS-CoV-2. Средний уровень витамина D у пациентов с отсутствием SARS-CoV-2 составлял $17,7 \pm 6,9$ нг/мл и был значимо выше по сравнению с пациентами с положительным результатом на SARS-CoV-2 ($14,1 \pm 8,2$ нг/мл; $p < 0,001$).

В анализ R. Ghasemian и соавт. [30] вошли 23 исследования ($n = 11901$). Метаанализ показал, что вероятность заражения SARS-CoV-2 оказалась в 3,3 раза выше, а вероятность развития тяжелой формы COVID-19 — примерно в 5 раз выше у пациентов с дефицитом витамина D по сравнению с лицами с нормальной обеспеченностью. Однако данный анализ не выявил значимой связи между статусом витамина D и более высокими показателями смертности.

Еще один систематический обзор и метаанализ, включавший 43 обсервационных исследования [31], показал, что дефицит витамина D связан с высоким риском заражения COVID-19, а также с большей тяжестью и более высокой смертностью пациентов. Авторы сделали вывод, что дотация витамина D должна рассматриваться как профилактическая и лечебная мера.

Анализ 30 исследований [32] показал, что уровни 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 были значимо ниже, чем у пациентов с отрицательным результатом ПЦР, а также его уровни были значительно ниже у пациентов с тяжелым течением заболевания ($p < 0,00001$) и при смертельных исходах от COVID-19 ($p = 0,0005$). Авторы анализа также сделали вывод, что дотации витамином D можно рассматривать для первичной профилактики инфекции SARS-CoV-2 и ведения пациентов с COVID-19.

В исследовании, включившем опубликованные до 9 декабря 2020 года обсервационные проспективные и ретроспективные исследования, анализировались данные 14 исследований ($n = 999\,179$) [33]. Низкий уровень 25(OH)D в сыворотке был связан с более высокой частотой заболевания COVID-19 и более высокой частотой тяжелого течения и смертностью.

Поскольку данные исследований о влиянии дефицита витамина D на смертность от COVID-19 были противоречивыми, в том числе и по результатам нескольких метаанализов, A. Ebrahimzadeh и соавт. в 2021 году подготовили обновленный систематический обзор и метаанализ о связи между статусом витамина D и риском внутрибольничной смертности от COVID-19 среди обсервационных исследований [34], куда вошли и новые исследования. В анализ всех обсервационных исследований, опубликованных в научных базах данных до 27 июля 2021 года, включили 13 работ [34]. Была выявлена значимая положительная связь между дефицитом витамина D и риском внутрибольничной смертности от COVID-19 (ОШ 2,11; 95% ДИ 1,03–4,32). Все анализы подгрупп также показали значительную взаимосвязь между дефицитом витамина D и риском внутрибольничной смертности от COVID-19. При этом увеличение уровня витамина D в сыворотке на каждую единицу было связано со значительным снижением риска смертности от COVID-19.

В метаанализе 2021 года [35] (27 исследований) авторы сделали вывод, что недостаточность витамина D увеличивала риск тяжелого течения, госпитализации и смертности от COVID-19.

В 2022 году опубликованы анализы интервенционных исследований. Авторы систематического обзора и метаанализа рандомизированных контролируемых исследований [36], куда было включено 6 РКИ с участием 551 пациента с COVID-19, показали, что дотация витамина D снижает частоту госпитализации в ОИТ и летальных исходов. В 2022 году были опубликованы систематический обзор и метаанализ 13 обсервационных и интервенционных исследований (10 обсервационных, 3 РКИ), объединяющих данные 2933 пациентов с COVID-19 [37]. Анализ показал, что использование витамина D при COVID-19 было в значительной степени связано со снижением госпитализации в ОИТ и смертности пациентов. Такие же результаты дал еще один анализ, в который включены 17 обсервационных исследований ($n = 2756$) [38]. Дефицит витамина D был связан со значительно более высокой смертностью, более высокой частотой госпитализаций и более длительным пребыванием в стационаре по сравнению с пациентами с нормальным статусом витамина D.

G. Feketea и соавт. [39] на основании доказанной иммуномодулирующей роли витамина D при вирусных инфекциях и, в частности, при COVID-19, а также связи недостаточности витамина D с мультисистемным воспалительным синдромом и болезнью Кавасаки пришли к выводу, что определение уровня витамина D полезно для прогнозирования тяжелых форм мультисистемного воспалительного синдрома у детей, а коррекция уровня витамина D за счет дотации 25(OH)D₃ при тяжелом течении может влиять на его эволюцию.

Рекомендация для клинической практики по применению витамина D [2] Профилактика

Для снижения риска вирусных инфекций дыхательных путей у детей, подростков и взрослых необходима саплементация витамином D. Назначение витамина D₃ от 2000 до 4000 МЕ в день (или от 40 до 60 МЕ витамина D на кг массы тела в день) позволяет достичь уровня 25(OH)D в сыворотке крови выше 30 нг/мл.

Дополнительная терапия при госпитализации и тяжелом течении COVID-19

На основании имеющейся на сегодняшний день информации о том, что уровень в крови витамина D до 60 нг/мл может снизить риск инфекции до 54,5%, его целесообразно назначать всем госпитализированным больным с COVID-19. Для достижения уровня в крови в предпочтительном диапазоне 40–60 нг/мл могут применяться болюсные дозы (до 10 000 МЕ ежедневно на период госпитализации). В педиатрической практике рекомендуются профилактическое применение и лечебная дотация витамином D в зависимости от уровня исходной обеспеченности [40] (табл. 6.3 и 6.4).

Таблица 6.3. Рекомендации по дозам холекальциферола для профилактики гиповитаминоза D [79]

Возраст	Профилактическая доза	Профилактическая доза для Европейского Севера России
1–6 мес	1000 МЕ/сут*	1000 МЕ/сут*
6–12 мес	1000 МЕ/сут*	1500 МЕ/сут*
1–3 года	1500 МЕ/сут	1500 МЕ/сут
3–18 лет	1000 МЕ/сут	1500 МЕ/сут

Примечание. * — вне зависимости от вида вскармливания (не требуется пересчета дозы для детей на смешанном или искусственном вскармливании).

Таблица 6.4. Рекомендации по дозам холекальциферола для лечения гиповитаминоза D [79]

Уровень 25(ОН)D сыворотки крови	Лечебная доза, прием в течение месяца	Лечебная доза для Европейского Севера России, прием в течение месяца
20–30 нг/мл	2000 МЕ/сут	2000 МЕ/сут
10–20 нг/мл	3000 МЕ/сут	3000 МЕ/сут
< 10 нг/мл	4000 МЕ/сут	4000 МЕ/сут

Витамин С

Хорошо известно, что сбалансированная диета, обеспечивающая ежедневное потребление витамина С, положительно влияет на иммунную систему и снижает восприимчивость к инфекциям. Но имеющиеся данные не подтверждают теорию о том, что пероральные добавки витамина С значительно повышают иммунитет. Нет текущих клинических рекомендаций, подтверждающих возможность значительного снижения риска респираторных инфекций за счет использования добавок с высокими дозами витамина С среди хорошо питающегося населения в целом. Только в ограниченных подгруппах (например, спортсмены или военные) и у лиц с низкой концентрацией витамина С в плазме прием добавки может быть оправдан. Кроме того, у категорий с высоким риском заражения (т.е. у людей с ожирением, диабетом, пожилых людей и т.д.) добавка витамина С может модулировать воспаление с потенциальным положительным влиянием на иммунный ответ на инфекции. Влияние дополнительного перорального приема витамина С на продолжительность респираторных инфекций и профилактику или лечение пневмонии все еще ставится под сомнение, в то же время изучается эффективность инфузий витамина С в лечении госпитализированных с COVID-19 пациентов [41].

Считается, что высокие дозы витамина С обладают противовирусным эффектом, в связи с чем предполагается, что витамин С поможет подавить цитокиновый шторм. Однако эффективность и безопасность витамина С при лечении пациентов с COVID-19 остаются неясными. В 2021 году был разработан и опубликован протокол анализа рандомизированных контролируемых исследований по применению инфузии высоких доз витамина С при лечении пациентов с COVID-19 [47].

Несколько исследований показали, что высокие дозы витамина С снижают воспалительную реакцию, связанную с сепсисом и ОРДС. В исследование D. Gao и соавт. [48] было включено 76 пациентов с COVID-19, из них 30 пациентов получали стандартную терапию, а 46 — высокие дозы витамина С (нагрузочная доза 6 г внутривенной инфузии каждые 12 часов в первый день и 6 г однократно в течение последующих 4 дней). Исследование показало более низкий риск смертности в течение 28 дней в группе, получавшей высокие дозы витамина С, по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию, а также отсутствие побочных эффектов.

В настоящее время как профилактические рассматриваются суточные дозы витамина С 1000–3000 мг для перорального приема [2]. При госпитализации и тяжелом течении COVID-19 у взрослых изучаются более высокие дозы [2]. Однако внутривенное введение высоких доз витамина С при лечении пациентов с COVID-19 по-прежнему вызывает большие споры. Так, по данным метаанализа D. Rawat [49], в который было включено 6 РКИ ($n = 572$), лечение витамином С не снижало смертность ($p = 0,27$), продолжительность пребывания в ОИТ ($p = 0,09$), продолжительность пребывания в стационаре

($p = 0,57$) и потребность в инвазивной ИВЛ ($p = 0,76$). На основании проведенного анализа авторы не отметили существенной пользы от назначения витамина С при COVID-19 и говорят о необходимости проведения хорошо спланированных РКИ со стандартизированной контрольной группой.

В 2022 году был опубликован первый систематический обзор и метаанализ исследований влияния внутривенного введения витамина С на тяжесть течения заболевания и смертность при COVID-19 [50]. Было проанализировано 7 исследований и также показано, что внутривенное введение витамина С в комплексной терапии не влияло на тяжесть заболевания по сравнению с плацебо или обычным лечением ($p = 0,10$). Кроме того, не наблюдалось статистически значимой разницы в смертности между пациентами, получавшими данную терапию, и теми, кто ее не получал ($p = 0,05$). Скорректированный метаанализ также показал, что использование витамина С не влияло на тяжесть заболевания ($p = 0,242$) или смертность ($p = 0,877$) по сравнению с контрольной группой. Результаты этого метаанализа продемонстрировали, что краткосрочное внутривенное введение витамина С не снижает риск тяжести и смертности у пациентов.

Витамин А

Известно, что витамин А играет важную роль в иммунном ответе на уровне слизистых оболочек и проявляет фармакологическую активность при лечении пневмонии [1]. Провоспалительные состояния могут негативно повлиять на содержание витамина А за счет повышенного потребления, снижения всасывания в кишечнике, увеличения экскреции с мочой и секвестрации в печени [51–53]. В недавнем исследовании был проведен биоинформационный анализ с использованием метода сетевой фармакологии для выявления мишеней и механизмов витамина А для лечения COVID-19. В этом процессе были определены возможные мишени, фармакологические функции и терапевтические методы с использованием витамина А против SARS-CoV-2 [54]. Данные биоинформатики показали, что механизмы действия витамина А против SARS-CoV-2 включают усиление иммунного ответа, ингибирование воспалительной реакции и биологических процессов, связанных с активными формами кислорода. Кроме того, были определены 7 основных генов-мишеней витамина А в его механизмах, направленных против COVID-19, и авторы пришли к выводу, что витамин А может действовать как эффективный компонент лечения COVID-19.

В настоящее время с целью профилактики вирусной инфекции дыхательных путей взрослым и подросткам рекомендуется получать 2000–4000 МЕ витамина А (ретинола) в день [2]. В качестве лечебных доз при госпитализации и тяжелом течении COVID-19 предлагается первоначально назначать всем пациентам с COVID-19 начальную болюсную дозу витамина А от 50 000 до 200 000 МЕ; затем 10 000 МЕ ежедневно в течение 1 месяца; затем 5000 МЕ в день перорально [2].

Цинк

Цинк обладает комплексным иммуномодулирующим, антиоксидантным, противовоспалительным и противовирусным действием. Цинк также может ингибировать РНК-зависимую РНК-полимеразу РНК-вирусов, в том числе SARS-CoV-2 [2]. Согласно данным недавнего проспективного исследования пациентов с COVID-19, у значительной части из них наблюдается дефицит цинка, при этом у пациентов с дефицитом этого микроэлемента отмечались большее число осложнений, более длительное пребывание в больнице и более высокая смертность [2].

Некоторые исследования показали, что дефицит цинка приводит к усилению воздействия SARS-CoV-2 шиповидного белка на ACE2, в то время как нормальный уровень цинка ингибирует экспрессию ACE2, приводя к снижению вирусного взаимодействия [55–57]. Эти данные подтверждаются недавно опубликованным ретроспективным наблюдательным исследованием с участием 249 пациентов с COVID-19. Уровень цинка < 50 мкг/дл на момент поступления коррелировал с более тяжелым течением болезни и более высоким уровнем смертности [58]. В другом исследовании статус цинка и селенопротеина Р в пределах нормы способствовал высокой выживаемости у пациентов с COVID-19 [59]. Назначение цинка (50 мг 1 или 2 раза в день) было связано со снижением риска внутрибольничной смертности на 24% [60]. Однако, несмотря на имеющиеся данные о том, что цинк может снизить риск заболевания, продолжительность и тяжесть инфекции COVID-19, существует необходимость в дополнительных клинических данных об эффективности назначения цинка и его дозах [61–66].

К актуальным рекомендациям относится назначение препаратов цинка с профилактической и лечебной целью [2]. Для профилактики вирусных инфекций дыхательных путей у пожилых людей, взрослых и подростков рекомендуется принимать 10–20 мг цинка в день. При госпитализации и тяжелом течении рекомендации следующие: первоначально (дни 1–2) по 20–50 мг цинка внутривенно плюс 7,5 г витамина С в день; дополнительно: 100–150 мг цинка перорально в течение 7 дней; затем по 20–50 мг цинка в день внутрь [2].

Селен

Селенопротеины обладают множественными противовирусными свойствами [67, 68], и влияние селена на модуляцию окислительного стресса также может снижать репликацию вируса SARS-CoV-2 [69, 70]. Была показана статистически значимая связь между уровнем излечения от COVID-19 и содержанием селена у жителей 17 городов за пределами провинции Хубэй ($p < 0,0001$). Скорость излечения в провинции Хубэй, столицей которой является Ухань, намного ниже, чем во всех других провинциях, вместе взятых [71]. В недавнем кросс-секционном исследовании у пациентов с COVID-19 была обнаружена значительная обратная связь между уровнем селена в крови и риском летального исхода. Таким образом, у пациентов, заболевших SARS-CoV-2, отмечается сниженное содержание селена до поражения. Селен был значительно выше у выживших пациентов с COVID по сравнению с умершими (селен в сыворотке 53,3 мкг/л против 40,8 мкг/л), при этом у первых он постепенно повышался до нормального уровня, а у последних продолжал снижаться на фоне заболевания [72].

Потребность в селене при заболевании COVID-19 и при нарастающем воспалительном процессе увеличивается. В случае заболевания рекомендуется по возможности быстро компенсировать любой дефицит иммунорелевантных микроэлементов, что также важно в отношении селена, уровень которого рекомендуется поддерживать в границах от 130 до 150 мкг/л [71, 73–75].

Другие биологически активные добавки

Анализ потенциальных положительных эффектов нефармакологических веществ в составе биологически активных добавок, пробиотиков и различных нутрицевтиков, включая лактоферрин и добавки цинка, в снижении риска заражения SARS-CoV-2 или смягчении симптомов COVID-19 подтверждает преимущества ряда бактериальных и молекулярных продуктов, связанные с иммунным ответом на респираторные вирусы

[76–78], в том числе с их регулирующей ролью в системном воспалении или повреждении эндотелия — двумя ключевыми патогенетическими факторами при тяжелом течении COVID-19. Тем не менее, для того чтобы подтвердить предполагаемую пользу диетических добавок, пробиотиков и нутрицевтиков необходимы хорошо спланированные клинические испытания.

В 2021 году был опубликован обзор, включающий метаанализы и систематические обзоры результатов исследований по оценке связи между мелатонином, витамином С, витамином D, добавками цинка и маркерами воспаления с использованием трех баз данных, а именно MEDLINE, PubMed Central и Кокрановской библиотеки систематических обзоров [78]. Согласно имеющимся данным, потребление витамина D в дозе 50 000 МЕ в месяц показало эффективность в отношении более низкого уровня СРБ. Витамин С в дозе от 1 до 2 г в день продемонстрировал эффективность как в отношении СРБ, так и функции эндотелия, а доза мелатонина в диапазоне от 5 до 25 мг/день показала хорошие доказательства эффективности в отношении уровней СРБ, ФНО и ИЛ-6. Доза 50 мг/день добавки с элементарным цинком показала положительные результаты в отношении СРБ. Основываясь на этих данных, авторы заключили, что система общественного здравоохранения могла бы рассмотреть вопрос о дополнении текущих профилактических мер за счет целенаправленного крупномасштабного введения нутрицевтиков.

Таким образом, в настоящее время накоплено достаточно данных, показывающих необходимость достижения целевого уровня обеспеченности рядом микронутриентов как для профилактики COVID-19, так и в ходе терапии заболевания. Патогенетические связи заболевания и нарушений микронутриентного статуса представлены схематически на рис. 6.1.

Наибольшую доказательную базу имеет витамин D.

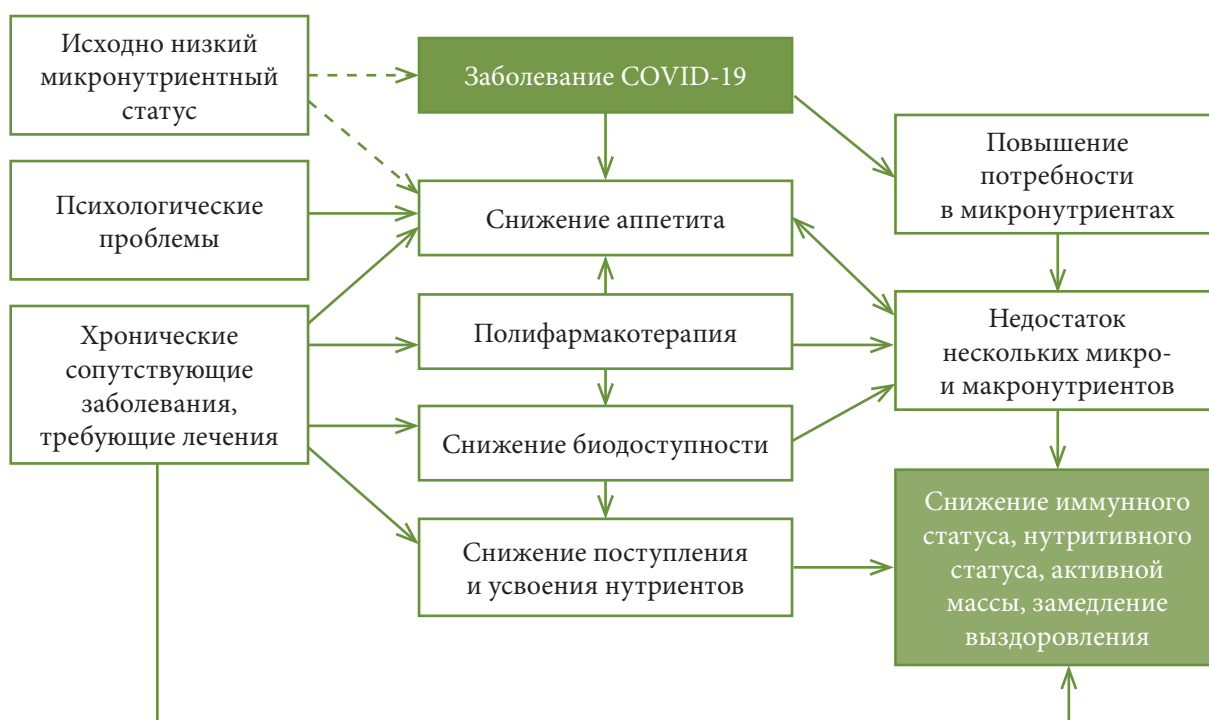


Рис. 6.1. Микронутриентный статус и COVID-19 — «порочный круг» отягощающих факторов.

Обобщая все вышесказанное, следует подчеркнуть, что нормализация микронутриентного статуса наряду с гигиеническими мерами и вакцинацией является важной мерой профилактики заболеваний респираторными инфекциями, в том числе COVID-19, и одновременно мерой предотвращения тяжелого течения заболевания [79]. В педиатрической практике помимо организации полноценного рациона с использованием в том числе функциональных продуктов, обогащенных микронутриентами, должно быть рекомендовано применение витаминов и витаминно-минеральных комплексов, предназначенных для детей определенных возрастных групп.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фисенко А.П., Макарова С.Г. Обеспеченность микронутриентами, иммунный ответ, COVID-19 // Российский педиатрический журнал. 2020; 23(3). doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-3-183-190>
2. Gröber U, Holick MF. The coronavirus disease (COVID-19) — a supportive approach with selected micro-nutrients. *Int J Vitam Nutr Res*. 2022 Jan; 92(1): 13-34. doi: 10.1024/0300-9831/a000693
3. Kumar P, Kumar M, Bedi O, Gupta M, Kumar S, Jaiswal G, Rahi V, Yedke NG, Bijalwan A, Sharma S, Jamwal S. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. *Inflammopharmacology*. 2021 Aug; 29(4): 1001–1016. doi: 10.1007/s10787-021-00826-7
4. Singh V. Can Vitamins, as Epigenetic Modifiers, Enhance Immunity in COVID-19 Patients with Non-communicable Disease? *Curr Nutr Rep*. 2020 Sep; 9(3): 202–209. doi: 10.1007/s13668-020-00330-4
5. Pedrosa LFC, Barros ANAB, Leite-Lais L. Nutritional risk of vitamin D, vitamin C, zinc, and selenium deficiency on risk and clinical outcomes of COVID-19: A narrative review. *Clin Nutr ESPEN*. 2022; 47: 9–27. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.11.003
6. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017 Feb 15; 356: i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583
7. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 May; 9(5): 276–292. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00051-6
8. Ahmed A, Siman-Tov G, Hall G, Bhalla N, Narayanan A. Human Antimicrobial Peptides as Therapeutics for Viral Infections. *Viruses*. 2019; 11(8): 704. Published 2019 Aug 1. doi: 10.3390/v11080704
9. Slominski RM, Stefan J, Athar M, Holick MF, Jetten AM, Raman C, et al. COVID-19 and Vitamin D: A lesson from the skin. *Exp Dermatol*. 2020. doi: 10.1111/exd.14170
10. Slominski AT, Slominski RM, Goepfert PA, et al. Reply to Jakovac and to Rocha et al.: Can vitamin D prevent or manage COVID-19 illness? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020; 319(2): E455-E457. doi: 10.1152/ajpendo.00348.2020
11. Wimalawansa SJ. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. *Biology (Basel)*. 2019; 8(2): 30. Published 2019 May 11. doi: 10.3390/biology8020030
12. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA. Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51(12): 1434–1437. doi: 10.1111/apt.15777
13. Rao Z, Chen X, Wu J, Xiao M, Zhang J, Wang B, et al. Vitamin D receptor inhibits NLRP3 activation by impeding Ist BRCC3-mediated deubiquitination. *Front Immunol*. 2019; 10: 2783. doi: 10.3389/fimmu.2019.02783
14. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep*. 2017; 16(5): 7432–7438. doi: 10.3892/mmr.2017.7546
15. Kaharan S, Katkat F. Impact of serum 25(OH) vitamin D level on mortality in patients with COVID-19 in Turkey. *J Nutr Health Aging*. 2020; 5: 1–8. doi: 10.1007/s12603-020-1479-0
16. Chiu S-K, Tsai K-W, et al. Putative Role of Vitamin D for COVID-19 Vaccination. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22: 8988. doi: 10.3390/ijms22168988

17. Maghbooli Z, Ali Sahraian M, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, Tabriz HM, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0239799.
18. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One*. 2020; 15(9): e0239252.
19. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health*. 2020 Oct; 13(10): 1373–1380. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.021
20. Panfili FM, Roversi M, D'Argenio P, Rossi P, Cappa M, Fintini D. Possible role of vitamin D in Covid-19 infection in pediatric population. *J Endocrinol Invest*. 2021 Jan; 44(1): 27–35. doi: 10.1007/s40618-020-01327-0
21. Grove A, Osokogu O, Al-Khudairy L, Mehrabian A, et al. Association between vitamin D supplementation or serum vitamin D level and susceptibility to SARS-CoV-2 infection or COVID-19 including clinical course, morbidity and mortality outcomes? A systematic review. *BMJ Open*. 2021 May 28; 11(5): e043737. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043737
22. Liu N, Sun J, Wang X, Zhang T, Zhao M, Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021 Mar; 104: 58–64. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.077
23. Kazemi A, Mohammadi V, Aghababae SK, Golzarand M, Clark CCT, Babajafari S. Association of Vitamin D Status with SARS-CoV-2 Infection or COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Nutr*. 2021 Oct 1; 12(5): 1636–1658. doi: 10.1093/advances/nmab012 Erratum in: *Adv Nutr*. 2021 Oct 1; 12(5): 2040–2044. PMID: 33751020; PMCID: PMC7989595
24. Kaya MO, Pamukçu E, Yakar B. The role of vitamin D deficiency on COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Health*. 2021; 43: e2021074. doi: 10.4178/epih.e2021074
25. Zein O, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2021 Jun; 119: 154753. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154753
26. Borsche L, Glauner B, von Mendel J. COVID-19 Mortality Risk Correlates Inversely with Vitamin D₃ Status, and a Mortality Rate Close to Zero Could Theoretically Be Achieved at 50 ng/mL 25(OH)D₃: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021 Oct 14; 13(10): 3596. doi: 10.3390/nu13103596
27. Shah K, Saxena D, Mavalankar D. Vitamin D supplementation, COVID-19 and disease severity: a meta-analysis. *QJM*. 2021 May 19;114(3):175–181. doi: 10.1093/qjmed/hcab009
28. Teshome A, Adane A, Girma B, Mekonnen ZA. The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2021 Mar 5; 9: 624559. doi: 10.3389/fpubh.2021.624559
29. Szarpak L, Rafique Z, Gasecka A, Chirico F, Gawel W, Hernik J, et al. A systematic review and meta-analysis of effect of vitamin D levels on the incidence of COVID-19. *Cardiol J*. 2021; 28(5): 647–654. doi: 10.5603/CJ.a2021.0072
30. Ghasemian R, Shamshirian A, Heydari K, Malekan M, Alizadeh-Navaei R, Ebrahimzadeh MA, et al. The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021 Nov; 75(11): e14675. doi: 10.1111/ijcp.14675
31. Petrelli F, Luciani A, Perego G, Dognini G, Colombelli PL, Ghidini A. Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021 Jul; 211: 105883. doi: 10.1016/j.jsbmb.2021.105883
32. Crafa A, Cannarella R, Condorelli RA, Mongioi LM, Barbagallo F, Aversa A, La Vignera S, Calogero AE. Influence of 25-hydroxy-cholecalciferol levels on SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine*. 2021 Jul; 37: 100967. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100967 Epub 2021 Jun 18. Erratum in: *E Clinical Medicine*. 2021 Nov;41:101168. PMID: 34179737; PMCID: PMC8215557
33. Akbar MR, Wibowo A, Pranata R, Setiabudiawan B. Low Serum 25-hydroxyvitamin D (Vitamin D) Level Is Associated With Susceptibility to COVID-19, Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2021 Mar 29; 8: 660420. doi: 10.3389/fnut.2021.660420 Erratum in: *Front Nutr*. 2021 Sep 27;8:754539. PMID: 33855042; PMCID: PMC8039288
34. Ebrahimzadeh A, Mohseni S, Narimani B, Ebrahimzadeh A, Kazemi S, Keshavarz F, Yaghoubi MJ, Milajerdi A. Association between vitamin D status and risk of covid-19 in-hospital mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021 Dec 9: 1–11. doi: 10.1080/10408398.2021.2012419

35. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022; 62(5): 1308–1316. doi: 10.1080/10408398.2020.1841090 Epub 2020 Nov 4. Update in: *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021 Aug 12;1–6. PMID: 33146028
36. Varikasuvu SR, Thangappazham B, Vykunta A, Duggina P, Manne M, Raj H, Aloori S. COVID-19 and vitamin D (Co-VIVID study): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022 Feb; 3:1–7. doi: 10.1080/14787210.2022.2035217
37. Pal R, Banerjee M, Bhadada SK, Shetty AJ, Singh B, Vyas A. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2022 Jan; 45(1): 53–68. doi: 10.1007/s40618-021-01614-4
38. Wang Z, Joshi A, Leopold K, Jackson S, Christensen S, Nayfeh T, Mohammed K, Creo A, Tebben P, Kumar S. Association of vitamin D deficiency with COVID-19 infection severity: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Mar; 96(3): 281–287. doi: 10.1111/cen.14540
39. Feketea G, Vlacha V, Bocsan IC, Vassilopoulou E, Stanciu LA, Zdrenghea M. Vitamin D in Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Front Immunol.* 2021 Mar 8; 12: 648546. doi: 10.3389/fimmu.2021.648546
40. Cerullo G, Negro M, Parimbelli M, Pecoraro M, Perna S, Liguori G, Rondanelli M, Cena H, D'Antona G. The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. *Front Immunol.* 2020 Oct 28; 11: 574029. doi: 10.3389/fimmu.2020.574029
41. Fisher BJ, Kraskauskas D, Martin EJ, et al. Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012; 303(1): L20–L32. doi: 10.1152/ajplung.00300.2011
42. Fowler AA 3rd, Truwit JD, Hite RD, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA.* 2020 Jan 28;323(4):379]. *JAMA.* 2019; 322(13): 1261–1270. doi: 10.1001/jama.2019.11825
43. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol.* 2020; 11: 1451. Published 2020 Jun 19. doi: 10.3389/fimmu.2020.01451
44. Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMJ Open.* 2020; 10(7): e039519. Published 2020 Jul 8. doi:10.1136/bmjopen-2020-039519
45. Carr AC, Rowe S. The Emerging Role of Vitamin C in the Prevention and Treatment of COVID-19. *Nutrients.* 2020; 12(11): 3286. Published 2020 Oct 27. doi: 10.3390/nu12113286
46. Name JJ, Souza ACR, Vasconcelos AR, Prado PS, Pereira CPM. Zinc, Vitamin D and Vitamin C: Perspectives for COVID-19 With a Focus on Physical Tissue Barrier Integrity. *Front Nutr.* 2020; 7: 606398. Published 2020 Dec 7. doi: 10.3389/fnut.2020.606398
47. Huang L, Wang L, Tan J, Liu H, Ni Y. High-dose vitamin C intravenous infusion in the treatment of patients with COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 May 14; 100(19): e25876. doi: 10.1097/MD.00000000000025876
48. Gao D, Xu M, Wang G, Lv J, Ma X, et al. The efficiency and safety of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Aging (Albany NY).* 2021 Feb 26;13(5):7020–7034. doi: 10.18632/aging.202557
49. Rawat D, Roy A, Maitra S, Gulati A, Khanna P, Baidya DK. Vitamin C and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 Nov-Dec; 15(6): 102324. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102324
50. Ao G, Li J, Yuan Y, Wang Y, Nasr B, Bao M, Gao M, Qi X. Intravenous vitamin C use and risk of severity and mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Clin Pract.* 2022 Feb 11. doi: 10.1002/ncp.10832
51. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages [published correction appears in *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun 2]. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(6): 355–362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4

52. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol.* 2020; 11: 1708. Published 2020 Jul 10. doi: 10.3389/fimmu.2020.01708
53. Reifen R. Vitamin A as an anti-inflammatory agent. *Proc Nutr Soc.* 2002; 61(3): 397–400. doi: 10.1079/PNS2002172
54. Li R, Wu K, Li Y, Liang X, Tse WKF, Yang L, Lai KP. Revealing the targets and mechanisms of vitamin A in the treatment of COVID-19. *Aging (Albany NY).* 2020 Aug 15; 12(15): 15784–15796. doi: 10.18632/aging.103888 Epub 2020 Aug 15. PMID: 32805728; PMCID: PMC7467385
55. Hemilä H, Haukka J, Alho M, Vahtera J, Kivimäki M. Zinc acetate lozenges for the treatment of the common cold: a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2020;10(1):e031662. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031662
56. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Front Immunol.* 2020; 11: 1712. Published 2020 Jul 10. doi: 10.3389/fimmu.2020.01712
57. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020; 9(1): 45. Published 2020 Apr 28. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x
58. Devaux CA, Rolain JM, Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53(3): 425–435. doi: 10.1016/j.jmii.2020.04.015
59. Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients. *Int J Infect Dis.* 2020; 99: 307–309. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.006
60. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis.* 2020; 100: 343–349. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.014
61. Vogel-González M, Talló-Parra M, Herrera-Fernández V, et al. Low Zinc Levels at Admission Associates with Poor Clinical Outcomes in SARS-CoV-2 Infection. *Nutrients.* 2021; 13(2): 562. Published 2021 Feb 9. doi: 10.3390/nu13020562
62. Heller RA, Sun Q, Hackler J, et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and seleno protein P as composite biomarker. *Redox Biol.* 2021; 38: 101764. doi: 10.1016/j.redox.2020.101764
63. Frontera JA, Rahimian JO, Yaghi S, et al. Treatment with Zinc is Associated with Reduced In-Hospital Mortality Among COVID-19 Patients: A Multi-Center Cohort Study. Preprint. Res Sq. 2020;rs.3.rs-94509. Published 2020 Oct 26. doi: 10.21203/rs.3.rs-94509/v1
64. Arentz S, Hunter J, Yang G, et al. Zinc for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 and other acute viral respiratory infections: a rapid review. *Adv Integr Med.* 2020; 7(4): 252–260. doi: 10.1016/j.aimed.2020.07.009
65. Pal A, Squitti R, Picozza M, et al. Zinc and COVID-19: Basis of Current Clinical Trials. *Biol Trace Elem Res.* 2021; 199(8): 2882–2892. doi:10.1007/s12011-020-02437-9
66. Hunter J, Arentz S, Goldenberg J, et al. Zinc for the prevention or treatment of acute viral respiratory tract infections in adults: a rapid systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2021; 11(11): e047474. Published 2021 Nov 2. doi: 10.1136/bmjopen-2020-047474
67. Yamashita Y, Yamashita M. Identification of a novel selenium-containing compound, selenoneine, as the predominant chemical form of organic selenium in the blood of bluefin tuna. *J Biol Chem.* 2010; 285(24): 18134–18138. doi: 10.1074/jbc.C110.106377
68. Yamashita Y, Yabu T, Yamashita M. Discovery of the strong antioxidant selenoneine in tuna and selenium redox metabolism. *World J Biol Chem.* 2010; 1(5): 144–150. doi: 10.4331/wjbc.v1.i5.144
69. Jin Z, Du X, Xu Y, et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature.* 2020; 582(7811): 289–293. doi: 10.1038/s41586-020-2223-y
70. Seale LA, Torres DJ, Berry MJ, Pitts MW. A role for selenium-dependent GPX1 in SARS-CoV-2 virulence. *Am J Clin Nutr.* 2020; 112(2): 447–448. doi:10.1093/ajcn/nqaa177
71. Beck MA, Handy J, Levander OA. Host nutritional status: the neglected virulence factor. *Trends Microbiol.* 2004; 12(9): 417–423. doi: 10.1016/j.tim.2004.07.007
72. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr.* 2020; 111(6): 1297–1299. doi: 10.1093/ajcn/nqaa095
73. Hughes DJ, Fedirko V, Jenab M, et al. Selenium status is associated with colorectal cancer risk in the European prospective investigation of cancer and nutrition cohort. *Int J Cancer.* 2015; 136(5): 1149–1161. doi: 10.1002/ijc.29071
74. Schomburg L. The other view: the trace element selenium as a micronutrient in thyroid disease, diabetes, and beyond. *Hormones (Athens).* 2020; 19(1): 15–24. doi: 10.1007/s42000-019-00150-4.

75. Sumoza-Toledo A, Penner R. TRPM2: a multifunctional ion channel for calcium signalling. *J Physiol.* 2011; 589(Pt 7): 1515–1525. doi: 10.1113/jphysiol.2010.201855
76. Infusino F, Marazzato M, Mancone M, Fedele F, Mastroianni CM, et al. Diet Supplementation, Probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review. *Nutrients.* 2020 Jun 8; 12(6): 1718. doi: 10.3390/nu12061718
77. Costagliola G, Spada E, Comberiati P, Peroni DG. Could nutritional supplements act as therapeutic adjuvants in COVID-19? *Ital J Pediatr.* 2021 Feb 15; 47(1): 32. doi: 10.1186/s13052-021-00990-0
78. Corrao S, Mallaci Bocchio R, Lo Monaco M, Natoli G, Cavezzi A, Troiani E, Argano C. Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc. *Nutrients.* 2021 Apr 12; 13(4): 1261. doi: 10.3390/nu13041261
79. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. — ПедиатрЪ, 2021. — 116 с.

6.3. РОЛЬ ПИТАНИЯ В СОХРАНЕНИИ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Глобальная пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 определила первоочередные задачи медицинской науки и практики: изучение причин высокой восприимчивости к данной инфекции, ее широкому и быстрому распространению для разработки и внедрения наиболее эффективных методов профилактики и лечения [1–4]. В этой связи важное место принадлежит питанию как фактору потенциального воздействия на иммунную функцию организма [5–7].

Установлено, что на фоне пандемии значительно возрастает риск недостаточности питания во всех ее формах [8, 9], что связано с экономическими и производственными проблемами: сбои в сельском хозяйстве, повышение стоимости пищевых продуктов и меньшая их доступность, особенно для тех, кто больше всего в них нуждается и подвержен риску нутритивного дефицита. Это, прежде всего, дети, беременные женщины и пожилые люди. С другой стороны, меры изоляции увеличили физические и психологические барьеры для здорового питания и занятий спортом, создав для многих условия, способствующие развитию избыточной массы тела и ожирения [12, 13].

Понимание взаимосвязи между нутритивным статусом и риском развития COVID-19, а также тяжестью его течения является крайне необходимым для обоснования и разработки рекомендаций, основанных на фактических и научных данных.

В организации питания детей в период пандемии можно выделить 3 периода: профилактический, терапевтический и реабилитационный.

Профилактический период подразумевает организацию сбалансированного рационального питания во все возрастные периоды детства с целью снижения восприимчивости к болезни и повышения иммунологической защиты организма, при этом необходимо стараться предотвратить развитие избыточной массы тела/ожирения.

Терапевтический период (или лечебное питание) организуется в лечебном учреждении (стационаре) детям, которые заболели COVID-19 на фоне уже имеющейся хронической патологии (ревматологические, онкологические, нефрологические, сердечно-сосудистые, гастроэнтерологические, неврологические и другие заболевания), а также пациентам с недостаточностью питания, предшествующей инфекционному заболеванию.

Реабилитационный период необходим для восстановления иммунных сил организма, профилактики и устранения дефицита макро- и микронутриентов.

Профилактика COVID-19 и питание детей первого года жизни

Организация грудного вскармливания в условиях COVID-19. Поддержка грудного вскармливания в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19 является важным направлением в организации медицинской помощи грудным детям, учитывая доказанное биологическое преимущество и принципиальную незаменимость грудного вскармливания для оптимального развития ребенка [14].

Может ли больная COVID-19 мать заразить ребенка через грудное молоко?

Большинство опубликованных научных данных не подтвердили возможность вертикальной передачи вируса через грудное молоко. SARS-CoV-2 был обнаружен у больных женщин методом ПЦР в режиме реального времени в различных биологических жидкостях (жидкость бронхоальвеолярного лаважа, мокрота, назофарингеальный секрет, слюна, фекалии), но не найден в пуповинной крови, амниотической жидкости, влагалищном секрете и грудном молоке [15].

H. Chen et al. на основании результатов 8 исследований, включавших анализ течения коронавирусной инфекции у 69 беременных женщин с последующей оценкой после родов у части из них грудного молока, не получили доказательств выделения вируса SARS-CoV-2 с грудным молоком и возможности заражения ребенка через грудное молоко инфицированной матери [16].

Лишь в единичных исследованиях встречается информация про обнаружение вируса в грудном молоке, а точнее, данные о наличии РНК вируса SARS-CoV-2 в одном из трех образцов грудного молока COVID-инфицированных женщин. При этом сами исследователи не были уверены в том, что достоверно явилось источником инфицирования детей этих матерей — грудное молоко или контакт матери с ребенком [17].

В исследовании немецких ученых изучалось грудное молоко двух женщин с COVID-19, дети которых с самого рождения находились на исключительно грудном вскармливании, а их матери соблюдали все необходимые меры предосторожности (кормление в маске, обработка рук, груди). Матери и их дети имели положительные ПЦР-тесты на COVID-19 и легкое течение инфекции, но при этом у одной из женщин вирус в грудном молоке обнаружен не был, а у другой SARS-CoV-2 выделялся с грудным молоком на 10, 12 и 13-й дни после родов [18].

Наличие вирусной РНК COVID-19 в грудном молоке не означает, что вирус жизнеспособен и обладает контагиозностью. Для передачи COVID-19 необходим вирус, способный к репликации, который может передаваться и достигать участков-мишеней в организме младенца, а также преодолевать его иммунную систему. Пока не доказано, что вирус COVID-19, находящийся в грудном молоке, может реплицироваться в клеточной культуре и поражать иммунитет ребенка. Последствия риска передачи должны также рассматриваться с точки зрения распространенности и тяжести COVID-19 у кормящих матерей и тяжести COVID-19 у младенцев. Кроме того, риск передачи инфекции необходимо сравнивать с неблагоприятными последствиями отказа от грудного вскармливания и использования заменителей грудного молока, а также с разлучением новорожденных и младенцев с матерями [19].

Может ли больная COVID-19 мать защитить ребенка с помощью грудного молока?

В грудном молоке было обнаружено множество биологически активных компонентов, которые не только защищают от инфекций, но и улучшают развитие иммунологических функций организма ребенка.

К наиболее значимым в функциональном отношении компонентам грудного молока, определяющим его уникальные защитные свойства, относятся олигосахариды, пробиотические штаммы бактерий, цитокины и факторы роста, полиненасыщенные жирные кислоты, глобулярный мембранный комплекс, биологически активные белки. Созревание клеточных

и гуморальных факторов собственного адаптивного иммунитета ребенка стимулируют такие компоненты грудного молока, как макрофаги, лимфоциты, нейтрофильные лейкоциты, стволовые клетки, иммуноглобулины (секреторный IgA, IgM, IgG), лактоферрин, лизоцим, остеопонтин, лактопероксидаза, интерферон, интерлейкины, цистеин, нуклеотиды, комплемент С3, противовирусные муцины, микро-РНК [20–22].

Исследования показали, что у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании, риск смертности в 14 раз ниже, чем у тех, кто не получает грудное молоко [23].

Известно, что ежегодно более 820 000 детских жизней в возрасте до 5 лет были бы спасены, если все дети от рождения до 23 месяцев находились на оптимальном режиме грудного вскармливания [24].

Исследования показали, что помимо известных достоинств грудного вскармливания материнское молоко может обеспечивать защитные факторы для новорожденного после перенесенного матерью COVID-19. Так, был выявлен выраженный противовирусный эффект грудного молока в отношении новой коронавирусной инфекции, при которой в грудном молоке больных женщин были обнаружены специфические SARS-CoV-2 антитела класса IgA [25].

Важно отметить, что после вакцинации кормящих женщин против SARS-CoV-2 вакциной на основе мРНК в грудном молоке были обнаружены специфические IgA, которые могут передаваться через грудное молоко ребенку, обеспечивая ему таким образом защиту от COVID-19 [26].

В чем заключаются современные рекомендации по кормлению детей грудным молоком при COVID-19?

Согласно рекомендациям ВОЗ, матерям с подозрением или подтверждением наличия COVID-19 следует рекомендовать совместное пребывание с ребенком и проведение грудного вскармливания, потому что его преимущества значительно перевешивают потенциальные риски передачи инфекции. При этом рекомендации по грудному вскармливанию должны основываться на рассмотрении не только потенциальных рисков инфицирования младенца COVID-19, но также рисков заболеваемости и смертности, связанных с отказом от кормления грудью [27].

Согласно последним рекомендациям Минздрава России по организации медицинской помощи родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции (версия 5 от 28.12.2021), при совместном пребывании матери и ребенка грудное вскармливание и контакты «кожа к коже» рекомендованы при соблюдении комплекса противоэпидемических мер: мать во время кормления должна носить маску, дезинфицировать до и после кормления не только руки, а также все поверхности и принадлежности, с которыми она соприкасалась [28].

В этом же документе отмечено, что при вынужденном разобщении новорожденного с матерью и в случаях госпитализации матери и ребенка в одно учреждение, важно сохранять кормление ребенка нативным сцеженным грудным молоком матери. Для этого необходима организация сцеживания грудного молока с тщательным соблюдением санитарных норм, использованием индивидуального клинического молокоотсоса с последующим проведением мероприятий по дезинфекции емкостей для его хранения и организацией асептической транспортировки в зону, где находится новорожденный.

Как сохранить грудное вскармливание в случае разделения матери и ребенка?

Учитывая уникальные свойства грудного молока, на весь период разделения крайне важно организовать кормление ребенка сцеженным материнским молоком с последующим восстановлением кормления из груди матери после выписки из стационара.

Исследования показали, что при условии правильного сбора с соблюдением всем противоэпидемиологических мер сцеженное грудное молоко является абсолютно безопасным продуктом, сохраняющим все свои уникальные питательные и защитные свойства [29, 30].

Процедуру сцеживания по возможности необходимо провести в первый час после рождения ребенка в случае естественных родов и в течение первых 6 ч после оперативного родоразрешения.

Важно понимать, что сцеживание нужно не только для получения грудного молока, оно является эффективным способом поддержки лактации. Короткие, но частые сцеживания гораздо лучше стимулируют лактацию, чем длительные, но редкие. Наши исследования показали, что для поддержки лактации сцеживания должны носить регулярный характер и осуществляться в ритме кормления ребенка, т.е. происходить каждые 2–3 ч с 5–6-часовым ночным перерывом (до 6–8 раз/сут) и быть длительностью не менее 10–15 мин для каждой груди.

В своих исследованиях мы убедительно продемонстрировали возможность сохранения успешной лактации у женщин с поздним прикладыванием ребенка к груди по медицинским показаниям (на 2–3-й нед после родов), но при условии регулярного сцеживания в послеродовом периоде [31, 32].

В соответствии с отечественными рекомендациями сцеживание молока матерью необходимо организовать с тщательным соблюдением санитарных норм и организацией асептической транспортировки молока в зону неонатального отделения, где находится новорожденный ребенок [33].

При необходимости современные технологические возможности по сбору грудного молока — молокоотсосы, контейнеры и пакеты из холодоустойчивых материалов — позволяют легко создавать запасы грудного молока в стационаре и в домашних условиях, даже при подтвержденном COVID-19 у кормящей женщины, тщательно соблюдая все указанные выше санитарные нормы.

Создание индивидуального банка молока



Рис. 6.2. Способ хранения сцеженного грудного молока.

Индивидуальный банк грудного молока является удобным и современным способом сохранения грудного вскармливания у ребенка в различных жизненных ситуациях, не позволяющих осуществлять полноценное кормление из груди, например в случае болезни матери или ребенка [34].

Он представляет собой запасы грудного молока матери, размещенные порционно в стерильные емкости, хранящиеся при низких температурах и предназначенные для кормления своего ребенка.

Технология создания индивидуального банка грудного молока включает в себя следующие положения:

- сцеживание и сбор грудного молока в специальные стерильные индивидуальные емкости из стекла, полипропилена (в том числе мягкого), не содержащего бисфенол А, или другого разрешенного пищевого пластика;
- хранение закрытых промаркированных емкостей с молоком (дата и время сцеживания; рис. 6.2):
 - при комнатной температуре (+24 ... +26 °С) в течение 2 ч;
 - в холодильной камере при температуре 4 ± 2 °С не более 24 ч;
 - в морозильной камере при температуре -18 °С не более 3 мес;

- возможное дополнение хранящейся в холодильной камере емкости со сцеженным молоком новыми порциями грудного молока не более 5 раз в течение не более чем 24 ч от момента сцеживания первой порции;
- размораживание емкости с грудным молоком в холодильнике при температуре 4 ± 2 °С до полного его оттаивания с последующим подогревом до температуры кормления под струей теплой воды или в емкости с теплой водой (при температуре не более +37 ... +40 °С), а также в подогревателе для детского питания [35–36].

Биологически активные компоненты детских смесей в профилактике инфекционных заболеваний

Учитывая уникальность, защитные свойства и индивидуальный состав материнского молока, необходимо приложить все возможные усилия к сохранению грудного вскармливания. Его следует продолжить даже при минимальных объемах молока у матери (10–25 мл в кормление) с учетом важности поступления компонентов, обеспечивающих защитную функцию.

При дефиците грудного молока на фоне продолжающихся мероприятий по стимуляции лактации необходимо назначить докорм. Введение докорма должно быть, с одной стороны, обоснованным, с другой — своевременным. Такой подход позволяет обеспечить достаточный уровень поступления белка, являющегося не только основным пищевым веществом, но и важнейшим иммунонутриентом. Недостаточное питание, приводящее к снижению скорости роста по сравнению с рекомендуемыми нормами, недопустимо. При назначении докорма или переводе ребенка на искусственное вскармливание важно проанализировать состав продукта. Количественный состав всех детских молочных смесей, присутствующих на отечественном рынке, очень близок, поскольку полностью соответствует строгим отечественным и зарубежным регламентирующим документам. В такой ситуации особое значение приобретает степень обогащения продукта функциональными компонентами. Целесообразно отдать предпочтение смесям, в состав которых внесены биологически активные вещества, напрямую или опосредованно выполняющие защитные функции. К таким компонентам относятся пре- и пробиотики, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, нуклеотиды и мембраны жировых глобул, источником которых является молочный жир. Причиной для внесения данных ингредиентов в состав современных детских молочных смесей послужило обнаружение их в грудном молоке и изучение их функций. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования доказали безопасность и эффективность их включения в состав адаптированных продуктов.

На первом этапе детские молочные смеси были обогащены галактоолигосахаридами (ГОС) и фруктоолигосахаридами (ФОС). Они получены из природных источников — пребиотиков. ГОС демонстрируют определенную структурную гомологию с олигосахаридным «скелетом» олигосахаридов грудного молока (ОГМ), в то время как ФОС не имеют с ним по своему строению ничего общего, но им также присущ пребиотический эффект. В составе смесей чаще присутствуют ГОС или комбинация ГОС и ФОС.

В последние годы новые научные данные и современные технологии позволили включить в состав продуктов и отдельные олигосахариды, идентичные содержащимся в грудном молоке — 2'-фукозиллактоза (2'FL) и лакто-N-неотетраозы (LNnT) [37]. В настоящее время получено большое количество данных, свидетельствующих о высоком потенциале ряда искусственных пребиотиков. ГОС, ФОС и их композиция, используемая в детских смесях, а также 2'FL и ее сочетание с LNnT являются важными субстратами для развития бифидобактерий и лактобацилл [38, 39]. Отличительной особенностью олигосахаридов, идентичных ОГМ, является их структуроспецифичный пребиотический эффект. Рост

бифидобактерий и лактобацилл сопровождается образованием короткоцепочечных жирных кислот, характерных для ферментации ОГМ. Подобно природным ОГМ, ГОС, ФОС и биосинтетическая 2'FL могут действовать как рецепторы-ловушки, блокирующие адгезию патогенных бактерий и некоторых вирусов (норовирусы, ротавирусы) к клеткам [40]. Они способны также стимулировать барьерную функцию кишки, что проявляется в экспрессии белков межклеточных плотных контактов, муцинов и снижении трансэпителиальной проницаемости [41, 42]. ГОС, ФОС и биосинтетическая 2'FL способны взаимодействовать с Toll-подобными рецепторами, включая TLR-5 и TLR-7, приводя к сдвигу в сторону пролиферации Treg-клеток, увеличению продукции противовоспалительных цитокинов, включая ИЛ-10, с формированием толерогенной среды [43].

Таким образом, противоинфекционный эффект и иммуномодулирующее действие олигосахаридов отчасти опосредовано ростом бифидобактерий, оказывающих влияние на клетки ассоциированной с кишкой лимфоидной ткани (GALT) [44]. Кроме того, метаболиты (ацетат, пропионат, бутират), продуцируемые нормальной кишечной микробиотой, могут выступать в качестве иммунорегуляторных молекул [45]. Обсуждается способность непосредственного влияния олигосахаридов на функцию иммунокомпетентных клеток путем взаимодействия с компонентами GALT в тонкой и толстой кишке [46].

В клинических исследованиях убедительно показана эффективность использования детских молочных смесей, обогащенных 2'FL, а также ее комбинации с LNnT в отношении заболеваемости острыми респираторными инфекциями [47–49].

Следующим после пребиотиков функциональным компонентом, внесенным в состав детских молочных смесей, являются пробиотические штаммы бактерий, оказывающие влияние на состав кишечной микробиоты (КМ). При выборе определенного штамма используются строгие критерии, касающиеся безопасности его использования в питании детей грудного возраста (присвоение статуса GRAS от Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств FDA и аналогичный статус безопасности QPS от Европейского агентства по безопасности пищевой продукции EFSA). Требования к степени очистки бактерий, вносимых в продукт, особенно высоки. Большое внимание уделяется устойчивости пробиотических штаммов в условиях воздействия кислой среды желудка, желчных кислот и панкреатических ферментов. В настоящее время в состав отдельных современных детских молочных смесей введены *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB12), *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus* (LGG), *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938), *Lactobacillus fermentum hereditum* (CECT 5716). Современные технологии позволяют обеспечивать сохранность микроорганизмов в продуктах на протяжении всего срока годности, а их эффективность и способность достигать толстой кишки в живом виде доказана в ходе клинических исследований.

Влияние пробиотиков многопланово. Важнейшим их свойством является способность к адгезии. Они фиксируются в слизистом слое над эпителием посредством гликоконъюгированных рецепторов, обеспечивая тем самым колонизационную резистентность и препятствуя адгезии и инвазии патогенов. При этом укрепляется цитоскелет клеток кишечного эпителия, происходит усиление синтеза и фосфорилирования белков межклеточных соединений, повышается синтез муцина и полиаминов, усиливающих процессы регенерации эпителия. Данные процессы способствуют усилению кишечного барьера [50]. Способность к адгезии у пробиотиков различна. Она высока у *B. lactis* BB12 (31%), максимальна у LGG (34%), а при сочетанном использовании данных штаммов увеличивается до 39–44% [51].

Адгезивные свойства пробиотиков и их присутствие в составе биопленки обеспечивает их взаимодействие с иммунной системой кишечника. Они оказывают влияние на врожденный и адаптивный иммунный ответ на уровне эпителия, дендритных клеток, моно-

цитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток [52]. Характер воздействия на иммунную систему зависит от штамма пробиотика [53]. Установлено, что только определенные пробиотические штаммы лактобацилл (LGG, *L. reuteri*, *L. casei*) и младенческие штаммы бифидобактерий (*B. lactis* BB12) оказывают стимулирующее воздействие на дендритные клетки кишечника. Изменение регулируемого дендритными клетками баланса адаптивного иммунитета под влиянием пробиотиков сопровождается, с одной стороны, снижением провоспалительного ответа, с другой — образованием Th2 и синтезом IgE [54]. Пробиотики усиливают образование антител (IgG, IgA, IgM) В-лимфоцитами, этот эффект усиливает иммунный ответ пациента на фоне инфекций и после вакцинаций [55].

Многие из пробиотиков обладают прямым антитоксическим действием, которое особенно сильно выражено у *S. boulardii*, *L. reuteri* и LGG. Данные штаммы пробиотиков способны нейтрализовать цито- и энтеротоксины вирусов и бактерий [56]. Пробиотики продуцируют антимикробные вещества (молочная кислота, роитерин, роитерициклин) с широким спектром антимикробной активности, способные ингибировать рост условно-патогенных микроорганизмов и патогенов [57].

Важно, что противовоспалительный эффект, оказываемый пробиотиками, может быть не только локальным, но и системным, и сопровождаться снижением как желудочно-кишечных, так и внекишечных проявлений воспаления [56].

К настоящему времени известны существенные различия в составе КМ детей, получающих материнское молоко и детские молочные смеси. На фоне искусственного вскармливания снижается общее количество *Bifidobacterium* и увеличивается рост числа *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* и других газообразующих бактерий [58]. Это делает целесообразным использование смесей, обогащенных пробиотическими штаммами бактерий. Установлено, что при использовании таких продуктов в питании детей реже регистрировались лихорадка и диарея по сравнению с употреблением смесей без пробиотиков [59].

Помимо характера вскармливания на формирование КМ значимое влияние оказывает характер родоразрешения [60, 61]. На фоне кормления грудью различия в составе КМ детей, родившихся естественным путем и с помощью кесарева сечения, постепенно сглаживаются в течение первых месяцев жизни [62]. Поэтому при искусственном вскармливании детей после оперативного родоразрешения с целью воздействия на состав КМ особенно важным представляется использование адаптированных продуктов, обогащенных пробиотиками.

Грудное молоко имеет мощный симбиотический комплекс, включающий различные микроорганизмы и разнообразные пребиотики, способствующие росту в кишечнике преимущественно бифидобактерий и лактобацилл. В состав отдельных детских молочных смесей введены только пребиотики, другие содержат исключительно пробиотические штаммы отдельных бактерий либо их комплекс, например *B. lactis* BB12 и LGG. Еще одна группа смесей обогащена симбиотическим комплексом, состоящим из пре- и пробиотиков.

Особую группу пробиотических продуктов составляют адаптированные кисломолочные смеси, которые традиционно широко используются в нашей стране. Для их приготовления подбирают специальные штаммы молочнокислых микроорганизмов (*Streptococcus thermophilus*) — продуцентов физиологичного для ребенка L-изомера молочной кислоты. Процесс кисломолочного брожения на определенном этапе останавливают. Благодаря такому подходу кислотность смеси невысока, но достаточна для приобретения антимикробной активности в отношении многих патогенных бактерий.

В процессе молочнокислого брожения продукты приобретают ряд важных свойств: в них снижается содержание лактозы, образуется молочная кислота, увеличивается количество полезных бактерий, происходит частичная ферментация молочного белка и жира, что облегчает переваривание продукта и его усвоение [63]. Отдельные кисломолочные

смеси дополнительно обогащают пробиотическими штаммами лакто- и бифидобактерий. В результате процесса ферментации и дополнительного обогащения кисломолочный продукт содержит мощный комплекс биологически активных компонентов. Это постбиотики, которые образуются и/или сохраняются в процессе ферментации и оказывают комплексное положительное влияние на состояние здоровья. Установлено положительное влияние ферментированных смесей на процесс становления КМ, приближая ее к таковой у детей на грудном вскармливании [64–66]. Показана их высокая эффективность в отношении профилактики острых вирусно-бактериальных кишечных инфекций, в том числе у детей, находящихся в стационаре [67, 68].

Использование современных кисломолочных смесей в полном объеме даже у детей первых месяцев жизни научно обосновано. Риск развития метаболического ацидоза исключен в связи с адекватным содержанием белка и минеральных веществ, а также с тем, что молочная кислота полностью метаболизируется в цикле Кребса [69]. Именно поэтому в условиях повышенного риска инфекционных заболеваний адаптированный кисломолочный пробиотический продукт можно ввести в рацион питания в частичном объеме, сочетая со смесью, которую ребенок получал ранее, или перейти на него полностью.

Еще одним функциональным компонентом, способным оказать влияние на иммунные функции организма, являются нуклеотиды. Это значимый компонент небелковой азотсодержащей фракции грудного молока. Эндогенный синтез нуклеотидов у детей грудного возраста затруднен, поэтому целесообразным представляется обогащение ими детских молочных смесей. Нуклеотиды являются предшественниками ДНК и РНК. В качестве коферментов принимают участие в обменных процессах. Исследования показали, что данный микронутриент способствует становлению иммунной системы (увеличение количества Т-киллеров, ИЛ-2, повышение активности НК-клеток), повышает выработку антител после вакцинации, оптимизирует состав КМ, сокращает частоту развития диареи [70–72]. Нуклеотиды влияют на метаболизм длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот [73].

По мнению ряда исследователей, липиды, поступающие с питанием, играют важную регулируемую роль в отношении иммунных функций [74, 75]. Известно, что определяющую роль в модуляции иммунного ответа играют длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДПНЖК) класса омега-3 и омега-6 — докозагексаеновая (ДГК) и арахидоновая. Они присутствуют в составе грудного молока. Поскольку возможности их синтеза из предшественников у детей грудного возраста снижены (в большей степени затруднен процесс десатурации при синтезе ДГК), обоснована необходимость внесения ДПНЖК в состав детских молочных смесей.

Выделяют несколько механизмов влияния ДПНЖК на иммунные функции [76]. Омега-3 жирные кислоты являются структурными компонентами фосфолипидов клеточных мембран, что оказывает влияние, в частности, на строение иммунологических синапсов и рецепторную активность. Таким образом, меняются продукция цитокинов, активность клеток-киллеров и пролиферации лимфоцитов [77]. ДПНЖК являются также субстратом для циклооксигеназ, участвующих в продукции эйкозаноидов. ДГК ингибирует синтез провоспалительных эйкозаноидов из арахидоновой кислоты [78]. Омега-3 жирные кислоты оказывают влияние на иммунный ответ путем изменения экспрессии генов [79].

Клинические исследования показали более высокую степень зрелости Т-клеток и адекватный синтез ИЛ-10, близкий к таковому при грудном вскармливании, при использовании молочных смесей, обогащенных ДПНЖК. ИЛ-10 играет важную роль в регуляции как клеточного, так и гуморального иммунитета [80]. Исследования показали снижение заболеваемости ОРВИ у детей, получавших смеси, обогащенные ДПНЖК [76].

В состав отдельных детских молочных смесей введен молочный жир. Мембраны жировых глобул являются источником минорных липидов (фосфолипиды, ганглиозиды, цереброзиды, холестерин), оказывающих прямое или опосредованное влияние на иммунные функции и состав КМ. Так, сфингомиелин, входящий в состав фосфолипидов, регулирует процесс апоптоза, пролиферацию клеток и течение воспалительных процессов [81]. Ганглиозиды продемонстрировали не только влияние на когнитивное развитие детей, но и иммуномодулирующий эффект, близкий к таковому при грудном вскармливании: высокий уровень секреторного IgA и сбалансированный Th1/Th2 ответ [82–84]. Мембранные белки также обладают антимикробной активностью.

Таким образом, современные возможности позволяют производить и использовать в питании детей, лишенных материнского молока, молочные смеси, оказывающие влияние на становление и функционирование иммунной системы. При этом выбор смеси осуществляется с учетом индивидуальных особенностей ребенка.

Прикорм

Введение прикорма — важный и ответственный период в жизни каждого ребенка. Постепенно появляется необходимость в дополнительном поступлении пищевых веществ и энергии. Возникает потребность в использовании продуктов не только животного, но и растительного происхождения, содержащих пищевые волокна, органические кислоты и др. Расширяющийся рацион оптимизирует питание ребенка, формирует вкусовые предпочтения, способствует выработке навыков здорового питания, а в дальнейшем и социализации ребенка.

Продукты прикорма являются дополнительным источником и иммунонутриентов, к которым помимо белков, пре- и пробиотиков, нуклеотидов и ДПНЖК, присутствующих также в составе грудного молока и ряда детских молочных смесей, относятся минеральные вещества и отдельные витамины. В первую очередь это железо и цинк, потребность в которых к окончанию первого полугодия жизни ребенка существенно возрастает.

В соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России «Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (2019) [35] и рекомендациями Комитета по питанию ESPGHAN (2017) [85] введение прикорма следует начинать в возрасте от 4 до 6 мес независимо от вида вскармливания.

Установлено, что назначение первых продуктов прикорма с 4-месячного возраста безопасно и не приводит к каким-либо негативным последствиям. Следует отметить, что адекватность исключительно грудного вскармливания до 6 мес для всех детей не доказана. Данная рекомендация была принята на ассамблее ВОЗ в интересах развивающихся стран с неблагоприятной санитарно-эпидемиологической обстановкой. В Европейском регионе, в том числе в России, использование продуктов прикорма с 4 мес не приводит к увеличению частоты инфекционных заболеваний, однако негативно отражается на обеспеченности организма ребенка в первую очередь микронутриентами [86–88]. Введение прикорма после 6 мес способствует возникновению дефицита пищевых веществ, в первую очередь железа, цинка и др. [35, 89], задержке формирования навыков жевания. Дети сложнее адаптируются к новой пище, чаще от нее отказываются, что может негативно отразиться и на иммунных функциях [90]. Кроме того, установлено, что отсроченное назначение злаков, картофеля, мяса, рыбы и яиц достоверно увеличивает риск развития сенсibilизации к пищевым, а в отдельных случаях и респираторным антигенам [91–93]. Современные исследования подтверждают необходимость назначения прикорма во временном интервале от 4 до 6 мес, названном «критическим окном», с целью формирования пищевой толерантности и профилактики микронутриентной недостаточности [94–96]. Оптимальным возрастом начала введения прикорма независимо от характера вскармливания является 5 мес.

При определении сроков начала введения прикорма и последовательности назначения отдельных продуктов важен индивидуальный подход. Необходимо учитывать состояние здоровья ребенка (в том числе риск железодефицитных состояний), его нутритивный статус, функциональное состояние пищеварительной системы.

Целесообразно использовать продукты и блюда прикорма промышленного производства, которые изготовлены из сырья высокого качества, соответствуют строгим гигиеническим требованиям, имеют гарантированный химический состав, в том числе витаминный, независимо от сезона, и необходимую степень измельчения. Ряд современных продуктов прикорма обогащен биологически активными компонентами, такими как витамины, минеральные вещества, пре- и пробиотики, ДПНЖК и др., что придает им дополнительные функциональные свойства. Чаще данные ингредиенты вводятся в состав детских каш и неадаптированных кисломолочных продуктов.

С целью профилактики дефицита железа и цинка особое внимание следует уделять своевременному назначению каш и мясного пюре. Каша необходимо ввести до 6-месячного возраста, при этом предпочтение следует отдать кашам промышленного производства, в состав которых введен витаминно-минеральный комплекс.

В возрасте 6 мес всем детям важно ввести в меню детское мясное пюре — полноценный источник белка и гемового железа и цинка.

С 8 мес целесообразно назначить неадаптированные кисломолочные продукты (детский кефир, биолакт, йогурт и др.) с учетом их пробиотического эффекта.

В любой период жизни ребенка важно обеспечить адекватное и разнообразное питание. Формирование у ребенка правильных пищевых предпочтений, следование принципам адекватного питания является залогом здоровья ребенка и профилактики заболеваний [97–99].

Питание ребенка при заболевании COVID-19

Основные подходы к питанию ребенка грудного возраста

В случаях, когда ребенок грудного возраста болен COVID-19, крайне важно сохранить грудное вскармливание с использованием подходов, изложенных в главе «Организация грудного вскармливания в условиях COVID-19». Если ребенок находится на смешанном или искусственном вскармливании, замена смеси на фоне заболевания должна быть строго обоснованной. Смена продукта приводит к дополнительному метаболическому стрессу. При развитии частичной лактазной недостаточности, которая в данной ситуации носит временный характер, целесообразно использовать ферментный препарат лактазу: ее добавляют за 30–40 мин до начала кормления в разведенную детскую молочную смесь, которую получает ребенок. В отдельных случаях возможен переход на безлактозные молочные смеси. Они вводятся постепенно в каждое кормление до достижения клинического эффекта и в дальнейшем своевременно отменяются [35]. При этом целесообразен переход на кисломолочные смеси.

Установлена высокая эффективность адаптированных кисломолочных смесей в отношении лечения острых вирусно-бактериальных кишечных инфекций, в том числе у детей, находящихся в стационаре [100–102]. На фоне их применения получены свидетельства более быстрого восстановления КМ после диареи [103]. Кроме того, кисломолочные адаптированные продукты уменьшают интенсивность пищеварительного дискомфорта, часто возникающего на фоне инфекционного процесса [104–106]. Это является дополнительным показанием к их использованию не только в целях профилактики инфекций, но и во время заболевания ребенка.

При появлении симптомов пищевой аллергии назначаются лечебные смеси на основе высокогидролизованного молочного белка. При сопутствующей нутритивной недостаточности следует отдать предпочтение смесям, содержащим среднецепочечные триглицериды.

Прикормы вводятся своевременно, в интервале от 4 до 6 мес, в том числе и на фоне заболевания. Дефицит массы тела, разжиженный и/или частый стул являются показанием к более раннему их назначению — с 4 мес, при этом в качестве первого прикорма используется детская безмолочная каша, обогащенная витаминно-минеральным комплексом и разведенная смесью, которую получает ребенок. Безмолочная каша, разведенная стандартной детской молочной смесью, содержит в 1,5 раза больше белка и в 2 раза больше калорий, чем молочная каша, разведенная водой. При необходимости возможно назначение каши в 2–3 кормления в частичном или полном объеме и ее разведение лечебными смесями. В возрасте 6 мес всем детям важно ввести детское мясное пюре — полноценный источник белка и гемового железа. По достижении 8 мес целесообразно назначить неадаптированные детские кисломолочные продукты, многие из которых дополнительно обогащены пробиотическими штаммами бактерий.

Важно отметить, что на фоне заболевания ребенка введение прикорма возможно, а в ряде случаев — необходимо. Оптимизация питания с помощью продуктов прикорма оказывает положительное влияние на течение заболевания и восстановительного периода. Отмена продуктов прикорма в подавляющем большинстве случаев недопустима.

Противопоказанием к введению прикорма является тяжелое состояние ребенка: детей в данной ситуации следует кормить по аппетиту и предлагать дополнительно питье.

Питание в стационаре

В условиях детского инфекционного стационара ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за период май-июнь 2020 г. и февраль 2022 г. было пролечено более 400 детей в возрасте от 1 мес до 18 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19.

Практически все пациенты имели сопутствующую патологию, что потребовало специального дифференцированного подхода к организации их питания.

Для приготовления разнообразных лечебных диет и обеспечения дополнительного или энтерального питания, необходимых пациентам с недостаточностью питания или высоким риском ее развития, работа пищеблока была реорганизована в соответствии с требованиями санитарно-эпидемиологической обстановки.

Главным отличием и одновременно преимуществом в этот период было наличие специальной линии (конвейера), которая позволяла работникам пищеблока обеспечивать быструю доставку питания пациентам с COVID-19 в индивидуальных контейнерах. Это гарантировало высокую санитарно-гигиеническую безопасность продуктов и блюд, а также исключало дополнительные риски распространения инфекции (рис. 6.3).

Пациентам инфекционного отделения назначались разработанные и используемые в нашем Центре различные варианты лечебных диет в зависимости от состояния их здоровья и характера основной патологии, дифференцированные по возрасту: общая (№ 15), щадящая (на основе диеты № 5), гипоаллергенная безмолочная/безглютеновая и гипоаллергенная с ограничением молочных продуктов, а также бессолевая и высокобелковая диеты.

Пациентам с хирургической патологией в послеоперационном периоде и реанимационным больным назначалось энтеральное питание в частичном или полном объеме в зависимости от тяжести их состояния. При этом использовались специализированные продукты на основе цельного или гидролизованного молочного белка, содержащие легкоусвояемые среднецепочечные триглицериды, ДПНЖК класса омега-3 и омега-6, полный комплекс витаминов, минеральных и биологически активных веществ. В случае невозможности осуществления перорального питания оно проводилось через зонд или гастростому.

При осуществлении частичного или полного парентерального питания в обязательном порядке использовали водорастворимые и жирорастворимые витамины, а также микроэлементы для внутривенного применения.



Рис. 6.3. Процесс приготовления и передачи пищи пациентам с COVID-19.

Особенности питания в реабилитационный период

Данный период направлен на восстановление защитных сил выздоравливающего ребенка, а также устранение развившегося на фоне болезни дефицита основных макро- и микроэлементов, витаминов, минеральных веществ и других пищевых компонентов. Поэтому рацион должен быть разнообразным и содержать достаточное количество молочных, в первую очередь кисломолочных продуктов, овощей, фруктов и источников белка высокой биологической ценности (мясо, рыба, яйца и др.). Учитывая снижение аппетита у детей в период реконвалесценции, целесообразно продолжать использование в качестве дополнительного питания высокобелковых, высококалорийных, обогащенных микронутриентами продуктов.

Особенности питания и реабилитации детей с нарушением вкуса и запаха

Потеря обоняния (аносмия) и/или потеря вкуса (агевзия) признаны международным научным сообществом характерным проявлением инфекции SARS-CoV-2, а дети с полной или частичной потерей обоняния считались потенциальными больными новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [107].

В начале пандемии были известны только острые проявления COVID-19, но сейчас все больше внимания уделяется его долгосрочным последствиям, названным «постковидным синдромом». Точная частота указанного синдрома остается неизвестной: данные варьируют от 10 до 87% у взрослых и от 4 до 66% у детей в возрасте 5–15 лет. В исследовании долго-

срочных последствий через 1–6 мес после перенесенной коронавирусной инфекции было показано, что большинство жалоб у детей были связаны со стойкой усталостью (25,2%), нейрочувствительными нарушениями, включавшими раздражительность (24,3%), изменение настроения (23,3%), дефицит внимания (16,9%), головные боли (16,9%), а также ринорею (16,1%), кашель (14,4%) и нарушения вкуса и/или обоняния (12,3%) [108].

В проспективном клиническом перекрестном исследовании, проведенном в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, участвовало 79 детей в возрасте 5 лет и старше с подтвержденной инфекцией COVID-19. Каждый ребенок был обследован с использованием субъективных и психофизических методов в день ПЦР-подтверждения заболевания, через 5 дней от начала лечения и 60 дней после выписки из стационара.

Показано, что у большинства детей (68,4%) сразу после получения положительного результата ПЦР были обнаружены обонятельные расстройства разной степени. Через 5 дней число больных с гипосмией уменьшилось и составило 51,9%, через 2 мес никто из пациентов жалоб на нарушения обоняния не предъявлял [109].

Во многих наблюдениях сообщалось об одновременной потере обоняния и вкуса у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Исследование, проведенное Глобальным консорциумом по изучению хемосенсорности (GCCR), показало, что у 76% участников имелась потеря вкуса, а у 46% была снижена химэстезия (распознавание химических веществ, вызывающих ощущения покалывания и жжения), что указывало на то, что хемосенсорные нарушения не ограничиваются обонянием. Нарушение вкусовой функции встречалась реже, чем обонятельной. Одним из возможных объяснений является то, что ощущение вкуса включает в себя несколько чувств, в том числе запах, температуру и текстуру пищи. Каждый из этих сенсорных компонентов стимулируется отдельно для создания уникального вкуса [110].

Некоторые пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию, сообщали о сохраняющейся в течение 6 мес после начала заболевания паросмии — нарушении обоняния, при котором человек искаженно воспринимает запахи. Чаще всего это выражается в том, что обычные запахи кажутся неприятными. Например, ощущение отсутствующих на самом деле запахов горелой резины, дыма, канализации, гниющего мяса, которые также могут влиять на вкус еды и напитков, делая их неприятными. По сравнению с потерей обоняния, это состояние переносилось детьми значительно хуже.

Паросмия может варьировать от легкой до тяжелой и быть невероятно мучительной. Исследования показывают, что после перенесенной коронавирусной инфекции паросмия наблюдалась у 43% пациентов со средней продолжительностью 2,5 мес. Механизм, вызывающий паросмию, до конца не изучен, но считается, что она возникает в результате повреждения нейронов обонятельных рецепторов. Вполне возможно, что эти состояния также может вызвать повреждение обонятельных луковиц.

Пациенты, временно страдающие обонятельными расстройствами, не нуждаются в специальном лечении. Однако проведение определенной терапии необходимо, если расстройство обоняния и/или вкуса сохраняется более двух недель, так как это может привести к нарушению нутритивного статуса и снижению качества жизни.

Исследования показали, что наиболее назначаемыми методами лечения больных COVID-19, имеющих потерю обоняния и вкуса, были назальные солевые орошения, назальные и оральные кортикостероиды, L-карнитин, микроэлементы и витамины. Имеются данные о положительном влиянии на улучшение обонятельных и вкусовых функций витамина А, альфа-липоевой кислоты и препаратов цинка [110].

Терапия цинком используется для восстановления вкусовой функции с 1980-х годов. Существует научная база, подтверждающая эффективность добавок цинка у детей при лечении пневмонии и диареи, которые являются распространенными симптомами COVID-19.

Метаанализ, в ходе которого были отобраны 6 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований ($n = 2216$), показал, что добавление цинка в дозе 70–280 мг в течение 7–14 дней снизило детскую смертность от тяжелой пневмонии без усиления антибактериальной терапии [111].

Благотворительная организация «Пятое чувство», созданная в Великобритании для людей, страдающих нарушениями обоняния и вкуса, разработала ряд практических рекомендаций для родителей, которые могут помочь «управлять» симптомами паросмии у детей, перенесших COVID-19, и быть полезными в их устранении [112]:

- верьте детям и прислушивайтесь к их потребностям, не относитесь к отказу от еды как плохому поведению или привередливости;
- помогите детям вести дневник, в котором они будут отмечать продукты, запах которых изменился, продукты, чей запах приятен или не изменился, а также триггеры паросмии, к которым, например, относятся запах мяса с луком/чесноком, свежего кофе и др.;
- поощряйте детей пробовать различные продукты с менее насыщенным запахом: это необходимо, чтобы определить, что они могут есть, и что им нравится (например, ваниль, белый шоколад, сыр, банан, макарон);
- предлагайте детям использовать зубную пасту с фруктовым вкусом или без, а также применять мыло, шампуни и кондиционеры без запаха;
- пробуйте использовать мягкий зажим для носа во время еды, это поможет заблокировать запахи, и дети смогут попробовать еду, не обращая внимания на ее запах;
- предлагайте детям молочные коктейли без ванили или ароматизаторов, протеиновые напитки;
- рассмотрите возможность тренировки обоняния с использованием запахов, которые знакомы и не являются триггерами паросмии.

И еще некоторые дополнительные рекомендации при изменении вкуса:

- сначала ешьте безвкусные продукты и постепенно добавляйте продукты с более насыщенным вкусом;
- для начала пробуйте более холодные продукты, так как горячие могут иметь более насыщенный вкус;
- добавляйте сахар, соль, приправы по вкусу;
- если вы ощущаете сухость во рту, используйте кислые конфеты, мятные леденцы или жевательную резинку до и после еды;
- регулярно чистите зубы.

Таким образом, рационально организованное питание во время пандемии COVID-19 в профилактический, терапевтический и особенно в реабилитационный период, позволяет ребенку повысить защитные силы организма, в случае заболевания легче его перенести без тяжелых последствий и быстрее восстановиться после инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y, Dickens BL. A systematic review of COVID-19 epidemiology based on current evidence. *JCM*. 2020; 9: 967.
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet North Am Ed*. 2020; 395: 1054–1062.

3. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020; 12: 135.
4. Bousquet J, Anto JM, Iaccarino G, Czarlewski W, Haahtela T, Anto A, Akdis CA, Blain H, Canonica GW, Cardona Vet al. Is diet partly responsible for differences in COVID-19 death rates between and within countries? *Clin Transl Allergy*. 2020; 10:16.
5. Keusch GT. The history of nutrition: malnutrition, infection and immunity. *J Nutr*. 2003;133: 336–440.
6. Bhaskaram P. Micronutrient malnutrition, infection and immunity: an overview. *Nutr Rev*. 2002; 60: 40–45.
7. Scrimshaw NS, SanGiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr*. 1997; 66: 464–477.
8. Headey D, Heidkamp R, Osendarp S, Ruel M, Scott N, Black R, Shekar M, Bouis H, Flory A, Haddad L et al. Impacts of COVID-19 on childhood malnutrition and nutrition-related mortality. *Lancet North Am Ed*. 2020; 396: 519–21.
9. Akseer N, Kandru G, Keats EC, Bhutta ZA. COVID-19 pandemic and mitigation strategies: implications for maternal and child health and nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2020; 112: 251–6.
10. Torero M. Without food, there can be no exit from the pandemic. *Nature*. 2020; 580: 588–589.
11. International Panel of Experts on Sustainable Food Systems. COVID-19 and the crisis in food systems: symptoms, causes, and potential solutions. iPES FOOD; 2020. Available at: http://www.ipes-food.org/_img/upload/files/COVID-19_CommuniqueEN.pdf.
12. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, Soldati L, Attinà A, Cinelli G, Leggeri C, Caparello G, Barrea L, Scerbo F, et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *J Transl Med*. 2020; 18: 229.
13. Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Nutritional recommendations for CoVID-19 quarantine. *Eur J Clin Nutr*. 2020; 74: 850–1.
14. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Фисенко А.П., Скворцова В.А., Ладодо О.Б., Бушуева Т.В., Рославцева Е.А., Звонкова Н.Г., Гусева И.М., Сытьков В.В. Возможность поддержки грудного вскармливания в условиях пандемии COVID-19: обзор зарубежных и отечественных протоколов // Вопросы детской диетологии. 2020. Т. 18. № 4. С. 5–16.
15. Lan Dong, Jinhua Tian, Songming He, Chuchao Zhu, Jian Wang, Chen Liu et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. May 12, 2020; 323(18): 1846–1847.
16. De Rose DU, Piersigilli F, Ronchetti MP, Santis A, Bersani I, Dotta A. et al Novel coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what we know so far. *Italian Journal of Pediatrics*. 2020; 46: 56.
17. Yanting Wu, Chen Liu, Lan Dong, Chenjie Zhang, Yang Chen, Jun Liu et al Viral Shedding of COVID-19 in Pregnant Women. doi: <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3562059>
18. Groß R, Conzelmann C, Müller J, Stenger S, Steinhart K, Kirchhoff F et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breast milk. *Lancet*. 2020; 395: 1757–1758.
19. Breastfeeding and COVID-19. Available at: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/breast-feeding-and-covid-19>
20. Lawrence R. Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession. Philadelphia, Pennsylvania: Mosby, 2005. С. 781.
21. Liao Y, Alvarado R, Phinney B, Lönnerdal B. Proteomic characterization of human milk whey proteins during a twelve-month lactation period. *J Proteome Res*. 2011 Apr 1; 10(4):1746–54.
22. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э. Нутритивная эпигенетика и эпигенетические эффекты грудного молока // Вопросы питания. 2015. Т. 84, № 5. С. 4–15.
23. Sankar MJ, Sinha B, Chowdhury R, Bhandari N, Taneja S, Martinez J, Bahl R, Optimal breastfeeding practices and infant and child mortality: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatric*. 2015; 104: 3–13.
24. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasavec A, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016; 387: 475-90. Doi: [doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7).
25. Britt J van Keulen, Romijn M, A Bondt A, et al. Breastmilk; a source of SARS-CoV-2 specific IgA antibodies. August 2020. doi: [10.1101/2020.08.18.20176743](https://doi.org/10.1101/2020.08.18.20176743)
26. Hannah G. Juncker et al. The Levels of SARS-CoV-2 Specific Antibodies in Human Milk Following Vaccination. *Journal of Human Lactation*. 2021; 37(3): 477–484.
27. Clinical management of COVID-19: living guidance, 2021.URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>
28. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Версия 5. от 28.12.2021. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 135 с.

29. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Потехина Т.В. и др. Оценка микробиологической безопасности сцеженного материнского и донорского грудного молока // Педиатрия. 2019. Т. 98, № 5. С. 102–109.
30. García-Lara NR, Escuder-Vieco D, Garcia-Algar O, De la Cruz J, Lora D, Pallás-Alonso C. Effect of Freezing Time on Macronutrients and Energy, Content of Breastmilk. *Breastfeeding Medicine*. 2012; 7(4): 295–30.
31. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Яцык Г.В. и др. Возможности организации грудного вскармливания детей с перинатальной патологией центральной нервной системы // Вопросы современной педиатрии. 2012. Т. 11, № 1. С. 83–90.
32. Лукоянова О.Л. Научное обоснование и разработка новых технологий организации и поддержки грудного вскармливания: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2016: 45.
33. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Версия 5. от 28.12.2021. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 135 с.
34. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Яцык Г.В. и др. Создание индивидуального «банка» грудного молока: потребности и возможности // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13, № 2. С. 101–106.
35. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М.: 2019. 112 с.
36. Фисенко А.П., Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э. Рекомендации по сбору, хранению и использованию сцеженного грудного молока: методическое пособие. М.: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 2021. 22 с.
37. Гмошинский И.В., Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Боковская О.А. Олигосахариды грудного молока в детских смесях: вчера, сегодня, завтра // Лечащий врач. 2022. Т. 25, № 2. С. 40–48.
38. Berger B, Porta N, Foata F, Grathwohl D, Delley M, et al. Linking human milk oligosaccharides, infant fecal community types, and later risk to require antibiotics // mBio. 2020.11: e03196-19.
39. Logtenberg MJ, Akkerman R, An R, Hermes GDA, de Haan BJ, Faas MM, Zoetendal EG, Schols HA, de Vos P. Fermentation of Chicory Fructo-Oligosaccharides and Native Inulin by Infant Fecal Microbiota Attenuates Pro-Inflammatory Responses in Immature Dendritic Cells in an Infant-Age-Dependent and Fructan-Specific Way *Mol. Nutr. Food Res*. 2020; 64: 2000068. doi: 10.1002/mnfr.202000068.
40. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum. Dev*. 2015; 91 (11): 619–622.
41. Cheng L, Kong C, Walvoort MTC, et al. Human milk oligosaccharides differently modulate goblet cells under homeostatic, proinflammatory conditions and ER stress. *Mol. Nutr. Food Res*. 2020; 64 (5): e1900976.
42. Kong C, Elderman M, Cheng L, et al. Modulation of intestinal epithelial glycolyx development by human milk oligosaccharides and non-digestible carbohydrates. *Mol. Nutr. Food Res*. 2019; 63 (17): e1900303.
43. Kong C, Faas MM, de Vos P, Akkerman R. Impact of dietary fibers in infant formulas on gut microbiota and the intestinal immune barrier. *Food Funct*. 2020; 11 (11): 9445–9467.
44. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019; 7(1): 14.
45. Langhorst J, Koch A K, Voiss P, et al. Distinct patterns of short-chain fatty acids during flare in patients with ulcerative colitis under treatment with mesalamine or a herbal combination of myrrh, chamomile flowers, and coffee charcoal: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2020; 32 (2): 175–180.
46. Masi AC, Stewart CJ. Untangling human milk oligosaccharides and infant gut microbiome. *Science*. 2022; 25: 103542.
47. Goehring KC, Marriage B J, Oliver JS, Wilder JA, Barrett EG, Buck RH. Similar to those who are breastfed, infants fed a formula containing 2.-fucosyllactose have lower inflammatory cytokines in a randomized controlled trial. *J Nutr*. 2016; 146: 2559–2566.
48. Puccio G, Alliet P, Cajazzo C, et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64 (4): 624–631.
49. Bulent Enis Sekerel et al. An Expert Panel Statement on the Beneficial Effects of Human Milk Oligosaccharides (HMOs) in Early Life and Potential Utility of HMO-Supplemented Infant Formula in Cow's Milk Protein Allergy. *Journal of Asthma and Allergy*. 2021; 14: 1147–1164.
50. Корниенко Е.А., Мазанкова Л.Н., Горелов А.В., Ших Е.В. и др. Применение пробиотиков в педиатрической практике: анализ лечебного и профилактического действия с позиций доказательной медицины // Лечащий врач. 2015; № 9. С. 52.
51. Juntunen M, Kirjavainen PV, Ouwehand AC, Salminen SJ, Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001; 8 (2): 293–296.

52. Ouwehand A, Isolauri E, Salminen S. The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood. *Eur. J. Nutr.* 2002; 41(1): 132–137.
53. Грибакин С.Г., Тимофеева А.Г., Бокковская О.А. Пробиотик *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG®): что мы знаем об эффективности и безопасности? // *Лечащий врач.* 2019. № 4. С. 92.
54. Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015; 60 (3): 294–307.
55. Fang H, Elina T, Heikki A, et al. Modulation of humoral immune response through probiotic intake. *Immunol. Med. Microbiol.* 2000; 29: 47–52.
56. Ng SC, Hart AL, Kamm MA, et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009; 15(2): 301–312.
57. Украинцев С.Е., Корниенко Е.А., Кафарская Л.И., Дубровская М.И. Микробы внутри нас: случайные попутчики или условие нашего выживания или зачем нужны пробиотики в детских смесях // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020. Т. 99, № 6. С. 163–171. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-163-171
58. Guaraldi F, Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012; 2: 94. doi: 10.3389/fcimb.2012.00094
59. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics.* 2005; 115(1):5–9. doi: 10.1542/peds.2004-1815
60. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: A systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16 (1): 1–12.
61. Makino H, Kushi A, Ishikawa E, et al. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One.* 2013; 8 (11): e78331.
62. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum. Dev.* 2015; 91 (11): 619–622.
63. Szajewska H, Skórka A, Pieścik-Lech M. Fermented infant formulas without live bacteria: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2015, Nov; 174(11): 1413–20. doi: 10.1007/s00431-015-2629-y
64. Roy P, Aubert-Jacquin C, Avart C, et al. Benefits of a thickened infant formula with lactase activity in the management of benign digestive disorders in newborns. *Arch. Pediatr.* 2004; 11 (12): 1546–1554.
65. Romond MB, Yazourh A, Leroux B, Romond C. Influence d'une formule fermentée par ST et BB sur l'implantation de la microflore chez le nouveau né à terme. *Acte de colloque «Microorganism anaerobie».* 1997; 20 (21).
66. Легонькова Т.И., Матвеева Е.В., Степина Т.Г. и др. Новые данные об эффективности современной кисломолочной смеси в питании детей первых месяцев жизни: результаты открытого проспективного сравнительного исследования // *Педиатрия.* 2012; 91 (1): 114–121.
67. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in a hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet.* 1994; 344(8929): 1046–1049. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91708-6
68. Макарова Е.Г., Клепикова Т.В., Украинцев С.Е., Нетребенко О.К. Детские кисломолочные смеси с пробиотиками: обоснованность применения с позиции функционального питания // *Вопросы современной педиатрии.* 2019. Т. 18. № 1. С. 41–48. doi: 10.15690/vsp.v18i1.1990
69. Lukasik J, Salminen S, Szajewska H. Rapid review shows that probiotics and fermented infant formulas do not cause D-lactic acidosis in healthy children. *Acta Paediatr.* 2018;107(8): 1322–1326. doi: 10.1111/apa.14338
70. Hawkes JS, Gibson RA, Robertson D, Makrides M. Effect of dietary nucleotide supplementation on growth and immune function in term infants: a randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2006; 60: 254–264.
71. Balmer SA, Hanvey LS, Wharton BA. Diet and faecal flora in the newborn: nucleotides. *Arch Dis Child.* 1994; 70: F137.
72. Buck RH, Thomas DL, Winship TR, Cordle CT, Kuchan MJ, Baggs GE, et al. Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 2: immune cell development. *Pediatr Res.* 2004; 56, 891–900.
73. DeLucchi C, Pita ML, Faus MJ, Molina JA, Uauy R, Gil A. Effects of dietary nucleotides on the fatty acid composition of erythrocyte membrane lipids in term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1987 Jul-Aug; 6(4): 568–74. doi: 10.1097/00005176-198707000-00014
74. Cunningham-Rundles S. Is the fatty acid composition of immune cells the key to normal variations in human immune response? *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77: 1096–1097.
75. Нетребенко О.К. К вопросу о роли длинноцепочечных жирных кислот в питании детей грудного возраста // *Педиатрия.* 2005. № 4. С. 66–70.

76. Нетребенко О.К., Щеплягина Л.А. Иммунонутриенты в питании детей // Трудный пациент. 2006. Т. 4, № 6. С. 21–26.
77. Fan Y, McMurray DN, Ly LH, et al. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids remodel mouse N-cell lipid rafts. *J. Nutr.* 2003; 133: 1913–1920.
78. Calder P. Immunonutrition. *BMJ.* 327: 117–118.
79. Murakami K, Idle T, Suzuki M, et al. Evidence for direct binding of fatty acids and eicosanoids to human peroxisome proliferator-activated receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 260: 609–613.
80. Field C, Thomson C, van Aerde J, et al. Lower proportion of CD45R0+ cells and deficient interleukin-10 production by formula-fed infants, compared with human-fed, is corrected with supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J. Ped. Gastr. Nutr.* 2000; Sep; 31(3): 291–9.
81. Wymann MP, Schneiter R. Lipid signalling in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008; 9: 2: 162–176.
82. Gurnida DA, Rowan AM, Idjradinata P, et al. Association of complex lipids containing gangliosides with cognitive development of 6-month-old infants. *Early Human Development.* 2012; 88: 8: 595–601.
83. Mc Jarrow P, Schnell N, Jumpsen J, Clandinin MT. Influence of dietary gangliosides on neonatal brain development. *Nutr Rev.* 2009; 67: 451–463.
84. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Гордеева Е.А. Мембрана жировых глобул молока: инновационные открытия уже сегодня // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. № 6. С. 15–20.
85. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(1): 119–132.
86. Fuchs SC, Victora CG, Martines J. Case-control study of risk of dehydrating diarrhea in infants in vulnerable period after full weaning. *BMJ.* 1996 Aug 17; 313(7054): 391–394.
87. ESPGHAN Committee on Nutrition. Complimentary feeding: A commentary by Espghan. *JPGN.* 2008; 46: 99–110.
88. Krebs NF. Meat as an early complementary food for infants: implications for macro- and micronutrient intakes. *Nestle Nutr. Workshop Ser Pediatr Program.* 2007; 60: 221–229.
89. Shamir R, Koletzko B, Agoston C, Braegger Ch, Campoy C, et al. ESPGHAN's 2008 recommendation for early introduction of complementary foods: how good is the evidence? *Matern Child Nutr.* 2012 Jan; 8(1): 136–138.
90. Конь И. Я. Современные представления об оптимальных сроках введения прикорма в питание детей первого года жизни // Вопросы детской диетологии. 2006. Т. 4, № 3. С. 78–80.
91. Poole JA, Barriga K, Leung DY, Hoffman M, Eisenbarth GS, Rewers M, Norris JM. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics.* 2006; 117 (6): 2175–2182.
92. Nwaru B, Erkkola M, Ahonen S, Kaila M, et al. Age at the introduction of solid foods during the first year and allergic sensitization at age 5 years // *Pediatrics.* — 2010; 125: 50–59.
93. Koplin J, Osborne N, Wake M, et al. Can early introduction of egg prevent allergy in infants? A population-based study // *J Allergy Clin Immunol.* — 2010; 126 (4): 807–813.
94. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Нетребенко О.К., Лукоянова О.Л., Звонкова Н.Г., Маянский Н.А., Копыльцова Е.А., Мельничук О.С., Сурганова А.А., Семикина Е.Л. Научное обоснование схемы введения прикорма, изложенной в Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Часть II. Вопросы современной педиатрии. 2012. Т. 11, № 4, с. 158–167.
95. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Намазова-Баранова Л.С. Звонкова Н.Г., Степанова Т.Н., Копыльцова Е.А., Семикина Е.Л., Гусева И.М. Оптимальные сроки начала введения прикорма доношенным детям на исключительно грудном вскармливании: результаты обсервационного исследования // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15, № 4. С. 371–378.
96. Perkin MR, Loga K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, Brough H, Marris T, Radulovic S, Craven J, Flohr C, Lack G, Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med.* 2016; 374:1733–1743.
97. Программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации: методические рекомендации. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. — М.: б.и., 2019. С. 36.
98. Профилактическая педиатрия: руководство для врачей / Министерство здравоохранения РФ; под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ, 2015. С. 744.
99. Руководство по детскому питанию / Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М.: МИА, 2004. С. 662.
100. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in a hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet.* 1994;344(8929): 1046–1049. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91708-6

101. Филиппова Г.М., Иванов И.В., Ефименко О.Е. и др. Применение адаптированной кисломолочной смеси в комплексном лечении острых вирусно-бактериальных кишечных инфекций у детей // Вопросы детской диетологии. 2011. Т. 9. № 1. С. 52–56.
102. Lukasik J, Salminen S, Szajewska H. Rapid review shows that probiotics and fermented infant formulas do not cause D-lactic acidosis in healthy children. *Acta Paediatr.* 2018;107(8): 1322–1326. doi: 10.1111/apa.14338
103. Литвинчук О.А., Плоскирева А.А., Усенко Д.В., Горелов А.В. Клинико-лабораторная эффективность кисломолочной смеси в лечении острых кишечных инфекций у детей и профилактике внутрибольничного инфицирования // Инфекционные болезни. 2010. Т. 8, № 1. С. 112–116.
104. Ёлкина ТН, Сурувикина ЕА. Эффективность различных сочетаний кисломолочной и пресной адаптированных смесей у младенцев первого полугодия жизни на искусственном вскармливании // Лечащий врач. 2018. № 1. С. 16.
105. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Бушуева Т.В., Лукоянова О.Л. Современные подходы к диетодиагностике и диетотерапии у детей первого года жизни с функциональными расстройствами органов пищеварения // Вопросы практической педиатрии. 2021. Т. 16, № 2. С. 44–54. doi: 10.20953/1817-7646-2021-2-44-54
106. Vandenplas Y, de Halleux V, Arciszewska M, Lach P, Pokhylko V, et al. A Partly Fermented Infant Formula with Postbiotics Including 30-GL, Specific Oligosaccharides, 20-FL, and Milk Fat Supports Adequate Growth, Is Safe and Well-Tolerated in Healthy Term Infants: A Double-Blind, Randomised, Controlled, Multi-Country Trial. *Nutrients.* 2020; 12: 3560; doi:10.3390/nu12113560
107. Gane S, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinol J.* 2020; 58: 299–301. doi: 10.4193/rhin20.114
108. Roge I, Smane L, Kivite-Urtane A, Pucuka Z, et al. Comparison of Persistent Symptoms After COVID-19 and Other Non-SARS-CoV-2 Infections in Children. *Front Pediatr.* 2021 Oct 29; 9: 752385. doi: 10.3389/fped.2021.752385.
109. Rusetsky Yu, Meytel I, Mokoyan Zh, Fisenko A, et al. Smell Status in Children Infected with SARS-CoV-2. *Laryngoscope.* 2021 Aug; 131 (8): E2475–E2480. doi: 10.1002/lary.29403
110. Neta FI, Lopes Fernandes AC, Martins Vale AJ. Pathophysiology and possible treatments for olfactory-gustatory disorders in patients affected by COVID-19. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2021;2:100035. doi: 10.1016/j.crphar.2021.100035
111. Heitor O Santos. Therapeutic supplementation with zinc in the management of COVID-19–related diarrhea and ageusia/dysgeusia: mechanisms and clues for a personalized dosage regimen. *Nutr Rev.* 2021. Published online 2021 Aug 2. doi: 10.1093/nutrit/nuab054
112. Smellability@Smell Screening / Testing During The Covid-19 Pandemic <https://fifthsense.org.uk/smell-training>.

ГЛАВА 7

РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ,
ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

В 2020 и 2022 годах ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России было временно переведено в режим работы инфекционного госпиталя для детей с COVID-19, чье состояние потребовало стационарного лечения. Чаще всего это были дети с тяжелой сопутствующей соматической патологией [1, 2].

Для скорейшего выздоровления без остаточных проявлений болезни на этапе реабилитации таких пациентов важно соблюдение основных реабилитационных принципов [1, 3, 4]:

1. Мультидисциплинарный подход. Пациента от момента госпитализации до выздоровления и реабилитации ведут следующие специалисты: реаниматолог, анестезиолог, педиатр, инфекционист, хирург, пульмонолог, отоларинголог, невролог, психолог, врач по лечебной физкультуре, физиотерапевт и др.
2. Индивидуальный подход с учетом формы поражения, реабилитационного потенциала, наличия сопутствующей патологии, адаптационно-функциональных возможностей организма.
3. Оптимальное сочетание и чередование немедикаментозных факторов, методик их применения, смена параметров воздействия в рамках как однократного курса, так и индивидуальной долгосрочной программы реабилитации на различных этапах.
4. Этапность применения факторов.
5. Преимущественное использование специфического механизма действия (малые энергетические нагрузки).
6. Оптимальное сочетание немедикаментозных методов реабилитации друг с другом и с фармакотерапией.

Основные задачи, которые ставятся при реабилитации детей, перенесших COVID-19 [1, 4]:

- улучшение вентиляции легких, газообмена;
- улучшение дренажной функции бронхов;
- улучшение крово-и лимфообращения в пораженной доле легкого;
- ускорение процессов рассасывания зон отека и/или уплотнения легочной ткани при воспалительных и иных процессах;
- профилактика возникновения ателектазов, спаечного процесса;
- повышение адаптационно-функциональных возможностей организма;
- коррекция мышечной слабости;
- преодоление стресса, беспокойства, нормализация сна.

В группах детей, перенесших COVID-19, чаще всего наблюдались следующие состояния: синдром повышенной утомляемости, головные боли напряжения, расстройства вегетативной нервной системы, астенический синдром, нарушения сна [2, 5].

Для достижения поставленных реабилитационных задач необходимо ориентироваться на следующие этапы в соответствии с периодами течения заболевания и последующим восстановительным периодом [1, 2, 4, 6]:

- **острый период** длится неделю и проходит в условиях стационара или ОРИТ;
- **подострый период** длится до 2 недель и проходит в условиях стационара;
- **восстановительный период** начинается с 3-й недели от начала заболевания, проходит в амбулаторных условиях, в том числе в дневном стационаре (или дистанционно);
- **поздний восстановительный период** начинается спустя месяц от начала заболевания и проходит в санаторно-курортных условиях;
- **профилактический период** — 2–3 раза год в амбулаторных условиях, а в ряде случаев в условиях дневного стационара;
- **санаторно-курортный период** направлен на восстановление или реабилитацию (при наличии у санаторно-курортной организации соответствующей лицензии).

Во время **острого периода** в условиях ОРИТ с пациентами работает психолог. Проводятся занятия лечебной физкультурой (постуральный дренаж легких, ранняя мобилизация), на пациента воздействуют поляризованным светом в области проекции легких и рефлекторных зон [2, 5, 7, 8].

Поляризованный свет — это светотерапия электромагнитными волнами различной длины, лежащими в видимой области оптического диапазона спектра электромагнитного излучения и ближнего инфракрасного излучения в диапазоне 480–3400 нм. Метод низкоэнергетический: с расстояния 10 см удельная мощность потока составляет 40 мВт/см², плотность энергии — 2,4 Дж/см² в минуту. Поляризация данного света > 95%, что делает его в биологическом отношении высокоэффективным. Лечение полихроматическим поляризованным светом относится к щадящим методам физиотерапии, может применяться с первых дней жизни ребенка, не дает побочных эффектов, позволяет предотвратить осложнения, ускорить выздоровление, уменьшить медикаментозную нагрузку на детский организм. К доказанным эффектам воздействия полихроматического поляризованного света относятся противовоспалительный, противоотечный, обезболивающий, регенерирующий, иммуномодулирующий, метаболический и трофический. Поляризованный свет улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови. Это безопасный, бесконтактный, безболезненный и эффективный метод лечения и профилактики, который хорошо воспринимается детьми (рис. 7.1) [8].



Рис. 7.1. Воздействие поляризованным светом на проекцию корней легких.



Рис. 7.2. Аэроионотерапия.

В **подострый период** в условиях стационара осуществляется воздействие поляризованным светом; используется лечебная физкультура, аэроионотерапия (рис. 7.2), низкоинтенсивные лазеро- и магнитотерапия [1, 5, 7–9].

Лазерное излучение является высокоэффективным методом физиотерапевтического воздействия в педиатрии после купирования острого патологического процесса. В качестве источников лазерного излучения в лечении детей, перенесших COVID-19, используются лазеры инфракрасного диапазона с длиной волны 0,8–1,2 мкм. В ответ на фотобиологическую стимуляцию лазерного излучения в организме активизируется метаболизм клеток, повышается их функциональная

активность, стимулируются противовоспалительные реакции и репаративные процессы, активизируется микроциркуляция крови, повышается уровень трофического обеспечения тканей. Кроме того, лазерное излучение обладает иммунокорригирующим и анальгезирующим эффектом, десенсибилизирующим и рефлексогенным воздействием на функциональную активность различных органов и систем. При обоснованном выборе адекватной методики лазерной терапии у детей, болеющих COVID-19, можно добиться хороших результатов во время лечения и на этапе восстановления после перенесенного заболевания [10].

Низкоинтенсивная магнитотерапия предполагает лечебное применение магнитной составляющей переменного электромагнитного поля низкой и очень низкой частоты. Для лечебного воздействия в педиатрии чаще всего используют переменное и бегущее низкочастотные магнитные поля. Воздействию низкочастотных магнитных полей в наибольшей степени подвержены нервная, сердечно-сосудистая и эндокринная системы.

Лечебные эффекты низкоинтенсивной магнитотерапии:

- вазоактивный;
- противовоспалительный (противоотечный);
- трофический;
- гипокоагулирующий;
- местный анальгетический.

Восстановительный период реабилитации включает следующие манипуляции:

- лечебную физкультуру (пассивные и ассистированные упражнения лечебной гимнастики в сочетании с приемами массажа и игровыми методиками);
- дыхательный тренинг на основе биологической обратной связи;
- галотерапию (в условиях галокамеры с концентрацией сухого аэрозоля натрия хлорида 0,5–3,0 мг/м³ в течение 30 мин);
- терапию низкоинтенсивным переменным, бегущим или сфокусированным магнитным полем на проекцию легких;

- низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение по общей (надвенозной) и местной (на область проекции патологического очага в легких, паравертебральные зоны на уровне Th IV–Th VIII, на поля Кренига) методикам воздействия;
- терапию пульсирующим электростатическим полем;
- бальнеотерапию (ванны, души);
- механомассаж эластичным псевдокипящим слоем паравертебрально и на рефлексогенных зонах ладоней и стоп (рис. 7.3);
- лекарственный электрофорез;
- импульсные токи;
- работу с психологом.

В нашем Центре дети, перенесшие COVID-19, получают **галотерапию** в дневном стационаре и на амбулаторном этапе реабилитации в условиях галокамеры — специализированного комплекса с управляемым микроклиматом, световыми и звуковыми эффектами. Мониторинг концентрации солевого аэрозоля хлорида натрия осуществляется в течение всей процедуры в заданном режиме концентрации. Такое воздействие мелкодисперсного аэрозоля хлорида натрия обеспечивает муколитическое, противовоспалительное, антибактериальное, саногенетическое и иммунокорректирующее воздействие. Кроме того, световые и звуковые эффекты и само оформление помещения оказывают на ребенка положительное психоэмоциональное, успокаивающее действие, способствуют расслаблению, нормализации сна (рис. 7.4) [11].

На амбулаторном этапе в условиях реабилитационного центра детям, перенесшим COVID-19, уже с пятилетнего возраста может быть предложен метод с использованием биологической обратной связи (БОС). **Дыхательный тренинг на основе БОС** является своеобразным «физиологическим зеркалом», когда с помощью электронных приборов мгновенно и непрерывно предоставляется информация о физиологических показателях дыхания ребенка, и есть возможность при необходимости просто и эффективно их корректировать. БОС-терапия по параметрам дыхания снижает стресс и способствует расслаблению пациента, эффективна при болезнях органов дыхания, в том числе бронхиальной астме, остром и хроническом бронхите, последствиях перенесенной пневмонии и гипервентиляционном синдроме [12]. При работе с детьми, особенно с астенизированными после перенесенного COVID-19, важно не утомлять пациентов, предлагать им занятия в игровой форме, обращать внимание на то, что хорошо получается, рассказывать родителям в присутствии ребенка о его достижениях. Следует помнить, что многие новые физиологические паттерны, такие как, например, навык



Рис. 7.3. Механомассаж рефлексогенных зон ладоней и стоп эластичным псевдокипящим слоем.



Рис. 7.4. Галотерапия в условиях галокамеры.

диафрагмально-релаксационного дыхания, вырабатываются у детей быстрее и лучше, чем у взрослых.

Поздний восстановительный период в санаторно-курортных условиях начинается не ранее чем через месяц от начала заболевания, в период до 3 мес после выздоровления. Детям рекомендованы курорты без резкой смены климатической зоны (местные санатории). Все воздействия проводятся по щадящим методикам, которые предназначаются детям со сниженными адаптационными резервами. Такие реабилитационные мероприятия включают лечебную физкультуру, прогулки и занятия на открытом воздухе, галотерапию, бальнеотерапию и другие вышеперечисленные методы при необходимости [5, 6, 9, 13].

Направление детей на восстановительное лечение и реабилитацию в санаторно-курортные учреждения осуществляется в соответствии с медицинскими показаниями и противопоказаниями по кодам J12–J15 (пневмонии вирусные, бактериальные*).

Важно уделять внимание **профилактическому периоду**, проводимому с периодичностью 2–3 раза в год в амбулаторных условиях, в дневном стационаре или дистанционно, в том числе в курортной зоне в санаторных организациях. В нашем Центре профилактические занятия составляются индивидуально и включают в себя занятия лечебной физкультурой (статические, динамические, дыхательные упражнения), дыхательный тренинг на основе БОС, галотерапию в условиях галокамеры, бальнеотерапию (ванны, души), аппаратные методы физиотерапии согласно индивидуальным потребностям ребенка и работу с психологом.

* Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 сентября 2020 года № 1029н «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения»).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 2 (31.07.2020). (утв. Минздравом России).
2. «Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020)» (утв. Минздравом России).
3. Ogimi Ch, Kim YJ, Martin ET, et al. What's New With the Old Coronaviruses? *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020 Apr 30; 9(2): 210–217. doi: 10.1093/jpids/piaa037
4. Khan F, Amatyа B. Medical Rehabilitation in Pandemics: Towards a New Perspective. *J Rehabil Med.* 2020. Apr 14; 52(4): jrm00043. doi: 10.2340/16501977-2676
5. Magalhães PF, Lanza FC, Bernardo Figueiredo B. Clinical features and physiotherapy management for Covid-19 in children. *Minerva Pediatr.* 2020 Oct 27. doi: 10.23736/S0026-4946.20.06100-9
6. Гусакова Е.В., Ткаченко Г.А. Комплексная реабилитация больных после перенесенного COVID-19 // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021. № 2. С. 57–60.
7. Хан М.А., Вахова Е.Л., Лян Н.А., Микитченко Н.А., Рожкова Е.А. Применение селективной хромотерапии в медицинской реабилитации часто болеющих детей // Доктор.Ру. 2015. Т. 13, №114. С. 68–73.
8. Лазаренко Н.Н., Супова М.В. Реабилитация больных с использованием поляризованного полихроматического некогерентного света // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2019. Т. 18, № 5. С. 316–355.
9. Бодрова Р.А., Кирьянова В.Р., Цыкунов М.Б., Делян А.М., Садыков И.Ф., Савина А.И., Хусаинова Э.Р. Возможности физической реабилитации при пневмонии // Журнал Вестник восстановительной медицины. 2020. № 3. С. 31–39.
10. Москвин С.В., Наседкин А.Н., Осин А.Я., Хан М.А. Лазерная терапия в педиатрии. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. — 480 с.
11. Червинская А.В., Конова О.М., Хан М.А. Галотерапия для профилактики и медицинской реабилитации в детском здравоохранении // Вопросы современной педиатрии. 2017. Т. 16, № 5. С. 406–412.
12. Азарко Е.М., Володенко Д.В. Применение БОС-тренинга в комплексных программах медико-психологической реабилитации. В сб.: Эффективность личности, группы и организации: проблемы, достижения и перспективы / Материалы Всероссийской научно-практической конференции. 2017. С. 153–155.
13. Конова О.М., Давыдова И.В. Физические факторы при бронхообструктивно синдроме у детей раннего возраста // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2019. № 1. С. 36–40.

ГЛАВА 8

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ COVID-19 КАК ЭФФЕКТИВНАЯ МЕРА ПРОФИЛАКТИКИ

Дети и подростки до 18 лет составляют более четверти населения мира. Иммунитет к новой коронавирусной инфекции среди детей будет иметь важное значение для достижения такого уровня коллективного иммунитета, который является достаточным для ослабления передачи инфекции. Поэтому смысл вакцинации детей заключается не только в их прямой защите от вируса, но и в снижении распространения инфекции в семьях, детских садах, школах и т. д.

Вакцины против COVID-19 разрабатывались беспрецедентными темпами с начала пандемии. Некоторые из них получили разрешение на массовое производство и стали применяться в больших масштабах. Такой прогресс был достигнут благодаря использованию ранее разработанных и принципиально разных технологий производства. Разработка вакцин против коронавирусных инфекций была начата задолго до пандемии COVID-19 и направлена против таких родственных заболеваний, как **тяжелый острый респираторный синдром (SARS)** и **ближневосточный респираторный синдром (MERS)**. Это позволило сформировать знания о структуре и функции коронавирусов [1]. Имеет значение и высокая распространенность инфекции, в связи с чем различия между группой, получившей вакцину, и группой плацебо быстро регистрируются. В данной ситуации процесс производства вакцин возможен уже на стадии клинических испытаний, что и было сделано в 2020–2021 гг.

Процесс производства вакцин состоит из нескольких этапов:

1. Базовые исследования: лабораторные исследования возбудителя, выбор структуры вакцины.
2. Доклинические исследования: на клеточных культурах и на лабораторных животных.
3. Клинические испытания на добровольцах, фазы 1, 2, 3.
 - 1-я фаза: испытания на небольшом количестве людей для исследования безопасности и дозы вакцины.
 - 2-я фаза: испытания на большом количестве людей для исследования эффективности вакцины.
 - 3-я фаза: массовые испытания для подробного исследования иммунного ответа и выявления редких побочных явлений.
4. Регистрация вакцины.
5. Пострегистрационные испытания.

Первую вакцину от коронавируса *Convidicea* зарегистрировали в Китае для вакцинации военнослужащих, это произошло 25.06.2020 [2]. Первую общедоступную российскую вакцину *Гам-КОВИД-Вак (Спутник V)* зарегистрировали в России 11.08.2020 [3].

По данным на 2 марта 2022 года, в мире применяется 30 вакцин против коронавирусной инфекции более чем в 200 странах [4].

В настоящее время все вакцины против новой коронавирусной инфекции основаны на нативном вирусном шиповидном белке (S-spike) SARS-CoV-2, который является основной мишенью для нейтрализующих вирус антител. Все больше данных указывает на то, что нейтрализующие антитела действительно являются надежным критерием защиты от инфекции. Но презентация этого ключевого антигена иммунной системе существенно различается между различными категориями вакцин, поэтому их условно можно разделить на две основные группы.

Первая — мРНК-вакцины (м-модифицированная РНК) и аденовирусные векторные вакцины. Обе не содержат шиповидного S-белка, но обеспечивают генетической информацией для его биосинтеза в клетках организма вакцинируемого. В этом типе вакцин особое внимание уделяется специфической конструкции генетической последовательности для правильного формирования и презентации S-белка В-лимфоцитам.

Вторая группа — вакцины на основе S-белка, т.е. классические инактивированные цельновирионные, живые аттенуированные, рекомбинантные пептидные и инновационные субъединичные вакцины, которые содержат S-белок в различных формах и сочетаниях с адъювантами. Рис. 8.1 демонстрирует основные механизмы действия вакцин против SARS-CoV-2.

мРНК-вакцины

В настоящее время зарегистрированы следующие мРНК-вакцины:

- **Comirnaty** (Pfizer/BioNTech/Fosun Pharma, США/Германия/Китай);
- **Moderna** (Moderna/NIAID, США);
- **CureVac** (CureVac NV, Германия) — производство приостановлено;
- на стадии клинических испытаний находятся еще несколько вакцин.

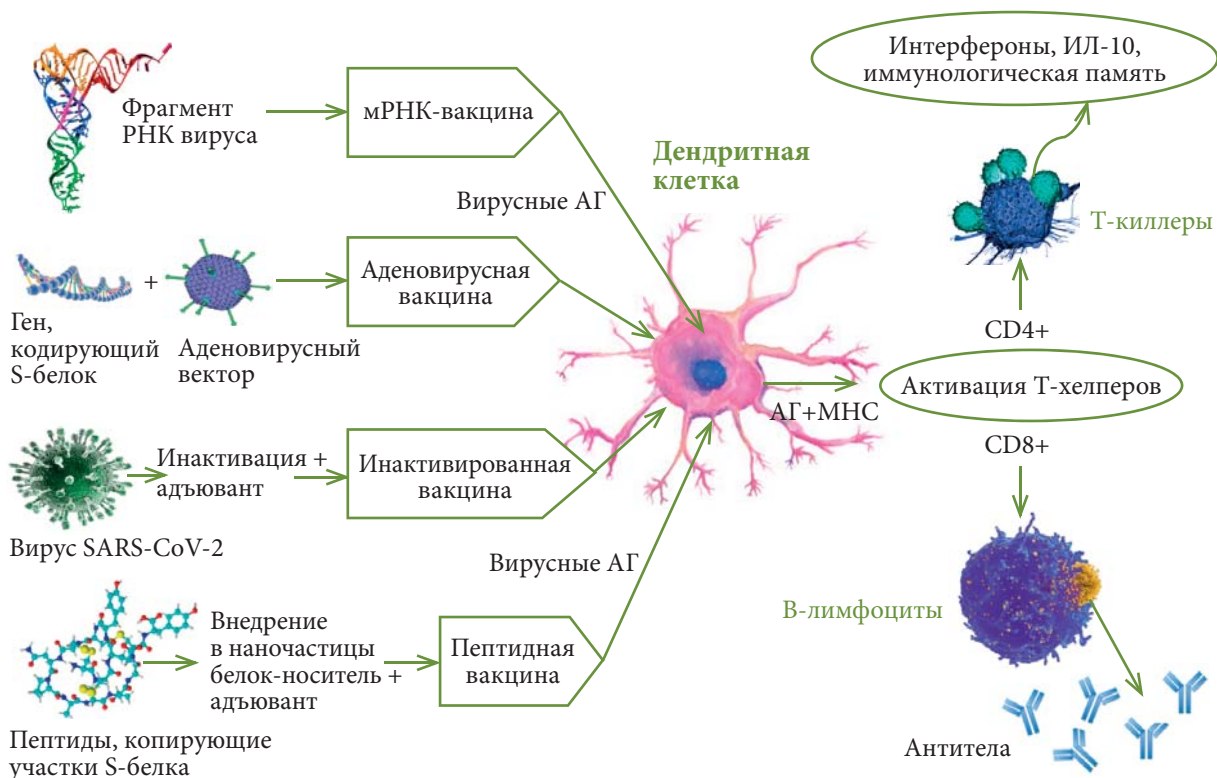


Рис. 8.1. Основные механизмы действия вакцин против SARS-CoV-2.

РНК-вакцины появились относительно недавно. Содержат в себе синтетически созданный фрагмент РНК-последовательности вируса, который при попадании в организм человека поглощается дендритными клетками посредством фагоцитоза. Далее происходит считывание последовательности РНК и продукция вирусных антигенов, на которые вырабатываются специфические антитела. Чрезмерный ответ на мРНК-вакцину может не только способствовать усилению реактогенности, но и ограничивать трансляцию антигена с РНК вакцины, тем самым нарушая иммунный ответ. В вакцинах *Comirnaty* и *Moderna* эта проблема была учтена модификациями последовательности РНК, которого нет в мРНК-вакцине *CureVac*, что, по мнению большинства ученых, снизило эффективность немецкой вакцины до 47% [5]. РНК-вакцины обладают определенным преимуществом, так как они не производятся из активного вируса, соответственно, не могут вызвать инфекцию. Кроме того, поскольку антигены вырабатываются внутри клетки, они стимулируют как клеточный, так и гуморальный иммунитет. РНК-вакцины быстры в производстве. Недостаток РНК-вакцин — сложные условия хранения: при температуре не выше -18°C , допускается хранение в условиях холодильника после размораживания вакцины не более 1 мес [6]. Для доставки РНК-вакцины готовят в виде комплексов со специфическими липидами. Между тремя существующими РНК-вакцинами имеются тонкие различия как в отношении РНК, так и в отношении носителей-липидов. В вакцине *Moderna* используется большее количество РНК на дозу (100 мкг), чем в вакцине *Comirnaty* (30 мкг). В вакцине *CureVac* ее количество минимально (12 мкг).

Векторные (в том числе аденовирусные) генно-инженерные вакцины

В настоящее время зарегистрированы следующие векторные вакцины:

- *Гам-КОВИД-Вак (Спутник V)* (НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи, Россия) содержит аденовирус человека 26 для первой вакцинации и аденовирус человека 5 — для второй;
- *Convidicea* (CanSino Biologics, Китай) содержит аденовирус человека 5;
- *AZD1222* (Oxford/AstraZeneca, Швеция/Великобритания) содержит аденовирус шимпанзе Y25;
- *COVID-19 Vaccine Janssen* (Johnson&Johnson, Нидерланды/США) содержит аденовирус человека 26.

Векторные вакцины представляют большую группу вакцин, в производстве которых используется вирус-вектор для экспрессии в клетку вакцинируемого нужного вирусного S-белка. Применение аденовирусов в качестве векторов обусловлено их хорошей изученностью и особыми природными свойствами, которые позволяют доставлять чужеродный генетический материал в клетки человека. Среди преимуществ аденовирусов — естественный механизм взаимодействия с клеткой, способность обеспечивать длительную экспрессию антигена, при этом вирусная оболочка аденовируса защищает антиген, встроенный в вирусный геном. Используемые для создания вакцин рекомбинантные аденовирусы являются репликативно-дефектными и безопасными, так как у них deletированы участки генома, ответственные за репликацию вируса в клетку. К преимуществам векторных вакцин относится то, что в их производстве не используется живой вирус SARS-CoV-2. Существует значительный опыт производства больших количеств некоторых векторов (вакцина на основе Ad26-MVA против вируса Эбола создана много лет назад), которые демонстрируют хорошую стимуляцию гуморального и клеточного иммунитета. Недостатком является то, что некоторые из них распознаются и частично нейтрализуются уже существующим иммунитетом

против аденовируса. Этого можно избежать, используя типы векторов, которые либо редки у людей, либо происходят от вирусов животных, либо вызывают очень непродолжительный по времени иммунный ответ. Аденовирусно-векторные вакцины могут привести к неоднородности иммунных реакций и побочных эффектов. Варианты зависят от типа аденовируса, используемого в качестве вектора, генетической модификации вектора, клеточных линий, используемых для производства вакцины, процедуры очистки и специфического дизайна гена для экспрессии S-белка. Независимо от ранее существовавшего иммунитета, все аденовирусные векторные вакцины склонны индуцировать иммунные ответы против векторных частиц [7–9].

Инактивированные вакцины

В настоящее время зарегистрированы следующие инактивированные вакцины:

- **КовиВак** (центр Чумакова, Россия);
- **CoronaVac** (Sinovac, Китай);
- **Covaxin** (Bharat Biotech, Индия);
- **Sinopharm** (Sinopharm, Китай);
- **BBIBP-CorV** (Sinopharm, Китай).

Инактивированные вакцины получают путем выращивания вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток с последующей его химической инактивацией. Процесс инактивации и очистки вируса проходит несколько стадий, что приводит к созданию продукта, содержащего чистые вирусные частицы, в основном белки. Но технологические процессы и, соответственно, степени очистки для всех вакцин разные, что может влиять на их эффективность и переносимость. Большинство зарегистрированных вакцин от других инфекций являются инактивированными. Производство таких вакцин относительно легкое, но может быть ограничено продуктивностью вируса в культуре клеток и требованиями биобезопасности. Инактивированные вакцины сами по себе имеют низкую иммуногенность, поэтому в их производстве используются адъюванты. Чаще всего это соли алюминия. Преимущество инактивированных вакцин состоит в том, что меняющиеся во время пандемии штаммы вируса (например, содержащие мутацию D614G в S-белке) могут служить новым улучшенным субстратом для производства инактивированных вакцин. Например, вакцина **Covaxin**, производимая Bharat, действительно основана на вирусе, содержащем эту мутацию [11, 12].

Живые аттенуированные вакцины

Примером живых аттенуированных вакцин против коронавируса, находящихся на стадии клинических испытаний, служат:

- **BCG-vaccine** (Мельбурнский университет/Университет Неймегена, Нидерланды/США/Австралия);
- **COVI-VAC** (Codagenix, США/Индия).

Живые аттенуированные вакцины получают путем множественной репликации вируса (или его генетической модификации), в результате которой он становится ослабленным, теряет свою вирулентность, но сохраняет способность вызывать иммунный ответ. Важным преимуществом живых вакцин является то, что их можно вводить интраназально. Кроме того, живые вакцины стимулируют местный иммунитет слизистой оболочки дыхательных путей, влияя на секреторный IgA. К недостаткам этих вакцин относятся проблемы безопас-

ности, особенно у людей с нарушениями со стороны иммунной системы (различные иммунодефицитные состояния) и необходимость длительного времени для их производства [13].

Рекомбинантные белковые (пептидные) вакцины

В настоящее время зарегистрированы следующие рекомбинантные пептидные вакцины:

- **ЭпиВакКорона** (Центр «Вектор», Россия);
- **ZF2001** (Институт микробиологии, Китай).

Рекомбинантные белковые (пептидные) вакцины производятся на основе вирусоподобных частиц — искусственно синтезированных белков (пептидов), которые копируют участки S-белка коронавируса SARS-CoV-2. Далее они внедряются в наночастицы, аналогичные по строению настоящему вирусу. Комплекс дополняется адъювантами, которые усиливают иммунный ответ организма. Преимущество рекомбинантных вакцин состоит в том, что в их производстве не используется живой вирус. Кроме того, накоплен опыт производства таких вакцин, например от гриппа (**FluBlok**). Из недостатков можно отметить сложность экспрессии S-белка, что влияет на скорость производства [14].

Субъединичные вакцины

В настоящее время зарегистрирована лишь одна субъединичная вакцина:

- **Covovax** (Novavax, США).

Субъединичные вакцины создаются на основе различных антигенных компонентов — субъединиц. Например, за основу можно взять часть оболочки вируса — белки, которые отвечают за проникновение вируса в клетку. У коронавируса это S-белок. Антитела при введении такой вакцины будут вырабатываться непосредственно к нему. Недостатки таких вакцин заключаются в возможно более низком уровне иммунного ответа, чем на векторную или цельновирионную вакцины, так как на целый вирус или кусочек генома вырабатываются более сложные по структуре антитела, чем на изолированный белок. Кроме того, поверхностный белок может со временем мутировать, что может привести к снижению эффективности вакцины. Для усиления иммунного ответа в субъединичных вакцинах так же, как и в цельновирионных, используются адъюванты. Преимущество субъединичных вакцин — снижение реактогенности и, как следствие, повышение уровня безопасности. Субъединичные вакцины проще в производстве, чем, например, векторные.

Исследования фирмы-производителя в конце декабря 2021 года показали, что **Covovax** также эффективен против Омикрон-штамма коронавируса, особенно в виде бустерной вакцинации. Было объявлено о производстве версии вакцины против Омикрон-штамма [15, 16].

Иммунологическая и клиническая эффективность COVID-вакцин

Изучение иммуногенности, эффективности и безопасности вакцин — основная задача всех клинических испытаний — предрегистрационных и пострегистрационных. По состоянию на 16 февраля 2022 года в рамках инициативы COVID-19-living NMA (National Management Association, США) было собрано 516 рандомизированных клинических исследований и 262 нерандомизированных исследования вакцин от COVID-19. В 350 из этих испытаний еще осуществляется набор пациентов [17].

Для оценки эффективности вакцин против COVID-19 учитываются следующие факторы:

- способность вакцины вырабатывать нейтрализующие антитела (учитывается как уровень антител, так и число вакцинируемых, у которых этот уровень достигнут);
- случаи заболевания COVID-инфекцией в период, следующий за вакцинацией (заболевание фиксируется по данным ПЦР-анализа; учитывается тяжесть инфекции и сроки заражения).

Кроме того, для долгосрочного анализа учитываются еще несколько факторов: появление новых вариантов вируса SARS-CoV-2 с измененной инфекционной способностью и иммунонейтрализующими свойствами, переносимость вакцинации лицами с различными хроническими заболеваниями, социально-демографические условия и продолжительность жизни продуцируемых антител [18].

В систематическом метаанализе, опубликованном в октябре 2021 года в журнале «Frontiers in Immunology», было проанализировано 8926 исследовательских статей о вакцинах против COVID-19, из них 24 соответствовали критериям включения: 19 рандомизированных клинических испытаний, 2 нерандомизированных клинических испытания и 3 обсервационных исследования [19].

Результаты метаанализа показали, что аденовирусная векторная вакцина **Gam-COVID-Vac (Гам-КОВИД-Вак)** обладает наибольшей эффективностью (91,6%; 95% ДИ 85,6–95,2), за ней следует **AZD1222** (70,4%; 95% ДИ 54,8–95,2) и **COVID-19 Vaccine Janssen** (66,1%; 95% ДИ 55–74,8) [20, 21]. Одно рандомизированное контролируемое исследование вакцины **мРНК-1273** показало эффективность 94,1% (95% ДИ 89,3–96,8) [22]. Несколько других исследований показывают, что эффективность аденовирусных векторных вакцин составляет 73% (95% ДИ 69–77), а мРНК-вакцин — 85% (95% ДИ 82–88). Все исследуемые вакцины обеспечили защиту от смерти, связанной с COVID-19, примерно у 98–100% реципиентов [23–28].

Выработка нейтрализующих антител против коронавируса (SARS-CoV-2) более чем в 90% вакцинированных образцов была зарегистрирована в течение 0–30 дней после первой или второй дозы вакцины. Однако необходимы дополнительные исследования для оценки стойкости иммунитета после вакцинации.

Новые варианты вируса (в последнее время это Дельта [B.1.617.2] и Омикрон [B.1.1.529]) возникли и распространились по миру в течение короткого периода времени. В результате необходимы рандомизированные контролируемые испытания и обсервационные исследования для подтверждения эффективности существующих вакцин против вновь появившихся вариантов [29, 30].

Переносимость и безопасность COVID-вакцин

Для оценки безопасности учитываются частота и степень выраженности побочных реакций (местных и общих), а также отдаленные неблагоприятные события у вакцинированных лиц.

По данным метаанализа [19], наиболее распространенными местными реакциями в поствакцинальный период были боль, эритема, отек и лимфаденопатия в месте инъекции. Наиболее частыми системными побочными эффектами от вакцин против COVID-19 считаются головная боль, утомляемость, миалгия и тошнота. Серьезные последствия, связанные, возможно, с COVID-19, выявлялись с очень низкой частотой среди участников клинических испытаний аденовирусных вакцин. В исследованиях не было задокументированных смертей, связанных с вакцинами против COVID-19 [31].

Вакцинация миллионов людей в течение короткого промежутка времени позволяет выявлять редкие побочные реакции, которые в других условиях было бы трудно связать

с вакцинацией. В настоящее время сообщалось о незначительном, но значимом повышении риска тромботических событий (включая тромбоз церебрального венозного синуса) после вакцинации аденовирусными векторными вакцинами *AZD1222* (Oxford-AstraZeneca) и *COVID-19 Vaccine Janssen* (Johnson&Johnson), что вызывает серьезную обеспокоенность. Исследования о связи двух других аденовирусных вакцин, в том числе *Гам-КОВИД-Вак (Спутник V)*, с повышенным риском тромбоэмболических осложнений не проводились.

В совокупности такое нежелательное явление обозначается как «вакциноиндуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения» (vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT). Сложный анализ вакцин *AZD1222* (Oxford-AstraZeneca) и *COVID-19 Vaccine Janssen* (Johnson&Johnson) позволяет предположить, что такие компоненты, как вирусная ДНК и/или клеточные белки, могут способствовать образованию антител против тромбоцитарного фактора 4 (PF4), тем самым способствуя тромбообразованию [32, 33].

После вакцинации мРНК-вакцинами сообщалось о редких случаях анафилактического шока выше средней заболеваемости в популяции, в основном у лиц с аллергией в анамнезе. Большинство аллергенов представляют собой белки, которые содержатся в этих вакцинах. Одним из компонентов, обсуждаемых как причинно-связанным с анафилаксией, является полиэтиленгликоль, который используется в составе липопротеидов, защищающих РНК и облегчающих ее перенос в клетки. Соответствующие научные исследования механизмов вакциноиндуцированных анафилактических реакций продолжаются [34].

Продолжительность поствакцинальной защиты и необходимость бустерной вакцинации

ВОЗ при поддержке Стратегической консультативной группы экспертов (СКГЭ) по иммунизации и ее «Рабочей группы по вакцинам против COVID-19» продолжает анализировать появляющиеся данные о необходимости и сроках введения бустерной дозы имеющихся в настоящее время вакцин против COVID-19. Большинство исследований длительности защиты являются наблюдательными. Хотя часто их трудно интерпретировать из-за искажающих факторов, новые данные показывают снижение поствакцинального иммунитета и эффективности вакцины с течением времени. Особенно это касается защиты против инфицирования и легких форм COVID-19.

Бустерные дозы вводятся вакцинированному человеку, который завершил *серию первичной вакцинации* (одна или две дозы вакцины против COVID-19 в зависимости от продукта), но со временем его иммунитет и клиническая защита упали ниже уровня, который считается достаточным в данном случае. Целью введения бустерной дозы является восстановление напряженности иммунитета к коронавирусу, который уже считается недостаточным.

Дополнительные дозы вакцины могут потребоваться в рамках *расширенной первичной серии* для целевых групп населения, если уровень иммунного ответа после стандартной первичной серии считается недостаточным. Целью дополнительной дозы в первичной серии является оптимизация или усиление иммунного ответа для достижения достаточного уровня эффективности у людей с возможными нарушениями иммунного ответа. К таким людям относятся лица с иммунодефицитными состояниями, находящиеся на иммуноподавляющей терапии, или в некоторых случаях пожилые пациенты. В настоящее время не выработан четкий алгоритм первичной иммунизации от COVID-19 данной категории лиц.

Обоснование введения бустерных доз

Основной целью иммунизации в условиях пандемии COVID-19 остается снижение риска госпитализации, тяжелых заболеваний и смерти. Степень ослабления иммунитета и потребность в бустерных дозах могут различаться в зависимости от характеристики

вакцинного препарата, целевых групп населения (возраст, сопутствующая патология, риск заражения и др.), циркулирующего штамма вируса SARS-CoV-2 и многих других факторов, которые продолжают исследоваться.

В период продолжающейся глобальной нехватки вакцин во многих странах мира соображения справедливости на глобальном уровне остаются важным аргументом для обеспечения вакцинации приоритетных групп населения в каждой стране. В связи с этим повышение охвата серий первичной вакцинации должно иметь приоритет над ревакцинацией [35].

На сегодняшний день не установлено ни иммунного коррелята защиты, ни продолжительности защиты. Исследования предполагают корреляцию между эффективностью различных вакцин против заболевания и средними титрами нейтрализующих антител, индуцированных этими вакцинами, но неясно, свидетельствует ли снижение титров с течением времени после вакцинации о снижении эффективности вакцины. Хотя данные об иммуногенности большинства вакцин свидетельствуют о том, что антитела сохраняются в течение как минимум 6 месяцев, сообщалось о снижении уровня нейтрализующих антител в значительно отличающиеся сроки. При этом потеря защиты от инфекций, вызванных SARS-CoV-2, защита от тяжелых форм заболевания сохраняется более продолжительно благодаря анамнестическому гуморальному и клеточно-опосредованному иммунитету [36, 37].

Решение рекомендовать бустерную дозу в национальные программы является сложным и требует анализа как эпидемиологических, так и экономических аспектов. Приоритет должен быть отдан профилактике тяжелых заболеваний. Для большинства вакцин против COVID-19 были проведены небольшие клинические исследования, демонстрирующие способность бустерной дозы повышать иммунный ответ, сформированный и угасающий после первичной серии вакцин.

Перечислим вопросы, требующие дополнительных исследований, касающиеся бустерной вакцинации:

- оптимальное время ревакцинации;
- рассмотрение гомологичных (той же, что использовалась для первичной серии) и гетерологичной (отличной от первичной) вакцины;
- возможность дозосберегающего режима ревакцинации;
- потребность в ревакцинации у ранее инфицированных лиц;
- определение приоритетности групп высокого риска [35].

В 10 центрах США было проведено открытое клиническое исследование, включающее 458 взрослых лиц, которые прошли курс вакцинации против COVID-19 не менее 12 недель назад и не имели сообщений о перенесенной COVID-19-инфекции в анамнезе. Исследуемые получили бустерную инъекцию одной из трех вакцин: *Moderna*, *AZD1222* или *Comirnaty*. Первичными конечными точками были безопасность, реактогенность и гуморальная иммуногенность на 15-й и 29-й дни исследования. По результатам исследования выявлено, что реактогенность была аналогична указанной для первичной серии: более половины реципиентов сообщили о боли в месте инъекции, недомогании, головной боли или миалгии. Для всех комбинаций (гомологичных и гетерологичных бустеров) титры нейтрализующих антител против вируса SARS-CoV-2 увеличились в 4–73 раза. Эти результаты способствовали рекомендации по бустерной вакцинации сначала для групп риска, а затем для всего населения США [38].

В России для ревакцинации одобрена и применяется вакцина *Спутник-Лайт*, которая представляет собой первый компонент вакцины *Гам-КОВИД-Вак (Спутник V)*, основанный на аденовирусном векторе 26. Ревакцинация проводится всем лицам старше 18 лет через 6 мес от окончания первичной серии вакцинации.

Вакцинация людей, перенесших инфекцию COVID-19 в анамнезе

В нескольких исследованиях показано, что введение одной дозы вакцины после болезни приводит к существенному росту титров антител, которые, как правило, превышают титры антител у привитых людей двумя дозами различных вакцин. В связи с тем, что уровень антител после перенесенного заболевания может быть низким, а длительность их персистенции непродолжительна, ВОЗ рекомендует переболевшим прививаться от COVID-19 [39, 40]. В исследовании CDC был сделан вывод, что вакцинация понижает вероятность реинфицирования в 2,34 раза [41]. В разных странах стратегия вакцинации переболевших людей разная. В нашей стране вакцинации подлежат люди, переболевшие COVID-19 6 мес назад и ранее.

Вакцинация детей и подростков

Клинические испытания и реальные доказательства безопасности и эффективности вакцин против COVID-19 у детей продолжают накапливаться, и их необходимо тщательно отслеживать. С целью защиты детей, предотвращения и контроля COVID-19 Глобальный альянс детских пульмонологов (Global Pediatric Pulmonology Alliance, GPPA) организовал группу экспертов для рассмотрения вопроса о вакцинации детей. Опираясь на доказательную медицину и передовой опыт разных стран, GPPA рекомендует глобальным и местным организациям, медицинским обществам и органам здравоохранения объединить усилия в защите детей от вреда, причиняемого COVID-19. Национальные регулирующие органы разных стран одобряют все большее количество вакцин против COVID-19 для детей, по мере накопления доказательств возрастной диапазон для вакцинации расширяется до детей младшего возраста. Показания к вакцинации расширяются также с целью обеспечения защиты детей с серьезными сопутствующими заболеваниями [42, 43].

Эффективность и безопасность вакцин против COVID-19 у подростков и детей

Во 2-й и 3-й фазах клинических испытаний обеих мРНК-вакцин эффективность и иммуногенность были одинаковыми или выше по сравнению со взрослыми. Профили безопасности и реактогенности у подростков были аналогичны таковым у молодых людей. Сообщалось об очень редких признаках миокардита/перикардита при использовании мРНК-вакцин против COVID-19. Эти случаи чаще возникали у молодых мужчин (16–24 года) после введения второй дозы вакцины, как правило, в течение нескольких дней после вакцинации. Поскольку в некоторых странах мРНК-вакцины только внедряются у подростков, риск миокардита в этой возрастной группе еще не полностью определен. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что случаи миокардита и перикардита после вакцинации, как правило, протекают легко и поддаются консервативному лечению с лучшими исходами, чем классический миокардит. Следует также учитывать, что риск миокардита/перикардита, связанного с инфекцией SARS-CoV-2, выше, чем риск после вакцинации [44, 45].

Крайне важно, чтобы дети продолжали получать рекомендуемые детские вакцины против других инфекционных заболеваний [46].

24 ноября 2021 г. в Российской Федерации прошла клинические испытания и зарегистрирована для использования у подростков в возрасте 12–17 лет вакцина от коронавируса *Гам-КОВИД-Вак-М (Спутник М)* на основе *Гам-КОВИД-Вак (Sputnik V)*, НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи). Вакцина содержит аденовирусные частицы 26-го типа для первой дозы и 5-го типа для второй дозы, содержащие ген белка S вируса SARS-CoV-2, в количестве $(2,0 \pm 1,5) \times 10^{10}$ частиц (что меньше в 5 раз чем в вакцине *Спутник V* для взрослых). Клинические испытания начались летом 2021 года на базе двух московских больниц.

На этапе третьей фазы испытаний были изучены влияние вакцины, возможные побочные эффекты и ее эффективность у 3000 подростков, из них 2400 получили вакцину, 600 — плацебо. При исследовании гуморального иммунного ответа на 42-й день от начала вакцинации сыворотки вакцинируемых подростков были проанализированы на наличие антител, специфичных к S-белку вируса SARS-CoV-2: уровень сероконверсии составил 100%. Иммунизация препаратом *Гам-КОВИД-Вак-М* формирует антигенспецифичный клеточный противоинфекционный иммунитет у 93,2% обследованных добровольцев (формирование антигенспецифичных клеток обеих популяций Т-лимфоцитов: Т-хелперных (CD4+) и Т-цитотоксических (CD8+) и достоверное повышение секреции интерферона γ). Защитный титр антител и продолжительность защиты неизвестны. Нежелательные явления, выявленные в рамках клинических исследований, аналогичны таковым у взрослых лиц и у подростков, получивших другие вакцины на основе аналогичной технологической платформы. Преимущественно отмечались явления легкой или средней степени выраженности, развившиеся в первые–вторые сутки после вакцинации и разрешающиеся в течение 3 последующих дней:

- *кратковременные общие:* утомляемость, головная боль, непродолжительный гриппоподобный синдром, характеризующийся ознобом, повышением температуры тела, артралгией, миалгией, астенией, общим недомоганием;
- *местные:* болезненность в месте инъекции, гиперемия, отечность.

Реже отмечались тошнота, диспепсия, иногда заложенность носа, увеличение регионарных лимфоузлов, паническая атака.

Согласно инструкции [46], вакцину рекомендуется применять с осторожностью:

- при хронических заболеваниях печени и почек;
- эндокринных заболеваниях (выраженных нарушениях функции щитовидной железы и сахарном диабете в стадии декомпенсации);
- тяжелых заболеваниях системы кроветворения;
- эпилепсии и других заболеваниях ЦНС;
- остром коронарном синдроме;
- остром нарушении мозгового кровообращения;
- миокардитах;
- эндокардитах;
- перикардитах.

Вследствие недостатка информации вакцинация может представлять риск для следующих групп пациентов:

- с аутоиммунными заболеваниями (стимуляция иммунной системы может привести к обострению заболевания, особенно следует с осторожностью относиться к пациентам с аутоиммунной патологией, имеющей тенденцию к развитию тяжелых и жизнеугрожающих состояний);
- со злокачественными новообразованиями.

Принятие решения о вакцинации должно основываться на оценке соотношения пользы и риска в каждой конкретной ситуации.

Противопоказания к вакцинации:

- гиперчувствительность к какому-либо компоненту вакцины или вакцине, содержащей аналогичные компоненты;
- тяжелые аллергические реакции в анамнезе;
- острые инфекционные и неинфекционные заболевания (при нетяжелых ОРВИ, острых инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта вакцинацию проводят после нормализации температуры);
- обострение хронических заболеваний (вакцинацию проводят через 2–4 недели после выздоровления или наступления ремиссии);
- возраст до 12 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности);
- тяжелые поствакцинальные осложнения (анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции, судорожный синдром, температура тела выше 40 °С и т. п.) на введение компонента первой вакцины [46].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Li YD, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci.* 2020 Dec 20; 27(1): 104. doi: 10.1186/s12929-020-00695-2
2. CanSino's COVID-19 vaccine approved for military use in China. *Nikkei Asia* (29.06.2020). URL: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-vaccine-idUSKBN2400DZ>
3. Минздрав России зарегистрировал первую в мире вакцину от COVID-19. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/08/11/14657-minzdrav-rossii-zaregistririval-pervuyu-v-mire-vaktsinu-ot-covid-19>
4. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. URL: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_02March2022.pdf
5. Dolgin E. CureVac COVID vaccine let-down spotlights mRNA design challenges. *Nature.* 2021; 594 (7864): 483. doi: 10.1038/d41586-021-01661-0
6. Pardi N, Hogan MJ, Weissman D. Recent advances in mRNA vaccine technology. *Curr. Opin. Immunol.* 2020; 65: 14–20.
7. Dicks MDJ, et al. A novel Chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. *PLoS One.* 2012; 7(7): e40385. doi: 10.1371/journal.pone.0040385
8. Logunov DY, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet.* 2020; 396, 887–897.
9. Almuqrin A, et al. SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 infection of human cell lines reveals low levels of viral backbone gene transcription alongside very high levels of SARS-CoV-2 S glycoprotein gene transcription. *Genome Med.* 2021; 13: 43.
10. Xia S, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2021; 21: 39–51.
11. Zhang J, et al. Structural impact on SARS-CoV-2 spike protein by D614G substitution. *Science.* 2021; 372: 525.
12. Heath PT, et al. Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2107659
13. Wang Y, Yang C, Song Y, Coleman JR, et al. Scalable live-attenuated SARS-CoV-2 vaccine candidate demonstrates preclinical safety and efficacy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021 Jul 20; 118(29): e2102775118. Published online 2021 Jun 30. doi: 10.1073/pnas.2102775118
14. Keech C. et al. Phase 1–2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2020; PMID: 32877576 doi: 10.1056/NEJMoa2026920
15. Novavax says COVID vaccine triggers immune response to Omicron variant. URL: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/novavax-says-covid-vaccine-boosts-response-omicron-variant-2021-12-22/>

16. Auf diesen Mann hoffen viele Impfskeptiker. In: Wirtschaftswoche, 5. Dezember 2021. Abgerufen am 6. Dezember 2021
17. As of April 27, 2022 the Covid-19-iving NMA initiative collected 551 RCTs and 275 non-randomised studies of vaccines from the ICTRP. URL: <https://covid-nma.com/vaccines/mapping/>
18. Dong Y, Dai T, et al. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020 Oct 13; 5(1): 237. doi: 10.1038/s41392-020-00352-y
19. Sharif N, et al. Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Immunol*. 2021. PMID: 34707602. doi: 10.3389/fimmu.2021.714170
20. Emery K, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 Apr 10; 397(10282): 1351–1362. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00628-0
21. Logunov DY, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia *Lancet*. 2021; 397(10275): 671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8
22. Baden LR, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021; 384: 403–41. doi: 10.1056/NEJMoa2035389
23. Menni C, Klaser K, May A. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet*. 2021 July; 21(7): 939–949. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00224-3
24. Voysey M, Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and Efficacy of the ChAdOx1 Ncov-19 Vaccine (AZD1222) Against SARS-CoV-2: An Interim Analysis of Four Randomized Controlled Trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021; 397: 99–111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1
25. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* (2020) 383(27):2603–15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577
26. Emary KR, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 Ncov-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 (B. 1.1. 7): An Exploratory Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Lancet*. 2021; 397(10282): 1351–1362. doi: 10.1016/S0140-6736 (21)00628-0
27. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26. COV2. S Vaccine Against COVID19. *N Engl J Med*. 2021; 384(23): 2187–2201. doi: 10.1056/NEJMoa210154
28. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021; 384(5): 403–416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389
29. Garcia-Beltran WF, Lam EC, Denis KS, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, et al. Multiple SARS-CoV-2 Variants Escape Neutralization by Vaccine Induced Humoral Immunity. *Cell*. 2021; 184: 2372–83.e9. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.013
30. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine Against the B. 1.351 Variant. *N Engl J Med*. 2021; 384(20): 1899–1909. doi: 10.1056/NEJMoa2103055
31. Yuan P, Ai P, Liu Y, Ai Z, Wang Y, Cao W et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and MetaAnalysis. *SSRN*. 2020; 3746259: 1–24. doi: 10.2139/ssrn.3746259
32. Carli G, Nichele I, Ruggeri M, Barra S, Tosetto A. Deep Vein Thrombosis (DVT) Occurring Shortly After the Second Dose of mRNA SARS-CoV-2 Vaccine. *Intern Emerg Med*. 2021; 9: 1–2. doi: 10.1007/s11739-021-02685-0
33. Schultz NH, Sorvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia After ChAdOx1 Ncov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021; 384(22): 2124–2130. doi: 10.1056/NEJMoa2104882
34. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021; 384(5): 403–16. doi: 10.1056/NEJMoa2035389
35. Krause PhR; Fleming TR, Peto R, et al. Considerations in boosting COVID-19 vaccine immune responses. *Lancet*. 2021; 398(10308): 1377–1380. doi:10.1016/s0140-6736(21)02046-8
36. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 Vaccine BNT162b1 Elicits Human Antibody and TH 1 T Cell Responses. *Nature*. 2020; 586(7830): 594–599. doi: 10.1038/s41586-020-2814-7
37. Garcia-Beltran WF, Lam EC, Denis KS, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, et al. Multiple SARS-CoV-2 Variants Escape Neutralization by VaccineInduced Humoral Immunity. *Cell*. 2021; 184: 2372–2383.e9. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.013

38. Atmar R, et al. Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. *N Engl J Med.* 2022 Jan 26; PMID: 35081293 doi: 10.1056/NEJMoa2116414
39. Dolgin E. Is one vaccine dose enough if you've had COVID? What the science says. *Nature.* 2021 Jul; 595(7866): 161–162. doi: 10.1038/d41586-021-01609-4
40. Do I still need the vaccine if I have COVID-19? URL: www.who.int. Дата обращения: 8 сентября 2021
41. Cavanaugh AM. Reduced risk of Reinfection with SARS-CoV-2 after COVID-19 vaccination — Kentucky, May–June 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2021 Aug 13; 70(32): 1081–1083. doi: 10.15585/mmwr.mm7032e1
42. Rodewald L, Kun-Ling Sh. Global Pediatric Pulmonology Alliance (GPPA) proposal for COVID-19 vaccination in children. *World Journal of Pediatrics.* 2021; 17: 458–461.
43. Interim statement on COVID-19 vaccination for children and adolescents. URL: <https://www.who.int/news/item/24-11-2021>
44. Стратегия проведения глобальной вакцинации против Covid-19 к середине 2022 г. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/07-10-2021-who-un-set-out-steps-to-meet-world-covid-vaccination-targets>
45. Li G, Cappuccini F, Marchevsky NG, et al. Safety and Immunogenicity of the ChadOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine in Children Aged 12–17 Years: A Preliminary Report of a Phase 2, Single-Blind, Randomised Controlled Trial (COV006). *Lancet* 2020 Aug 15; 396(10249): 467–478. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4
46. Инструкция по применению Гам-КОВИД-Вак-М / Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 раствор для инъекций 0,5 мл/доза (1 доза) 0,5мл компонент I, II. URL: <https://sputnikm.ru/instruction/>

ГЛАВА 9

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННОГО НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19) У ДЕТЕЙ Версия 2. (утв. Минздравом России)*

9.1. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ

9.1.1. Клинические особенности инфекции COVID-19 у детей старше 1 месяца

По имеющимся данным, дети болеют реже, с менее выраженной клинической симптоматикой, реже требуют госпитализации, заболевание у них протекает легче, что, однако, не исключает случаев тяжелого течения.

Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что дети составляют до 10% в структуре инфицированных SARS-CoV-2 и до 2% в структуре пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19. В Российской Федерации дети составляют 6–7% зарегистрированных случаев COVID-19. По-видимому, разнообразие статистики определяется различиями в когортах тестированных на наличие ДНК SARS-CoV-2 пациентов. Заболевание регистрируется в том числе и у новорожденных. За весь период пандемии в мировой статистике зарегистрированы единичные смертельные исходы заболевания у детей.

подавляющее большинство всех описанных случаев заболевания у детей связаны с контактами с заболевшими взрослыми. Наиболее частыми симптомами у детей являются лихорадка, непродуктивный кашель, возможно появление признаков интоксикации (миалгии, тошнота, слабость). У некоторых отмечаются боль в горле, заложенность носа, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (боли в животе, диарея, рвота), «ковидные» пальцы (внешне похожи на отмороженные). Диарея у детей на фоне инфекции COVID-19 отмечается чаще, чем у взрослых. Патогномоничный для COVID-19 у взрослых симптом гипосмии/аносмии и/или дисгевзии отмечается и у детей, однако активных жалоб они в силу возраста не предъявляют. Выздоровление обычно наступает в течение 1–2 недель. Не менее 1/4 детей переносят инфекцию бессимптомно. Госпитализации в стационар требуют до 10% детей. Осложненные формы болезни отмечаются в среднем в 1% случаев COVID-19, чаще всего у детей с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

* Авторский коллектив рекомендаций опубликован здесь: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf

Клинически выраженная инфекция COVID-19 проявляется следующими формами:

- острая респираторная вирусная инфекция легкого течения;
- пневмония без дыхательной недостаточности;
- пневмония с острой дыхательной недостаточностью;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- мультисистемный воспалительный синдром у детей, связанный с SARS-CoV-2, протекающий с симптоматикой неполного синдрома Кавасаки, а также гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом/синдромом активации макрофагов/гемофагоцитарным синдромом (ГФС).

Осложнения:

- сепсис;
- септический (инфекционно-токсический) шок.

Различают легкое, среднетяжелое и тяжелое течение инфекции COVID-19. В большинстве стран при оценке тяжести руководствуются наличием или отсутствием признаков дыхательной недостаточности, развитием пневмонии и ОРДС, выделяя бессимптомные, легкие, среднетяжелые, тяжелые (тяжелая пневмония) и критические формы (ОРДС, септический шок, сепсис, МВС). Исходя из этого, целесообразно использовать следующие рабочие критерии тяжести:

Критерии тяжести течения COVID-19 у детей

Бессимптомная форма
Результаты лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 положительные, отсутствуют клинические признаки заболевания и визуальные изменения на рентгенограмме (томограмме).
Легкая форма
Лихорадка < 38,5 °С, симптомы интоксикации (слабость, миалгия) и поражение верхних дыхательных путей (кашель, боль в горле, заложенность носа). При осмотре: изменения в ротоглотке; аускультативных изменений в легких нет. В некоторых случаях может не быть лихорадки или наблюдаться только гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, боль в животе и диарея) или только кожные высыпания.
Среднетяжелая форма
Лихорадка > 38,5 °С, кашель (главным образом сухой непродуктивный), пневмония. Аускультативно могут выслушиваться хрипы (сухие или влажные), но нет явных признаков дыхательной недостаточности (одышка) и гипоксемии, SpO ₂ составляет > 93%. В некоторых случаях может не быть явных клинических симптомов поражения нижних дыхательных путей, но на компьютерной томограмме (КТ) грудной клетки выявляются незначительные изменения в легких, типичные для вирусного поражения легких легкой или среднетяжелой степени (КТ1-2).
Тяжелая форма
Симптомы острой респираторной инфекции в начале заболевания (лихорадка, кашель), которые могут сопровождаться симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея). Заболевание обычно прогрессирует в течение недели, появляются признаки дыхательной недостаточности (одышка с центральным цианозом), SpO ₂ составляет 93%. Признаки пневмонии на рентгенограмме и КТ органов грудной клетки, типичные для вирусного поражения легких тяжелой или критической степени (КТ3-4).

**Критическая форма — мультисистемный воспалительный синдром
(цитокиновый шторм, Kawasaki-подобный синдром)**

Лихорадка > 24 ч, мультисистемное (> 2) вовлечение различных органов (поражение сердца, почек, центральной нервной системы, респираторные симптомы, возможно развитие ОРДС, гастроинтестинальные симптомы, гематологические нарушения, кожные высыпания, миалгии, артралгии). Отмечается повышение различных лабораторных маркеров: нейтрофильный лейкоцитоз с лимфопенией, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, СОЭ, ЛДГ, трансаминаз, триглицеридов, интерлейкина 6, ферритина и D-димера, гипоальбуминемия. Гиперкоагуляция, ДВС-синдром, возможны тромбозы и тромбоемболические осложнения. Возможно развитие теплового вазоплегического шока, рефрактерного к коррекции объема циркулирующей крови, требующего введения норадреналина. При ультразвуковом исследовании сердца отмечается снижение фракции выброса, возможно выявление коронарита, иногда формирование аневризм коронарных артерий.

При развитии синдрома активации макрофагов (гемофагоцитарного синдрома, ГФС): фебрильная лихорадка, рефрактерная к антимикробной терапии, ОРДС, лимфаденопатия, полиорганная недостаточность. В лабораторных анализах возможны значительное повышение уровня СРБ, ферритина, ЛДГ, АСТ, АЛТ, триглицеридов сыворотки крови, гипонатремия, гипербилирубинемия, повышение прокальцитонина в сыворотке, повышение уровня D димера, продуктов деградации фибрина крови, гипофибриногенемия, быстрое снижение СОЭ и числа лейкоцитов, несмотря на высокую воспалительную активность, тромбоцитопения, двух- или трехростковая цитопения, коагулопатия потребления.

Осложнения

Сепсис

Наличие инфекционного процесса с системными проявлениями воспаления в сочетании с гипер- или гипотермией, тахикардией и не менее чем с одним из проявлений органических дисфункций: нарушенное сознание, гипоксемия, повышение сывороточного лактата, переменный пульс.

Септический шок

Тяжелый сепсис в сочетании с артериальной гипотензией, рефрактерной к массивной инфузионной терапии.

Факторами риска тяжелого течения заболевания у детей являются:

- неблагоприятный преморбидный фон (избыточная масса тела и ожирение, сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия, заболевания сердца и сосудов, легких, в т.ч. различные пороки развития, кислородозависимые дети с бронхолегочной дисплазией);
- иммунодефицитные состояния разного генеза;
- коинфекция респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), вирусом гриппа и другими патогенами.

Таким образом, в клинической картине болезни у детей так же, как и у взрослых, доминируют лихорадка и респираторный синдром. Вместе с тем опыт разных стран в период пандемии 2020 г. показывает, что у детей, по сравнению со взрослыми, отмечается более гладкое течение болезни, поражение нижних дыхательных путей в виде развития вирусной пневмонии менее характерно, симптомы обычно нетяжелые, летальные исходы чрезвычайно редки. Однако именно дети любого возраста должны быть в фокусе особого внимания, так как они играют огромную роль в распространении болезни.

9.1.2. Мультисистемный воспалительный синдром у детей

Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2 (в англоязычной литературе используются термины «pediatric inflammatory multisystem syndrome», PIMS или PIM-S, «pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2», PIMS-TS или «multisystem inflammatory syndrome in children», MIS-C, определение CDC, наиболее часто используемое в настоящее время), по-видимому, является аналогом тяжелого течения COVID-19 у взрослых (цитокиновый шторм) и встречается в единичных случаях (на сегодняшний день в мире описаны 600 детей, 6 летальных исходов, в том числе около 300 пациентов в США, преимущественно 5–18 лет, 3 погибших, и около 100 детей в Великобритании и других европейских странах).

В разных странах зарегистрированы госпитализации детей, у которых в период пандемии развились лихорадка и мультисистемное воспаление. Некоторые из них были госпитализированы в критическом состоянии с шоком и полиорганной недостаточностью и нуждались в интенсивной терапии, а некоторые имели характеристики, похожие на синдром Кавасаки (но протекающие, в отличие от него, с шоком). Поэтому в англоязычной литературе можно встретить описание болезни с названиями «Кавасаки-подобная болезнь» и «синдром токсического шока».

Проявления мультисистемного воспалительного синдрома у детей с тяжелым течением COVID-19 могут быть также сходны с первичным и вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (синдромом активации макрофагов, гемофагоцитарным синдромом). При мультисистемном воспалительном синдроме, по-видимому, развивается вариант вирусиндуцированного вторичного гемофагоцитарного синдрома (цитокиновый шторм), который проявляется массивной, неконтролируемой, часто фатальной активацией иммунной системы, высвобождением провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, моноцитарный хемоаттрактивный протеин 1) и маркеров воспаления (СРБ, сывороточный ферритин), что может приводить к развитию ОРДС, полиорганной недостаточности и быть причиной гибели пациента.

Мультисистемный воспалительный синдром нередко развивается в поздние сроки болезни. ПЦР определяет SARS-CoV-2 не у всех пациентов с этой формой заболевания, однако почти у всех можно выявить антитела к возбудителю COVID-19.

Клинические проявления мультисистемного воспалительного синдрома у детей

Основными клиническими проявлениями мультисистемного воспалительного синдрома у детей являются персистирующая лихорадка и системное воспаление с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем — системы крови, сердечно-сосудистой и нервной систем, ЖКТ, почек, кожи. Прогрессирование мультивоспалительного воспалительного ответа может привести к развитию синдрома активации макрофагов (вторичный ГФС).

Лихорадка обычно фебрильная, является одним из главных клинических симптомов цитокинового шторма. В ряде случаев лихорадка сохраняется в течение 1–2 недель после начала заболевания или возобновляется после «светлого» промежутка.

Характерно появление полиморфной сыпи (чаще пятнистой, пятнисто-папулезной), возможно развитие конъюнктивита, склерита, лимфаденопатии, отечности ладоней и стоп.

У пациентов могут отмечаться боль в области сердца, за грудиной, в эпигастрии, иррадиирующая в спину, левое плечо, шею, а также кашель, одышка, усиливающиеся в горизонтальном положении, цианоз, отеки как симптомы развития кардиоваскулярных осложнений.

При мультисистемном воспалительном синдроме поражение легких и дыхательная недостаточность (включая ОРДС) развиваются почти у 50% пациентов и являются ведущей причиной смертности. О развитии дыхательной недостаточности свидетельствуют цианоз, одышка, втяжение уступчивых мест грудной клетки. Нарастание дыхательной недостаточности — тревожный признак возможного развития ГФС с поражением легких и/или присоединения суперинфекции. Вместе с тем в ряде случаев изменения в легких по данным КТ минимальны, ОРДС отсутствует.

Кардиоваскулярные осложнения могут развиваться как в начале заболевания, так и на фоне нарастания воспалительной активности и включают микроангиопатию с тромбозом, миокардит, коронарит, перикардит, расширение/аневризмы коронарных артерий, сердечную недостаточность, аритмию, острый коронарный синдром, внезапную смерть. Острое повреждение миокарда описано у 7–20% пациентов, оно сопровождается повышением кардиальных биомаркеров (поэтому важно определять у пациентов уровни тропонина и NT-proBNP).

Наиболее часто острое повреждение миокарда развивается у пациентов с тяжелым течением заболевания и является одной из частых причин смерти госпитализированных пациентов. На ЭхоКГ определяется снижение фракции выброса, возможны аневризмы коронарных артерий.

Гастроинтестинальные симптомы могут быть одним из основных проявлений мультисистемного воспалительного синдрома у детей. Они включают боль в животе, рвоту, тошноту, диарею, одинофагию (боль за грудиной при глотании); клиническая картина сходна с проявлениями остро вирусного гастроэнтерита.

Поражение печени развивается у подавляющего большинства пациентов с ГФС, варьируя от бессимптомного течения с повышением уровня трансаминаз в сыворотке крови до развития острого поражения печени, печеночной недостаточности, печеночной энцефалопатии, тяжелой гипокоагуляции, отечно-асцитического синдрома, спонтанного возникновения веноокклюзионной болезни. Возможно развитие серозного перитонита.

На фоне мультисистемного воспалительного синдрома у детей возможно развитие острой почечной недостаточности, в связи с чем необходимо определение уровня креатинина, электролитов в сыворотке.

У ряда пациентов могут отмечаться возбудимость, судороги, менингеальные знаки, угнетение сознания; развитие цереброваскулита, ишемического/геморрагического инсульта.

При неконтролируемом течении мультисистемный воспалительный синдром у детей может осложниться шоком, сепсисом, привести к полиорганной недостаточности и гибели пациента.

**Клиническая диагностика случая мультисистемного
воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2
(Центр профилактики и контроля за заболеваниями, CDC, США)**

Критерии диагноза
<p>Пациенты в возрасте < 21 года с лихорадкой, лабораторными признаками воспаления, в тяжелом состоянии, требующем госпитализации, с полиорганными (более 2 органов или систем) нарушениями (кардиологические, почечные, респираторные, гастроинтестинальные, гематологические, дерматологические или неврологические нарушения).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка > 38 °С в течение ≥ 24 ч или субъективное ощущение лихорадки ≥ 24 ч. • Лабораторное подтверждение воспаления, включая ≥ 1 признака: повышение уровней СРБ, фибриногена, прокальцитонина, D-димера, ферритина, лактатдегидрогеназы, ИЛ-6, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, ускорение СОЭ, снижение уровня альбумина. <p align="center">+</p> <p align="center">Исключение альтернативных диагнозов</p> <p align="center">+</p> <p>Подтвержденный случай COVID-19 (положительный ПЦР-тест, выявление антигена, наличие антител) или контакт с больным COVID-19 в течение 4 недель, предшествующих началу симптомов.</p>
<p>* У некоторых пациентов может отмечаться клиническая картина полного или неполного синдрома Кавасаки.</p> <p>** Следует предполагать МВС у всей детей, умерших от COVID-19.</p>

9.1.3. Клинические особенности инфекции COVID-19 у новорожденных

Доказательств внутриутробной инфекции, вызванной вертикальной передачей инфекции от матери к ребенку, не обнаружено, все случаи считаются приобретенными после рождения. По мере роста заболеваемости увеличилось количество новорожденных от матерей с COVID-19. С учетом имеющихся на сегодня данных критериями для предположительного диагноза неонатальной инфекции COVID-19 могут являться:

- хотя бы один клинический симптом, включая нестабильную температуру тела, низкую активность или плохое питание, или одышку;
- изменения на томограмме грудной клетки, показывающие аномалии, включая односторонние или двусторонние изменения по типу «матового стекла»;
- наличие среди членов семьи или лиц, осуществляющих уход за больным, людей с подтвержденной инфекцией COVID-19, или
- тесный контакт с людьми с подтвержденной инфекцией COVID-19 или пациентами с тяжелой пневмонией.

Клинические проявления инфекции COVID-19 неспецифичны, особенно у недоношенных детей. Отмечается лабильность температуры; респираторные симптомы могут включать тахипноэ, стонущее дыхание, раздувание крыльев носа, усиленную работу дыхательных мышц, апноэ, кашель и тахикардию. Иногда наблюдаются слабое сосание, вялость, срыгивания, диарея, вздутие живота.

9.2. ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ДЕТЕЙ

9.2.1. Лабораторная диагностика

Бессимптомная и легкая формы

Клинический анализ крови: в большинстве случаев все показатели в пределах референсных значений. Редко — умеренная лейкопения/лимфопения.

Биохимический анализ крови — уровень СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритин сыворотки крови в пределах референсных значений.

Коагулограмма — все показатели в пределах референсных значений.

Среднетяжелая форма

Клинический анализ крови: нет изменений; умеренная лейкопения/лимфопения.

Биохимический анализ крови: уровень СРБ/АЛТ/АСТ/ЛДГ/ферритина сыворотки крови в пределах референсных значений или умеренно повышен.

Прокальцитонин крови в пределах референсных значений (< 0,25 нг/мл).

Коагулограмма — нормокоагуляция, возможно незначительное повышение уровня D-димера и фибриногена крови.

Тяжелая форма

Клинический анализ крови: лейкопения/лейкоцитоз, лимфопения.

Биохимический анализ крови: нарастание уровня СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритина сыворотки крови, повышение уровня тропонина I и КФК-МВ до пороговых значений или в пределах 2 норм.

Коагулограмма — высокий уровень D-димера крови и фибриногена.
Возможно **повышение уровня ПКТ крови** > 2 нг/мл.

Критические формы

Мультисистемный воспалительный синдром (Кавасаки-подобный синдром)

Клинический анализ крови: нарастание показателя СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз/тромбоцитопения.

Биохимический анализ крови: повышение уровня СРБ ≥ 100 мг/л, ферритина ≥ 500 нг/мл, ЛДГ, АЛТ, АСТ сыворотки крови > 2 норм, уровня ИЛ-6 крови; гипольбуминемия; при повреждении миокарда — повышение уровня тропонина, NT-proBNP, КФК-МБ фракции > 2 норм; возможно повышение ПКТ крови > 2 нг/мл.

При развитии полиорганной недостаточности — значительное повышение уровня ГТТ, АЛТ, АСТ, мочевины, мочевой кислоты, креатинина сыворотки крови.

Коагулограмма: повышение D-димера, фибриногена > 2 норм.

Гемофагоцитарный синдром

Ранние лабораторные признаки: повышение уровня ферритина сыворотки крови > 600 нг/мл или наличие 2 из следующих показателей: повышение сывороточного уровня АСТ > 48 ед/л, триглицеридов > 156 мг/дл, снижение числа тромбоцитов крови $\leq 180 \times 10^9$ /л; уровня фибриногена крови ≤ 360 мг/дл.

Клинический анализ крови: нарастание лимфопении; нейтропения, тромбоцитопения, эритропения, резкое снижение показателя СОЭ.

Биохимический анализ крови: гипербилирубинемия, гипонатриемия с ухудшением ренальной функции, нарастание уровня ферритина, ЛДГ, АЛТ, АСТ, триглицеридов.

Коагулограмма — нарастание уровня D-димера, продуктов деградации фибрина (фибринмономера), развитие коагулопатии потребления, снижение уровня фибриногена.

При развитии полиорганной недостаточности — значительное повышение уровня ГТТ, АЛТ, АСТ, мочевины, мочевой кислоты, креатинина сыворотки крови.

Всем пациентам с COVID-19 с фебрильной лихорадкой, признаками дыхательной недостаточности и изменениями в легких на рентгенограмме/КТ рекомендуется **при поступлении в стационар:**

- Клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, СОЭ
- Определение уровня СРБ, ферритина, АЛТ, АСТ ЛДГ, КФК, тропонина, NTproBNP, электролитов, билирубина, триглицеридов, ПКТ
- Коагулограмма с определением уровней фибриногена, D-димера, растворимых фибринмономерных комплексов в крови, протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени в крови.

При развитии мультисистемного воспалительного синдрома клинический анализ крови, определение КЩС проводятся не реже 2 раз в сутки; биохимические показатели, уровень СРБ сыворотки и ПКТ крови определяются не реже одного раза в сутки.

Для диагностики ДВС-синдрома важно оценивать в динамике число тромбоцитов крови; проводить исследование коагулограммы, тромбоэластограммы у госпитализированных детей при средней тяжести течения заболевания 1 раз в два дня, при тяжелом — ежедневно. Внеочередной анализ вышеперечисленных показателей берется при усугублении тяжести по COVID-19.

Исследование газов артериальной крови с определением PaO_2 , PaCO_2 , pH, бикарбонатов, лактата рекомендуется всем **пациентам с признаками острой дыхательной недостаточности** (ОДН) (SpO_2 менее 93% по данным пульсоксиметрии).

Всем пациентам, находящимся на искусственной вентиляции легких, показано мониторировать показатели кислотно-основного равновесия и газов крови.

9.2.2. Инструментальная диагностика

Пульсоксиметрия

Пульсоксиметрия (измерение SpO_2) показана всем детям для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии. Пульсоксиметрия является простым и надежным скрининговым методом, позволяющим выявлять пациентов с гипоксемией, нуждающихся в респираторной поддержке, и оценивать ее эффективность в динамике.

Компьютерная томография органов грудной клетки

Компьютерная томография органов грудной клетки рекомендуется всем пациентам с подозрением на пневмонию, вызванную инфекцией COVID-19; при отсутствии возможности выполнения компьютерной томографии — обзорная рентгенография органов грудной клетки в передней прямой и боковой проекциях (при неизвестной локализации воспалительного процесса целесообразно выполнять снимок в правой боковой проекции). Компьютерная томография легких является более чувствительным методом для диагностики вирусной пневмонии. КТ легких рассматривается как приоритетный метод исследования, позволяющий оценивать диагноз с меньшим количеством ошибок. При рентгенографии грудной клетки основными проявлениями пневмонии являются двусторонние инфильтраты в виде «матового стекла» или консолидации легочной ткани, могут визуализироваться двусторонние сливные инфильтративные затемнения, имеющие преимущественное распространение в нижних и средних зонах легких. Может присутствовать также небольшой плевральный выпот.

При развитии мультисистемного воспалительного синдрома, вторичного гемофагocитарного синдрома возможно прогрессирующее поражение легких, развитие геморрагического альвеолита, альвеолярного и интерстициального отека легких по типу ОРДС, плеврита, оппортунистической интерстициальной пневмонии, бактериальной, грибковой пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии, инфаркта легких.

Ультразвуковое исследование легких

В качестве дополнительного метода инструментальной диагностики может быть использовано ультразвуковое исследование легких. В настоящее время разработаны протоколы УЗ-исследования легких, в том числе у тяжелых пациентов непосредственно в отделении реанимации и интенсивной терапии (BLUE protocol и другие). УЗ-картина легких при развитии острого респираторного дистресс-синдрома имеет специфический паттерн (частые В-линии и «белое легкое»), а преимущественно периферический характер изменений при инфекции COVID-19, определяемый на КТ, подчеркивает применимость данного метода. Главными ограничениями метода в педиатрической практике являются необходимость обученного данной методике персонала для корректной интерпретации данных и доступность портативных УЗ-аппаратов. Однако, учитывая низкую чувствительность рентгенографии грудной клетки при инфекции COVID-19 в условиях отсутствия КТ, проведение УЗ-исследования легких может быть полезным как для постановки диагноза, так и для оценки динамики.

Вместе с тем преимуществом портативного УЗ-аппарата является отсутствие необходимости перемещения пациента в отделение лучевой диагностики для проведения исследования, а следовательно, уменьшение вероятности заражения персонала и контаминации оборудования, возможность более частого, по сравнению с КТ, исследования для оценки динамики у тяжелых пациентов.

Электрокардиография

ЭКГ особенно показана пациентам с предшествующей кардиологической патологией. В случае подозрения на острое повреждение миокарда проведение ЭКГ необходимо для выявления нарушений сердечного ритма, повышения сегмента ST (указывающего на возможность развития инфаркта миокарда).

Проведение ЭКГ следует сочетать с эхокардиографией для полноценной оценки нарушений гемодинамики и определением концентрации тропонина и NT-proBNP.

Эхокардиография

Всем пациентам с мультисистемным воспалительным синдромом, Кавасаки-подобным синдромом, ГФС рекомендуется проводить эхокардиографию для оценки состояния функции сердца, исключения миокардита, кардиомиопатии, тампонады сердца, перикардита, коронарита, расширения/аневризм коронарных артерий.

Магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга

Пациентам с мультисистемным воспалительным синдромом, развитием вторичного ГФС и неврологической симптоматикой рекомендуется проведение МРТ головного и спинного мозга (по показаниям).

При МРТ-исследовании могут выявляться признаки цереброваскулита, ишемические/геморрагические инсульты, пресс-синдром, очерченные очаги демиелинизации.

Консультации врачей-специалистов

Пациентам с мультисистемным воспалительным синдромом и неврологической симптоматикой рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога для оценки состояния центральной и периферической нервной системы. При тяжелом течении вторичного ГФС могут развиваться поражение центральной и периферической нервной системы, судороги, менингизм, снижение уровня сознания вплоть до комы, паралич черепно-мозговых нервов, психомоторное возбуждение, атаксия, гипотония, раздражительность, энцефалопатия.

Пациентам с мультисистемным воспалительным синдромом и геморрагическим синдромом рекомендуется консультация врача-офтальмолога. При осмотре могут выявляться кровоизлияния в сетчатку, воспаление зрительного нерва и инфильтрация сосудистой оболочки глаза.

9.2.3. Микробиологическая (специфическая) диагностика

Биологические образцы заболевших детей (назофарингеальные смывы, мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, образцы крови и кала содержат РНК вируса. Для верификации этиологии инфекции COVID-19 применяется метод ПЦР, который позволяет выявить РНК SARS-CoV-2.

Образцы должны быть собраны как можно скорее после выявления лица, подлежащего диагностике. Для первичной диагностики выполняются назофарингеальный и орофарингеальный мазок (диагностическая ценность последнего ниже).

У госпитализированных пациентов сбор мокроты рекомендуется осуществлять только при наличии продуктивного кашля; индукция мокроты не рекомендуется. Рекомендуется тестировать образцы из нижних дыхательных путей при их наличии. У пациентов с продуктивным кашлем — мокрота (индукция мокроты не рекомендуется); при инвазивной ИВЛ — аспират из нижних дыхательных путей или лаважная жидкость.

Методика выполнения мазков из носо- и ротоглотки у детей:

- Рекомендуется использовать только зонды из синтетического волокна с пластиковыми стержнями.
- Назофарингеальный мазок: ввести зонд в носовой ход параллельно небу; зонд должен достигнуть глубины, равной расстоянию от ноздри до наружного слухового прохода. Оставить зонд на несколько секунд для впитывания секрета. Медленно извлечь зонд, вращая его.
- Орофарингеальный мазок: материал собрать с задней стенки глотки, фиксируя язык шпателем, не касаясь языка.
- При взятии назофарингеальных мазков у потенциального пациента медицинский персонал должен быть в респираторе N 95 или более высокого уровня защиты (или в маске при отсутствии респиратора), перчатках, халате, иметь защиту для глаз.

Все образцы, полученные для лабораторного исследования, следует считать потенциально инфекционными, и при работе с ними должны соблюдаться требования СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)». Медицинские работники, которые собирают или транспортируют клинические образцы в лабораторию, должны быть обучены практике безопасного обращения с биоматериалом, строго соблюдать меры предосторожности и использовать средства индивидуальной защиты.

Сбор клинического материала и его упаковку осуществляет работник медицинской организации, обученный требованиям и правилам биологической безопасности при работе и сборе материала, подозрительного на зараженность микроорганизмами II группы патогенности, в соответствии с Временными рекомендациями по лабораторной диагностике.

Транспортировка образцов осуществляется с соблюдением требований СП 1.2.036-95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I–IV групп патогенности». На сопровождающем формуляре необходимо указать наименование подозреваемой ОРВИ, предварительно уведомив лабораторию о том, какой образец транспортируется. Транспортировка возможна на льду.

Образцы биологических материалов направляют в подведомственные учреждения Роспотребнадзора с учетом удобства транспортной схемы.

Для проведения дифференциальной диагностики у всех заболевших проводят исследования методом ПЦР на возбудители респираторных инфекций: вирусы гриппа типа А и В, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы, MERS-CoV.

Информация о выявлении случая SARS-CoV-2 или подозрении на данную инфекцию немедленно направляется в территориальный орган Роспотребнадзора и Министерство здравоохранения РФ. Медицинские организации, выявившие случай заболевания (в т.ч. подозрительный), вносят информацию о нем в информационную систему (<https://ncov.ncmbr.ru>) в соответствии с письмом Минздрава России N 30-4/И/2-1198 от 07.02.2020.

Выявление антител к SARS-CoV-2

Известно, что IgM-антитела появляются примерно на 7–14-е сутки от начала симптомов, IgG-антитела могут выявляться так же со второй недели болезни.

9.3. ДИАГНОЗ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ДЕТЕЙ И АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Согласно рекомендациям Минздрава России, на текущий момент на территории России следует руководствоваться следующим определением стандартного случая:

Подозрительный на COVID-19 случай
<p>Клинические проявления острой респираторной инфекции (t тела $> 37,5$ °C и один или более признаков: кашель, сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, $SpO_2 \leq 95\%$, боль в горле, заложенность носа, нарушение или потеря обоняния (гипосмия или anosmia), потеря вкуса (дисгевзия), слабость, мышечные боли, головная боль, рвота, диарея, кожная сыпь) при отсутствии других известных причин, которые объясняют клиническую картину вне зависимости от эпидемиологического анамнеза.</p>
Вероятный (клинически подтвержденный) случай COVID-19
<ol style="list-style-type: none"> 1. Клинические проявления острой респираторной инфекции ($t > 37,5$ °C и один или более признаков: кашель, сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, $SpO_2 \leq 95\%$, боль в горле, заложенность носа, нарушение или потеря обоняния (гипосмия или anosmia), потеря вкуса (дисгевзия), слабость, мышечные боли, головная боль, рвота, диарея, кожная сыпь) при наличии хотя бы одного из эпидемиологических признаков: <ul style="list-style-type: none"> • возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до появления симптомов; • наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, находящимися под наблюдением по инфекции, вызванной SARS-CoV-2, которые в последующем заболели; • наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз COVID-19. 2. Наличие клинических проявлений, указанных в п. 1, в сочетании с характерными изменениями в легких по данным КТ вне зависимости от результатов однократного лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 и эпидемиологического анамнеза. 3. Наличие клинических проявлений (указаны в п. 1) в сочетании с характерными изменениями в легких по данным лучевых исследований при невозможности проведения лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2.
Подтвержденный случай COVID-19
<p>Положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР вне зависимости от клинических проявлений.</p>

На территории РФ утвержден временный алгоритм действий медицинских работников по отношению к пациентам с острыми респираторными вирусными инфекциями. Согласно этому алгоритму пациент в возрасте до 18 лет должен быть отнесен к одной из следующих групп, к каждой из которых применяется своя тактика.

Есть симптомы ОРВИ	Нет симптомов ОРВИ
ГРУППА I (вернувшийся) вернулся в течение последних 14 дней из стран, в которых зарегистрированы случаи COVID-19	
<p>Легкое течение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • изоляция на дому на 14 дней • взятие биоматериала (мазок из носо- и ротоглотки) в 1, 3, 11-й день обращения по cito (!) • контроль результатов мазка через день после забора • назначение лечения • оформление листка нетрудоспособности* на 14 дней (при появлении симптоматики на 1–14-й день изоляции — оформление нового листка нетрудоспособности с 15-го дня на весь период заболевания) 	<ul style="list-style-type: none"> • взятие биоматериала (мазок из носо- и ротоглотки) • в 1-й день мазок берется в аэропорту или ином транспортном узле, на 11-й день обращения — врачом поликлиники) • при необходимости выдача листка нетрудоспособности на 14 дней • изоляция на дому на 14 дней <p>Врач обязан проинформировать пациента (законного представителя) о нижеследующем:</p>
<p>Тяжелое течение Госпитализация специализированной выездной бригадой скорой медицинской помощи (СМП):</p> <ul style="list-style-type: none"> • при выраженной интоксикации • при декомпенсации по основному заболеванию • при SpO₂ 93% • при температуре тела > 38 °С 	<ul style="list-style-type: none"> • он обязан находиться дома, и ему запрещается покидать его • в случае появления симптомов ОРВИ или других заболеваний пациент (законный представитель) вызывает врача на дом
ГРУППА II (контактный) контакт с вернувшимся с территории, где зарегистрированы случаи COVID-19 (вернувшимся с респираторными симптомами без подтвержденной инфекции)	
<p>Легкое течение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • изоляция на дому на 14 дней • взятие биоматериала (мазок из носо- и ротоглотки) в 1, 3, 11-й день обращения • контроль результатов мазка через день после забора • назначение лечения • оформление листка нетрудоспособности* на 14 дней 	<ul style="list-style-type: none"> • изоляция на дому на 14 дней • при необходимости выдача листка нетрудоспособности* на 14 дней <p>Врач обязан проинформировать пациента (законного представителя) о нижеследующем:</p>
<p>Тяжелое течение Госпитализация специализированной выездной бригадой СМП:</p> <ul style="list-style-type: none"> • при выраженной интоксикации • при декомпенсации по основному заболеванию • при SpO₂ 93% • при температуре тела > 38 °С 	<ul style="list-style-type: none"> • он обязан находиться дома, и ему запрещается покидать его • в случае появления симптомов ОРВИ или других заболеваний пациент (законный представитель) вызывает врача на дом
ГРУППА III (группа риска) лица старше 60 лет, лица от 25 до 60 лет, при наличии хронических заболеваний бронхолегочной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, беременные женщины	
<ul style="list-style-type: none"> • неприменимо к пациентам детского возраста 	
ГРУППА IV (неконтактный больной ОРВИ) не относится к группам I, II, III	
<ul style="list-style-type: none"> • лечение на дому или в стационаре • назначение лечения • при необходимости оформление листка нетрудоспособности* на 14 дней • по решению врача взятие биоматериала (мазок из носо- и ротоглотки) на 1-й день обращения 	

Есть симптомы ОРВИ	Нет симптомов ОРВИ
ГРУППА V активный патронаж выездными бригадами СМП к пациентам, прибывшим из стран, в которых зарегистрированы случаи COVID-19	
<ul style="list-style-type: none"> • изоляция на дому на 14 дней • взятие биоматериала (мазок из носо- и ротоглотки) в 1-й день • контроль взятия мазка через день • назначение лечения • при необходимости выдача листка нетрудоспособности* на 14 дней 	<ul style="list-style-type: none"> • изоляция на дому на 14 дней • выдача листка нетрудоспособности* на 14 дней <p>Врач обязан проинформировать пациента (законного представителя) о нижеследующем:</p> <ul style="list-style-type: none"> • он обязан находиться дома, и ему запрещается покидать его • в случае появления симптомов ОРВИ или других заболеваний пациент (законный представитель) вызывает врача на дом

* для родителей/законных представителей ребенка и работающих подростков.

Дополнительно Роспотребнадзор обязал обеспечить проведение обязательного лабораторного обследования лиц, находящихся в учреждениях постоянного пребывания независимо от организационно-правовой формы (специальные учебно-воспитательные учреждения закрытого типа, кадетские корпуса, дома-интернаты, учреждения ФСИН России), и персонал этих организаций при появлении симптомов заболевания.

Дифференциальный диагноз проводится со следующими инфекциями:

- грипп;
- парагрипп;
- аденовирусная инфекция;
- РСВ-инфекция;
- риновирусная инфекция;
- инфекция, вызванная человеческим метапневмовирусом;
- тяжелая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV, MERS-CoV;
- другие вирусные инфекции;
- инфекции, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*;
- бактериальная пневмония;
- энтеровирусные инфекции;
- кишечные инфекции, вызванные *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enterica*, *Salmonella Typhimurium*, *Shigella Flexneri*, *Shigella dysenteriae*;
- синдром стафилококкового или стрептококкового токсического шока.

9.4. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

9.4.1. Место проведения лечения

Пациенты с бессимптомной формой изолируются дома, пациенты с легкой формой лечатся в домашних условиях (при отсутствии особых показаний для госпитализации).

Пациенты с подозрением на COVID-19 и больные легкой степени тяжести (при отсутствии особых показаний для госпитализации) изолируются и лечатся на дому.

Больные со среднетяжелым и тяжелым течением болезни госпитализируются в специализированный инфекционный стационар (для лечения пациентов с COVID-19).

В случаях подтверждения инфекции COVID-19 в непрофильном отделении осуществляется перевод в специализированное инфекционное отделение.

Пациенты с дыхательной недостаточностью II и более степени, тяжелым течением пневмонии, критическими состояниями должны быть немедленно переведены в ОРИТ.

Показания для госпитализации детей с COVID-19 или подозрением на него

1. Лихорадка выше 38,5 °С в день обращения или лихорадка выше 38,0° в течение 5 дней и больше.
2. Дыхательная недостаточность (наличие любого признака из нижеперечисленных симптомов респираторного дистресса):
 - тахипноэ: частота дыхания у детей в возрасте до 1 года — более 50, от 1 до 5 лет — более 40, старше 5 лет — более 30 в мин;
 - одышка в покое или при беспокойстве ребенка;
 - участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания;
 - втяжения уступчивых мест грудной клетки при дыхании;
 - раздувание крыльев носа при дыхании;
 - кряхтящее или стонущее дыхание;
 - эпизоды апноэ;
 - кивательные движения головы, синхронные со вдохом;
 - дистанционные хрипы;
 - невозможность сосать/пить вследствие дыхательных нарушений;
 - акроцианоз или центральный цианоз;
 - насыщение крови кислородом при пульсоксиметрии $SpO_2 < 95\%$.
3. Тахикардия у детей в возрасте до 1 года более 140, от 1 до 5 лет — более 130, старше 5 лет — более 120 в мин.
4. Наличие геморрагической сыпи.
5. Наличие любого из экстренных и неотложных признаков:
 - судороги;
 - шок;
 - тяжелая дыхательная недостаточность;
 - тяжелое обезвоживание;
 - угнетение сознания (сонливость) или возбуждение;
 - наличие тяжелого фонового заболевания вне зависимости от уровня лихорадки и дыхательной недостаточности;
 - иммунодефицитное состояние, в т. ч. лечение иммуносупрессивными препаратами;
 - онкологические и онкогематологические заболевания;
 - болезни с нарушениями системы свертывания крови;
 - врожденные и приобретенные пороки и заболевания сердца, в том числе нарушения ритма, кардиомиопатия;
 - врожденные и приобретенные хронические заболевания легких;
 - болезни эндокринной системы (сахарный диабет, ожирение);
 - хронические тяжелые болезни печени, почек, желудочно-кишечного тракта.

6. Невозможность изоляции при проживании с лицами из групп риска.
7. Отсутствие условий для лечения на дому или гарантий выполнения рекомендаций (общежитие, учреждения социального обеспечения, пункт временного размещения, социально неблагополучная семья, неблагоприятные социально-бытовые условия).

9.4.2. Общие принципы лечения

Постельный режим, достаточное по калорийности питание и адекватная гидратация, контроль электролитного баланса и гомеостаза, мониторинг витальных функций и сатурации кислорода, коррекция дыхательных нарушений, по показаниям — кислородотерапия, контрольные анализы крови и мочи, анализ газового состава крови и повторная рентгенография легких.

Ведение пациентов с инфекцией COVID-19 зависит от клинической формы болезни. В случае нетяжелого течения инфекции лечение проводится в соответствии с протоколами ведения детей с ОРВИ, бронхитом, бронхолитом, пневмонией.

9.4.3. Алгоритмы лечения детей с инфекцией COVID-19

Данные об эффективности и безопасности противовирусных средств у детей с инфекцией COVID-19 к настоящему времени очень ограничены и не позволяют сделать однозначный вывод о преимуществе, бесспорной эффективности и безопасности какой-либо из предлагаемых тактик. Протоколы лечения инфекции COVID-19 у детей включают разнообразные этиотропные препараты. Часть из этих протоколов основывается на доступных (зарегистрированных) лекарственных средствах в стране-разработчике протокола. Среди основных этиотропных средств, которые были рекомендованы и/или применены для этиотропной терапии у детей в первые три месяца эпидемии, были рекомбинантный интерферон альфа в форме небулайзерных ингаляций, лопинавир/ритонавир, умифеновир, осельтамивир, рибавирин, иммуноглобулин человеческого нормальный. В целом большинство публикаций рекомендует противовирусную терапию в тяжелых случаях, но достоверные данные о ее эффективности и безопасности у детей с инфекцией COVID-19 отсутствуют.

Согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации, назначение противовирусных препаратов должно быть индивидуально обосновано инфекционистом и педиатром, может основываться на имеющихся данных по их эффективности при других коронавирусных инфекциях. Применение отдельных лекарственных препаратов допустимо по решению врачебной комиссии, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск их применения.

При назначении и выборе этиотропных лекарственных препаратов у детей следует быть уверенным, что потенциальная польза от введения препарата превышает возможные риски, руководствоваться возрастом ребенка, наличием или отсутствием сопутствующей патологии, удобством (и доступностью) лекарственной формы. Это относится и к назначению противовоспалительных, противомаларийных препаратов для лечения инфекции COVID-19. Строго избегать применения аэрозолей! Следует также учитывать возможные лекарственные взаимодействия и противопоказания. Ни один из препаратов сегодня не зарегистрирован для применения у детей с инфекцией COVID-19, а потому назначение должно быть обосновано врачебной комиссией и учитывать положения действующих нормативных актов, регламентирующих назначение лекарственной терапии. Законный

представитель несовершеннолетнего пациента в возрасте до 15 лет подписывает информированное согласие. По достижении возраста 15 лет подросток имеет право подписывать информированное согласие самостоятельно.

Алгоритмы лечения детей с инфекцией COVID-19 представлены в таблице. В последующих разделах будут рассмотрены режимы дозирования и отмены препаратов таргетной терапии, рекомендации по интенсивной терапии пациентов с тяжелыми формами болезни.

Схемы лечения детей с инфекцией COVID-19 в зависимости от тяжести течения болезни

Бессимптомная форма
Этиотропная терапия не требуется.
Легкая форма (ОРВИ, нетяжелая пневмония)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Симптоматическое лечение. 2. Назначение противовирусных препаратов может быть рассмотрено у детей из групп риска, имеющих тяжелые сопутствующие заболевания, иммунодефицит (решением врачебной комиссии).
Среднетяжелая форма (пневмония с дыхательной недостаточностью)
<p>Оксигенотерапия: до 2 мес. — 0,5–1 л/мин, от 2 мес. до 5 лет — 1–2 л/мин, > 5 лет — 2–4 л/мин. Назначение противовирусных препаратов может быть рассмотрено у детей из групп риска, имеющих тяжелые сопутствующие заболевания, иммунодефицит (решением врачебной комиссии).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Антикоагулянты: низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе под контролем коагулограммы 2. Симптоматическое лечение 3. Антибиотикотерапия: <ul style="list-style-type: none"> • в отсутствии признаков бактериального воспаления или перехода в тяжелую форму не показана! • при подозрении на внебольничную типичную (пневмококковую) пневмонию назначается амоксициллин; при наличии факторов риска лекарственной устойчивости (госпитализация или лечение антибиотиками в предыдущие 3 месяца, посещения детского дошкольного учреждения больным или сибсом, хроническое заболевание) назначается амоксициллин/клавуланат в дозе 90 мг/кг/сут или цефтриаксон 80 мг/кг/сут; • при подозрении на атипичную внебольничную пневмонию (микоплазменную) назначается макролид; • при нозокомиальной пневмонии/бактериальной суперинфекции выбирают антибактериальный препарат по результатам микробиологических исследований, а при невозможности посева — эмпирически с учетом ранее использовавшихся антимикробных средств.
Тяжелая форма
<ol style="list-style-type: none"> 1. Оксигенотерапия: до 2 мес. — 0,5–1 л/мин, от 2 мес. до 5 лет — 1–2 л/мин, > 5 лет — 2–4 л/мин. 2. Антикоагулянты: низкомолекулярные гепарины в терапевтической дозе, при гепарининдуцированной тромбоцитопении — фондапаринукс, ривароксабан под контролем коагулограммы и тромбоэластограммы. 3. Дексаметазон 10 мг/м² поверхности тела/внутривенно или метилпреднизолон 0,5–1 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов (см. ниже). 4. Иммуноглобулин человеческий нормальный в дозе 0,3–0,4 г/кг. 5. Антибиотикотерапия показана при подозрении на вторичную бактериальную инфекцию. Выбор антимикробных препаратов осуществляется в зависимости от объема и тяжести вторичной бактериальной инфекции. 6. Симптоматическое лечение. <p>* У детей в возрасте ≥ 15 лет может быть рассмотрена тактика назначения этиотропных средств, рекомендованная взрослым.</p>

Мультисистемный воспалительный синдром

1. Оксигенотерапия.
2. Антикоагулянты: низкомолекулярные гепарины, при гепарининдуцированной тромбоцитопении — фондапаринукс, ривароксабан под контролем коагулограммы и тромбоэластограммы.
3. Дексаметазон 10 мг/м² поверхности тела/сутки внутривенно или метилпреднизолон 0,5–1 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов (см. ниже).
4. Тоцилизумаб 4–8 мг/кг внутривенно однократно (при неэффективности ГКС и отсутствии противопоказаний).
5. При неэффективности ГКС + тоцилизумаб — канакинумаб 4–8 мг/кг/введение внутривенно однократно (при отсутствии противопоказаний).
6. Иммуноглобулин человеческий нормальный в дозе до 2 г/кг.
7. Ацетилсалициловая кислота — 50–100 мг/кг перорально (при коронарите/расширении/аневризме коронарных артерий).
8. Антибиотикотерапия показана при подозрении на наличие вторичной бактериальной инфекции. Выбор antimicrobных препаратов осуществляется в зависимости от объема и тяжести вторичной бактериальной инфекции.
9. Симптоматическое лечение.
10. Кардиотоники и вазопрессоры при развитии шока (см. ниже).

<*> *Примечание:* Лечение детей с тяжелыми сопутствующими хроническими заболеваниями, а также всех детей с тяжелыми и критическими формами инфекции COVID-19 согласовывается со специалистами Федерального дистанционного реанимационно-консультативного центра (ФДРКЦ) для детей.

9.4.4. Этиотропная терапия

Противовирусная терапия

В настоящее время доказательная база по эффективности каких-либо противовирусных препаратов для этиотропного лечения инфекции COVID-19 у детей отсутствует.

Рекомбинантный интерферон альфа

Рекомбинантный интерферон-альфа при парентеральном введении, вероятно, может снизить вирусную нагрузку на начальных стадиях болезни, облегчить симптомы и уменьшить длительность болезни. В КНР имеется опыт применения рекомбинантного интерферона-альфа в ингаляционной форме для лечения бронхолитов, вирусных пневмоний, энтеровирусного везикулярного стоматита, ОРВИ, SARS и других вирусных инфекций, однако эффективность нельзя считать доказанной. В РФ зарегистрирован рекомбинантный интерферон альфа для интраназального введения (в форме капель и геля), а также ректального введения, данных об их эффективности при инфекции COVID-19 нет. В последней (июньской) версии клинических рекомендаций по ведению пациентов с COVID-19 НИН (США) и ВОЗ категорически не рекомендуются для лечения, тем более для профилактики COVID-19.

Умифеновир

Препарат «Арбидол» применялся в КНР только у небольшого числа взрослых пациентов с COVID-19. Достоверных данных о его эффективности при инфекции COVID-19 нет.

Лопинавир/ритонавир

Применялся у взрослых пациентов с COVID-19 в КНР, Иране, США. Доказательная база эффективности и безопасности у детей отсутствует. В настоящее время препарат не рекомендован ни детям, ни взрослым.

Ремдезивир

Показана эффективность в лечении взрослых пациентов с COVID-19, у детей не исследовался, в РФ отсутствует.

Фавипиравир

Показана эффективность в лечении взрослых пациентов с COVID-19 в клинических исследованиях, которые продолжаются; у детей не исследовался; зарегистрирован в РФ.

Антибиотики

Поскольку антибиотики не действуют на SARS-CoV-2, следует избегать их необоснованного назначения. Хотя во время пандемии доминирует инфекция COVID-19, заболеваемость внебольничной пневмонией бактериальной этиологии сохраняется, так что в решении вопроса об антибактериальной терапии важнейшую роль играет дифференциальная диагностика.

Предполагается, что присоединение бактериальных возбудителей наиболее вероятно у детей с тяжелыми формами болезни и при наличии сопутствующей патологии. По мнению ВОЗ, эмпирическая терапия антибиотиками должна основываться на клиническом диагнозе с учетом данных, указывающих на бактериальную инфекцию. При этом эмпирическая терапия должна быть прекращена или изменена по результатам микробиологического исследования и анализа клинических данных. Таким образом, следует придерживаться рекомендуемой тактики назначения антибиотиков, при выборе препарата необходимо придерживаться утвержденных российских клинических рекомендаций.

Для решения вопроса о необходимости назначения противомикробных средств следует ориентироваться на динамику клинических симптомов в сочетании с маркерами воспаления, отдавая предпочтение (там, где это возможно) пероральным формам препаратов. Пероральные формы амоксициллина (в т. ч. защищенного) являются препаратами выбора при типичных (пневмококковых) пневмониях, макролиды — при атипичных (микоплазменных).

Иммуноглобулин человеческий нормальный

Эффективность иммуноглобулина человеческого нормального у пациентов с тяжелыми и критическими формами COVID-19 не определена. Иммуноглобулин человеческий нормальный у детей с Kawasaki-подобным синдромом применяется в дозе до 2 г/кг/массы тела, при коронарите назначается ацетилсалициловая кислота в дозе 50–100 мг/кг внутрь. Пациентам при этом всегда следует назначать глюкокортикоиды.

Учитывая различие лекарственных форм иммуноглобулина человеческого нормального в Российской Федерации, следует обращать внимание на суммарный объем инфузии, назначая высокую дозу внутривенных иммуноглобулинов, так как некоторые из них требуют 4-кратного разведения. Необходимо избегать перегрузки объемом жидкости, пролонгируя время введения.

9.4.5. Патогенетическая терапия

Учитывая, что вторичный ГФС при COVID-19 является следствием массивной неконтролируемой активации иммунной системы и цитокинового шторма, спровоцированными острой вирусной инфекцией, пациентам, наряду с симптоматической и этиотропной терапией, в подавляющем большинстве случаев должна проводиться иммуносупрессивная терапия для подавления гиперактивации иммунной системы.

Противовоспалительная терапия мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV

Решение по тактике лечения пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом у детей, ассоциированным с SARS-CoV, должно приниматься консилиумом врачей, знакомых с триггерами, проявлениями и лечением цитокинового шторма, по возможности с участием ревматолога.

Опыт лечения первичного и вторичного ГФС в ревматологической и гематологической практике, а также синдрома высвобождения цитокинов предполагает раннюю терапевтическую интервенцию для предотвращения необратимого повреждения тканей и неконтролируемой полиорганной недостаточности.

Для лечения цитокинового шторма при COVID-19 применяются ГКС и блокаторы ИЛ-6 — препараты тоцилизумаб и сарилумаб (моноклональные антитела к ИЛ-6 рецептору), возможно также применение ингибиторов ИЛ-1 β . В настоящее время клинические исследования эффективности и безопасности таргетных препаратов и ГКС при цитокиновом шторме/вторичном COVID-19-ассоциированном ГФС, только проводятся.

Глюкокортикоиды

ГКС блокируют синтез широкого спектра «провоспалительных» медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках цитокинового шторма ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития ОРДС и сепсиса. Глюкокортикоиды остаются ключевыми препаратами первого выбора для лечения первичного и вторичного ГФС. В исследованиях эффективности ГКС при COVID-19 было показано, что смертность среди пациентов, получавших дексаметазон или метилпреднизолон, была ниже, чем у пациентов, не получавших ГКС. Решение о старте ГКС-терапии основывается на тяжести системного воспалительного ответа, степени одышки (с или без признаков ОРДС), изменениях рентгенологической картины легких. Оптимальные дозы ГКС и режимы их применения при вторичном COVID-19-ассоциированном ГФС пока не разработаны и находятся на стадии исследования.

Показанием для назначения ГКС являются клинические и лабораторные признаки Кавасаки-подобного синдрома и/или ранние лабораторные признаки развития синдрома активации макрофагов (вторичного ГФС): повышение уровня ферритина сыворотки крови > 600 нг/мл или сочетание двух из ниже следующих показателей: снижение числа тромбоцитов крови $\leq 180 \times 10^9$ /л, лейкоцитов $\leq 3,0 \times 10^9$ /л, лимфопения или быстрое снижение числа тромбоцитов и/или лейкоцитов (в течение суток) более чем в два раза на фоне сохраняющейся высокой воспалительной активности, повышение активности АСТ, триглицеридов сыворотки > 156 мг/дл; снижение фибриногена крови ≤ 360 мг/дл.

Для лечения мультисистемного воспалительного синдрома применяется дексаметазон в дозе 10 мг/м²/сутки внутривенно за 1 или 2 введения в течение 3–4 суток. Дексаметазон является препаратом выбора для лечения гемофагоцитарного синдрома. Темп отмены ГКС для внутривенного введения зависит от состояния пациента.

Возможно использовать метилпреднизолон в дозе $0,5$ – 1 мг/кг на введение внутривенно каждые 12 часов. Ряд экспертов рекомендует использовать более высокие дозы метилпреднизолон: по 1 – 2 мг/кг внутривенно каждые 8 часов у детей с массой тела ≤ 50 кг; 120 – 125 мг/введение внутривенно каждые 8 часов — у детей с массой тела > 50 кг в течение 3–4 суток.

Преимущества различных режимов дозирования ГКС при мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с COVID-19, в настоящее время нуждаются в изучении и обосновании.

В дальнейшем необходимость применения поддерживающей дозы метилпреднизолона 8–12 мг/сут и длительность терапии зависят от клинической ситуации. ГКС должны назначаться в сочетании с антикоагулянтной терапией низкомолекулярными гепаринами.

Снижение дозы внутривенно вводимого ГКС начинается при купировании лихорадки, стабильном снижении уровня СРБ сыворотки крови.

Метилпреднизолон/дексаметазон отменяются равномерно на каждое введение, доза препарата снижается на 15–20% каждые 1–2 суток в течение 3–4 суток и на 50% каждые 1–2 суток под контролем показателей активности мультисистемного воспаления (лихорадка, уровень СРБ, ферритина, АЛТ, АСТ, ЛДГ сыворотки крови, число лейкоцитов, тромбоцитов крови, СОЭ) до полной отмены.

Полная отмена ГКС возможна только при нормализации показателей активности воспаления. При повышении показателей активности вторичного ГФС следует приостановить снижение дозы ГКС до принятия решения о коррекции терапии.

Тоцилизумаб и другие генно-инженерные биологические препараты

Для лечения цитокинового шторма в настоящее время эмпирически применяются блокаторы ИЛ-6, ИЛ-1, IFN γ , JAK-киназ (Janus kinase).

Тоцилизумаб (моноклональные антитела к ИЛ-6 рецептору) эффективен при синдроме высвобождения цитокинов и синдроме, напоминающем COVID-19, при котором у многих пациентов развился ОРДС. У пациентов с COVID-19 на ранних стадиях ГФС рекомендуется назначение таргетной терапии человеческими моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) в комбинации с глюкокортикоидами до развития тяжелого поражения легких с целью подавления цитокинового шторма и предотвращения развития полиорганной недостаточности. Блокаторы ИЛ-1 в высоких дозах продемонстрировали высокую эффективность у пациентов с COVID-19 и безопасность в отношении развития сепсиса при лечении цитокинового шторма. Эмапалумаб (анти-IFN γ) был одобрен FDA для лечения первичного ГФС и может быть эффективным при лечении вторичного ГФС. Возможно применение ингибиторов JAK, однако их безопасность в условиях вирусной инфекции неизвестна, особенно в контексте возможной активации при приеме ингибиторов JAK-киназ против герпесвирусной инфекции и тромботических осложнений, отмеченных в РКИ у взрослых.

Показаниями для назначения ингибиторов рецепторов ИЛ-6 или ИЛ-1 β являются сочетание данных КТ органов грудной клетки (значительный объем поражения легочной паренхимы [более 50% (КТ3-4)] с 2 и более признаками:

- снижение SpO₂;
- СРБ > 60 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8–14-й дни заболевания;
- лихорадка > 38 °С в течение 5 дней;
- число лейкоцитов < 3,0 × 10⁹/л;
- абсолютное число лимфоцитов < 1 × 10⁹/л;
- уровень ферритина крови > 500 нг/мл;
- уровень ИЛ-6 > 40 пк/мл.

Тоцилизумаб применяется в дозе 4–8 мг/кг внутривенно однократно. Тоцилизумаб в дозе 400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут.

У большинства пациентов с COVID-19-ассоциированным мультисистемным воспалительным синдромом уже на следующий день после инфузии ГКС в сочетании или без

тоцилизумаба купируется лихорадка и снижается уровень СРБ сыворотки крови. Уровень ферритина, АЛТ, АСТ, ЛДГ сыворотки крови снижается медленнее. Повышение уровня АЛТ, АСТ, ЛДГ сыворотки крови может наблюдаться при сочетанном применении ГКС с тоцилизумабом или при монотерапии ГКС.

Через неделю после начала терапии ГКС в сочетании или без тоцилизумаба уровень СРБ сыворотки крови, как правило, нормализуется, уровень АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритина снижается, повышается число тромбоцитов, лейкоцитов крови, улучшаются показатели насыщения крови кислородом, улучшается дыхательная функция.

При неэффективности/недостаточном эффекте ингибитора рецептора ИЛ-6 в комбинации с ГКС (сохранение лихорадки, отсутствие/незначительная положительная динамика лабораторных показателей) через 24 часа или реактивации вторичного ГФС возможной терапевтической опцией является применение ингибитора ИЛ-1 β для снижения активности воспаления. Ингибитор рецепторов ИЛ-1 β (канакинумаб) назначается в дозе 4–8 мг/кг внутривенно однократно. Решение о назначении препарата принимается коллегиально.

Противопоказания для назначения генно-инженерных биологических препаратов:

- сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19;
- гиперчувствительность к любому компоненту препарата;
- вирусный гепатит В;
- сопутствующие заболевания, связанные, согласно клиническому решению, с неблагоприятным прогнозом;
- иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов;
- нейтропения $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$;
- повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 норм;
- тромбоцитопения $< 50 \times 10^9/\text{л}$.

На фоне терапии блокаторами ИЛ-6 следует помнить о возникновении **серьезных нежелательных явлений**.

- Инфекционные заболевания: гастроэнтерит, дивертикулит, сепсис, бактериальный артрит, оппортунистические инфекции. При развитии инфекционных осложнений возможен фатальный исход, а их идентификация может быть маскирована проведением антицитокиновой терапии.
- Повышение активности печеночных трансаминаз.
- Сыпь, зуд, крапивница.
- Повышение артериального давления.
- Лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.
- Повышение показателей липидного обмена (общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой/низкой плотности — ЛПВП, ЛПНП).
- Реакция гиперчувствительности немедленного типа уже при первом введении препарата.

Меры предосторожности при назначении таргетной противовоспалительной терапии пациентам с мультисистемным воспалительным синдромом

При внутривенном введении тоцилизумаба должен быть предусмотрен комплекс необходимых мероприятий для лечения возможной анафилактической реакции.

На фоне лечения тоцилизумабом возможно развитие парадоксальной реакции, проявляющейся реактивацией вторичного ГФС.

При нарастании показателей активности вторичного ГФС у пациентов с COVID-19 после инфузии тоцилизумаба (лихорадка, повышение уровня ферритина и СРБ/ЛДГ/АСТ/АЛТ/триглицеридов крови; развитие одно-, двухростковой цитопении или панцитопении, снижение СОЭ и уровня фибриногена) рекомендуется расценивать ситуацию как реактивацию ГФС на фоне лечения тоцилизумабом.

Особенности ГФС, развивающегося на фоне лечения тоцилизумабом, в сравнении с биологически наивными пациентами включают более низкую температуру и уровень ферритина сыворотки крови, более выраженное снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов и уровня фибриногена, более высокие показатели АСТ.

При развитии лейкопении с абсолютным числом нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, развившейся после инфузии тоцилизумаба, рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора филграстима в дозе 5–10 мкг/кг/сутки подкожно. Препарат вводится до полного восстановления числа лейкоцитов крови.

На фоне применения тоцилизумаба в условиях острой вирусной инфекции повышается риск развития бактериальной, грибковой, в том числе оппортунистической инфекции.

Особенности течения вторичной бактериальной инфекции в условиях лечения тоцилизумабом включают отсутствие лихорадки или низкий субфебрилитет, низкие (или незначительно повышенные) маркеры воспаления (уровень СРБ сыворотки крови, прокальцитонина, число лейкоцитов крови), развитие нейтропении.

Учитывая высокий риск развития вторичной инфекции, а также возможность реактивации ГФС на фоне применения тоцилизумаба, всем пациентам, находящимся в отделении реанимации и интенсивной терапии, рекомендуется не менее 2 раз в сутки делать клинический анализ крови, не менее одного раза в сутки определять уровень СРБ, ферритина, ЛДГ, АСТ, АЛТ триглицеридов, прокальцитонина крови.

Не менее двух раз в неделю (по показаниям чаще) проводить микробиологическое исследование крови, слизи с миндалин и задней стенки глотки, мочи, эндотрахеального аспирата, бронхоальвеолярной лаважной жидкости (если пациент находится на ИВЛ), отделяемого из ануса с целью выявления бактериальной инфекции и определения чувствительности к антибиотикам.

При появлении признаков бактериальной инфекции (незначительное повышение СОЭ и/или уровня СРБ, и/или уровня прокальцитонина выше 0,5 нг/мл, и/или числа лейкоцитов $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$, или развитие лейкопении/нейтропении) рекомендовано провести контрольную КТ органов грудной клетки для исключения/подтверждения развития бактериальной пневмонии, при необходимости — МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза для подтверждения/исключения инфекционных осложнений.

При появлении признаков бактериальной инфекции, в том числе развитии бактериальной пневмонии, до выявления этиологического фактора необходимо инициировать эмпирическую антибактериальную терапию с последующим назначением антибактериальных препаратов системного действия по чувствительности микрофлоры в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению сепсиса у детей.

При нарастании признаков дыхательной недостаточности, появлении субфебрильной/фебрильной лихорадки при нормальных/умеренно повышенных/значительно повышенных маркерах воспаления (СОЭ, показатели СРБ, прокальцитонина и лейкоцитов крови) необходимо заподозрить развитие грибковой и/или оппортунистической инфекции и провести микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные), на цисты пневмоцист

(*Pneumocystis carinii*); определение ДНК *Pneumocystis jirovecii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae* в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР; определение антител класса А и М (IgA, IgM) к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp.*) *Pneumocystis jirovecii*, *Pneumocystis carinii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae* в крови; контрольную КТ органов грудной клетки для подтверждения/исключения развития интерстициальной пневмонии.

При выявлении признаков интерстициальной пневмонии рекомендуется назначение антибактериальных препаратов (ко-тримоксазол, кларитромицин, антимикотические препараты) в соответствии с рекомендациями по лечению оппортунистической инфекции у иммунокомпрометированных пациентов.

При появлении везикулезных высыпаний на коже, афт в полости рта, эрозий в области гениталий, нарастании воспалительной активности (показатель СОЭ, уровень СРБ), дыхательной недостаточности рекомендуется провести определение ДНК вирусов Эпштейна–Барр (*Epstein–Barr virus*), цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*), вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) методом ПЦР в периферической крови, слюне и моче.

При выявлении активной герпетической инфекции рекомендуется проведение противовирусной терапии в соответствии с рекомендациями по лечению оппортунистических инфекций у иммунокомпрометированных пациентов.

Назначение антикоагулянтов у детей с COVID-19

У пациентов с COVID-19 имеет место **состояние гиперкоагуляции**, поэтому назначение прямых парентеральных антикоагулянтов с известной/предполагаемой инфекцией SARS-CoV-2 показано всем детям с факторами, предрасполагающими к тромбообразованию. К ним относятся тяжелое состояние пациента, наличие хронических заболеваний (аутоиммунных заболеваний, антифосфолипидного синдрома, ожирения, онкологических болезней, патологии кардиоваскулярной и дыхательной системы, наличие эпизодов тромбоза в анамнезе), длительная вынужденная иммобилизация пациента (проведение неинвазивной или инвазивной вентиляции легких), наличие внутривенных катетеров и изменение показателей коагулограммы в сторону гиперкоагуляции. Как правило, это пациенты с тяжелой или критической формой течения COVID-19, и назначение антикоагулянтов должно быть персонализировано.

Перед назначением терапии необходимо проводить комплексную оценку показателей системы гемостаза: D-димера, фибриногена, протромбина по Квику, протромбинового времени, АЧТВ.

При отсутствии тромботических осложнений с **профилактической целью** госпитализированным пациентам рекомендовано применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на время пребывания в стационаре. НМГ предпочтительнее для терапии и профилактики тромбозов, т.к. биодоступность около 98%, большой период полувыведения (введение 1–2 раза в сутки), реже развивается гепарининдуцированная тромбоцитопения. Предпочтение отдается далтепарину натрия (Фрагмин). Разовые дозы (стартовые) — с периода новорожденности до 1 года — 150 Ед/кг; 1 г – 12 лет — 125 Ед/кг; > 12 лет — 100 Ед/кг. Вводится 1 раз в сутки подкожно. Необходим контроль анти-Ха активности (контроль по НМГ) (диапазон 0,15–0,3 МЕ/мл) через 3–4 часа после подкожной инъекции.

Использование нефракционированного гепарина (НФГ) может быть предпочтительным при наличии у пациента тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или при отсутствии НМГ. Антикоагуляционный эффект НФГ связан с блокированием тромбина и ферментативной активности IXa, Xa, XIa и XIIa факторов

свертывания посредством связывания активного центра с антитромбином III. Доза подбирается индивидуально, вводится непрерывно в/в капельно! (примерно 500 МЕ/кг/сутки). Необходим контроль АЧТВ и анти-Ха активности (по контролю на НФГ) 1–2 раза в сутки. При этом значения анти-Ха активности должны быть в диапазоне от 0,6 до 1,0 МЕ/мл. Допускается удлинение АЧТВ не более чем в 2 раза на фоне терапии НФГ. Существенное повышение концентрации белков острой фазы способствует развитию гепаринорезистентности, осложняющей применение НФГ в большей степени, чем НМГ.

При антикоагулянтной терапии дополнительно рекомендовано контролировать уровни протеина С и антитромбина III с целью своевременной коррекции их дефицита и профилактики тромбообразования.

При тромботических осложнениях необходимо использовать **лечебные дозы** НФГ/НМГ. **Лечебная доза НМГ** далтепарина натрия составляет 150–200 ЕД/кг/разовая доза, вводится подкожно каждые 12 часов.

Противопоказания для назначения НМГ/НФГ — продолжающееся кровотечение, уровень тромбоцитов в крови ниже $25 \times 10^9/\text{л}$, выраженная почечная недостаточность (для НМГ). При назначении НМГ необходимо учитывать возрастные ограничения.

У пациентов старше 17 лет с гепарининдуцированной тромбоцитопенией в анамнезе для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений рекомендуется использовать фондапаринукс натрия.

В случае тромбоцитоза (тромбоциты выше $450 \text{ тыс } 10^9/\text{л}$) дополнительно назначается антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота 3–5 мг/кг/сутки). Высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (80 мг/кг/сутки) допустимы при развитии мультисистемного воспалительного синдрома. Препаратом выбора может служить клопидогрел (1–3 мг/кг/сутки).

В случае если пациент получал оральные антикоагулянты до поступления в стационар, то на время стационарного лечения рекомендуется переводить на терапию НМГ в течение 14–21 дней с последующим переводом вновь на оральные антикоагулянты.

9.4.6. Симптоматическая терапия

Пациентам с лихорадкой выше $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$, приносящей дискомфорт, проводятся физические методы охлаждения, назначается парацетамол (предпочтителен) или ибупрофен в возрастных дозировках. Ранее имевшиеся представления о связи ибупрофена с повышенной смертностью при COVID-19 не были подтверждены фактами и повседневной практикой. Регулярный (курсовой) прием жаропонижающих препаратов не показан, повторную дозу вводят только после нового повышения температуры. Парацетамол и ибупрофен могут применяться внутрь или в форме ректальных суппозиторий, существует также парацетамол для внутривенного введения. Чередование этих двух антипиретиков или применение комбинированных препаратов не рекомендуется в связи с большей частотой побочных эффектов.

У детей с жаропонижающей целью не применяется ацетилсалициловая кислота и нимесулид. Не следует использовать метамизол из-за высокого риска агранулоцитоза.

Для снижения температуры тела лихорадящего ребенка рекомендуется раскрыть его, обтереть водой температуры $25\text{--}30 \text{ }^\circ\text{C}$. Спазмолитические препараты используются только при белой лихорадке или гипертермии.

Противокашлевые, отхаркивающие, муколитики, в том числе многочисленные патентованные препараты с различными растительными средствами, не рекомендуются для рутинного использования ввиду неэффективности. Рекомендовано назначение муколитических

и отхаркивающих средств (амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин) только при вязкой, трудно отделяемой мокроте.

При наличии синдрома бронхиальной обструкции возможно использование бронходилататоров (сальбутамол или комбинация фенотерола с ипратропия бромидом) в стандартных дозах, предпочтительно использование дозированных ингаляторов через спейсер. Для пациентов с бронхиальной астмой базисная терапия не изменяется.

Рекомендуется воздержаться от использования небулайзеров для ингаляционной терапии без крайней необходимости, поскольку образование аэрозоля существенно увеличивает опасность такого лечения для окружающих пациента людей. По этой же причине не рекомендовано исследование функции внешнего дыхания на стационарных спирометрах.

Антигистаминные препараты, особенно относящиеся к 1-му поколению, обладающему атропиноподобным действием, не рекомендованы для использования у детей: они обладают неблагоприятным терапевтическим профилем, имеют выраженные седативный и антихолинергический побочные эффекты.

9.4.7. Лечение детей с тяжелой пневмонией/ОРДС

Показания для перевода в ОРИТ:

- нарушение сознания (14 баллов и менее по шкале комы Глазго для соответствующей возрастной категории) или необъяснимое выраженное возбуждение (плач, крик) на фоне течения острой респираторной инфекции;
- увеличение частоты дыхания более чем на 15% от физиологических возрастных показателей в состоянии покоя;
- стонущее или кряхтящее дыхание;
- увеличение частоты сердечных сокращений более чем на 15% от физиологических возрастных показателей в состоянии покоя;
- цианоз (при отсутствии «синего» врожденного порока сердца) и одышка, определяемые при визуальном осмотре, раздувание крыльев носа у детей первого года жизни;
- сатурация гемоглобина кислородом пульсирующей крови на фоне дыхания атмосферным воздухом 90% и ниже или, при донации 1–2 л/мин дополнительного кислорода, — 93% и ниже;
- гиперкапния ($p\text{CO}_2 > 50$ мм рт. ст.);
- декомпенсированный ацидоз ($p\text{H} < 7,25$);
- артериальная гипотония с клиническими проявлениями шока (мраморность конечностей, акроцианоз, холодные конечности, время капиллярного заполнения 4 сек и более);
- лактат-ацидоз (концентрация лактата более 3 ммоль/л);
- снижение диуреза до уровня олигурии и ниже (ниже 50% от возрастной нормы и менее);
- появление кашля с примесью крови в мокроте, боли или тяжести в груди;
- появление признаков геморрагического синдрома.

Патогенетическое лечение

Профилактика и устранение дегидратации

Основным принципом поддержания гидратации при COVID-19 пневмонии является консервативный подход — *избегать позитивного водного баланса/гиперволемии.*

С целью профилактики дегидратации показано энтеральное употребление жидкости в объеме возрастной потребности. Физиологическая потребность у детей составляет:

- до 10 кг: 100 мл/кг/сутки;
- от 10 до 20 кг: 1000 мл + 50 мл на каждый кг массы тела свыше 10 кг;
- более 20 кг: 1500 мл + 25 мл на каждый кг массы тела свыше 20 кг. Для детей свыше 40 кг: 1500 мл/м² поверхности тела.

При наличии признаков дегидратации I степени (незначительная сухость слизистых оболочек, снижение темпа диуреза, но есть пот в подмышечной ямке) показана оральная регидратация с помощью гипосмолярных электролитных растворов. Осмолярность раствора для оральной регидратации должна составлять 200–240 мОсм/л.

При наличии дегидратации II и III степени проводится инфузионная терапия. Объем инфузионной терапии должен рассчитываться исходя из средней возрастной потребности в жидкости и наличия исходного дефицита.

В случае развития ДН и/или ОРДС целесообразно ограничить объем вводимой жидкости до 60–50% от физиологической потребности.

Если функция желудочно-кишечного тракта не страдает, большая часть жидкости должна быть введена энтеральным путем (через рот или зонд).

Очень важно стремиться к «нулевому гидробалансу», то есть объем диуреза (или других потерь) должен быть приблизительно равен введенному объему жидкости за сутки. У гемодинамически стабильных больных рекомендуется рестрикция жидкости, титруемая начиная с 50% полной расчетной суточной потребности. При задержке жидкости и высоком риске гипергидратации диуретики рутинно не показаны, но у больных с задержкой жидкости и высоким риске нарастания дыхательной недостаточности на искусственную вентиляцию оправдано назначение петлевых диуретиков. Гипергидратация является жизнеугрожающей для пациентов. Оптимальными растворами для проведения инфузионной терапии являются сбалансированные изоосмолярные иононные кристаллоидные растворы.

При наличии признаков тяжелой гиповолемии показано проведение однократной волевической нагрузки сбалансированным кристаллоидным раствором в объеме 20 мл/кг в течение 30–60 минут с оценкой эффекта.

Основная цель инфузионной терапии — поддержание адекватного объема циркулирующей крови и нормализация перфузии.

Критерии адекватной тканевой перфузии включают в себя:

- время наполнения капилляров ≤ 2 с;
- удовлетворительное наполнение пульса на периферических и магистральных артериях;
- теплые конечности;
- темп почасового диуреза > 1 мл/кг/ч;
- ясное сознание;
- показатели артериального давления соответствуют возрастной норме (отсутствие артериальной гипотензии и гипертензии);
- нормальные показатели концентрации глюкозы;
- нормальные показатели концентрации ионизированного кальция.

Инотропная и вазопрессорная поддержка

Показаниями для назначения инотропных и вазопрессорных препаратов является снижение сердечного выброса и артериальная гипотензия после устранения гиповолемии.

Нижние границы систолического артериального давления у детей

Возраст	Показатель
Доношенные новорожденные	Менее 60 мм рт. ст.
1 месяц – 12 месяцев	Менее 70 мм рт. ст.
1–10 лет	Менее (70 + 2 × возраст, годы)
Более 10 лет	Менее 90 мм рт. ст.

При наличии признаков септического шока препаратом выбора является адреналин в стартовой дозе 0,05 мкг/кг/мин с последующим ее титрованием.

Целевые показатели концентрации гемоглобина при септическом шоке у детей старшего возраста составляют 100 г/л (120 г/л у новорожденных).

Алгоритм интенсивной терапии септического шока у детей

0 мин

Оценка ментального статуса и перфузии, высокопоточная кислородотерапия, установка сосудистого доступа.

5 мин

При отсутствии влажных хрипов и гепатомегалии ввести болюс кристаллоидов 20 мл/кг, повторная оценка и перфузии состояния после каждого болюса до 60 мл/кг.

15 мин

Шок, рефрактерный к инфузии?

Начать инфузию эпинефрина 0,05–0,3 мкг/кг/мин. Использовать атропин, кетамин для катетеризации центральной вены.

60 мин

Катехоламин — резистентный шок?

Титровать эпинефрин 0,05–0,3 мкг/кг/мин при холодном шоке.
 При отсутствии эпинефрина титровать допамин 5–9 мкг/кг/мин (центрально).
 Титровать норэпинефрин центрально от 0,05 мкг/кг/мин.
 При отсутствии норэпинефрина титровать допамин > 9 мкг/кг/мин (центрально).

АД-нормальное
холодный шок
ScvO₂ < 70%/Гб > 100 г/л
на эпинефрине?

АД-низкое
холодный шок
ScvO₂ < 70%/Гб > 100 г/л
на эпинефрине?

АД-низкое
теплый шок
ScvO₂ > 70%
на норэпинефрине?

Начать инфузию милринона. Добавить вазодилататор (нитраты), если сердечный индекс (СИ) < 3,3 л/мин/м² с высоким общим периферическим сосудистым сопротивлением и/или плохой перфузией. Рассмотреть левосимендан если нет эффекта.

Добавить норэпинефрин к адреналину для достижения нормального диастолического давления. Если СИ < 3,3 л/мин/м² добавить добутамин, левосимендан.

При эуволемии добавить вазопрессин, терлиприссин или ангиотензин. Если СИ < 3,3 л/мин/м² добавить адреналин, добутамин, левосимендан.

Персистирующий катехоламин-резистентный шок?

Исключить перикардиальный выпот или пневмоторакс, поддерживать внутрибрюшное давление < 12 мм рт. ст.

Рефрактерный шок?

Экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Выбор метода респираторной поддержки основывается на тяжести дыхательной недостаточности у пациента.

Выбор метода респираторной поддержки в зависимости от тяжести ОДН

		Рассмотреть ЭКМО
		Рассмотреть HFOV
Миоплегия		
Оксигенотерапия Высокопоточная оксигенация Назальная или full face маски CPAP или BiPAP	Инвазивная механическая вентиляция До 5–8 мл/кг ИМТ PEEP 10–15 см вод. ст. P _{плато} 28 см вод. ст.	
Прон-позиция		
ОРДС легкий 4 ≤ ИО ≤ 8 5 ≤ ИС < 7,5	ОРДС средней тяжести 8 ≤ ИО < 16 7,5 ≤ ИС < 12,3	ОРДС тяжелый ИО ≥ 16 ИС ≥ 12,3

$$\text{ИО} = (\text{FiO}_2 \times \text{МАР} \times 100) / \text{PaO}_2,$$

где ИО — индекс оксигенации; МАР — среднее давление в дыхательных путях; FiO_2 — фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой смеси; PaO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови.

$$\text{ИС} = (\text{FiO}_2 \times \text{МАР} \times 100) / \text{SpO}_2,$$

где ИС = индекс сатурации; МАР — среднее давление в дыхательных путях; SpO_2 — сатурация крови кислородом.

Показания к проведению оксигенотерапии:

- тахипноэ, увеличение частоты дыхания более чем на 15% от возрастной нормы;
- сатурация гемоглобина пульсирующей крови на фоне дыхания атмосферным воздухом менее 93%;
- наличие цианоза и одышки, выявляемых при визуальном осмотре;
- гипоксемия (напряжение кислорода в артериальной крови < 80 мм рт. ст.).

Критерием эффективности кислородотерапии является повышение SpO_2 до 95% и выше, или наличие эффекта заметного и стойкого роста этого показателя. При этом нижний порог PaO_2 не должен быть ниже 55–60 мм рт. ст. Если отсутствуют показания для интубации трахеи, каждый час выполняется переоценка пациента.

При отсутствии эффекта от оксигенотерапии целесообразно решить вопрос о применении ИВЛ. Возможен старт респираторной поддержки в виде неинвазивной вентиляции через лицевую маску или шлем при сохранении сознания, контакта с пациентом. При низкой эффективности и/или плохой переносимости неинвазивной вентиляции, альтернативной может служить высокоскоростной назальный поток.

Применение высокопоточной назальной оксигенации (ВНО) или неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) должно рассматриваться каждый раз индивидуально. Взрослые системы ВНО могут обеспечить расход газа до 60 л/мин и FiO_2 до 1,0. Педиатрические контуры обычно обеспечивают только до 25 л/мин, и многим детям может потребоваться взрослый контур для обеспечения адекватного потока. По сравнению со стандартной кислородной терапией, ВНО снижает потребность в интубации. Пациенты с гиперкапнией, гемодинамической нестабиль-

ностью, полиорганной недостаточностью или ненормальным психическим статусом обычно не должны получать ВНО, хотя появляющиеся данные свидетельствуют о том, что ВНО может быть безопасной у пациентов с легкой (умеренной) и не нарастающей гиперкапнией. Пациенты, получающие ВНО, должны находиться под наблюдением опытного персонала, способного выполнить эндотрахеальную интубацию в случае, если состояние пациента резко ухудшается или не улучшается в течение 1 часа. ВНО, так же как неинвазивная вентиляция, применяется у детей с ОРДС, но сведений о ее использовании у детей с инфекцией COVID-19 немного. Абсолютные противопоказания к проведению НИВЛ: выраженная энцефалопатия, отсутствие сознания; аномалии и деформации лицевого скелета, препятствующие наложению маски; ранний детский возраст (невозможность договориться с ребенком).

При неэффективности неинвазивной вентиляции — гипоксемии, метаболическом ацидозе или отсутствии увеличения индекса $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ в течение 2 часов, высокой работе дыхания (десинхронизация с респиратором, участие вспомогательных мышц, «провалы» во время триггирования вдоха на кривой «давление–время») показана интубация трахеи.

Показания к проведению искусственной вентиляции легких:

- тахипноэ, увеличение частоты дыхания более чем на 25% от возрастной нормы;
- признаки респираторного дистресса тяжелой степени (стонущее или кряхтящее дыхание, втяжение уступчивых мест грудной клетки, «кивки головой», парадоксальное дыхание и др.);
- наличие гиперкапнии ($\text{pCO}_2 > 60$ мм рт. ст.);
- отношение $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ мм рт. ст.;
- декомпенсированные нарушения кислотно-основного состояния ($\text{pH} < 7,25$).

Основные принципы искусственной вентиляции легких при пневмонии

1. Препаратами выбора для седации и анальгезии во время интубации трахеи являются кетамин и фентанил. Фентанил следует вводить небольшими болюсами в дозе 1–2 мкг/кг в течение 60 секунд. Возможно использование с целью седации при интубации трахеи ингаляционной анестезии севофлюраном.
2. Оптимальным вариантом искусственной вентиляции легких является режим с управлением вдохом по давлению или с двойным способом управления.
3. У детей с ОРДС, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, следует использовать объем вдоха, соответствующий нижней границе возрастных референтных значений, равный 5–8 мл/кг в зависимости от основного заболевания и комплаенса дыхательной системы.
4. При значительном поражении легочной паренхимы объем вдоха должен составлять 3–6 мл/кг. При ОРДС легкой степени используются дыхательные объемы, близкие к физиологическим (5–8 мл/кг).
5. У пациентов с тяжелым ОРДС рекомендуется умеренное увеличение уровня РЕЕР до 10–15 см H_2O под контролем показателей гемодинамики и оксигенации.
6. Время вдоха не должно превышать 5 временных констант, оптимальное соотношение вдоха/выдоху = 1:1,5–1:2.
7. При тяжелой гипоксемии избегать применения высокой частоты дыхания, так как она может стать причиной прогрессирования гипоксемии.
8. При проведении конвекционной ИВЛ у пациентов с ОРДС необходимо использовать интубационные трубки с манжетками.
9. При проведении ИВЛ у пациентов с легкой формой ОРДС и уровнем РЕЕР менее 10 см H_2O показатели SpO_2 должны поддерживаться в диапазоне 92–97%.

10. При показателях SpO_2 менее 93% необходим мониторинг сатурации центральной венозной крови и показателей кислородного статуса. Целевые показатели сатурации центральной венозной крови (в верхней полой вене) — 65–75%.
11. Рекомендуется использование методики пермиссивной гиперкапнии при среднетяжелом и тяжелом течении ОРДС с целью минимизации вентиляторассоциированного повреждения легких.
12. При тяжелом течении ОРДС рекомендуется поддерживать значения рН в диапазоне 7,15–7,30 для предотвращения повреждения легких.
13. Давление плато не должно превышать 30 см H_2O .
14. Синхронизация пациента с респиратором — использование седативной терапии (в соответствии с протоколом седации) и при тяжелом течении ОРДС непродолжительной (обычно менее 48 часов) миоплегии, а не гипервентиляции ($PaCO_2 < 35$ мм рт. ст.).

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)

При тяжелой рефракторной гипоксемии ($PO_2/FiO_2 < 50$) пациентам с ОРДС показано проведение ЭКМО. Можно использовать вено-венозную ЭКМО при отсутствии явлений сердечной недостаточности, а при ее развитии — вено-артериальную ЭКМО.

В настоящее время имеется достаточное количество данных, свидетельствующих о возможных перспективах данного метода. Быстрота прогрессирования острой ДН у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией диктует необходимость осуществить заблаговременный контакт с центром, располагающим возможностями проведения ЭКМО.

ЭКМО проводится в отделениях, имеющих опыт использования данной технологии: стационары, в которых есть специалисты, в т. ч. хирурги, владеющие техникой канюлизации центральных сосудов, и анестезиологи-реаниматологи, владеющие методикой проведения ЭКМО, а также круглосуточная возможность экстренной оценки гемостаза (в том числе АСТ/АЧТВ).

Противопоказания к проведению ЭКМО

1. Наличие геморрагических осложнений и снижение уровня тромбоцитов ниже критических значений (менее 50 000), наличие клиники внутричерепных кровоизлияний.
2. Вес менее 2 кг.

Консультации ФДРКЦ для детей

В соответствии с приказом Минздрава России, для оказания консультативной помощи создан Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии-реаниматологии по вопросам диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 и пневмонии (ФДРКЦ) у детей.

Телемедицинские консультации с врачами-специалистами ФДРКЦ для детей проводятся в установленном порядке при наличии у ребенка с подозрением на COVID-19 или с подтвержденным диагнозом одного из следующих состояний (обстоятельств):

- дыхательной недостаточности, требующей инвазивной вентиляции легких;
- недостаточности кровообращения, рефрактерной к инотропным и (или) вазопрессорным препаратам;
- нарастание синдрома системной воспалительной реакции или ухудшение оценки pSOFA;
- необходимости применения методов интенсивной терапии, недоступных в медицинской организации (например, ЭКМО, экстракорпоральной гемокоррекции);
- наличие тяжелого хронического заболевания у ребенка с подтвержденным диагнозом COVID-19.

Критерии выписки из стационара детей с новой коронавирусной инфекцией:

- купирование лихорадки;
- купирование дыхательной недостаточности (купирование всех признаков респираторного дистресса), $SpO_2 > 95\%$;
- отсутствие тахикардии: частота сердечных сокращений у детей в возрасте до 1 года — менее 140, от 1 до 5 лет — менее 130, старше 5 лет — менее 120 в мин;
- отсутствие сыпи;
- компенсированное состояние по любому сопутствующему/фоновому заболеванию;
- нормализация уровня маркеров воспаления в лабораторных анализах (уровень лейкоцитов < 15 тыс/мкл, уровень нейтрофилов < 10 тыс/мкл, уровень С-реактивного белка < 30 мг/л, уровень прокальцитонина $< 0,5$ нг/мл);
- возможность продолжить изоляцию ребенка до получения двукратного отрицательного результата микробиологических исследований на SARS-CoV-2 при проживании с лицами из групп риска;
- наличие условий для лечения на дому или гарантий выполнения рекомендаций по долечиванию в амбулаторных условиях;
- наличие информированного согласия родителя/законного представителя на продолжение лечения на дому.

Изоляция на дому может быть завершена у детей с лабораторно подтвержденным диагнозом инфекции COVID-19 разрешается при отсутствии клинических проявлений болезни и получении двукратного отрицательного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР с интервалом не менее 1 дня.

Психотерапия

Психологическое консультирование необходимо для быстреего выздоровления. Для всех госпитализированных пациентов, особенно с проявлениями фобий, тревожности, психологических расстройств, показана активная психологическая поддержка и лечение. В целом дети и подростки, как и взрослые, подвержены развитию синдрома посттравматического стресса.

Основные психологические расстройства ассоциированы не столько с воздействием самой инфекции, сколько с реакцией ребенка на ситуацию госпитализации в связи с COVID-19. Выделяется два ведущих фактора психологических расстройств: 1) нахождение ребенка в стационаре без постоянного сопровождения родных и близких; 2) стрессогенные условия пребывания в стационаре инфекционного профиля, к которым относятся смена привычного режима, питания; ограничение свободного пространства; ограничение физической активности; ограничение привычной игровой, творческой, познавательной активности; недостаток общения со сверстниками; страх инвазивных и неинвазивных медицинских манипуляций; страх при виде медицинских работников в защитных противоинфекционных медицинских костюмах; стрессовое состояние сопровождающего родственника.

Следует выделить группы высокого риска возникновения психологических осложнений: 1) дети дошкольного возраста, прежде всего до 5 лет и, в особенности, пребывающие в стационаре без сопровождения родных; 2) дети, имеющие в анамнезе трудности адаптации к новым социальным условиям (детский сад, школа и др.); 3) дети с повышенной тревожностью, нефизиологическими страхами, мнительностью, психосоматическими реакциями, в том числе невротического характера; 4) дети, ранее наблюдавшиеся у психиатра, психоневролога с различным кругом психических расстройств (расстройства аутистического спектра, депрессии, шизофрении, биполярное аффективное расстройство, расстройство социальных привязанностей, неврозы, невротические реакции и др.).

Проявления психологических расстройств, связанных со стационарным лечением COVID-19: расстройство поведения и эмоций (повышенная возбудимость, частый беспричинный плач, частое непослушание и конфликтное поведение, отгороженность или замкнутость, подавленное настроение), тревога, страхи, нарушение сна (трудности засыпания и поддержания сна, инверсия сна), психосоматические расстройства (дыхательный невроз, термоневроз, учащенные позывы к мочеиспусканиям, энурез, изменение частоты стула, панические атаки и пр.).

Возможные осложнения психологических расстройств, связанных со стационарным лечением COVID-19:

- неврастения;
- невротические расстройства, включая соматоформную дисфункцию;
- расстройство приспособительных реакций, включая реактивную депрессию и тревожные расстройства;
- посттравматическое стрессовое расстройство;
- тревожное расстройство у детей, вызванное разлукой;
- фобическое тревожное расстройство в детском возрасте;
- социальное тревожное расстройство в детском возрасте;
- реактивное расстройство привязанностей в детском возрасте или другие расстройства социального функционирования.

Для детей, которые переносят инфекцию в домашних условиях, основными психотравмирующими факторами являются: 1) ограничивающие обычную деятельность детей условия карантина, особенно в случае затянувшегося в связи с поэтапным вовлечением в инфекцию разных членов семьи; 2) переживания тревожно-мнительных детей за свое здоровье и здоровье инфицированных родных в условиях доминанты темы COVID-19 в общем информационном поле.

Профилактика психологических расстройств

В первую очередь следует избегать ситуаций госпитализации детей дошкольного возраста без сопровождения и ухода родителей или других близких. В условиях пандемии могут возникать ситуации, когда требуется госпитализация взрослых членов семьи и ребенка соответственно в стационары взрослого и педиатрического профиля, что грозит внезапной разлукой ребенка с родными и пребыванием в стационаре без близких лиц. Данная ситуация должна быть разрешена в пользу интересов ребенка, в обеспечении его права на пребывание в стационаре в сопровождении члена семьи или иного законного представителя. В ситуации невозможности избежать одиночного пребывания ребенка дошкольного возраста в стационаре необходимо выделить психолога для ежедневных занятий с ребенком, должны быть выделены сотрудники из числа среднего медперсонала, которые будут обеспечивать потребности ребенка в общении и игровой деятельности, необходимо обеспечить технические возможности видеообщения с близкими ребенка несколько раз в день. В этой ситуации также необходима консультация психиатра (с юридическим оформлением процедуры) или невролога с превентивным назначением препаратов анксиолитического действия. Дети младшего школьного возраста, находящиеся на стационарном лечении без сопровождения членов семьи или иных представителей, также должны быть обеспечены техническими возможностями видеообщения с близкими несколько раз в день.

Во вторую очередь следует определить, относится ли ребенок к группе высокого риска возникновения психологических расстройств в период стационарного лечения. В случае отнесения к группе риска ребенок должен быть превентивно обеспечен помощью стационарного детского психолога. Рекомендуется также рассмотреть вопрос целесообразности

превентивных медикаментозных назначений после консультации психиатра или невролога. В качестве препаратов выбора средств превентивного лечения следует рассматривать препараты с доказанным анксиолитическим эффектом: аминоксилмасляную кислоту или гидроксизин в разрешенных возрастных дозировках, при этом в настоящий момент нет научных сведений о негативном влиянии этих препаратов на течение инфекции COVID-19. В случае если ребенок находится на постоянном наблюдении у психиатра по месту жительства, также необходима консультация стационарного психиатра или (в его отсутствие) невролога с последующим обеспечением мер наблюдения, поддержки и лечения.

С каждым ребенком дошкольного возраста в первый день госпитализации должна быть проведена психологическая подготовка специалистом-психологом к предстоящим медицинским манипуляциям и внешнему виду медицинских работников в защитных костюмах. Психологическая подготовка включает методы игротерапии, сказкотерапии и арттерапии. В связи с необходимостью общения психолога с ребенком в защитном костюме в каждом индивидуальном случае на усмотрение психолога предусматривается вопрос о подготовке защитного костюма (специальная раскраска) для более благоприятного визуального восприятия ребенком, либо о выборе в качестве более предпочтительной формы видеообщения с ребенком. В случае отсутствия в стационаре детского психолога лечащему врачу необходимо убедиться, что ребенок не испытывает страха перед медицинскими работниками в защитных противоинфекционных медицинских костюмах и, при необходимости, предоставить маме или иному сопровождающему лицу информацию о том, как следует готовить ребенка к беспокоящим его событиям. С этой целью можно использовать внештатных психологов-консультантов или подготовленную литературу. Необходимо обеспечить ребенку возможность реализации физической и подвижной игровой активности и выделить с этой целью соответствующие зоны, включая дворовую территорию.

С каждым ребенком дошкольного и школьного возраста должны быть проведены несколько бесед или познавательных игр (для дошкольников) на предмет общей информации об инфекции COVID-19 в доступных для их понимания форматах с целью недопущения искаженной информации и трактовок заболевания. Беседы должен проводить психолог, в случае невозможности — врач в присутствии мамы или другого сопровождающего лица.

Для каждого ребенка с сопровождающим родителем или другим законным представителем должна быть проведена беседа с информированием об общих особенностях инфекции, ее течения у ребенка и плане обследования и лечения. Низкая информированность о болезни, плане и деталях лечения, прогнозе являются одной из причин родительского стресса, что отражается на психологическом состоянии ребенка.

9.5. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИИ COVID-19

Инфекция COVID-19 ведется как особо опасная инфекция.

В настоящее время рекомендованных лекарственных средств, предназначенных для профилактики инфекции COVID-19, нет. Исследований по эффективности существующих противовирусных средств в качестве экстренной или плановой профилактики SARS-CoV-2 не проводилось.

Вакцинопрофилактика в период пандемии

Плановые прививки здоровым и неконтактным детям не останавливаются!

Вакцинация не повышает риск инфицирования ребенка в период пандемии и не ослабляет иммунный ответ против возбудителя инфекции с высоким уровнем распространения в данный период времени.

Напротив, необходимо продолжать первичную вакцинацию младенцев и детей младшего возраста в соответствии с рутинными программами для предотвращения угрозы вспышек и эпидемий контролируемых инфекций, как, например, кори, полиомиелита, дифтерии и коклюша.

Дети, которым вакцинация не была выполнена в срок, прививаются в рамках «догоняющей» вакцинации с соблюдением схем и интервалов, указанных в национальном календаре профилактических прививок и инструкции по применению иммунобиологических препаратов. При этом график иммунизации должен быть спланирован так, чтобы ребенок был введен в календарь по возрасту за меньшее количество посещений. С этой целью следует использовать преимущественно комбинированные вакцины с широким спектром инфекционных антигенов. Допускается одновременное введение вакцин (кроме BCG) в один день, разными шприцами в разные участки тела.

Первостепенная значимость должна уделяться выполнению первичных схем иммунизации детей первых лет жизни преимущественно с применением многокомпонентных педиатрических комбинированных вакцин в четком соответствии с национальным календарем профилактических прививок и рекомендациями, содержащимися в инструкции по применению. Особенно важно прививать восприимчивых лиц и пациентов из групп риска против пневмококковой инфекции, гемофильной инфекции типа b, сезонного гриппа.

Иммунизацию следует проводить в условиях строгого соблюдения мер предупреждения распространения коронавирусной инфекции.

В регионах, где плановая иммунизация была сокращена или приостановлена вследствие распространения COVID-19, она должна быть начата и активизирована при первой же возможности, как только эпидемиологическая ситуация позволит возобновить работу служб первичной медико-санитарной помощи.

В регионах с приостановленной иммунизацией должны быть незамедлительно проведены мероприятия по активному выявлению прежде всего непривитых детей и планированию графика их вакцинации.

Следует усилить меры контроля эпидемиологической ситуации в отношении вакциноуправляемых инфекций с целью своевременного принятия решения о проведении экстренной иммунопрофилактики или подчищающей иммунизации.

Контроль за источниками болезни

Контагиозность нового возбудителя высока, поэтому инфицированные дети должны быть изолированы дома или госпитализированы в зависимости от тяжести своего состояния и клинической картины болезни. Госпитализация предпочтительна в изолированные палаты (боксы). Требуется адекватная вентиляция, санитарная обработка палат/боксов и дезинфекция всех предметов, используемых ребенком. Необходимо также соблюдение правил по использованию масок и их утилизации.

Блокирование путей передачи возбудителя

1. Предотвращать воздушно-капельный путь передачи: закрывать рот и нос салфеткой или носовым платком при кашле или чихании; часто мыть ребенку руки или обучить его 7-ступенчатой технике мытья рук; научить ребенка не дотрагиваться до рта, носа, глаз до мытья рук сразу по возвращении из общественных мест, после кашля или чихания, перед едой, после посещения туалета; обрабатывать регулярно детские игрушки нагреванием до 56 градусов в течение 30 мин, с применением 70% спирта или хлорсодержащих дезинфектантов или УФ-излучения.

2. Уменьшить риск заражения — ограничить использование общественного транспорта в эпидемических очагах, использовать маски, особенно в плохо вентилируемых помещениях, избегать контактов с дикими животными и походов на рынки, где их могут продавать.
3. Наблюдение за детьми, контактировавшими с заболевшими (измерение температуры тела, наблюдение за общим состоянием), при появлении симптомов, подозрительных на заражение SARS-CoV-2, — госпитализация в профильные стационары. Новорожденные от инфицированных SARS-CoV-2 матерей должны быть обследованы на возбудителя и изолированы (дома или в отделении в зависимости от их состояния). Грудное вскармливание при возможности целесообразно сохранить при обеспечении всех мероприятий по инфекционной безопасности.

Поддержание иммунитета

Сбалансированное питание, адекватная физическая нагрузка, регулярное медицинское наблюдение и избегание чрезмерных нагрузок — действенные меры предотвращения заражения, так же как и эмоциональная стабильность и ментальная активность. Вакцинация — эффективный путь предотвращения заражения. Вакцины разрабатываются.

9.6. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Основным принципом организации комплексной реабилитации детей после перенесенной вирусной инфекции COVID-19 является работа мультидисциплинарной реабилитационной команды (МРК). В арсенал реабилитационных технологий входят средства и методы лечебной физкультуры (ЛФК), механотерапия, физические методы реабилитации, а также остеопатическая коррекция, рефлексотерапия и психологическая реабилитация. Специалисты МРК разрабатывают индивидуальную программу медицинской реабилитации пациента, определяют цель и задачи текущего курса реабилитации, проводят необходимые исследования.

Решение вопроса о допуске к нагрузкам принимается медицинским консилиумом в составе педиатра и других специалистов. Необходимо изучение функционального состояния организма пациента с целью определения допустимого уровня объема и интенсивности предполагаемой дальнейшей физической нагрузки в рамках программы физической реабилитации.

Лечебная физическая культура

Лечебная гимнастика — комплекс физических упражнений, разработанный для пациента с определенной патологией. В случае реабилитации детей после вирусной пневмонии органом-мишенью будет именно дыхательная система, восстановление ее нормальной функции. Для этой цели применяются дыхательная гимнастика, а также упражнения на крупные группы мышц для восстановления кровотока и повышения толерантности к физической нагрузке после перенесенной вирусной инфекции.

Основные принципы ЛФК у данной категории пациентов

1. Продолжительность занятия, начиная от 12–15 минут.
2. Увеличение нагрузки на 1 минуту 1 раз в 2–3 дня.
3. Плотность занятия не более 50%, в среднем темпе, количество повторов упражнений 10–12 раз.

Общие задачи ЛФК:

- оказание общеукрепляющего воздействия на все органы и системы организма;
- восстановление и приспособительная перестройка нейрогуморальной регуляции дыхания;
- улучшение функции внешнего дыхания;
- укрепление дыхательной мускулатуры;
- стимуляция экстракардиальных факторов кровообращения.

Специальные задачи ЛФК:

- восстановление правильной механики дыхания;
- улучшение бронхиальной проводимости;
- обеспечение отделения мокроты и ее выведение;
- увеличение экскурсии диафрагмы;
- увеличение подвижности грудной клетки.

Методические приемы и дыхательные технологии, используемые в медицинской реабилитации детей и подростков, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Описание реабилитационной технологии
Дыхательные упражнения с удлинненным и ступенчато-удлинненным выдохом, так называемое саккадированное дыхание.
Дыхательные упражнения с произнесением на выдохе ряда дрожащих, шипящих и свистящих звуков, вызывающих дрожание голосовой щели и бронхиального дерева (физиологический вибрационный массаж, приводящий к снижению тонуса гладкой мускулатуры).
Дыхательные упражнения с урежением дыхания.
Упражнения в расслаблении, физические упражнения для мышц верхних конечностей и грудной клетки.
Дренажные упражнения.
Постуральный дренаж (дренажный массаж).
Элементы дыхательной гимнастики по А. Н. Стрельниковой (парадоксальная гимнастика).
Дыхательный тренинг с применением дыхательных тренажеров.
Тренировка полного дыхания: в полноценном физиологическом акте дыхания участвуют одновременно грудной и брюшной (диафрагмальный) компоненты. При полном типе дыхания в процессе вдоха и выдоха участвуют все дыхательные мышцы (диафрагма, брюшной пресс, межреберные мышцы). Полное дыхание наиболее физиологично: во время вдоха грудная полость увеличивается в вертикальном направлении вследствие опускания купола диафрагмы и в переднезаднем и боковых направлениях в результате движения ребер вверх, вперед и в стороны.
Очень хорошо в детской практике зарекомендовало себя дыхательное упражнение «Надувание мыльных пузырей». <i>Комментарий:</i> Сильная мотивационная составляющая, дети будут делать это упражнение с удовольствием и самостоятельно, тренировка удлинненного выдоха через сомкнутые губы, активизация движения диафрагмы, может использоваться как своего рода простой метод контроля объема выдыхаемого воздуха (ЖЕЛ), тренировка равномерности воздушной струи при выдохе, что способствует равномерной вентиляции при последующем вдохе.
Важно! Специальные упражнения выполняются в сочетании с общеразвивающими. Темп медленный и средний. Амплитуда полная (по возможности). Дозировка 5–6 раз. Вдох выполнять через нос, выдох через рот.

Механотерапия

Использование технологии аэробной нагрузки в различных исходных положениях восстанавливает функцию вспомогательной дыхательной мускулатуры и стимулирует работу глобальных мышц, создавая субстрат для восстановления повседневной двигательной активности. Важным аспектом использования механотерапии, в частности циклических тренажеров, является правильность выполнения упражнений, а не только продолжительность занятия.

Физические методы реабилитации

В настоящее время в лечении такой категории больных активно применяется широкий арсенал физиотерапевтических методов и методик. При этом использование конкретного физического метода в комплексном лечении зависит от возраста пациента, ведущего патологического синдрома, степени нарушений, наличия осложнений основного патологического состояния и сопутствующих заболеваний.

Лечение физическими факторами проводят преимущественно в первую половину дня. Оптимальным вариантом является проведение одной процедуры общего воздействия и одной местной процедуры, которая должна предшествовать общей с интервалом 1–2 часа. Наиболее эффективно и целесообразно местное нагрузочное физиотерапевтическое воздействие дополнять общими процедурами седативного, стимулирующего и общеукрепляющего характера. При этом наряду с общими и частными противопоказаниями физиопроцедуры не проводят в дни проведения сложных диагностических исследований (лучевая диагностика и т. п.).

Остеопатическая коррекция

После перенесенной инфекции, осложненной пневмонией, пациенты нуждаются в реабилитации. Как правило, подобные состояния сопровождаются снижением экскурсии грудной клетки, снижением показателей внешнего дыхания. Состояния значительно усугубляются при наличии у пациента хронических заболеваний: дегенеративные заболевания позвоночника, хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания и т. д. Использование реабилитации методом остеопатии может значительно облегчить состояние у таких пациентов. За счет лечения восстанавливается подвижность грудной клетки, улучшается кровоснабжение, повышаются защитные силы организма.

Грудная клетка при видимой жесткости — достаточно подвижный регион, который совершает множество микро- и макродвижений. Обусловлено это наличием большого количества суставов между костями, связок, мышц. Все анатомические образования иннервируются симпатической, парасимпатической и произвольной нервной системой. Грудная клетка хорошо кровоснабжается и имеет богатую лимфатическую систему. Именно благодаря лимфатической системе происходит удаление инфекционного агента из органа.

Рефлексотерапия

Данный метод лечения направлен на восстановление организма после перенесенных инфекционных заболеваний, поддержание на фоне хронических заболеваний, активную стимуляцию саногенеза, лечение соматоформных невротических расстройств.

Медицинский массаж

Наибольший терапевтический эффект оказывает технология рефлекторно-сегментарного массажа, выполняемого в релаксирующей направленности.

Психологическая реабилитация

Психологическая реабилитация может начинаться уже в период пребывания ребенка в стационаре (в реанимации и в отделении) или амбулаторно после выписки из стационара и включает разные методы детской психотерапии, которые проводятся клиническим (медицинским) психологом.

Для детей дошкольного возраста рекомендованы методы игровой и сказкотерапии. В игровой терапии лучше использовать метод недирективной игры: это свободная от подчинений и правил игра, в которой психолог создает оптимальные условия для раскрытия, самовыражения ребенка. В условиях стационара можно использовать любые доступные игрушки для игры. Сказкотерапия — рассказывание захватывающих историй с волшебством и специфическими персонажами, которые всегда заканчиваются победой добра над злом. Сюжет сказки может сочинять ребенок самостоятельно, а также вместе со взрослым. Для детей школьного возраста в приоритетном порядке рекомендованы разные методы арт-терапии — изотерапия (рисунки, лепка), музыкотерапия (целенаправленное использование музыки для гармонизации психоэмоционального состояния), цветотерапия (влияние цвета на психоэмоциональное состояние пациента), глинетерапия (произвольное создание фигур, сочинение историй о них, проигрывание сюжета). В ходе этих занятий с помощью творчества ребенок выражает свое эмоциональное состояние, совместно с психологом исследует разные чувства, прорабатывает значимые вопросы.

В случае наличия приведенных выше осложнений необходима консультация психиатра (в случае отсутствия — невролога), который осуществляет медикаментозные назначения по показаниям в соответствии с преобладающей клинической картиной.

Если психологическое расстройство сопровождается нарушением детско-родительских отношений, целесообразны пересмотр или корректировка педагогических подходов под руководством психолога. Если психологическое расстройство ребенка поддерживается стрессовым состоянием родителей, необходимо психологическое консультирование родителей и, при необходимости, консультация психиатра.

После завершения карантина рекомендовано постепенное восстановление прежнего объема физической и подвижной игровой активности.

Длительность реабилитации может составлять от 2 до 8 недель в зависимости от тяжести расстройств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Технические руководящие указания ВОЗ. Наименование заболевания, вызванного коронавирусом (COVID-19), и вирусного возбудителя. [https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 г. N 66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих». <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202002030005>
3. New Study on COVID-19 Estimates 5.1 Days for Incubation Period. The Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, March 9, 2020: <https://www.jhsph.edu/news/news-releases/2020/new-study-on-covid-19-estimates-5-days-for-incubation-period.html>
4. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020; [Epub ahead of print 10 March 2020]. doi: 10.7326/M20-0504
5. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4 (27.03.2020)». Министерство здравоохранения Российской Федерации. https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf

6. Kelvin Kai-Wang To, Owen Tak-Yin Tsang, Wai-Shing Leung, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet*. Published: March 23, 2020 doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1
7. Shen K, Yang Y. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr* (2020). doi: 10.1007/s12519-020-00344-6
8. Scott D. The Covid-19 risks for different age groups, explained. *Vox*. 23.03.2020 . Available at: <https://www.vox.com/2020/3/23/21190033/coronavirus-covid-19-deaths-by-age> Онлайн доступ от 28.03.2020.
9. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; published online Jan 24. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext)
10. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel Coronavirus from patients with Pneumonia in China, 2019. January 24, 2020. *The New England Journal of Medicine*. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001017>
11. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China/Feb 28, 2020. *The New England Journal of Medicine*. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>
12. Baez D. Clinical findings of 6 children with COVID-19, risks factors associated with COVID-19 death, and detection of SARS-CoV-2 in different clinical specimens. Mar 13, 2020.
13. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. Mar 18, 2020. *Pediatrics*. Available at: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.full.pdf>
14. Lu X, Liqiong Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. Mar 18, 2020. *The New England Journal of Medicine*. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2005073>
15. Chan JF-W, Yuan S, Kok K, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Feb 15, 2020. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30154-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30154-9/fulltext)
16. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Mar 9, 2020. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext)
17. Zhang J, Dong X, Cao Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Feb 19, 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32077115>
18. Boulos M, Geraghty EM. Geographical tracking and mapping of coronavirus disease COVID-19/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic and associated events around the world: how 21st century GIS technologies are supporting the global fight against outbreaks and epidemics. Mar 11, 2020. Available at: <https://ij-healthgeographics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12942-020-00202a-8>
19. Wang S, Guo L, Chen L, et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. Mar 12, 2020. Available at: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa225/5803274>
20. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Feb 12, 2020. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30360-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30360-3/fulltext)
21. The Daily Star. Coronavirus suspicion: 7-month-old baby sent to Dhaka from isolation ward in Kushtia. Mar 26, 2020. Available at: <https://www.thedailystar.net/coronavirus-suspicion-in-kushtia-7-month-old-baby-isolation-ward-1886209>
22. WHO recommendation. Getting your workplace ready for COVID-19. Feb 26, 2020. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/getting-workplace-ready-for-covid-19.pdf?sfvrsn=359a81e7_6.
23. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7), Mar 3, 2020. Available at: http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol_V7.pdf.
24. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. Mar 18, 2020. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>
25. te Velthuis A, van den Worm, Sims A, et al. Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity in Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. Nov 4, 2010. Available at: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1001176>
26. Gautret P, Lagier J, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Mar 10, 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205204>

27. Chang R, Sun W. Repositioning Chloroquine as Ideal Antiviral Prophylactic against COVID-19 — Time is Now. Preprints 2020, 2020030279. doi: 10.20944/preprints202003.0279.v1
28. Advisory on the use of hydroxy-chloroquine as prophylaxis for SARS-CoV-2 infection. Recommendation. Mar 22, 2020. Available at: <https://www.mohfw.gov.in/pdf/AdvisoryontheuseofHydroxychloroquinasprophylaxisforSARSCoV2infection.pdf>.
29. National Task Force for COVID-19 of Indian Council of Medical Research&. Recommendations for Prophylaxis (30.03.2020)
30. Worcester S. COVID-19 Characteristics Differ in Children vs Adults. March 13, 2020. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/926805>
31. Sarma P, et al. Therapeutic options for the treatment of 2019-novel coronavirus: An evidence-based approach. March 11, 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32201439>.
32. Sean Wei Xiang Ong, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.3227
33. Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* (2020). doi: 10.1038/s41591-020-0817-4
34. Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*. Published online March 26, 2020. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878
35. Wang J, Qi H, Bao L, Li F, and Shi Y. A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30040-7
36. Qin C, Zhou L, Hu Z, at al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 12. pii: ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248
37. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, at al. Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lanccovid.org>. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar 13:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623
38. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Mar 16. pii:j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0272/cclm-2020-0272.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0272
39. Guo L, Ren L, Yang S, at al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 21. pii: ciaa310. doi: 10.1093/cid/ciaa310
40. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, at al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *J Ultrasound Med*. 2020 Mar 20. doi: 10.1002/jum.15284
41. Islam M, Levitus M, Eisen L, Shiloh AL, Fein D. Lung Ultrasound for the Diagnosis and Management of Acute Respiratory Failure. *Lung*. 2020 Feb; 198(1):1–11. doi: 10.1007/s00408-019-00309-1
42. Z-M Chen, J-F Fu, Q Shu et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World Journal of Pediatrics*. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5
43. COVID-19 and breastfeeding. WHO Position Paper. Available at: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-pregnanc-childbirth-and-breastfeeding>
44. Jonas F Ludvigsson. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*. doi: 10.1111/apa.15270
45. Shen, K., Yang, Y., Wang, T. et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* (2020). doi: 10.1007/s12519-020-00343-7
46. Karimi A, Rafiei Tabatabaei S, Rajabnejad M, Pourmoghaddas Z, Rahimi H, et al. An Algorithmic Approach to Diagnosis and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Iranian Expert's Consensus Statement. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2020; 8(2):e102400. doi: 10.5812/pedinfect.102400. <http://pedinfect.com/articles/102400.htm>
47. Alder Hey Children's Hospital: Clinical Management Of Children Admitted to Hospital with COVID-19. March 2020. Version 1: https://alderhey.nhs.uk/application/files/1815/8422/1173/COVID_19_IN_CHILDREN_CLINICAL_GUIDANCE_v1..pdf
48. Michigan Medicine University of Michigan. Inpatient Guidance for treatment of COVID-19 in adults and children: http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult_guidelines/COVID-19-treatment.pdf
49. WHO Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>

50. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.03.2020 г. N 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» (с изменениями от 27 марта 2020 г. N 246н): <https://rg.ru/2020/03/20/minzdrav-prikaz198-site-dok.html>.
51. Whittaker E. et al., Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. doi: 10.1001/jama.2020.10369
52. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France. *medRxiv*. Preprint posted May 2020. doi: 10.1101/2020.05.10.20097394
53. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395(10237):1607–1608. doi: 10.1016/S01406736(20)31094-1
54. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020; 382:137022. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
55. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicenter of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. Published online May13, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
56. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic comment. *Lancet*. Published online May 13, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31129-6
57. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. Published May15, 2020. Accessed May 22, 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatricinflammatory-multisystem-syndrome-and-sarscov-2-rapid-risk-assessment>
58. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Accessed May22, 2020. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisysteminflammatory-syndrome-temporally-associatedcovid-19>
59. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Published May15, 2020. Accessed May22, 2020. <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatorysyndrome-in-children-and-adolescents-withcovid-19>
60. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015 Jun; 16(5): 428–439. doi: 10.1097/PCC.0000000000000350
61. Delaney M, Bell M, Smith K, Pershad J, Ansusinha E, Hahn A, Hamdy R, Harik N, Hanisch B, Jantausch B, Koay A, Steinhorn R, Newman K, Wessel D. Severe COVID-19 in Children and Young Adults in the Washington, DC Metropolitan Region. *J Pediatr*. 2020 May 13. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.05.007
62. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, Auriau J, Grimaud M, Oualha M, Beghetti M, Wacker J, Ovaert C, Hascoet S, Selegny M, Malekzadeh-Milani S, Maltret A, Bosser G, Giroux N, Bonnemains L, Bordet J, Di Filippo S, Mauran P, Falcon-Eicher S, Thambo JB, Lefort B, Mocerri P, Houyel L, Renolleau S, Bonnet D. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020 May 17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
63. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 May 13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
64. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23; 395(10237): 1607–1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
65. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, Schaefer BA, Ambrusko SJ, Pastore JV, Turkovich SJ, Gomez-Duarte OG, Hicar MD. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020 May 23:101232. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232. Epub ahead of print. PMID: PMC7244417
66. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, Watson VE, Best BM, Burns JC. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):e783–9. doi: 10.1542/peds.2008-1871

ГЛАВА 10

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19), НАХОДЯЩИХСЯ НА СТАЦИОНАРНОМ ЛЕЧЕНИИ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ ГОСУДАРСТВЕННОЙ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ*

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 представляет собой инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2.

У большинства детей заболевание протекает бессимптомно (не менее 25%) или в легкой форме, тяжелое течение отмечается в среднем в 1% случаев COVID-19. Чаще всего осложненные формы болезни развиваются у детей с тяжелыми сопутствующими и хроническими заболеваниями. У некоторых детей, перенесших COVID-19, возможно развитие МВС.

При наличии клинической симптоматики наиболее частыми симптомами у детей являются лихорадка, непродуктивный кашель, возможно появление признаков интоксикации (миалгии, тошнота, слабость). У некоторых пациентов отмечаются боль в горле, заложенность носа, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (боли в животе, диарея, рвота). Диарея у детей на фоне COVID-19 отмечается чаще, чем у взрослых.

Клинические варианты и проявления COVID-19:

- ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей);
- гастроинтестинальная форма;
- пневмония без дыхательной недостаточности;
- пневмония с дыхательной недостаточностью;
- МВС (в остром периоде COVID-19).

* Печатается с разрешения авторов. Полностью опубликовано в издании: Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / Османов И. М., Алексеева Е. И., Мазанкова Л. Н., Захарова И. Н. [и др.]; под редакцией А. И. Хрипуна. — М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. — 92 с. URL: <https://niiioz.ru/upload/iblock/98f/98f6a2e2cf9a07c8ff598f6d63c051c7.pdf>

Осложнения:

- ОРДС;
- сепсис, септический шок;
- синдром полиорганной недостаточности (СПОН);
- ДВС-синдром, тромбозы и тромбоэмболии;
- МВС (через 2–6 недель после COVID-19).

Тяжесть состояния пациента характеризуется наличием четырех степеней тяжести (легкой, среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой).

В легких и среднетяжелых случаях выздоровление обычно наступает в течение 1–2 недель.

В госпитализации в стационар нуждаются, как правило, до 10% детей, преимущественно с тяжелой и критической формами, а также с осложнениями, в том числе МВС.

При лечении пациента с COVID-19 чрезвычайно важным является правильное определение стадии заболевания, клинической формы и степени тяжести пациента. Именно эти факторы определяют правильную тактику ведения пациента в каждый конкретный период развития заболевания.

На первой стадии заболевания, которая длится в течение 3–7 суток, происходит репликация вируса. В этот период заболевания принципиально важным является проведение противовирусной терапии. Вирус SARS-CoV-2 может инициировать патологический ответ иммунной системы, который у части пациентов, в основном подросткового возраста, может достигать уровня цитокинового шторма. Извращенный ответ иммунной системы приводит к патологической активации системы гемостаза с диффузным тромбообразованием. Это вторая стадия COVID-19, которая длится около 7 суток. Тромбозы могут образовываться в любых органах, но типичной локализацией являются сосуды легких.

Третья стадия COVID-19 наступает приблизительно после 14–15 суток с момента начала заболевания. Эта стадия характеризуется выздоровлением пациента (при благоприятном течении заболевания) или развитием осложнений, таких как МВС (при неблагоприятном его течении).

МВС, развивающийся в остром периоде COVID-19, характеризует тяжелую и крайне тяжелую степень течения COVID-19.

При развитии МВС через 2–6 недель после COVID-19 дети могут иметь как «+» так и «-» результат ПЦР на наличие РНК SARS-CoV-2, а также сформированные IgG к COVID-19, что свидетельствует об осложнении данного заболевания. Развитие МВС возможно и после бессимптомно перенесенной COVID-19 (спустя 2–6 недель).

Типичными для COVID-19 являются инфекционные нозокомиальные и тромбоэмболические осложнения, а также полиорганная дисфункция, развившаяся в результате этих осложнений.

Наиболее достоверными, чувствительными и специфичными маркерами тяжести COVID-19 являются температура тела, одышка, насыщение капиллярной крови кислородом, уровень С-реактивного белка и прокальцитонина, интерлейкина 6, фибриногена, альбумина, D-димера, ферритина, лактатдегидрогеназы, лимфоцитов, а также КТ-картина легких.

Критерии тяжести течения COVID-19 у детей

Форма тяжести	Характеристики
Бессимптомная	Клинические признаки заболевания и изменения на рентгенограмме/КТ легких отсутствуют. Результаты лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 положительные

Форма тяжести	Характеристики
Легкая	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение температуры тела менее 38,0 °С, симптомы интоксикации (слабость, миалгия) и поражение верхних дыхательных путей (кашель, боль в горле, заложенность носа). • При осмотре: изменения в ротоглотке; аускультативных изменений в легких нет. • В некоторых случаях может не быть лихорадки или наблюдаются только гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, боль в животе и диарея) или только кожные высыпания. SpO₂ > 95%
Среднетяжелая	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка > 38,0 °С, кашель (главным образом сухой непродуктивный). • Аускультативно могут выслушиваться хрипы (сухие или влажные), явных признаков дыхательной недостаточности (одышка) и гипоксемии нет, SpO₂ составляет > 93%. • Клинических симптомов поражения нижних дыхательных путей может не быть, но на компьютерной томограмме (КТ) легких выявляются изменения, типичные для вирусного поражения легких легкой или среднетяжелой степени (КТ1–2)
Тяжелая	<ul style="list-style-type: none"> • Симптомы острой респираторной инфекции в начале заболевания (лихорадка, кашель), которые могут сопровождаться симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея). Заболевание обычно прогрессирует в течение недели, появляются признаки дыхательной недостаточности (одышка с центральным цианозом), SpO₂ ≤ 93%. • Признаки поражения легких на рентгенограмме и КТ органов грудной клетки, типичные для вирусного интерстициального поражения легких тяжелой или критической степени (КТ3–4)
Крайне тяжелая (критическая)	<ul style="list-style-type: none"> • Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). • Мультисистемный воспалительный синдром (МСВП): <ul style="list-style-type: none"> — МВС с признаками острой COVID-19; — МВС, развивающийся через 3–4 недели (ПЦР «+»); — МВС, развивающийся через 3–4 недели после перенесенной острой COVID-19, с признаками синдрома Кавасаки (ПЦР «–»); — МВС с миокардитом, шоком, полиорганным поражением и высоким ферритином (на любом этапе болезни). • Лихорадка > 24 ч, мультисистемное (> 2) вовлечение различных органов (поражение сердца, почек, центральной нервной системы, респираторные симптомы, возможно развитие ОРДС, гастроинтестинальные симптомы, гематологические нарушения, кожные высыпания, миалгии, артралгии). • Отмечается повышение различных лабораторных маркеров: нейтрофильный лейкоцитоз с лимфопенией, повышение уровня СРБ, прокальцитонина, СОЭ, ЛДГ, трансаминаз, тропонина, натрийуретического пептида (NTproDNP), триглицеридов, интерлейкина-6, ферритина и D-димера, гипоальбуминемия. • Гиперкоагуляция, ДВС-синдром, возможны тромбозы и тромбоэмболические осложнения. • Возможно развитие теплового вазоплегического шока, рефрактерного к коррекции объема циркулирующей крови, требующего введения норадреналина. • При ультразвуковом исследовании сердца регистрируют дилатацию полости левого желудочка и снижение фракции выброса, недостаточность митрального клапана, дилатацию коронарных артерий, утолщение их стенки и в ряде случаев формирование аневризм коронарных артерий. • Гемофагоцитарный синдром (ГФС): фебрильная лихорадка, рефрактерная к антимикробной терапии, ОРДС, лимфаденопатия, полиорганная недостаточность. В лабораторных анализах возможны значительное повышение уровня СРБ, ферритина, ЛДГ, АСТ, АЛТ, триглицеридов сыворотки крови, гипонатриемия, гипербилирубинемия, повышение прокальцитонина в сыворотке, повышение уровня D-димера, продуктов деградации фибрина крови, гипофибриногенемия, быстрое снижение СОЭ и числа лейкоцитов, несмотря на высокую воспалительную активность, тромбоцитопения, двух- или треххростковая цитопения, коагулопатия потребления

Форма тяжести	Характеристики
Осложнения	Сепсис Наличие инфекционного процесса с системными проявлениями воспаления в сочетании с гипер- или гипотермией, тахикардией и не менее чем одним из проявлений органных дисфункций: нарушенное сознание, гипоксемия, повышение сывороточного лактата, переменный пульс
	Септический шок Тяжелый сепсис в сочетании с артериальной гипотензией, рефрактерной к массивной инфузионной терапии
	ОРДС Быстрое развитие тяжелой дыхательной недостаточности («шоковое легкое» или диффузное альвеолярное повреждение)
	ДВС-синдром, тромбозы и тромбоэмболии
	Синдром полиорганной недостаточности (СПОН)

ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

1. Тяжелая или среднетяжелая степень респираторного заболевания или внебольничная пневмония.
2. Лихорадка выше 38,5 °С, в том числе по данным анамнеза, или температура ниже 36,0 °С, или при длительности лихорадки выше 38,0 °С более 5 дней.
3. Одышка в покое или при беспокойстве, или тахипноэ, не связанное с лихорадкой, более 15% от возрастной нормы (до 1 года — более 50 дыханий в минуту, от 1 до 5 лет — более 40, старше 5 лет — более 30).
4. Тахикардия, не связанная с лихорадкой, более 15% от возрастной нормы (до 1 года — более 140, от 1 до 5 лет — более 130, старше 5 лет — более 120 ударов в минуту).
5. SpO₂ ≤ 95%.
6. Угнетение сознания (сонливость) или повышенное возбуждение, инверсия сна, отказ от еды и питья.
7. Судороги.
8. Отсутствие положительной динамики или нарастание клинической симптоматики на фоне проводимой терапии через 5 дней от начала заболевания.
9. Невозможность изоляции при проживании с лицами из групп риска.
10. Отсутствие условий для лечения на дому или гарантий выполнения рекомендаций (общеежитие, учреждения социального обеспечения, пункт временного размещения, социально неблагополучная семья, плохие социально-бытовые условия).
11. Дети первого года жизни.
12. Дети с текущей или перенесенной COVID-19, а также имевшие контакт с больными COVID-19, в случае сочетания лихорадки > 38 °С с явлениями конъюнктивита, хейлита, отека ладоней и/или стоп, появлением сыпи любого характера, увеличением лимфатических узлов (с целью исключения болезни Кавасаки и МВС).
13. Наличие тяжелых фоновых заболеваний.

Профиль	Код диагноза по МКБ-10
Кардиология	Q20–28 I20–I28, I30, I33, I38, I40, I41, I42, I43, I45.6, I47, I48, I49.8 (синдром Бругада, синдром удлиненного интервала QT), I50
Ревматология	M08.2 (системный ЮИА) M30.0; M30.1; M30.2-8; (васкулиты) M31.0; 31.3; M31.4; M31.7 (васкулиты) M32.0; M32.1; M32.8; M32.9 (СКВ) M33.0; M33.1; M33.2; M33.9 (ювенильный дерматомиозит) M34.0-9 (системная склеродермия) M35.0-9 (Шегрена, Бехчета и др.)
Нефрология	N03.0; N04; N11-N16; N18.0-9; N19
Гематология	C81; C82-C86; C96; C88; C90; C91.0-9; C92.0-9; C93.09; C94.0,2,3,4,6,7; C95.0; C94.3,6,7; C95.1-9; D45-D47; D55–89
Иммунология	D80; D80.0; D80.1; D80.3; D80.5; D80.6; D80.8; D80.9; D81; D82; D83; D84; D89; G11.3; E31.0
Пульмонология	J41.8, J45; J82; J84; E84
Эндокринология	E10.2-9; E11.2-9; E66-68; Q87.1; Q87.8; E24.0; E24.2; E24.8; E24.9; E27.0
Онкология	C00– C97

При наличии перечисленных симптомов и состояний ребенок может быть госпитализирован как в профильное отделение стационара, так и в ОРИТ.

Показания, при которых ребенок должен быть госпитализирован или переведен непосредственно в ОРИТ:

1. Нарушение сознания (≤ 14 баллов по шкале комы Глазго для соответствующей возрастной категории) или необъяснимое выраженное возбуждение (плач, крик) на фоне течения острой респираторной инфекции.
2. Увеличение частоты дыхания более чем на 15% от физиологических возрастных показателей в состоянии покоя.
3. Стонущее или хрипящее дыхание.
4. Увеличение частоты сердечных сокращений более чем на 15% от физиологических возрастных показателей в состоянии покоя.
5. Цианоз (при отсутствии «синего» врожденного порока сердца) и одышка, определяемые при визуальном осмотре, раздувание крыльев носа у детей первого года жизни.
6. Сатурация гемоглобина кислородом пульсирующей крови ($SpO_2 \leq 93\%$) на фоне дыхания атмосферным воздухом $\leq 90\%$ или при дозации 1–2 л/мин дополнительного кислорода.
7. Гиперкапния ($pCO_2 > 50$ мм рт. ст.).
8. Декомпенсированный ацидоз ($pH < 7,25$).
9. Артериальная гипотония с клиническими проявлениями шока (мраморность конечностей, акроцианоз, холодные конечности, время капиллярного заполнения ≥ 4 сек.).
10. Лактат-ацидоз (концентрация лактата > 3 ммоль/л).
11. Снижение диуреза до уровня олигурии и ниже ($\leq 50\%$ от возрастной нормы).
12. Появление кашля с примесью крови в мокроте, боли или тяжести в груди.
13. Появление признаков геморрагического синдрома.

ПРОТОКОЛ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Всем пациентам с COVID-19 или подозрением на COVID-19 рекомендуется при поступлении в стационар:

1. **Сбор анамнеза (анамнез заболевания, эпиданамнез, анамнез жизни).**
2. **Физикальное обследование:**
 - оценка состояния тяжести (термометрия, измерение ЧСС, АД и ЧДД, пульсоксиметрия);
 - осмотр кожи и слизистых оболочек;
 - пальпация лимфатических узлов;
 - аускультация и перкуссия легких, сердца;
 - оценка размеров печени, селезенки;
 - оценка физиологических отравлений;
 - оценка состояния ЦНС.
3. **Лабораторная диагностика:**
 - клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, СОЭ;
 - биохимический анализ крови с определением уровня СРБ, ферритина, АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубин, глюкоза. По показаниям: КФК, тропонин, NT-proBNP, электролиты, триглицериды, ПКТ;
 - по показаниям коагулограмма с определением уровня фибриногена, D-димера, растворимых фибринмономерных комплексов в крови, протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени в крови;
 - по показаниям определение уровня интерлейкина-6.
4. **Этиологическая расшифровка:**
 - мазок из носо- и ротоглотки на SARS-CoV-2 методом ПЦР;
 - анализ крови на антитела к SARS-CoV-2 класса IgM и IgG методом ИФА;
 - по показаниям — ПЦР-диагностика сопутствующих острых респираторных инфекций.
5. **Инструментальная диагностика:**
 - компьютерная томография или рентгенография органов грудной клетки — при отсутствии результатов этих обследований;
 - УЗИ органов брюшной полости;
 - ЭКГ, Эхо-КГ.

При развитии МВС: клинический анализ крови, определение КЩС проводятся не реже 2 раз в сутки; биохимические показатели, уровень СРБ сыворотки и ПКТ крови определяются не реже одного раза в сутки.

Для диагностики ДВС-синдрома важно оценивать в динамике число тромбоцитов крови; проводить исследование коагулограммы с определением уровня D-димера у госпитализированных детей при средней тяжести течения заболевания 1 раз в два дня, при тяжелом течении — ежедневно. Внеочередной анализ вышеперечисленных показателей берется при усугублении тяжести состояния по COVID-19.

Исследование газового состава капиллярной крови с определением уровня PaO_2 , PaCO_2 , pH, бикарбонатов, лактата рекомендуется всем пациентам с признаками дыхательной недостаточности (SpO_2 менее 93% по данным пульсоксиметрии).

При наличии признаков сердечной недостаточности необходимо проведение лабораторного обследования: определение уровня тропонина I, КФК МВ, натрийуретического пептида, а также инструментального обследования (ЭКГ и Эхо-КГ с определением сократительной способности миокарда левого желудочка и аневризм коронарных артерий).

Лабораторные показатели при различных формах тяжести

Форма тяжести	Клинический анализ крови	Биохимический анализ крови	Коагулограмма
Бессимптомная и легкая	Редко — умеренная лейкопения/лимфопения	СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритин сыворотки крови в пределах референсных значений	Все показатели в пределах референсных значений
Среднетяжелая	Нет изменений или умеренная лейкопения/лимфопения	СРБ/АЛТ/АСТ/ЛДГ/ферритин сыворотки крови — в пределах референсных значений или умеренно повышены. Прокальцитонин < 0,25 нг/мл	Нормокоагуляция, возможно незначительное повышение уровня D-димера и фибриногена крови
Тяжелая	Лейкопения/лейкоцитоз, лимфопения	Нарастание уровня СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритина сыворотки крови, повышение уровня тропонина I и КФК-МВ до пороговых значений или в пределах 2 норм. Прокальцитонин может быть > 2 нг/мл, ИЛ-6	Высокий уровень D-димера крови и фибриногена
Крайне тяжелая форма Мультисистемный воспалительный синдром (MBS)	Нарастание СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз/тромбоцитопения	Повышение уровня СРБ ≥ 100 мг/л, ферритина ≥ 500 нг/мл, ЛДГ, АЛТ, АСТ сыворотки крови > 2 норм, уровня ИЛ-6 крови; гипоальбуминемия; при повреждении миокарда — повышение уровня тропонина, NT-proBNP, КФК-МВ фракции > 2 норм; возможно повышение прокальцитонина > 2 нг/мл. При развитии полиорганной недостаточности — значительное повышение уровня ГГТ, АЛТ, АСТ, мочевины, мочевой кислоты, креатинина в сыворотке крови	Повышение D-димера, фибриногена > 2 норм
Гемофагоцитарный синдром	Снижение СОЭ, трехростковая цитопения	Повышение уровня ферритина сыворотки крови более 500 нг/мл, повышение активности АСТ, АЛТ, ЛДГ, триглицеридов сыворотки > 156 мг/дл, гипонатриемия, гипербилирубинемия, значительное нарастание СРБ	Снижение фибриногена крови ≤ 360 мг/дл, повышение уровня D-димера, продуктов деградации фибрина, удлинение АЧТВ и тромбинового времени

**Протокол лечения пациентов в зависимости
от степени тяжести и времени начала заболевания**

Тяжесть состояния	3–10 суток	10–14 суток	15 и более суток
Бессимптомная	Для детей не из группы риска — этиотропная терапия не показана. Для детей из группы риска — препараты на основе моноклональных антител до 10-го дня от появления первых симптомов или получения положительного результата ПЦР на РНК SARS-CoV-2 (сотровимаб, бамланивимаб + этесевимаб, казиривимаб + имдевимаб)		
Легкая	Обязательно: рекомбинантный ИФН альфа-2b (интраназально, гель или ректально), или умифеновир. У детей из группы риска до 10-го дня от появления первых симптомов или ПЦР «+», «-», или положительный тест на антиген SARS-CoV-2: сотровимаб, бамланивимаб + этесевимаб, казиривимаб + имдевимаб. Этиотропная терапия		Симптоматическая терапия
Средней тяжести	Обязательно: рекомбинантный ИФН альфа-2b (интраназально, гель или ректально) ремдесивир. У детей из группы риска до 10-го дня от появления первых симптомов или ПЦР «+», «-», или положительный тест на антиген SARS-CoV-2: сотровимаб, бамланивимаб + этесевимаб, казиривимаб + имдевимаб. Иммуноглобулин против COVID-19 (Ковид-глобулин). Симптоматическая терапия По показаниям: — АБТ (при наличии бактериальных осложнений, повышении маркеров воспаления — лейкоцитоз, повышение СОЭ, повышение СРБ, повышение прокальцитонина) — антикоагулянтная терапия: низкомолекулярные гепарины под контролем коагулограммы	Обязательно: рекомбинантный ИФН альфа-2b (интраназально, гель или ректально). Симптоматическая терапия По показаниям: — АБТ (при наличии бактериальных осложнений, повышении маркеров воспаления — лейкоцитоз, повышение СОЭ, повышение СРБ, повышение прокальцитонина) — антикоагулянтная терапия: низкомолекулярные гепарины под контролем коагулограммы	Симптоматическая терапия По показаниям: — АБТ (при наличии бактериальных осложнений, повышении маркеров воспаления — лейкоцитоз, повышение СОЭ, повышение СРБ, повышение прокальцитонина) — антикоагулянтная терапия: низкомолекулярные гепарины под контролем коагулограммы

Тяжесть состояния	3–10 суток	10–14 суток	15 и более суток
Тяжелая	<p>Обязательно:</p> <ul style="list-style-type: none"> — антикоагулянтная терапия: низкомолекулярные гепарины в лечебной дозе, при гепарининдуцированной тромбоцитопении — фондапаринукс, ривароксабан под контролем коагулограммы (в т. ч. D-димера) и тромбоэластограммы. — Глюкокортикостероиды: метилпреднизолон. — АБТ <p>По показаниям:</p> <p>Ремдесивир.</p> <p>У детей из группы риска до 10-го дня от появления первых симптомов или ПЦР «+», «-», или положительный тест на антиген SARS-CoV-2: сотровимаб, бамланивимаб + этесевимаб, казиривимаб + имдевимаб.</p> <p>Имуноглобулин человека нормальный;</p> <p>имуноглобулин человека против COVID-19 (Ковид-глобулин);</p> <p>антиковидная плазма при отсутствии ОРДС.</p> <ul style="list-style-type: none"> — Ингибитор рецептора интерлейкина 6: тоцилизумаб, или ингибиторы интерлейкина 1 — канакинумаб или анакинра. — Симптоматическая терапия 		
Крайне тяжелая	<p>Обязательно:</p> <ul style="list-style-type: none"> — АБТ; — антикоагулянтная терапия: низкомолекулярные гепарины, при гепарининдуцированной тромбоцитопении — фондапаринукс, ривароксабан под контролем коагулограммы и тромбоэластограммы. — Глюкокортикостероиды: дексаметазон или метилпреднизолон <p>По показаниям:</p> <p>Ремдесивир.</p> <p>Сотровимаб, бамланивимаб + этесевимаб, или казиривимаб + имдевимаб.</p> <p>Имуноглобулин человека нормальный.</p> <p>Антиковидная плазма при отсутствии ОРДС.</p> <ul style="list-style-type: none"> — Ингибитор рецептора интерлейкина 6: тоцилизумаб, или ингибиторы интерлейкина 1 — канакинумаб или анакинра. — Симптоматическая терапия 		

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ОРИТ

Устранение дегидратации

Основным принципом поддержания гидратации при COVID-19-пневмонии является консервативный подход — избегать позитивного водного баланса/гиперволемии. С целью профилактики дегидратации показано энтеральное употребление жидкости в объеме возрастной потребности. Физиологическая потребность у детей составляет:

- до 10 кг: 100 мл/кг/сутки;
- от 10 до 20 кг: 1000 мл + 50 мл на каждый кг массы тела свыше 10 кг;
- более 20 кг: 1500 мл + 25 мл на каждый кг массы тела свыше 20 кг;
- для детей свыше 40 кг: 1500 мл/м² поверхности тела.

При наличии признаков дегидратации I степени (незначительная сухость слизистых оболочек, снижение темпа диуреза, но есть пот в подмышечной ямке) показана оральная регидратация с помощью гипоосмолярных электролитных растворов.

При наличии дегидратации II и III степени проводится инфузионная терапия.

Объем инфузионной терапии должен рассчитываться исходя из средней возрастной потребности в жидкости и наличия исходного дефицита.

В случае развития ДН и/или ОРДС целесообразно ограничить объем вводимой жидкости до 60–50% от физиологической потребности. Если функция желудочно-кишечного тракта не страдает, большая часть жидкости должна быть введена энтеральным путем (через рот или зонд).

При наличии признаков тяжелой гиповолемии показано проведение однократной волемической нагрузки сбалансированным кристаллоидным раствором в объеме 15–20 мл/кг в течение 30–60 минут с оценкой эффекта.

Основная цель инфузионной терапии — поддержание адекватного объема циркулирующей крови и нормализация перфузии. Критерии адекватной тканевой перфузии включают в себя:

- время наполнения капилляров 2 с;
- удовлетворительное наполнение пульса на периферических и магистральных артериях;
- теплые конечности;
- темп почасового диуреза > 1 мл/кг/ч;
- ясное сознание;
- показатели артериального давления соответствуют возрастной норме (отсутствие артериальной гипотензии и гипертензии);
- нормальные показатели концентрации глюкозы;
- нормальные показатели концентрации ионизированного кальция.

Инотропная и вазопрессорная поддержка

Показаниями для назначения инотропных и вазопрессорных препаратов является снижение сердечного выброса и артериальная гипотензия после устранения гиповолемии.

Возраст	Показатель нижней границы систолического артериального давления у детей
Доношенные новорожденные	Менее 60 мм рт. ст.
1 мес – 12 мес	Менее 70 мм рт. ст.
1–10 лет	Менее $(70 + 2 \times \text{возраст, годы})$
Более 10 лет	Менее 90 мм рт. ст.

При наличии признаков септического шока препаратом выбора является адреналин либо норадреналин в зависимости от вида шока в стартовой дозе 0,05 мкг/кг/мин с последующим ее титрованием. Оптимальным препаратом для стартовой инотропной поддержки на фоне сниженного сердечного выброса является добутамин в дозе 5 мкг/кг/мин с дальнейшим титрованием при необходимости.

Целевые показатели концентрации гемоглобина при септическом шоке у детей старшего возраста составляют 100 г/л, у новорожденных — 120 г/л.

Терапия септического шока в первый час

0 минут	Угнетение сознания, нарушение перфузии. Начать высокопоточную оксигенотерапию, обеспечить внутривенный/внутрикостный доступ	
5 минут	Внутривенное болюсное введение кристаллоидных растворов в дозе 20 мл/кг: повторная оценка состояния пациента после каждого болюса до 60 мл/кг и улучшения перфузии. При наличии влажных хрипов, крепитации или гепатомегалии начать терапию, направленную на их устранение. Коррекция гипогликемии и гипокальциемии. Начать введение антибиотиков	
15 минут	Шок, рефрактерный к жидкостной нагрузке Начать инфузию инотропов (вазопрессоров). Препаратом выбора является 0,1% раствор адреналина гидрохлорида в дозе 0,05–0,3 мкг/кг/мин. Использовать атропин/кетамин внутривенно/внутрикостно, если нужна интубация трахеи и ИВЛ/катетеризация центральной вены. Инфузия 0,1% раствора адреналина гидрохлорида в дозе 0,05–0,3 мкг/кг/мин в случае холодного шока (дофамин 5–9 мкг/кг/мин, если адреналин недоступен). Инфузия норадреналина от 0,05 мкг/кг/мин в центральную вену в случае теплого шока (дофамин > 10 мкг/кг/мин в центральную вену, если норадреналин недоступен)	
60 минут	Шок, рефрактерный к катехоламинам Расширенный гемодинамический мониторинг: инвазивное измерение АД, транспульмональная термодилуция, ультразвуковая доплерография, эхокардиография, измерение SvO ₂ . Поддержание SvO ₂ > 70%, СИ: 3,5–5,5 л/мин/м ² . Применение гидрокортизона при резистентности к катехоламинам и подозрении на надпочечниковую недостаточность 1–2 мг/кг/сут болюсно или в виде продленной инфузии	
АД — нормальное, холодный шок SvO ₂ < 70% / Гб > 100 г/л на эпинефрине?	АД — низкое, холодный шок ScvO ₂ < 70% / Гб > 100 г/л на эпинефрине?	АД — низкое, теплый шок SvO ₂ > 70% на норэпинефрине?
Начать инфузию милринона. Добавить вазодилататор (нитраты), если СИ < 3,3 л/мин/м ² с высоким ОПСС и/или плохой перфузией. Рассмотреть левосимендан, если нет эффекта	Добавить норадреналин к адреналину для достижения нормального диастолического давления. Если СИ < 3,3 л/мин/м ² , добавить добутамин, левосимендан	При нормоволемии добавить вазопрессин, терлиприссин или ангиотензин. Если СИ < 3,3 л/мин/м ² , добавить адреналин, добутамин, левосимендан

Оценка органной дисфункции у детей определяется по шкале pSOFA.

Терапия септического шока в первый час

Дисфункция	Баллы				
	0	1	2	3	4
Респираторная					
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 400	300–399	200–299	100–199	<100
SpO ₂ /FiO ₂	≥ 292	264–291	221–264	148–220	<148
Сердечно-сосудистая					
Среднее артериальное давление (мм рт. ст.) или вазопрессоры (мкг — кг1-мин1)					
0 – < 1 мес	≥ 46	< 46	Допамин < 5 мкг — кг1 — мин1 или добутамин в любой дозировке	Допамин > 5 мкг — кг1 — мин1 Адреналин или норадреналин ≤ 0,1 мкг — кг1 — мин1	Допамин > 5 мкг — кг1 — мин1 Адреналин или норадреналин > 0,1 мкг — кг1 — мин1
1–11 мес	≥ 55	< 55			
12–23 мес	≥ 60	< 60			
24–59 мес	≥ 62	< 62			
60–143 мес	≥ 65	< 65			
144–216 мес	≥ 67	< 67			
≥ 216 мес	≥ 70	< 70			
Почечная, креатинин (мг/дл)					
0 – <1 мес	< 0,8	00,8–0,9	1,0–1,1	1,2–1,5	≥ 1,6
1–11 мес	< 0,3	00,3–0,4	0,5–0,7	0,8–1,1	≥ 1,2
12–23 мес	< 0,4	00,4–0,5	0,6–1,0	1,1–1,4	≥ 1,5
24–59 мес	< 0,6	00,6–0,8	0,9–1,5	1,6–2,2	≥ 2,3
60–143 мес	< 0,7	00,7–1,0	1,1–1,7	1,8–2,5	≥ 2,6
144–216 мес	< 1,0	10,0–1,6	1,7–2,8	2,9–4,1	≥ 4,2
≥ 216 мес	< 1,2	10,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9	≥ 5,0
Гематологическая					
Тромбоциты ×10 ⁹ /л	≥ 150	100–149	50–99	20–49	< 20
Почечная					
Билирубин (мг/дл)	< 1,2	11,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	≥ 12
Неврологическая					
Шкала комы Глазго	15	13–14	10–12	6–9	< 6

Повышение оценки по шкале pSOFA на 2 и более баллов по сравнению с предыдущей свидетельствует о прогрессировании полиорганной недостаточности.

ПРОТОКОЛ ПРИМЕНЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ ТЕРАПИИ

Возможные этапы эскалации респираторной поддержки у пациентов с COVID-19

		ЭКМО
		ВЧОИВЛ
		Миоплегия
Неинвазивная респираторная поддержка:		Инвазивная искусственная вентиляция легких
Оксигенотерапия через лицевую маску или назальные канюли, HFNC	CPAP, BiPAP через лицевую маску	ДО 5–7 мл/кг идеальной массы тела (может быть меньше при очень низком комплаенсе) Driving pressure (P _{plat} -PEEP) ≤ 15 см вод. ст. PEEP 10–12 см вод. ст. (выше при высокой рекрутабельности) P _{plat} ≤ 28 см вод. ст.
SpO ₂ 92–97 FiO ₂ < 0,4	SpO ₂ 92–97 FiO ₂ < 0,6	SpO ₂ 88–97, FiO ₂ < 0,6, pH > 7,2
Прон-позиция/положение на боку		
Легкий	Умеренный	Тяжелый
4 < ИО < 8 5 < ИС < 7,51 PaO ₂ /FiO ₂ 200–300 SpO ₂ /FiO ₂ 221–264	8 < ИО < 16 7,5 < ИС < 12,3 PaO ₂ /FiO ₂ 100–200 SpO ₂ /FiO ₂ 150–221	ИО > 16 ИС > 12,3 PaO ₂ /FiO ₂ < 100 SpO ₂ /FiO ₂ < 150

$$\text{ИО} = (\text{FiO}_2 \times \text{MAP} \times 100) / \text{PaO}_2,$$

где ИО — индекс оксигенации; MAP — среднее давление в дыхательных путях; FiO₂ — фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой смеси; PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови.

$$\text{ИС} = (\text{FiO}_2 \times \text{MAP} \times 100) / \text{SpO}_2,$$

где ИС — индекс сатурации; MAP — среднее давление в дыхательных путях; SpO₂ — сатурация крови кислородом.

ПРОТОКОЛ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ И ПОЧЕЧНО-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Показания

1. Признаки перегрузки жидкостью (прибавка массы тела > 10%) без ответа на диуретическую терапию и наличие СПОН.
2. Анурия более 12 часов.
3. Олигурия более 24 часов (диурез менее 0,3–0,5 мл/кг/час).
4. Декомпенсированный метаболический ацидоз (pH < 7,15).
5. Повышение креатинина > 353,6 ммоль/л.
6. Уровень мочевины > 35,7.
7. Уровень калия > 6,5 ммоль/л.
8. Нарастание мультисистемного воспалительного синдрома с повышением уровня СРБ, ПКТ, ферритина, интерлейкинов.
9. Сепсис.

Сосудистый доступ

1. Двухпросветный катетер диаметром 6–12 Fr.
2. Пункция и катетеризация под контролем УЗИ.
3. Правая внутренняя яремная вена.
4. Бедренная вена.
5. Левая внутренняя яремная вена.
6. Подключичная вена.

Параметры процедуры

1. Поток крови 5–15 мл/кг/мин.
2. Поток диализата 20–100 мл/кг/час.
3. Поток замещения 15–50 мл/кг/час.
4. Скорость ультрафильтрации 5–20 мл/кг/час и в зависимости от состояния и перегрузки жидкостью.
5. Гепарин в дозе 10–30 Ед/кг/час.

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ПЛАЗМООБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ ФОРМАМИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Плазмообмен — это процедура, в процессе которой кровь пациента разделяется полупроницаемой мембраной на плазму и форменные элементы крови. Форменные элементы крови возвращаются пациенту. Отделенная плазма больного, содержащая вирусы, воспалительные цитокины, антитела (IgG) к ИЛ-6, молекул CD-147 (базигин) и пр., удаляется и замещается донорской плазмой, в которой отсутствуют патологические иммунные комплексы, поддерживающие течение болезни, и которая позволяет восполнить недостающие факторы свертывающей системы крови и иммунитета.

Основным показанием является неэффективность проводимой ранее консервативной терапии и сохраняющийся высокий уровень маркеров воспаления при крайне тяжелых формах.

- Длительность процедуры — 1,5–2 часа.
- Замещение 1–2 объемов циркулирующей плазмы.
- Скорость потока крови 50–100 мл/мин.
- Гепарин в дозе 10–30 Ед/кг/час.
- Параметры могут варьировать в зависимости от возраста и массы тела пациента.
- Контроль АЧТВ 60–80 сек, АСТ (Activated clotting time) — 150–180 сек.

Крайне важно избегать гиповолемии

1. Контроль центрального венозного давления.
2. УЗИ-контроль нижней полой вены.
3. Контроль темпа диуреза.
4. Контроль динамики времени капиллярного наполнения.

ПРОТОКОЛ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИММУНОГЛОБУЛИНА ЧЕЛОВЕКА НОРМАЛЬНОГО

Показания к назначению противовирусной терапии: легкая и среднетяжелая форма COVID-19

МНН	Режим дозирования	Противопоказания
Противовирусная терапия		
Рекомбинантный интерферон альфа-2b	<p>Интраназально (в каждый носовой ход): < 12 мес: 1 капля/доза (500 МЕ) × 5 раз/сут 1–3 г.: 2 капли/дозы × 3–4 раз/сут 3–14 лет: 2 капли/дозы × 4–5 раз/сут > 15 лет: 3 капли/дозы × 5–6 раз/сут</p> <p>Гель: Полоску геля длиной не более 0,5 см наносят на предварительно подсушенную поверхность слизистой оболочки носа и/или на поверхность небных миндалин 5 раз в день.</p> <p>Ректально (свечи с антиоксидантами) < 7 лет: 150 000 МЕ 2 раза/сут > 7 лет: 500 000 МЕ 2 раза/сут Курс: 5–7 дней</p>	<ul style="list-style-type: none"> индивидуальная непереносимость компонентов препарата
Умифеновир	<p>Разовая доза: 2–6 лет: 50 мг 6–12 лет: 100 мг > 12 лет: 200 мг Кратность: 4 раза в сутки Курс: 5–7 дней</p>	<ul style="list-style-type: none"> повышенная чувствительность к компонентам препарата; возраст до 2 лет
Ремдесивир	<p>При массе тела < 40 кг, возраст < 12 лет 1-й день: 5 мг/кг (в 0,9% растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно) С 2-го дня: 2,5 мг/кг/внутривенно, 1 р/сут Общий курс 5–10 дней При массе тела ≥ 40 кг, возраст ≥ 12 лет 1-й день: 200 мг (в 0,9% растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно). С 2-го дня: 100 мг внутривенно 1 р/сут Общий курс 5–10 дней</p>	<ul style="list-style-type: none"> нарушение функции печени; острое почечное повреждение

Показания к назначению иммуноглобулина человека нормального: тяжелая форма COVID-19

Иммуноглобулин человека нормальный		
Иммуноглобулин человека нормальный	Курс: 0,4 г/кг г/кг в зависимости от тяжести течения COVID-19	<p>Противопоказания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • аллергические реакции или тяжелые системные реакции на препараты крови человека в анамнезе; • в случаях тяжелого сепсиса единственным противопоказанием является анафилактический шок на препараты крови человека в анамнезе; • иммунодефицит IgA. <p>С осторожностью:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тяжелая сердечная недостаточность, • сахарный диабет, • почечная недостаточность. <p>Следует обращать внимание на суммарный объем инфузии, назначая высокую дозу внутривенных иммуноглобулинов, так как некоторые из них требуют 4-кратного разведения. Необходимо избегать перегрузки объемом жидкости, пролонгируя время введения</p>

ПРОТОКОЛ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕКОМБИНАНТНЫХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ЧЕЛОВЕКА КЛАССА IgG1 К SARS-CoV-2

Учитывая сложность производства препаратов на основе антител из крови доноров-реконвалесцентов COVID-19, были разработаны искусственные моноклональные антитела.

Рекомбинантные моноклональные антитела человека класса IgG1 оказывают вируснейтрализующее действие путем связывания с неперекрывающимися эпитопами рецепторсвязывающего домена S-белка SARS-CoV-2. Блокировка взаимодействия S-белка SARS-CoV-2 с АПФ2 приводит к подавлению инфицирования клеток хозяина и останавливает репликацию вируса. В настоящее время используются однокомпонентные (сотровимаб), а также комбинированные препараты (бамланивимаб в комбинации с этесевимабом; казиривимаб в комбинации с имдевимабом).

Комбинированные препараты на основе моноклональных антител позволяют сохранять нейтрализующую активность против вновь возникающих мутаций SARS-CoV-2. Высокая безопасность и эффективность лечения с использованием моноклональных антител, а также отсутствие феномена антителозависимого усиления инфекции позволили такой терапии получить широкое распространение в ряде стран.

Показания к применению

- Препараты зарегистрированы у детей в возрасте ≥ 12 лет с массой тела ≥ 40 кг, а также при высоком риске развития Кавасаки-подобного шока. Вводятся в первые 10 дней болезни или при сохраняющейся репликации вируса (ПЦР+).

- Препараты моноклональных антител вводятся пациентам, имеющим следующие факторы риска развития тяжелых/критических форм COVID-19:
 - ИМТ $\geq +2$ SDS (Приложение 1);
 - лечение онкологического заболевания;
 - трансплантация костного мозга или органа;
 - иммунодефициты;
 - ВИЧ (при недостаточном контроле или с признаками СПИДа);
 - серповидноклеточная анемия;
 - талассемия;
 - тяжелое течение бронхиальной астмы;
 - аутоиммунные заболевания (применение иммунодепрессантов и генно-инженерных препаратов).
- Внутривенное введение нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 проводится в условиях дневного/круглосуточного стационара.
- Наблюдение за пациентом проводится во время инфузии и в течение 1 часа после ее окончания.

Предосторожность

- Гиперчувствительность.
- Инфузионные реакции.
- Реакция на введение бамлавинимаба.

Способ применения.

Возможные схемы лечения:

- Сотровимаб 500 мг/8 мл/1 флакон + 0,9% раствор натрия хлорида 100 мл внутривенно капельно однократно в течение 30 минут. Лекарственный препарат вводится под строгим контролем врача с последующим его наблюдением не менее 1 часа после введения препарата.
- Бамлавинимаб 700 мг/20 мл/1 флакон + этесевимаб 1400 мг/40 мл/2 флакона + 0,9% раствор натрия хлорида 250 мл однократно внутривенно капельно в течение 75 минут.
- Казиривилаб 300 мг/2,5 мл/2 флакона + имдевимаб 300 мг/2,5 мл/2 флакона. Казиривилаб и имдевимаб следует вводить одновременно в виде одной в/в инфузии. Рекомендуемая доза казиривилаба и имдевимаба составляет 600 мг казиривилаба и 600 мг имдевимаба.

ПРОТОКОЛ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНА ЧЕЛОВЕКА ПРОТИВ COVID-19

Применение высокоочищенного препарата иммуноглобулина основано на концепции пассивной иммунизации.

Действующим началом препарата являются иммуноглобулины класса G (не менее 95%), обладающие активностью антител к SARS-CoV-2, полученные из пула плазмы доноров. Препарат изготавливают по технологии, включающей процедуры инактивации и/или удаления вирусов. Молекулы IgG при изготовлении препарата не подвергаются изменению вслед-

ствии химического или ферментативного воздействия. Препарат не содержит консервантов и антибиотиков.

После внутривенной инфузии длительность содержания IgG к SARS-CoV-2 в максимальной концентрации варьирует от 25 минут до 6 часов. Период полувыведения IgG к SARS-CoV-2 составляет в среднем 11 суток.

Введение иммуноглобулина человека против COVID-19 проводится в условиях круглосуточного стационара.

Показания к применению

Лечение инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в составе комплексной терапии.

Противопоказания к применению

- повышенная чувствительность к иммуноглобулину человека, особенно в редко встречающихся случаях дефицита в крови иммуноглобулина класса А (IgA) и наличия антител против IgA;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- наличие в анамнезе аллергических реакций на препараты крови человека;
- возраст до 18 лет и старше 60 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности);
- беременность и период грудного вскармливания;
- аутоиммунные заболевания.

Способ применения

Препарат вводится однократно без разведения внутривенно капельно в дозе 1 мл/кг массы тела. Начальная скорость введения — от 0,01 до 0,02 мл/кг массы тела в минуту в течение 30 минут. Если препарат хорошо переносится, скорость введения можно постепенно увеличивать максимально до 0,12 мл/кг массы тела в минуту.

Введение препарата должно осуществляться только в условиях стационара.

Перед началом введения температура раствора должна быть доведена до комнатной или температуры тела пациента. Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим. Не пригоден к применению препарат во флаконах с нарушенной целостностью и/или маркировкой, в случае помутнения раствора, изменения цвета, присутствия в растворе осадка, при истекшем сроке годности, при несоблюдении условий хранения. Любое количество оставшегося после инфузии препарата должно быть уничтожено.

Препарат может применяться в сочетании с другими лекарственными средствами, в частности с антибиотиками. При этом не допускается смешивание препарата с другими лекарственными средствами в одном флаконе.

Имуноглобулин человека может использоваться как компонент любой из схем для стационарного лечения у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19.

ПРОТОКОЛ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Показания

1. Тяжелое течение COVID-19 (пневмония с прогрессирующей дыхательной недостаточностью (КТ2–4)).

2. Мультисистемный воспалительный синдром с признаками острой COVID-19.
3. Мультисистемный воспалительный синдром с преобладанием признаков болезни Кавасаки.
4. Мультисистемный воспалительный синдром с шоком, миокардитом, полиорган-ным поражением.
5. Синдром цитокинового шторма/гемофагоцитарный синдром.

Режим дозирования

<p>Тяжелое течение COVID-19 (пневмония с прогрессирующей дыхательной недостаточностью) и мультисистемный воспалительный синдром с признаками острой COVID-19 и прогрессирующей дыхательной недостаточностью</p>	<p>Метилпреднизолон</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1–2 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов (при наличии признаков дыхательной недостаточности). • Максимальная доза — применение в течение 3–4 суток. • Доза метилпреднизолона снижается на 20–25% на введение каждые 1–2 суток, далее — на 50% каждые 1–2 суток до полной отмены
<ul style="list-style-type: none"> • Мультисистемный воспалительный синдром с преобладанием признаков болезни Кавасаки • Мультисистемный воспалительный синдром с шоком, миокардитом, полиорган-ным поражением, высоким уровнем ферритина • Синдром цитокинового шторма/ Гемофагоцитарный синдром 	<p>Метилпреднизолон</p>	<ul style="list-style-type: none"> • При массе тела ≥ 40 кг — 125 мг/введение/ внутривенно каждые 6–8 ч. • При массе тела < 40 кг — 2 мг/кг/введение/ внутривенно 3 раза в сутки, или 10–20 мг/кг/введение/внутривенно один раз в сутки. • Максимальная доза метилпреднизолона при всех режимах введения применяется в течение 3–4 суток. • Доза метилпреднизолона снижается на 20–25% на введение каждые 1–2 суток, далее — на 50% каждые 1–2 суток до полной отмены
	<p>Дексаметазон</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 10–20 мг/м² сутки внутривенно за 2 введения. • Максимальная доза применяется в течение 3–4 суток. • Доза дексаметазона снижается на 20–25% на введение каждые 1–2 суток, далее — на 50% каждые 1–2 суток до полной отмены. • Снижение дозы внутривенного метилпреднизолона/дексаметазона начинается при стабилизации состояния, купировании лихорадки, стойком снижении уровня СРБ сыворотки крови, снижении уровня ферритина сыворотки крови не менее чем на 15%
	<p>Преднизолон/ метилпреднизолон</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 0,5–1 мг/кг/сутки (при ГФС 1,5 мг/кг/сутки) перорально назначается перед началом снижения дозы внутривенного ГКС. • Максимальная доза применяется 7–10 дней. • Доза преднизолона/метилпреднизолона снижается на 20–25% на прием каждые 1–2 суток, далее — на 50% каждые 1–2 суток до полной отмены в течение 2–3 недель

Метилпреднизолон и дексаметазон отменяются под контролем показателей активности воспаления (лихорадка, уровень СРБ, ферритина, АЛТ, АСТ, ЛДГ сыворотки крови, число лейкоцитов, тромбоцитов крови, СОЭ), до полной отмены. Полная отмена возможна только при нормализации показателей активности воспаления. При повышении показателей активности вторичного ГФС следует приостановить снижение дозы до принятия решения о коррекции терапии.

Пациенты, получающие ГКС, должны находиться под наблюдением на предмет побочных эффектов. У тяжелобольных пациентов к ним относятся гипергликемия и повышенный риск инфекций (включая бактериальные, грибковые); частота этих инфекций у пациентов с COVID-19 неизвестна.

ГКС также могут играть роль в лечении рефрактерного септического шока у тяжелобольных. В наибольшей степени позитивный гемодинамический эффект ГКС наблюдается у лиц с относительной надпочечниковой недостаточностью. При септическом шоке длительностью менее 1 суток, или необходимости использования норадреналина в дозе, превышающей 0,5 мкг/кг/мин, рекомендовано назначение гидрокортизона в дозе 200–300 мг/сутки.

Противопоказания

Абсолютных противопоказаний нет.

Противопоказания к применению

ГКС необходимо применять с осторожностью:

- при сахарном диабете;
- гипертонической болезни;
- язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- ожирении;
- признаках активной бактериальной инфекции;
- тромботических нарушениях.

ПРОТОКОЛ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Показания для применения генно-инженерных биологических препаратов

Терапию генно-инженерными биологическими препаратами в сочетании с глюкокортикоидами следует начинать при тенденции к развитию тяжелого поражения легких с целью предотвращения цитокинового шторма и полиорганной недостаточности.

Сочетание данных КТ органов грудной клетки (КТ1–4) с двумя и более ниже указанными признаками:

- СРБ > 45 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 3–5-й день заболевания;
- лихорадка > 38 °С в течение 3–5 дней;
- число лейкоцитов < $3,0 \times 10^9$ /л;
- абсолютное число лимфоцитов < 1×10^9 /л;
- уровень ферритина крови > 180 нг/мл;
- уровень ИЛ-6 > 40 пк/мл;
- снижение SpO_2 < 96%;
- МВС.

ПРОТОКОЛ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА РЕЦЕПТОРА ИЛ-6. ТОЦИЛИЗУМАБ

Тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса IgG1, которое ингибирует растворимый и мембраносвязанный рецептор ИЛ-6.

Тоцилизумаб зарегистрирован FDA по следующим показаниям: тяжелый ревматоидный артрит у взрослых, системный ювенильный идиопатический артрит, гигантоклеточный полиартериит и жизнеугрожающий синдром высвобождения цитокинов, индуцированный терапией химерным антигеном рецептора Т-клеток (CAR-T).

В конце июня 2021 г. FDA одобрило экстренное использование тоцилизумаба у взрослых и детей, госпитализированных с COVID-19.

ВОЗ 6 июля 2021 г. рекомендовала использовать блокаторы рецептора ИЛ-6 тоцилизумаб и сарилумаб в комбинации с ГКС для лечения COVID-19 у взрослых; группа экспертов ВОЗ пришла к выводу о том, что применение блокаторов рецептора ИЛ-6 «снижает риск смерти и потребность в искусственной вентиляции легких».

Показания к применению

- Тяжелое течение COVID-19 (пневмония с прогрессирующей дыхательной недостаточностью (КТ 2–4)).
- МВС с признаками острой COVID-19 с прогрессирующей дыхательной недостаточностью и с преобладанием признаков болезни Kawasaki, рефрактерный к ГКС в сочетании с иммуноглобулином человека нормальным и этиотропной терапией (в течение 48 часов).
- МВС с шоком, полиорганным поражением и высоким ферритином.
- Цитокиновый шторм/гемофагоцитарный синдром.

Режим дозирования

При массе тела < 30 кг: 12 мг/кг (внутривенно однократно).

При массе тела ≥ 30 кг: 8 мг/кг (внутривенно однократно).

Необходимую дозировку разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут.

Повторное введение через 12 часов в случае некупирования лихорадки, при исключении присоединения бактериальной и/или грибковой инфекции.

Ожидаемый эффект

В сочетании или без ГКС уже на следующий день после инфузии купируется лихорадка и снижается уровень СРБ сыворотки крови. Уровень ферритина, АЛТ, АСТ, ЛДГ сыворотки крови снижается медленнее. Повышение уровня АЛТ, АСТ, ЛДГ сыворотки крови может наблюдаться при сочетанном применении ГКС с тоцилизумабом или при монотерапии ГКС.

При неэффективности

Повторное введение тоцилизумаба возможно через 12–24 часа при сохранении субфебрилитета. Необходимо помнить, что при повторном введении тоцилизумаба повышается риск развития вторичной инфекции.

При неэффективности/недостаточном эффекте ингибитора рецептора ИЛ-6 в комбинации с ГКС (сохранение лихорадки, отсутствие/незначительная положительная динамика лабораторных показателей) через 24 часа или реактивации вторичного ГФС возможной

терапевтической опцией является применение ингибитора ИЛ-1 β для снижения активности воспаления. Ингибитор рецепторов ИЛ-1 β (канакинумаб) назначается в дозе 4–8 мг/кг внутривенно однократно). Решение о назначении препарата принимается коллегиально.

ПРОТОКОЛ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ИЛ-1. КАНАКИНУМАБ

Канакинумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, специфически связывающее ИЛ-1 β , зарегистрирован FDA для применения при некоторых аутовоспалительных синдромах (периодические лихорадки, болезнь Стилла, подагрический артрит), сопровождающихся цитокиновым штормом (вторичным синдромом активации макрофагов / гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом).

Эффективность канакинумаба анализировалась также при раке легкого и в качестве противовоспалительной терапии при атеросклеротической болезни.

Показания к применению

- Тяжелое течение COVID-19 (пневмония с прогрессирующей дыхательной недостаточностью (КТ 2–4)).
- МВС с признаками острого COVID-19 и прогрессирующей дыхательной недостаточностью с преобладанием признаков болезни Kawasaki, рефрактерный к ГКС в сочетании с иммуноглобулином человека нормальным и этиотропной терапией (в течение 48 часов).
- МВС с миокардитом, шоком, полиорганным поражением и высоким ферритином.
- Цитокиновый шторм/гемофагоцитарный синдром.
- Неэффективность/непереносимость тоцилизумаба.

Режим дозирования

В дозе 4 мг/кг (внутривенно однократно).

150 мг лиофилизата растворяют в 1 мл воды для инъекций. Приготовленный концентрат вводят во флакон с 250 мл 5% раствора глюкозы. Не встряхивают.

Доза канакинумаба (объем концентрата для приготовления раствора) — 150 мг/мл.

Анакинра

Анакинра — негликозилированная рекомбинантная форма человеческого антагониста ИЛ-1 α и β рецепторов, селективный блокатор рецепторов ИЛ-1, препятствует связыванию ИЛ-1 с рецептором, зарегистрирована FDA для лечения ревматоидного артрита и криопирин-ассоциированных периодических синдромов, а также МВС новорожденных.

Анакинра также применяется off-label в терапии жизнеугрожающего синдрома высвобождения цитокинов, индуцированного терапией химерным антигеном рецептора Т-клеток (CAR-T), синдрома активации макрофагов/вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, развивающегося у пациентов с аутоиммунными/аутовоспалительными заболеваниями, сепсиса.

Показания к применению

- Тяжелое течение COVID-19 (пневмония с прогрессирующей дыхательной недостаточностью (КТ2–4)).

- МВС с признаками острой COVID-19 и прогрессирующей дыхательной недостаточностью и с преобладанием признаков болезни Kawasaki, рефрактерный к ГКС в сочетании с иммуноглобулином человека нормальным и этиотропной терапией (в течение 48 часов).
- МВС с миокардитом, шоком, полиорганным поражением и высоким ферритином.
- Цитокиновый шторм/гемофагоцитарный синдром.

Режим дозирования

При неэффективности ГКС в сочетании с иммуноглобулином человека нормальным в течение 48 часов — 4–6 мг/кг однократно подкожно. При прогрессирующем ГФС, шоке, сердечной недостаточности — 2 мг/кг внутривенно (макс. 100 мг) 4 раза в сутки (растворить в 100 мл стерильного NaCl, вводить не более 1 часа), или 2 мг/кг (макс. 100 мг) внутривенно одномоментно с последующим продленным введением всей суточной дозы, не больше 12 мг/кг, или 400 мг.

Ожидаемый эффект терапии генно-инженерными биологическими препаратами

У большинства пациентов лихорадка купируется через 24–48 часов; улучшается общее самочувствие; снижается уровень СРБ сыворотки крови. Уровень ферритина, АЛТ, АСТ, ЛДГ сыворотки крови снижается медленнее.

Противопоказания к применению генно-инженерных биологических препаратов:

- сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19;
- гиперчувствительность к любому компоненту препарата;
- вирусный гепатит В;
- иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов;
- нейтропения $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$;
- повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 норм;
- тромбоцитопения $< 50 \times 10^9/\text{л}$;
- инфекционные заболевания: гастроэнтерит, дивертикулит, бактериальный артрит, оппортунистические инфекции. При развитии инфекционных осложнений возможен фатальный исход, а их идентификация может быть маскирована проведением антицитокиновой терапии.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Вторичный гемофагоцитарный синдром

На фоне лечения тоцилизумабом (канакинумабом) возможно развитие парадоксальной реакции, проявляющейся реактивацией вторичного ГФС.

При нарастании показателей активности вторичного ГФС у пациентов с COVID-19 после инфузии тоцилизумаба/канакинумаба (лихорадка, повышение уровня ферритина и СРБ/ЛДГ/АСТ/АЛТ/триглицеридов крови; развитие одно-, двухростковой цитопении или панцитопении, снижение СОЭ и уровня фибриногена) рекомендуется расценивать ситуацию как реактивацию ГФС на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами.

Лейкопения/нейтропения

Наиболее часто развивается при применении тоцилизумаба, реже — канакинумаба, анакинры.

При развитии лейкопении с абсолютным числом нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ после инфузии тоцилизумаба рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора филграстима в дозе 5–10 мкг/кг/сутки подкожно. Препарат вводится до полного восстановления числа лейкоцитов крови.

При развитии фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой) гранулоцитарный колониестимулирующий фактор назначается в сочетании с антибактериальными препаратами системного действия внутривенно. Лечение антибиотиком проводится до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки.

На фоне применения генно-инженерных биологических препаратов в сочетании с ГКС возможно развитие вторичной, бактериальной, вирусной, грибковой, в том числе оппортунистической инфекции; сепсиса, интерстициальной, очаговой, долевой, полисегментарной пневмонии.

Бактериальная, грибковая инфекция/сепсис

При появлении субфебрильной/фебрильной лихорадки, нарастании полиорганной недостаточности необходимо провести комплекс исследований с целью исключения сепсиса: клинический анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, определение уровня СРБ сыворотки крови, прокальцитонина крови; микробиологическое (культуральное) исследование крови, мочи, слизи с миндалин и задней стенки глотки, отделяемого из ануса на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, грибы с определением чувствительности к антибактериальным препаратам; тромбоэластографию, коагулограмму; КТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, почек, Эхо-КГ, МРТ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства.

О развитии бактериального сепсиса могут свидетельствовать фебрильная лихорадка, лейкоцитоз/лейкопения (нейтропения), тромбоцитопения, нарастание уровня СРБ, прокальцитонина сыворотки крови.

О развитии грибкового сепсиса могут свидетельствовать наличие очагов кандидоза на коже и/или слизистых оболочках; фебрильная лихорадка; лейкоцитоз/лейкопения (нейтропения), нарастание уровня СРБ сыворотки крови, низкий уровень прокальцитонина крови.

При подозрении/подтверждении развития сепсиса до выявления этиологического фактора назначается эмпирическая антибактериальная терапия, влияющая на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору в сочетании с антимикотическими препаратами; после выявления этиологического фактора — антибактериальная, антимикотическая терапия по чувствительности микрофлоры.

Пневмония (интерстициальная, очаговая, долевая, полисегментарная)

Интерстициальную пневмонию следует заподозрить при нарастании дыхательной недостаточности, появлении субфебрильной/фебрильной лихорадки, сухого кашля/кашля с незначительным количеством мокроты/одышки, крепитаций/ослабления дыхания при аускультации.

Для очаговой/долевой пневмонии, развивающейся в условиях лечения генно-инженерными биологическими препаратами (в первую очередь тоцилизумабом), характерны субфебрильная лихорадка или ее полное отсутствие, скудная клиническая картина, отсутствие повышения острофазовых показателей воспаления: СОЭ, числа лейкоцитов крови, уровня СРБ сыворотки крови. Очаговую пневмонию следует заподозрить при появлении сухого/влажного кашля/подкашливания.

Для инвазивного микоза с поражением легких характерны субфебрильная/фебрильная лихорадка, нарастание дыхательной недостаточности; кровохарканье; низкий уровень прокальцитонина крови, высокий уровень СРБ сыворотки крови, нейтропения/нейтрофильный лейкоцитоз.

Факторы риска развития COVID-ассоциированного аспергиллеза легких и пневмоцистной пневмонии: ИВЛ, ОРДС, применение ГКС и генно-инженерных биологических препаратов, лимфопения $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтропения $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, декомпенсированный сахарный диабет, злокачественные опухоли.

При подозрении на развитие пневмонии необходимо проведение КТ органов грудной клетки.

При COVID-инвазивном аспергиллезе легких на КТ легких выявляют двусторонние или односторонние очаги консолидации или деструкции; при пневмоцистной пневмонии — симптомы «матовых стекол», «булыжной мостовой», консолидации.

При появлении/прогрессировании интерстициальных и/или очаговых, и/или инфильтративных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки проводится:

- определение антител класса М, G к *Pneumocystis jirovecii*, грибам рода аспергиллы (*Aspergillus*), *Mycoplasma pneumoniae*, вирусам Эпштейна–Барр (*Epstein-Barr virus*), цитомегаловирусу (*Cytomegalovirus*), вирусу простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) в крови;
- определение маннана, галактоманнана в крови, в мокроте/эндотрахеальном аспирате или в бронхоальвеолярной лаважной жидкости;
- определение ДНК вирусов Эпштейна–Барр (*Epstein-Barr virus*), цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*), вируса простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) методом ПЦР в периферической крови, слюне и моче (предпочтительно количественное исследование);
- определение ДНК грибов рода аспергиллы (*Aspergillus*), *Mycoplasma pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii*, *Pneumocystis carinii* в мокроте/эндотрахеальном аспирате или в бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР (предпочтительно количественное исследование);
- микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цисты пневмоцист (*Pneumocystis carinii*, *Pneumocystis jirovecii*), грибы (дрожжевые и мицелиальные), грибы рода аспергиллы (*Aspergillus*); аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы.

Микробиологическое исследование БАЛ должно включать микроскопию с окраской калькофлюором белым и посев на среду Сабуро.

До выявления этиологического фактора пневмонии рекомендуется назначение эмпирической антибактериальной и антимикотической терапии: назначаются ко-тримоксазол (в терапевтической дозе) в комбинации с антибактериальными препаратами системного действия, влияющими на грамположительную, грамотрицательную и анаэробную флору в сочетании с ко-тримоксазолом, противогрибковыми препаратами системного действия (каспофунгин/микофунгин/вориконазол/амфотерицин В).

После выявления этиологического фактора проводится антибактериальная и/или антимикотическая терапия в соответствии с чувствительностью микрофлоры.

При развитии пневмоцистной пневмонии назначаются ГКС внутривенно, ко-тримоксазол в дозе 3,75–5,0 мг/кг/массы тела/введение (по триметоприму) внутривенно каждые 6 часов в соответствии с международными рекомендациями по лечению иммунокомпрометированных детей.

Инфекция группы *Herpesviridae*

Возможно развитие локальной, генерализованной инфекции, а также *Herpes zoster*.

При развитии цитомегаловирусной инфекции и/или Эпштейна–Барр вирусной инфекции назначается ганцикловир в дозе 6 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в сочетании с иммуноглобулином человека нормальным в дозе 400 мг/кг/курс.

При развитии *Herpes zoster* назначается ацикловир в дозе 10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов у детей в возрасте < 1 года; в дозе 500 мг/м² внутривенно каждые 8 часов у детей в возрасте ≥ 1 года.

Другие нежелательные явления:

- сыпь, зуд, крапивница;
- анафилактический шок (на второе введение);
- повышение артериального давления;
- тромбоцитопения;
- повышение активности АЛТ, АСТ сыворотки крови;
- при применении тоцилизумаба — повышение показателей липидного обмена (общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП).

Противопоказания для назначения генно-инженерных биологических препаратов:

- сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19;
- гиперчувствительность к любому компоненту препарата;
- вирусный гепатит В;
- иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов;
- нейтропения < $0,5 \times 10^9/\text{л}$;
- повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 норм;
- тромбоцитопения < $50 \times 10^9/\text{л}$;
- инфекционные заболевания: гастроэнтерит, дивертикулит, бактериальный артрит, оппортунистические инфекции. При развитии инфекционных осложнений возможен фатальный исход, а их идентификация может быть маскирована проведением антицитокиновой терапии;
- сыпь, зуд, крапивница;
- повышение артериального давления;
- лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения;
- повышение показателей липидного обмена (общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП).

Повышение уровня АЛТ, АСТ, ЛДГ сыворотки крови может наблюдаться при сочетанном применении ГКС с тоцилизумабом или при монотерапии ГКС.

На фоне лечения тоцилизумабом возможно развитие парадоксальной реакции, проявляющейся реактивацией вторичного ГФС. При нарастании показателей активности вторичного ГФС у пациентов с COVID-19 после инфузии тоцилизумаба (лихорадка, повышение уровня ферритина и СРБ/ЛДГ/АСТ/АЛТ/триглицеридов крови; развитие одно-, двухростковой цитопении или панцитопении, снижение СОЭ и уровня фибриногена) рекомендуется расценивать ситуацию как реактивацию ГФС на фоне лечения тоцилизумабом.

При лейкопении с абсолютным числом нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, развившейся после инфузии тоцилизумаба, рекомендуется назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора филграстима в дозе 5–10 мкг/кг/сутки подкожно. Препарат вводится до полного восстановления числа лейкоцитов крови.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЭТИОТРОПНОЙ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С COVID-19 OFF-LABEL

Большинство препаратов этиотропной и патогенетической терапии для лечения детей с COVID-19 применяются off-label.

Согласно рекомендациям ВОЗ, возможно назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью off-label (то есть применение с медицинской целью не соответствует инструкции по медицинскому применению), при этом их назначение должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ, и осуществляться на основании Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Надлежащая клиническая практика», приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 23 августа 2016 г., регистрационный № 43357), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 64-й Генеральной ассамблее ВМА, Форталеа, Бразилия, 2013 г.

Вышеуказанная практика оценки целесообразности применения лекарственных препаратов вне показаний, указанных в инструкции по медицинскому применению, является общепризнанной в мире. В текущих условиях распространения новой коронавирусной инфекции и ограниченности доказательной базы по лечению COVID-19 использование препаратов в режиме off-label для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 базируется на международных рекомендациях, а также согласованных экспертных мнениях, основанных на оценке степени пользы и риска при использовании терапии в режиме off-label.

Информация о случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственных препаратов, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами должна собираться и передаваться в установленном порядке в Росздравнадзор.

Меры предосторожности

До назначения ГКС/тоцилизумаба или канакинумаба, или анакинры, особенно пациентам с отрицательным ПЦР и тестом на антиген SARS-CoV-2 и отставленным во времени МВС, необходимо исключить заболевания, которые могут протекать с клиническими и лабораторными проявлениями мультисистемного воспалительного ответа, синдрома активации макрофагов: инфекционные заболевания (сепсис, кишечные инфекции, инфекции, вызванные цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барр); онкогематологические заболевания (солидные опухоли, гемобластозы, лимфопролиферативные заболевания); ревматические болезни (болезнь Кавасаки, юношеский артрит с системным началом, системная красная волчанка, дерматополимиозит, узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера).

ПРОТОКОЛ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Показания:

- тяжелое течение COVID-19 с длительной лихорадкой;
- наличие хронических заболеваний (аутоиммунных заболеваний, антифосфолипидного синдрома, ожирения, онкологических болезней, патологии сердечноvascularной и дыхательной системы, наличие эпизодов тромбоза в анамнезе);
- длительная вынужденная иммобилизация пациента (проведение неинвазивной или инвазивной вентиляции легких);
- наличие внутривенных катетеров и изменение показателей коагулограммы в сторону гиперкоагуляции;
- перед назначением терапии необходимо проводить комплексную оценку показателей системы гемостаза: D-димера, фибриногена, протромбина по Квику, протромбинового времени, АЧТВ.

Противопоказания:

- продолжающееся кровотечение;
- уровень тромбоцитов в крови ниже $25 \times 10^9/\text{л}$;
- выраженная почечная недостаточность (для НМГ).

При назначении НМГ необходимо учитывать возрастные ограничения.

МНН	Режим дозирования	Противопоказания
Низкомолекулярные гепарины (НМГ)		
Далтепарин натрия (Фрагмин)	Разовая доза: 150–200 ЕД/кг Вводится каждые 12 часов п/к	Необходим контроль анти-Ха активности (контроль по НМГ) (диапазон 0,15–0,3 МЕ/мл) через 3–4 часа после подкожной инъекции. Дополнительно рекомендовано контролировать уровень протеина-С и антитромбина III с целью своевременной коррекции их дефицита и профилактики тромбообразования
Нефракционированный гепарин (НФГ)		
Гепарин натрия	Доза подбирается индивидуально, вводится непрерывно в/в капельно! (10–30 ед/кг/час, подбирается индивидуально под контролем уровня АЧТВ, целевые значения 50–70 сек)	Предпочтителен при наличии тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин). Необходим контроль АЧТВ и анти-Ха активности (по контролю на НФГ) 1–2 раза в сутки. Значения анти-Ха активности должны быть в диапазоне от 0,6 до 1,0 МЕ/мл. Допускается удлинение АЧТВ не более чем в 2 раза на фоне терапии НФГ. Дополнительно рекомендовано контролировать уровень протеина-С и антитромбина III с целью своевременной коррекции их дефицита и профилактики тромбообразования

Рутинное мониторирование анти-Ха активности в крови при подкожном введении антикоагулянтов не требуется. Оно может быть рассмотрено для подбора дозы у больных с повышенным риском кровотечений и/или тромбоза. Целевые значения для лечебных

доз — 0,6–1,0 анти-Ха ЕД/мл. При применении НМГ кровь для определения анти-Ха активности берется через 4–6 ч после введения препарата (оптимально после 3–4 инъекций), при подкожном введении промежуточных доз НФГ — посередине между инъекциями, при внутривенной инфузии НФГ — через 6 часов после каждого изменения дозы.

Симптоматическое лечение

Симптоматическое лечение включает:

- купирование лихорадки (жаропонижающие препараты, например, парацетамол);
- комплексную терапию ринита и/или ринофарингита (увлажняющие/элиминационные препараты, назальные деконгестанты);
- комплексную терапию бронхита (мукоактивные, бронхолитические и прочие средства).

Жаропонижающие назначают при t тела $> 38,0$ – $38,5$ °С. При плохой переносимости лихорадочного синдрома, головных болях, повышении артериального давления и выраженной тахикардии (особенно при наличии ишемических изменений или нарушениях ритма) жаропонижающие препараты используют и при более низких цифрах. Наиболее безопасным препаратом является парацетамол.

Для местного лечения ринита, фарингита, при заложенности и/или выделениях из носа начинают с солевых средств для местного применения на основе морской воды (изотонических, а при заложенности — гипертонических). В случае их неэффективности показаны назальные деконгестанты. При неэффективности или выраженных симптомах могут быть использованы различные растворы с антисептическим действием.

ПРОТОКОЛ ТЕРАПИИ ПРИ КОИНФЕКЦИИ С ГРИППОМ

МНН	Режим дозирования	Противопоказания
Осельтамивир	Разовая доза: < 12 мес: 3 мг/кг < 10–15 кг: 30 мг 15–23 кг: 45 мг 23–40 кг: 60 мг > 40 кг: 75 мг Кратность: 2 раза в сутки Курс: 5 дней	Применяется только при гриппе <ul style="list-style-type: none"> • гиперчувствительность; • нарушения ритма сердца; • диспепсия; • почечная недостаточность; • нарушения функции печени

ПРОТОКОЛ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Протокол лечения нетяжелой и неосложненной пневмонии без факторов риска

Характеристика пациентов

- возраст старше 6 месяцев жизни;
- без фоновых заболеваний — врожденный порок сердца, хронические заболевания легких, сопровождающиеся инфекцией (бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь и др.), иммунодефицит, сахарный диабет, подростковая беременность;

- не получающие иммуносупрессивную терапию;
- привитые ранее против пневмококковой инфекции.

Пневмония, вызванная типичными бактериями (*Streptococcus pneumoniae* и др.)

Выраженная интоксикация, гомогенная тень с четкими границами по ходу плевры на рентгенограмме, лейкоцитоз с нейтрофилезом 15×10^9 и выше, повышение СРБ и ПКТ.

Протокол действий

- Терапия выбора — амоксициллин 45–60 мг/кг/сут в 2–3 приема перорально — 7–10 дней.
- Оценка эффективности через 24–48 часов.

Критерии эффективности

- снижение лихорадки;
- не прогрессирует дыхательная недостаточность;
- снижение уровня лейкоцитов и нейтрофилов;
- снижение уровня СРБ;
- снижение уровня ПКТ.

При отсутствии положительной динамики назначается АБТ второй линии парентерально:

- амоксициллин/клавулановая кислота с 3 мес до 12 лет — 30 мг/кг каждые 6–8 ч, с 12 лет и > 40 кг — 1,2 г каждые 6–8 ч;
- цефтриаксон 50–80 мг/кг/сут, детям старше 12 лет (или > 50 кг) — 1–2 г/сут в 1–2 введения;
- цефотаксим 100–150 мг/кг/сут в 3–4 введения;
- цефотаксим/сульбактам 150 мг/кг/сут в 3–4 введения, внутривенно, при необходимости возможна комбинация с макролидом перорально — 7–14 дней: джозамицин — 40–50 мг/кг/сут в 2–3 приема, кларитромицин — 15 мг/кг/сут в 2 приема, мидекамицин — 50 мг/кг/сут (максимальная суточная доза 1200 мг) в 2–3 приема.

Высокий риск пневмонии, вызванной пенициллинрезистентным пневмококком

Проживание в регионе с высокой частотой резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину, дети из учреждений с круглосуточным пребыванием, АБТ в предыдущие 3 месяца.

Протокол действий

- терапия выбора перорально: амоксициллин по 90 мг/кг/сут в 2–3 приема или амоксициллин/клавулановая кислота 14:1 по 90 мг/кг/сут по амоксициллину — 7–10 дней.

Оценка эффективности через 48 часов. Критерии эффективности:

- снижение лихорадки;
- не прогрессирует дыхательная недостаточность;
- снижение уровня лейкоцитов и нейтрофилов;
- снижение уровня СРБ;
- снижение уровня ПКТ.

При отсутствии положительной динамики назначается АБТ второй линии:

- амоксициллин/клавулановая кислота с 3 мес до 12 лет — 30 мг/кг каждые 6 ч, с 12 лет и > 40 кг — 1,2 г каждые 6–8 ч;
- цефтриаксон до 80 мг/кг/сут, детям старше 12 лет (или > 50 кг) — 1–2 г/сут в 1–2 введения; тяжелые инфекции, в т.ч. вызванные пенициллинрезистентными пневмококками — до 4 г/сут в 1–2 введения;
- цефотаксим 100–150 мг/кг/сут в 3–4 введения;
- цефотаксим/сульбактам 150 мг/кг/сут в 3–4 введения, внутривенно при необходимости возможна комбинация с макролидом перорально — 7–14 дней: джозамицин 40–50 мг/кг/сут в 2–3 приема, кларитромицин — 15 мг/кг/сут в 2 приема, мидекамицин — 50 мг/кг/сут (максимальная суточная доза 1200 мг) в 2–3 приема.

Аллергия на бета-лактамы

Протокол действий

- Джозамицин 40–50 мг/кг/сут или мидекамицин 50 мг/кг/сут (максимальная суточная доза 1200 мг) в 2–3 приема перорально — 7–10 дней.
- Оценка эффективности через 24–48 часов.

Критерии эффективности

- снижение лихорадки;
- не прогрессирует дыхательная недостаточность;
- снижение уровня лейкоцитов и нейтрофилов;
- снижение уровня СРБ;
- снижение уровня ПКТ.

При отсутствии положительной динамики назначается АБТ второй линии:

- Ванкомицин 40 мг/кг/сут в 4 введения.
- Левофлоксацин 16–20 мг/кг/сут в 2 введения (по жизненным показаниям) внутривенно — 7–14 дней.

Пневмония, вызванная внутриклеточными микроорганизмами (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*)

Отсутствие выраженной интоксикации, сильный кашель, обилие влажных асимметричных хрипов, бронхообструктивный синдром, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, неомогенная тень без четких границ на рентгенограмме, отсутствие выраженных изменений в общем анализе крови, СРБ повышен незначительно или в норме, ПКТ в норме. Положительные результаты ПЦР и серодиагностики.

Протокол действий

- терапия выбора: джозамицин — 40–50 мг/кг/сут в 2–3 приема, кларитромицин — 15 мг/кг/сут в 2 приема, мидекамицин — 50 мг/кг/сут (максимальная суточная доза 1200 мг) в 2–3 приема перорально — 10–14 дней.
- Оценка эффективности через 24–48 часов.

Критерии эффективности

- снижение лихорадки;
- не прогрессирует дыхательная недостаточность.

При отсутствии положительной динамики назначается АБТ второй линии:

- левофлоксацин 16–20 мг/кг/сут в 2 введения (по жизненным показаниям) внутривенно — 10–14 дней;
- ципрофлоксацин 20–30 мг/кг/сут внутривенно (по жизненным показаниям) — 10–14 дней.

ПАЦИЕНТЫ С ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Пневмония, вызванная типичными бактериями (*Streptococcus pneumoniae* и др.)

Выраженная интоксикация, гомогенная тень с четкими границами на рентгенограмме, лейкоцитоз с нейтрофилезом, повышение СРБ и ПКТ.

Протокол действий

Назначается комбинированная АБТ (в сочетании с макролидом):

- амоксициллин/клавулановая кислота с 3 мес до 12 лет — 30 мг/кг каждые 6 ч, с 12 лет и > 40 кг — 1,2 г каждые 6 ч;
- цефтриаксон до 80 мг/кг/сут, детям старше 12 лет (или > 50 кг) — 1–2 г/сут в 1–2 введения; тяжелые инфекции, в т.ч. вызванные пенициллинрезистентными пневмококками — до 4 г/сут в 1–2 введения;
- цефотаксим 100–150 мг/кг/сут в 3–4 введения;
- цефотаксим/сульбактам 150 мг/кг/сут в 3–4 введения, внутривенно + макролид (джозамицин — 40–50 мг/кг в 2–3 приема, кларитромицин — 15 мг/кг/сут в 2 приема, мидекамицин — 50 мг/кг/сут (максимальная суточная доза 1200 мг) в 2–3 приема) перорально — 7–14 дней.

Оценка эффективности через 24–48 часов.

Критерии эффективности

- снижение лихорадки;
- не прогрессирует дыхательная недостаточность;
- снижение уровня лейкоцитов и нейтрофилов;
- снижение уровня СРБ;
- снижение уровня ПКТ.

При отсутствии положительной динамики назначается АБТ второй линии:

- эртапенем 30 мг/кг/сут в 2 введения (не более 1 г/сут), с 13 лет — 1 г 1 раз в сутки;
- цефепим с 2 мес — 50 мг/кг каждые 8–12 ч (максимально — 6 г/сутки);
- цефепим/сульбактам 160 мг/кг/сут в 2–3 введения;
- цефтаролина фосамил (с 2 мес до 2 лет — 8 мг/кг каждые 8 ч, 2 года – 12 лет и 12–18 лет < 33 кг — 12 мг/кг (максимально 400 мг) каждые 8 ч, 12–18 лет и > 33 кг — 600 мг каждые 12 ч, внутривенно при необходимости возможна комбинация с макролидом (джозамицин — 40–50 мг/кг/сут в 2–3 приема, кларитромицин — 15 мг/кг/сут в 2 приема, мидекамицин — 50 мг/кг/сут (максимальная суточная доза 1200 мг) в 2–3 приема) перорально — 7–14 дней.

Высокий риск пневмонии, вызванной пенициллинрезистентным пневмококком; АБТ в предыдущие 3 месяца и наличие иных факторов риска:

- возраст до 6 месяцев жизни;
- тяжелые фоновые заболевания — врожденный порок сердца, хронические заболевания легких, сопровождающиеся инфекцией (бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь и др.), иммунодефицит, сахарный диабет;
- получающие иммуносупрессивную терапию;
- непривитые против пневмококковой инфекции.

Протокол действий

Назначается комбинированная АБТ (в сочетании с макролидами):

- цефепим с 2 мес — 50 мг/кг каждые 8–12 ч (максимально — 6 г/сут);
- цефтаролина фосамил (с 2 мес до 2 лет — 8 мг/кг каждые 8 ч, 2 года – 12 лет и 12–18 лет < 33 кг — 12 мг/кг (максимально 400 мг) каждые 8 ч, 12–18 лет и > 33 кг — 600 мг каждые 12 ч;
- эртапенем 30 мг/кг/сут в 2 введения (не более 1 г/сут), с 13 лет — 1 г 1 раз в сутки; внутривенно + макролид (джозамицин — 40–50 мг/кг/сут в 2–3 приема, кларитромицин — 15 мг/кг/сут в 2 приема, мидекамицин — 50 мг/кг/сут (максимальная суточная доза 1200 мг) в 2–3 приема) перорально — 7–14 дней.

Оценка эффективности через 24–48 часов.

Критерии эффективности

- снижение лихорадки;
- не прогрессирует дыхательная недостаточность;
- снижение уровня лейкоцитов и нейтрофилов;
- снижение уровня СРБ;
- снижение уровня ПКТ.

При отсутствии положительной динамики назначается комбинированная АБТ препаратами второй линии:

- меропенем 60–120 мг/кг/сут в 3 введения, имипенем/циластатин 60 мг/кг/сут в 4 введения, линезолид 30 мг/кг/сут в 3 введения; левофлоксацин 16–20 мг/кг/сут в 2 введения (по жизненным показаниям), внутривенно — 7–14 дней;
- предпочтительные комбинации: карбапенем + линезолид ± левофлоксацин; цефтаролин фосамил + левофлоксацин.

Критерии отмены АБТ при лечении пациентов с внебольничной и госпитальной пневмонией:

- температура тела < 37,5 °С более 3 дней;
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие дыхательной недостаточности;
- отсутствие гнойной мокроты;
- лейкоциты в крови менее $15 \times 10^9/\text{л}$;
- палочкоядерные нейтрофилы менее 5%;
- СРБ в пределах нормы;
- ПКТ менее 0,25 нг/мл;
- отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.

Клинические признаки и состояния, не являющиеся показанием для продолжения АБТ или замены антимикробного препарата у больных внебольничной и госпитальной пневмонией

1. Субфебрилитет (температура тела 37,0–37,5 °С) при отсутствии других признаков бактериальной инфекции.
2. Сохранение остаточных изменений на рентгенограмме (инфильтрация, усиление легочного рисунка), которые могут оставаться до 8 недель после перенесенной пневмонии.
3. Сохранение редкого сухого кашля.
4. Сохранение сухих хрипов при аускультации, которые могут выслушиваться в течение 3–4 недель и более после перенесенной пневмонии.
5. Увеличение СОЭ.
6. Сохраняющаяся слабость и потливость.

Нозокомиальная, в том числе вентиляторассоциированная пневмония у детей

В случае клинической неэффективности или развития нозокомиальных осложнений выбор режима антимикробной терапии необходимо осуществлять на основании выявления факторов риска резистентных возбудителей, анализа предшествующей терапии, результатов микробиологической диагностики (цефоперазон/сульбактам, меропенем, эртапенем и др.).

Факторы риска реализации инфекций, вызванных некоторыми «проблемными» возбудителями

Факторы риска метициллинрезистентных стафилококков (MRSA) для детей:

- остеомиелит;
- катетерассоциированная инфекция кровотока;
- инфекция кожи или мягких тканей.

Факторы риска инфекции, вызванной синегнойной палочкой, в том числе продуцирующей карбапенемазы для детей:

- карбапенемы и антисинегнойные цефалоспорины в течение предшествующего 1 мес;
- пребывание в ОРИТ более 30 дней или госпитализация в ОРИТ в предшествующий месяц;
- имплантируемые инвазивные устройства (трахеостома, гастростома, катетеры мочевые, центральный венозный доступ);
- иммунокомпрометированные пациенты.

Факторы риска энтеробактерий, устойчивых к карбапенемам, у детей:

- предшествующее применение цефалоспоринов третьего поколения, карбапенемов, фторхинолонов и ко-тримоксазола.

Проводится оценка факторов риска реализации инфекций, вызванных некоторыми «проблемными» возбудителями (как указано выше). Лечение проводится по жизненным показаниям.

1. Факторы риска метициллинрезистентных стафилококков (MRSA) для детей:

- Ванкомицин 40 мг/кг/сут в 4 введения внутривенно.
- Цефтаролина фосамил — с 2 мес до 2 лет — 8 мг/кг каждые 8 ч, от 2 до 12 лет и 12–18 лет < 33 кг — 12 мг/кг (максимально 400 мг) каждые 8 ч, 12–18 лет и > 33 кг — 600 мг каждые 12 ч.
- Линезолид 30 мг/кг/сут в 3 введения.
- Даптомицин.
- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ): 1–2 года — 10 мг/кг 1 раз/сут в/в инф.; 2–6 лет — 9 мг/кг 1 раз/сут в/в; 7–11 лет — 7 мг/кг 1 раз/сут, 12–17 лет — 5 мг/кг 1 раз/сут — не более 14 суток.
- Бактериemia *S. aureus*, ассоциированных с осложнениями ИКМТ: 1–6 лет — 12 мг/кг 1 раз/сут в/в, 7–11 лет — 9 мг/кг 1 раз/сут в/в, 12–17 лет — 7 мг/кг 1 раз/сут в/в не дольше 42 дней.
- Тигециклин — в/в, кап. с 8–11 лет — 1,2 мг/кг каждые 12 ч (макс. доза 50 мг каждые 12 ч), 12–17 лет — 50 мг каждые 12 ч.

2. Факторы риска инфекции, вызванной синегнойной палочкой, в том числе продуцирующей карбапенемазы, для детей:

Комбинированная АБТ:

- максимальные дозы антисинегнойных бета-лактамов (цефоперазон/сульбактам; цефепим/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, меропенем; имипенем/циластатин);
- аминогликозиды (нетилмицин, амикацин);
- полимиксин В, колистин (ингаляционно);
- фосфомицин;
- цефтазидим/авибактам (по жизненным показаниям) 200 мг/кг/сут по цефтазидиму (максимально — 6 г) в 2 введения (медленно в течение 2 часов) + азтреонам 120 мг/кг/сут в 3–4 введения.

3. Факторы риска энтеробактерий, продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра действия и/или карбапенемаз.

Комбинированная АБТ:

- максимальные дозы ингибиторзащищенных бета-лактамов (цефоперазон/сульбактам, цефепим/сульбактам, пиперациллин/тазобактам), карбапенемов (меропенем, имипенем/циластатин);
- тигециклин;
- аминогликозиды (нетилмицин, амикацин);
- полимиксин В, колистин (ингаляционно);
- цефтазидим/авибактам +/- азтреонам;
- фосфомицин.

Ингаляционное введение антимикробных препаратов

Дополнительно, по жизненным показаниям, следует при терапии вентиляторассоциированной пневмонии применять ингаляционное введение антимикробных препаратов, по результатам определения чувствительности:

тиамфеникол (при наличии чувствительности у грамотрицательных патогенов к хлорамфениколу), дозирование согласно инструкции по медицинскому применению,

или

колистиметат натрия (при наличии чувствительности у грамотрицательных патогенов к колистину и/или полимиксину) старше 6 лет от 2 млн МЕ до 6 млн МЕ в сут в 2 введения,

или

тобрамицин (при наличии чувствительности у грамотрицательных патогенов к тобрамицину), дозирование согласно инструкции по медицинскому применению.

Примечание: перед назначением ингаляционных антибиотиков следует выполнять ингаляцию бронхолитиков у детей.

АБТ показана пациентам с новой коронавирусной инфекцией и признаками бактериальной суперинфекции. Такими признаками могут быть, к примеру, динамика прокальцитонина и/или СРБ.

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ (МВС), СВЯЗАННЫЙ С ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-CoV-2

Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, запускает активацию макрофагов с последующей стимуляцией Т-хелперов, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, стимуляции макрофагов, нейтрофилов и моноцитов, наряду с активацией В-клеток и плазматических клеток с образованием антител, ведущих к гипериммунному ответу.

Определение случая МВС включает шесть критериев:

1. Тяжесть состояния пациента, требующая госпитализации.
2. Лихорадка (температура тела $> 38,0$ °C) не менее 24 часов.
3. Повышение уровня маркеров воспаления (СРБ, фибриноген, прокальцитонин, D-димер).
4. Мультисистемное воспаление (с участием по меньшей мере двух систем/органов).
5. Возраст менее 18 лет.
6. Лабораторно подтвержденная коронавирусная инфекция COVID-19:
 - положительный результат исследования мазка из рото-/носоглотки на РНК к SARS-CoV-2 (ПЦР);
 - положительный результат исследования крови на антитела IgG, IgM к SARS-CoV-2;
 - контакт с больным COVID-19.

Необходимо учитывать, что мультисистемный воспалительный синдром у детей:

- встречается во всех возрастах;
- может развиться в период острого COVID-19 или через 2–6 недель после перенесенного COVID-19, факт которого МОЖЕТ быть подтвержден ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ПЦР-ТЕСТОМ или ИФА с наличием повышения уровня IgG к SARS-COV-2;
- НАЛИЧИЕ СИМПТОМОВ поражения как минимум 2 систем (чаще 4 и более систем), включая желудочно-кишечную систему, сердечно-сосудистую патологию, гематологические изменения, поражение слизистых оболочек, поражение дыхательных путей. Следует отметить, что поражение коронарных сосудов встречается значительно реже, чем при классическом синдроме Kawasaki; аневризм коронарных сосудов у большинства пациентов не формируется.

Для подтверждения диагноза МВС у детей рекомендуется провести лабораторные исследования, включающие:

- клинический анализ крови;
- биохимию крови с определением уровня мочевины и креатинина, альбумина, билирубина, АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ и электролитов крови (натрий, калий);
- маркеры повреждения миокарда: тропонин и натрийуретический пептид (NT-proBNP);
- клинический анализ мочи + посев мочи;
- газовый состав капиллярной крови с определением уровня лактата;
- маркеры воспаления: СОЭ, СРБ, прокальцитонин, ферритин, триглицериды, ИЛ-6;

- панель коагуляции: РТ, РТТ, фибриноген, D-димер;
- посев крови;
- наличие антител класса IgG к SARS-CoV-2;
- мазок из носоглотки или нижних дыхательных путей для выявления SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР;
- дополнительные исследования: панель респираторных патогенов из мазка носоглотки или нижних дыхательных путей, исследования стула/культуры, ПЦР на вирусы, серологические исследования для исключения других причин миокардита, генетическое тестирование на ГФС.

Инструментальные исследования включают обязательное проведение:

- рентгенограммы/КТ органов грудной клетки;
- УЗИ брюшной полости или компьютерной томографии;
- ЭКГ;
- эхокардиограммы (трансторакальной);
- консультаций специалистов для определения интенсивной терапии: реаниматолог, детский кардиолог, ревматолог, инфекционист (при необходимости аллерголог/иммунолог, невролог, онколог).

В ряде случаев необходима дифференциальная диагностика с аутоиммунными заболеваниями, гемобластозами.

ПРОТОКОЛ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С COVID-19 И ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (ТЯЖЕЛЫЕ И КРАЙНЕ ТЯЖЕЛЫЕ (КРИТИЧЕСКИЕ) ФОРМЫ, МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ)

Поражение сердца при COVID-19 возникает 0,5% случаев, как правило, при тяжелых, критических формах и МВС. Легкая и среднетяжелая формы COVID-19 у детей не сопровождаются поражением сердечно-сосудистой системы.

Группами риска тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 являются пациенты с исходной хронической патологией сердечно-сосудистой системы, к которой относятся сердечная недостаточность (IIБ стадии и более, а также III и IV функционального класса), легочная гипертензия II ФК и более, цианотичные врожденные пороки сердца (с насыщением крови кислородом в капиллярной крови < 80%), трансплантированное сердце, сочетанная патология (сердечно-сосудистая патология в сочетании с первичным иммунодефицитом/хронической почечной недостаточностью/хроническими легочными заболеваниями, сопровождающимися дыхательной недостаточностью/сахарным диабетом/ожирением/злокачественными новообразованиями/синдромальной патологией, сопровождающейся нарушениями функции органов и систем, и т. д.).

Всем детям с исходной хронической патологией сердечно-сосудистой системы на фоне COVID-19 (вне зависимости от тяжести течения) следует продолжать терапию основного заболевания в полном объеме.

Госпитализированным детям требуется определение степени выраженности сердечной недостаточности по клиническим данным.

Стадия	Левожелудочковая недостаточность	Правожелудочковая недостаточность
I	Сердечная недостаточность отсутствует в покое и появляется после нагрузки в виде одышки и тахикардии	
IIА	В покое: число сердечных сокращений увеличено на 15–30% в минуту. Число дыханий увеличено на 30–50%	Печень выступает на 2–3 см из-под края реберной дуги
IIБ	В покое: число сердечных сокращений увеличено на 30–50% в минуту. Число дыханий увеличено на 50–70%. Возможны акроцианоз, навязчивый кашель, влажные хрипы в легких	Печень выступает на 3–5 см из-под края реберной дуги, возможны пастозность, набухание шейных вен
III	В покое: число сердечных сокращений увеличено на 50–60% в минуту. Число дыханий увеличено на 70–100%. Клиническая картина предотека и отека легких	Гепатомегалия, отечный синдром, гидроперикард, асцит

Для определения функционального класса ХСН у детей до 7 лет применяется классификация ФК ХСН по Ross R. D. (1987 г.), старше 7 лет — классификация NYHA (New York Heart Association — Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Классификация ФК ХСН по Ross R. D. (1987 г.) и NYHA

ФК ХСН по Ross R. D.		ФК ХСН по NYHA	
I ФК	Нет симптомов	I ФК	Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил
II ФК	Небольшие тахипноэ или потливость при кормлении у грудных детей. Диспноэ при нагрузке у старших детей	II ФК	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением
III ФК	Выраженные тахипноэ или потливость при кормлении у грудных детей. Удлиненное время кормления, задержка роста вследствие сердечной недостаточности. Выраженное диспноэ при нагрузке у старших детей	III ФК	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов
IV ФК	В покое имеются такие симптомы, как тахипноэ, втяжение мышц, «хрюканье», потливость	IV ФК	Невозможность выполнить какую-либо нагрузку без появления дискомфорта; симптомы сердечной недостаточности присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности

При наличии клинических признаков сердечной недостаточности целесообразно определение уровня натрий-уретического пептида (норма NT-proBNP < 200 пг/мл) и кардиомаркеров (тропонина I и креатинфосфокиназы МВ-фракция (референсные показатели зависят от используемой тест-системы)).

Следует также выполнить:

- ЭКГ покоя в 12 отведениях (ЭКГ) на предмет выявления нарушений ритма и проводимости сердца, признаков ишемии миокарда, определения длительности скорректированного QT-интервала;
- Эхо-КГ с определением сократительной способности миокарда левого желудочка (норма по Тейкхольц не ниже 60%), оценкой функции клапанов сердца (недостаточность митрального/трикуспидального клапана) и структуры коронарных артерий (расширение, формирование аневризм и/или тромбоза).

При наличии изменений контроль показателей ЭКГ и Эхо-КГ в динамике необходимо осуществлять у пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, ежедневно; у пациентов в соматических отделениях — не менее 2 раз в неделю, а при усугублении клинической симптоматики — чаще.

Терапия сердечной недостаточности должна осуществляться в соответствии с клиническими рекомендациями, одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации.

При наличии гемодинамически значимых нарушений ритма сердца следует рассмотреть вопрос о старте антиаритмической терапии в соответствии с их нозологическими формами и согласно клиническим рекомендациям, утвержденным МЗ РФ.

При лечении детей с COVID-19 следует помнить о том, что ряд препаратов приводит к удлинению скорректированного QT-интервала и риску развития жизнеугрожающих аритмий (табл.).

Группа	Название
Антиаритмические	Амиодарон, хинидин, прокаинамид, соталол
Антибактериальные	Азитромицин, ципрофлоксацин, кларитромицин, эритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин
Антипсихотические	Аминазин, хлорпротиксен, галоперидол
Противорвотные	Домперидон
Противогрибковые	Флуконазол
Противомалярийные	Гидроксихлорохин
Сосудорасширяющие	Папаверин
Анестетик	Пропофол, севофлюран

МВС с поражением сердечно-сосудистой системы может развиваться спустя 3–6 недель после бессимптомно перенесенной коронавирусной инфекции, причем ПРЦ на COVID-19 у них может быть как отрицательным, так и положительным. Ведение детей с МВС должно осуществляться в условиях стационара и с возможностью срочного перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, так как ухудшение состояния может быть стремительным.

После выписки из стационара дети, перенесшие новую коронавирусную инфекцию с поражением сердечно-сосудистой системы, должны продолжать амбулаторное наблюдение у детского кардиолога по месту жительства. Длительность диспансерного наблюдения врачом детским кардиологом определяется в соответствии с нозологической формой заболевания сердечно-сосудистой системы (например, миокардит подлежит наблюдению в течение 1 года после выздоровления и т. д.).

После выписки из стационара у детей с сердечно-сосудистыми осложнениями COVID-19 следует контролировать по месту жительства ЭКГ, Эхо-КГ, а также уровень D-димера и тромбоцитов до нормализации показателей (частота визитов и исследований определяется индивидуально, см. раздел по амбулаторному наблюдению).

ПРОТОКОЛ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Протокол обследования

Убедительные доказательства вертикальной передачи SARS-CoV-2 отсутствуют, наиболее вероятным является постнатальное инфицирование, что может быть основанием для разобщения новорожденных детей и матерей с момента рождения ребенка и до прекращения выделения вируса матерью. Течение заболевания у новорожденного бывает бессимптомным, легким или тяжелым.

Клинические данные, особенно у недоношенных детей, не являются специфическими. Температура тела новорожденного может быть повышенной, пониженной, нормальной. Могут присутствовать симптомы общего неблагополучия у ребенка: вялое сосание, срыгивание, тахипноэ, шумное дыхание, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, приступы апноэ, кашель, тахикардия, вздутие живота, диарея.

Диагноз инфекции COVID-19 у новорожденного считается подтвержденным, если образцы из дыхательных путей, крови или стула, протестированные с помощью ПЦР в реальном времени, являются положительными на РНК SARS-CoV-2. Тестированию подлежат все дети, рожденные от матерей с подозреваемым или подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2, новорожденные, поступившие в медицинские учреждения с подозрением или подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2, а также без клинических проявлений новорожденные, находившиеся в контакте с людьми с подозреваемым или подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2.

План обследования новорожденных с COVID-19 должен включать:

- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови (креатинкиназа, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, СРБ);
- методы визуализации (рентгенограмма грудной клетки или компьютерная томография легких). Для мониторинга динамики поражения легких информативно также ультразвуковое исследование легких.

Особенности ведения новорожденных с COVID-19

В настоящее время нет фармакологических субстанций с доказанной специфической вируцидной активностью в отношении COVID-19.

Нет убедительных данных, подтверждающих эффективность применения препаратов внутривенных иммуноглобулинов, интерферона или терапии глюкокортикостероидами в данной группе новорожденных. Решение о необходимости применения данных препаратов может приниматься в индивидуальном порядке.

При ведении новорожденных пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, рекомендуется использовать общие принципы терапии новорожденных с пневмонией, изложенные в соответствующих клинических рекомендациях.

Антибактериальную терапию следует назначать при наличии анамнестических (пренатальных, интранатальных и постнатальных), а также клинических данных о возможном бактериальном инфицировании плода/ребенка в соответствии с показаниями, изложенными в соответствующих клинических рекомендациях. На время дифференциальной диагностики врожденной бактериальной инфекции и врожденного бактериального сепсиса рекомендовано применение комбинации пенициллинов с аминогликозидами. Контроль за эффективностью антибактериальной терапии проводится через 48–72 часа для решения вопроса о продолжении курса АБТ, учитывая наличие маркеров врожденной бактериальной инфекции и положительной клинической динамики.

При верификации врожденной инфекции бактериальной этиологии через 48–72 часа антибактериальная терапия должна быть продолжена с возможной (если имеются показания) коррекцией состава ее препаратов или их доз.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПЕРЕЧЕНЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРИ КОТОРЫХ ДЕТИ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 ОТНОСЯТСЯ К ГРУППЕ РИСКА ПО РАЗВИТИЮ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Профиль	Код диагноза по МКБ-10	Условия (1 или более из перечисленных)
Кардиология	Q20–28 I 20–I28, I30, I33, I38, I40, I41, I42, I43, I45.6, I47, I48, I49.8 (синдром Бругада, синдром удлиненного интервала QT), I50	1. Легочная гипертензия II ФК и более 2. Сердечная недостаточность IIБ и более стадии 3. «Синие» врожденные пороки сердца с SpO ₂ < 80% 4. Трансплантация сердца
Ревматология	M08.2 (ювенильный идиопатический артрит) + пофамильный регистр (канакинумаб) M30.0, M30.1, M30.2-8; (васкулиты) M31.0, 31.3, M31.4, M31.7 (васкулиты) M32.0, M32.1; M32.8; M32.9 (системная красная волчанка) M33.0, M33.1, M33.2, M33.9 (ювенильный дерматомиозит) M34.0-9 (системная склеродермия) M35.0-9 (Шегрена, Бехчета и др.) + Пофамильный регистр (ритуксимаб)	1. Пациент внесен в «Регистр по назначению ритуксимаба или канакинумаба» (пофамильный регистр) 2. Пациент принимает гормональную терапию в дозе выше 1 мг на кг массы тела 3. Есть в анамнезе синдром активации макрофагов 4. Есть поражение легких в рамках системного заболевания (M08, M30.0, M30.1, M30.2-8; M31.0, M31.3, M31.4, M31.7, M32.0, M32.1; M32.8; M32.9; M33.0, M33.1, M33.2, M33.9 M34.0-9, M35.0-9)

Профиль	Код диагноза по МКБ-10	Условия (1 или более из перечисленных)
Нефрология	N03.0; N04; N11-N16; N18.0-9; N19	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пациент внесен в «Регистр по наличию трансплантированного органа» 2. Пациент получает/получал иммуносупрессивную, гормональную терапию 3. Пациент получает диализ
Гематология	C81; C82-C86; C96; C88; C90; C91.0-9; C92.0-9; C93.09; C94.0,2,3,4,6,7; C95.0; C94.3,6,7; C95.1-9; D45-D47; D55-89	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проводился/проводится пациенту курс химиотерапии за последний месяц (C81; C82-C86; C96; C88; C90; C91.0-9; C92.0-9; C93.09; C94.0,2,3,4,6,7; C95.0; C94.3,6,7; C95.1-9) 2. Ремиссия гематологического заболевания (D45-D47; D55-89) 3. При текущем гемолизе, при проведении лечения (гормональная терапия, применение иммунодепрессантов, химерных моноклональных антител) (D59) 4. Получает иммуносупрессивную или гормональную терапию (D61.3, D69.3, D76.0) 5. Уровень нейтрофилов менее 0,5 (D70)
Иммунология	D80 D80.0 D80.1 D80.3 D80.5 D80.6 D80.8 D80.9 D81 D82 D83 D84 D89 G11.3 E31.0	Пациент внесен в «Регистр пациентов с первичным иммунодефицитом»
Пульмонология	J41.8, J45; J82; J84; E84 + Пофамильный регистр (ГИБТ у БА)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пациент внесен в «Регистр по назначенной генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) пациентам с бронхиальной астмой (БА)» (пофамильный регистр (ГИБТ у БА) (J45) 2. Получает иммуносупрессивную и/или гормональную терапию (J45; J82; J84) 3. Имеет дыхательную недостаточность 2–3-й ст. (J41.8, J45, J82, J84) 4. Установлен диагноз «муковисцидоз» (E84) 5. Был госпитализирован два и более раза в стационар по поводу обострения интерстициального заболевания легких за последний год (J82, J84)
Эндокринология	E10.2-9; E11.2-9; E66-68; Q87.1; Q87.8; E24.0; E24.2; E24.8; E24.9; E27.0	<ol style="list-style-type: none"> 1. У пациента сахарный диабет 2-го типа (E11.2-9) 2. У пациента с сахарным диабетом 1-го типа уровень гликированного гемоглобина в крови более 8% (E10.2-9) 3. Индекс массы тела у пациента — 2SDS (E11.2-9, E66-68; Q87.1; Q87.8; E24.0; E24.2; E24.8; E24.9; E27.0)
Детская онкология	C00-C97	<p>Злокачественное новообразование на любой стадии:</p> <ul style="list-style-type: none"> — лейкопения и нейтропения (<500 мкл); — наличие специфических очагов в легких; — наличие специфического поражения кишечника; — пациент получал иммунотерапию (ритуксимаб)
Наличие трансплантированного(ой) органа и ткани	Z94	Все пациенты

СХЕМА ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ БЕССИМПТОМНОЙ И ЛЕГКОЙ ФОРМЫ COVID-19 У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУППЫ РИСКА (ПЕРВЫЕ 10 ДНЕЙ БОЛЕЗНИ, ИЛИ С ПЦР+, ИЛИ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ЭКСПРЕСС-ТЕСТОМ НА ВЫЯВЛЕНИЕ АНТИГЕНА SARS-COV-2) В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА / ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА

СХЕМА 1	
Рекомбинантный интерферон альфа-2b	Капли, гель или свечи
Казиривилаб + имдевилаб*	600 мг казиривилаба и 600 мг имдевилаба внутривенно однократно
<i>или</i>	
Сотрвилаб *	500 мг (внутривенно однократно)
<i>или</i>	
Бамлавилаб + этесевилаб*	700 мг/20 мл — внутривенно однократно и 700 мг/20 мл (1400/40 мл 2 флакона) внутривенно однократно в одном растворе
СХЕМА 2	
Казиривилаб + имдевилаб*	600 мг казиривилаба и 600 мг имдевилаба внутривенно однократно
<i>или</i>	
Сотрвилаб *	500 мг (внутривенно однократно)
<i>или</i>	
Бамлавилаб + этесевилаб*	700 мг/20 мл — внутривенно однократно и 700 мг/20 мл (1400/40 мл 2 флакона) внутривенно однократно в одном растворе
СХЕМА 3	
У иммунокомпromетированных пациентов с легкой формой COVID-19 при наличии показаний	
Ремдесивир*	При массе тела < 40 кг, возраст < 12 лет 1-й день: 5 мг/кг (в 0,9% растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно) Со 2-го дня: 2,5 мг/кг/внутривенно, 1 р/сут Общий курс 5–10 дней. При массе тела ≥ 40 кг, возраст ≥ 12 лет 1-й день: 200 мг (в 0,9% растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно) Со 2-го дня: 100 мг внутривенно 1 р/сут Общий курс 5–10 дней
Казиривилаб + имдевилаб*	600 мг казиривилаба и 600 мг имдевилаба внутривенно однократно
<i>или</i>	
Сотрвилаб *	500 мг (внутривенно однократно)
<i>или</i>	
Бамлавилаб + этесевилаб*	700 мг/20 мл — внутривенно однократно и 700 мг/20 мл (1400/40 мл 2 флакона) внутривенно однократно в одном растворе
<i>При лихорадке (t > 38,0 °C) более 3 дней — эмпирическая антибактериальная, антимикотическая терапия, в дальнейшем — по чувствительности микрофлоры у иммунокомпromетированных пациентов</i>	

* Применение препарата разрешено у детей ≥ 12 лет или с массой тела ≥ 40 кг. В остальных случаях — по решению врачебной комиссии и при получении информированного согласия родителей или законных представителей.

СХЕМА ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ COVID-19 У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

СХЕМА 1	
Рекомбинантный интерферон альфа-2b	Капли, гель или свечи
Ремдесивир* (первые 10 дней болезни ИЛИ ПЦР+)	При массе тела < 40 кг, возраст < 12 лет 1-й день: 5 мг/кг (в 0,9% растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно) Со 2-го дня: 2,5 мг/кг/внутривенно, 1 р/сут Общий курс 5–10 дней. При массе тела ≥ 40 кг, возраст ≥ 12 лет 1-й день: 200 мг (в 0,9% растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно) Со 2-го дня: 100 мг внутривенно 1 р/сут Общий курс 5–10 дней
СХЕМА 2	
Рекомбинантный интерферон альфа-2b	Интраназально, гель или ректально
Иммуноглобулин человека против COVID-19** (первые 10 дней болезни ИЛИ ПЦР+)	1 мл/кг (внутривенно однократно)
СХЕМА 3	
Ремдесивир* (первые 10 дней болезни ИЛИ ПЦР+)	При массе тела < 40 кг, возраст < 12 лет 1-й день: 5 мг/кг (в 0,9% растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно) Со 2-го дня: 2,5 мг/кг/внутривенно, 1 р/сут Общий курс 5–10 дней. При массе тела ≥ 40 кг, возраст ≥ 12 лет 1-й день: 200 мг (в 0,9% растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно). Со 2-го дня: 100 мг внутривенно 1 р/сут Общий курс 5–10 дней
Иммуноглобулин человека против COVID-19** (Ковид-глобулин) (первые 10 дней болезни ИЛИ ПЦР+)	1 мл/кг (внутривенно однократно)
По показаниям эмпирическая антибактериальная, антимикотическая терапия, в дальнейшем — по чувствительности микрофлоры	
Антикоагулянт для парентерального введения: препараты низкомолекулярного гепарина под контролем показателей свертываемости крови	

* Применение препарата разрешено у детей ≥ 12 лет или с массой тела ≥ 40 кг. В остальных случаях — по решению врачебной комиссии и при получении информированного согласия родителей или законных представителей.

** Назначается по решению врачебной комиссии и при получении информированного согласия родителей или законных представителей при отсутствии противопоказаний.

**СХЕМА ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ COVID-19
У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУППЫ РИСКА В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА
(ПЕРВЫЕ 10 ДНЕЙ БОЛЕЗНИ, ИЛИ С ПЦР+, ИЛИ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ
ЭКСПРЕСС-ТЕСТОМ НА ВЫЯВЛЕНИЕ АНТИГЕНА SARS-COV-2)**

СХЕМА 1	
Рекомбинантный интерферон альфа-2b	Интраназально, гель или ректально
Казиривилаб + имдевилаб*	600 мг казиривилаба и 600 мг имдевилаба внутривенно однократно
<i>или</i>	
Сотрвилаб *	500 мг (внутривенно однократно)
<i>или</i>	
Бамланивилаб + этесевилаб*	700 мг/20 мл — внутривенно однократно и 700 мг/20 мл (1400/40 мл 2 флакона) внутривенно однократно в одном растворе
СХЕМА 2	
Казиривилаб + имдевилаб*	600 мг казиривилаба и 600 мг имдевилаба внутривенно однократно
<i>или</i>	
Сотрвилаб *	500 мг (внутривенно однократно)
<i>или</i>	
Бамланивилаб + этесевилаб*	700 мг/20 мл — внутривенно однократно и 700 мг/20 мл (1400/40 мл 2 флакона) внутривенно однократно в одном растворе
СХЕМА 3	
Ремдесивир*	При массе тела < 40 кг, возраст < 12 лет 1-й день: 5 мг/кг (в 0,9% растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно) Со 2-го дня: 2,5 мг/кг/внутривенно, 1 р/сут Общий курс 5–10 дней. При массе тела ≥ 40 кг, возраст ≥ 12 лет 1-й день: 200 мг (в 0,9% растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно). Со 2-го дня: 100 мг внутривенно 1 р/сут Общий курс 5–10 дней
Казиривилаб + имдевилаб*	600 мг казиривилаба и 600 мг имдевилаба внутривенно однократно
<i>или</i>	
Сотрвилаб *	500 мг (внутривенно однократно)
<i>или</i>	
Бамланивилаб + этесевилаб* (первые 10 дней болезни ИЛИ ПЦР+)	700 мг/20 мл — внутривенно однократно и 700 мг/20 мл (1400/40 мл 2 флакона) внутривенно однократно в одном растворе
При неэффективности моноклональных антител к SARS-CoV-2 в сочетании с ремдесивиром	
Имуноглобулин человека против COVID-19** (первые 10 дней болезни ИЛИ ПЦР+)	1 мл/кг (внутривенно однократно)
При лихорадке (t > 38,0 °С) более 3 дней — эмпирическая антибактериальная, антимикотическая терапия, в дальнейшем — по чувствительности микрофлоры	
Антикоагулянт для парентерального введения: препараты низкомолекулярного гепарина под контролем показателей свертываемости крови	

* Применение препарата разрешено у детей ≥ 12 лет или с массой тела ≥ 40 кг. В остальных случаях — по решению врачебной комиссии и при получении информированного согласия родителей или законных представителей.

** Назначается по решению врачебной комиссии и при получении информированного согласия родителей или законных представителей при отсутствии противопоказаний.

СХЕМА ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ И КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ COVID-19 У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Тяжелое/крайне тяжелое течение COVID-19 (пневмония с прогрессирующей дыхательной недостаточностью (КТ2–4))

СХЕМА 1. Этиотропная терапия	
Ремдесивир* (первые 10 дней болезни ИЛИ ПЦР+)	<p>При массе тела < 40 кг, возраст < 12 лет 1-й день: 5 мг/кг (в 0,9% растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно) Со 2-го дня: 2,5 мг/кг/внутривенно, 1 р/сут Общий курс 5–10 дней.</p> <p>При массе тела ≥ 40 кг, возраст ≥ 12 лет 1-й день: 200 мг (в 0,9% растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно) Со 2-го дня: 100 мг внутривенно 1 р/сут Общий курс 5–10 дней</p>
<i>и/или</i>	
Иммуноглобулин человека против COVID-19** (первые 10 дней болезни ИЛИ ПЦР+)	1 мл/кг (внутривенно однократно)
СХЕМА 2. Этиотропная терапия	
Ремдесивир* (первые 10 дней болезни ИЛИ ПЦР+)	<p>При массе тела < 40 кг, возраст < 12 лет 1-й день: 5 мг/кг (в 0,9 % растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно) Со 2-го дня: 2,5 мг/кг/внутривенно, 1 р/сут Общий курс 5–10 дней.</p> <p>При массе тела ≥ 40 кг, возраст ≥ 12 лет 1-й день: 200 мг (в 0,9 % растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно) Со 2-го дня: 100 мг внутривенно 1 р/сут Общий курс 5–10 дней</p>
<i>и/или</i>	
Антиковидная плазма при отсутствии признаков ОРДС	При иммунодефицитных состояниях, сопровождающихся отсутствием антител и длительным носительством вируса
СХЕМА 3. Сочетание этиотропной, иммуномодулирующей, противовоспалительной и патогенетической терапии	
Иммуноглобулин человека нормальный	0,4 г/кг/кг (внутривенно)
Метилпреднизолон	1–2 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 5 дней с постепенной отменой. Доза метилпреднизолона снижается на 20–25% на введение каждые 1–2 суток, далее — на 50% каждые 1–2 суток до полной отмены.

Генно-инженерные биологические препараты (сочетание данных КТ органов грудной клетки (КТ2–4) с 2 и более признаками: СРБ > 45 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза в течение 3 дней; лихорадка > 38 °С в течение 3–5 дней; число лейкоцитов < $3,0 \times 10^9$ /л; абсолютное число лимфоцитов < 1×10^9 /л; уровень ферритина крови > 3 норм нг/мл; уровень ИЛ-6 > 40 пк/мл; стойкое снижение SpO ₂ < 96%)	
Тоцилизумаб** (в сочетании с ГКС и этиотропной терапией по показаниям) при появлении признаков цитокинового шторма	< 30 кг: 12 мг/кг (внутривенно однократно) ≥ 30 кг: 8 мг/кг (внутривенно однократно). Повторное введение через 12 часов в случае некупирования лихорадки и при исключении присоединения бактериальной и/или грибковой инфекции
<i>или</i>	
Канакинумаб** (в сочетании с ГКС и этиотропной терапией по показаниям)	4 мг/кг (внутривенно однократно) 150 мг лиофилизата растворяют в 1 мл воды для инъекций. Приготовленный концентрат вводят во флакон с 250 мл 5% раствора глюкозы. Не встряхивают. Доза канакинумаба (объем концентрата для приготовления раствора) — 150 мг/мл
<i>или</i>	
Анакинра** (в сочетании с ГКС и этиотропной терапией по показаниям)	При неэффективности ГКС в сочетании с иммуноглобулином человека нормальным в течение 48 часов или ГФС — 4–6 мг/кг однократно подкожно. При прогрессирующем ГФС, шоке, СН — 2 мг/кг внутривенно (макс. 100 мг) 4 раза в сутки (растворить в 100 мл стерильного NaCl, вводить не более 1 часа), или 2 мг/кг (макс. 100 мг) внутривенно одномоментно с последующим продленным введением всей суточной дозы, не больше 12 мг/кг или 400 мг
При лихорадке (t > 38,0 °С) более 3 дней — эмпирическая антибактериальная, антимикотическая терапия, в дальнейшем — по чувствительности микрофлоры	
Антикоагулянт для парентерального введения: препараты низкомолекулярного гепарина под контролем показателей свертываемости крови	

* Применение препарата разрешено у детей ≥ 12 лет или с массой тела ≥ 40 кг. В остальных случаях — по решению врачебной комиссии и при получении информированного согласия родителей или законных представителей.

** Назначается по решению врачебной комиссии и при получении информированного согласия родителей или законных представителей при отсутствии противопоказаний.

СХЕМА ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ И КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМ COVID-19 У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУППЫ РИСКА В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Тяжелое/крайне тяжелое течение COVID-19 (пневмония с прогрессирующей дыхательной недостаточностью (КТ2–4))

СХЕМА 1. Этиотропная терапия	
Казиривилаб + имдевилаб* (первые 10 дней болезни ИЛИ ПЦР+) предпочтительно	600 мг казиривилаба и 600 мг имдевилаба внутривенно однократно
<i>или</i>	
Сотрвилаб * (первые 10 дней болезни ИЛИ ПЦР+)	500 мг (внутривенно однократно)
<i>или</i>	
Бамланвилаб + этесевилаб* (первые 10 дней болезни ИЛИ ПЦР+)	700 мг/20 мл — внутривенно однократно и 700 мг/20 мл (1400/40 мл 2 флакона) внутривенно однократно в одном растворе
СХЕМА 2. Этиотропная терапия	
Казиривилаб + имдевилаб* (первые 10 дней болезни ИЛИ ПЦР+) предпочтительно	600 мг казиривилаба и 600 мг имдевилаба внутривенно однократно
<i>или</i>	
Сотрвилаб * (первые 10 дней болезни ИЛИ ПЦР+)	500 мг (внутривенно однократно)
<i>или</i>	
Бамланвилаб + этесевилаб* (первые 10 дней болезни ИЛИ ПЦР+)	700 мг/20 мл — внутривенно однократно и 700 мг/20 мл (1400/40 мл 2 флакона) внутривенно однократно в одном растворе
Ремдесивир* (первые 10 дней болезни ИЛИ ПЦР+)	При массе тела < 40 кг, возраст < 12 лет 1-й день: 5 мг/кг (в 0,9% растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно) Со 2-го дня: 2,5 мг/кг/внутривенно, 1 р/сут. Общий курс 5–10 дней. При массе тела ≥ 40 кг, возраст ≥ 12 лет 1-й день: 200 мг (в 0,9% растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно) Со 2-го дня: 100 мг внутривенно 1 р/сут. Общий курс 5–10 дней
При неэффективности моноклональных антител к SARS-CoV-2 в сочетании с ремдесивиром	
Имуноглобулин человека против COVID-19** (первые 10 дней болезни ИЛИ ПЦР+)	1 мл/кг (внутривенно однократно)
<i>или</i>	
Антиковидная плазма при отсутствии признаков ОРДС	При иммунодефицитных состояниях, сопровождающихся отсутствием антител и длительным носительством вируса
СХЕМА 3. Сочетание этиотропной, иммуномодулирующей и патогенетической терапии	
Имуноглобулин человека нормальный	0,4 г/кг/кг (внутривенно)
Метилпреднизолон	1–2 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 5 дней с постепенной отменой. Доза метилпреднизолона снижается на 20–25% на введение каждые 1–2 суток, далее — на 50% каждые 1–2 суток до полной отмены

Генно-инженерные биологические препараты	
Сочетание данных КТ органов грудной клетки (КТ2–4) с 2 и более признаками: СРБ > 45 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза в течение 3 дней; лихорадка > 38 °С в течение 3–5 дней; число лейкоцитов < 3,0 × 10 ⁹ /л; абсолютное число лимфоцитов < 1 × 10 ⁹ /л; уровень ферритина крови > 3 норм нг/мл; уровень ИЛ-6 > 40 пк/мл; стойкое снижение SpO ₂ < 96%	
Тоцилизумаб** (в сочетании с ГКС и этиотропной терапией по показаниям)	< 30 кг: 12 мг/кг (внутривенно однократно) ≥ 30 кг: 8 мг/кг (внутривенно однократно). Повторное введение через 12 часов в случае некупирования лихорадки и при исключении присоединения бактериальной и/или грибковой инфекции
<i>или</i>	
Канакинумаб** (в сочетании с ГКС и этиотропной терапией по показаниям)	4 мг/кг (внутривенно однократно) 150 мг лиофилизата растворяют в 1 мл воды для инъекций. Приготовленный концентрат вводят во флакон с 250 мл 5% раствора глюкозы. Не встряхивают. Доза канакинумаба (объем концентрата для приготовления раствора) — 150 мг/мл
<i>или</i>	
Анакинра** (в сочетании с ГКС и этиотропной терапией по показаниям)	4–6 мг/кг однократно подкожно или внутривенно (растворить в 100 мл стерильного NaCl, вводить не более 1 часа)
Эмпирическая антибактериальная, антимикотическая терапия, в дальнейшем — по чувствительности микрофлоры	
Антикоагулянт для парентерального введения: препараты низкомолекулярного гепарина под контролем показателей свертываемости крови	

* Применение препарата разрешено у детей ≥ 12 лет или с массой тела ≥ 40 кг. В остальных случаях — по решению врачебной комиссии и при получении информированного согласия родителей или законных представителей.

** Назначается по решению врачебной комиссии и при получении информированного согласия родителей или законных представителей при отсутствии противопоказаний.

СХЕМА ТЕРАПИИ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА (MIS-C), АССОЦИИРОВАННОГО С COVID-19, У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Мультисистемный воспалительный синдром с признаками острого COVID-19 (первые 10 дней болезни, или ПЦР+, или положительный экспресс-тест на выявление антигена SARS-CoV-2)	
Ремдесивир*	При массе тела < 40 кг, возраст < 12 лет 1-й день: 5 мг/кг (в 0,9% растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно) Со 2-го дня: 2,5 мг/кг/внутривенно, 1 р/сут Общий курс 5–10 дней. При массе тела ≥ 40 кг, возраст ≥ 12 лет 1-й день: 200 мг (в 0,9% растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно). Со 2-го дня: 100 мг внутривенно 1 р/сут Общий курс 5–10 дней

<i>или</i>	
Иммуноглобулин человека против COVID-19**	1 мл/кг (внутривенно однократно)
Иммуноглобулин человека нормальный	2 г/кг/кг (внутривенно), продленная инфузия в течение 12 ч
Метилпреднизолон	При дыхательной недостаточности. 1–2 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 5 дней с постепенной отменой. Доза метилпреднизолона снижается на 20–25% на введение каждые 1–2 суток, далее — на 50% каждые 1–2 суток до полной отмены.
Ацетилсалициловая кислота (при появлении признаков болезни Kawasaki)	20–25 мг/кг перорально в 4 приема (суточная доза 80–100 мг/кг) при наличии симптомов болезни Kawasaki, коронарита/аневризм коронарных артерий
При неэффективности терапии ремдесивиром и/или иммуноглобулином человека против COVID-19 в сочетании с ГКС и иммуноглобулином человека нормальным в течение 48 часов или при признаках цитокинового шторма	
Тоцилизумаб** (в сочетании с ГКС)	< 30 кг: 12 мг/кг (внутривенно однократно) ≥ 30 кг: 8 мг/кг (внутривенно однократно). Повторное введение через 12 часов в случае некупирования лихорадки и при исключении присоединения бактериальной и/или грибковой инфекции
<i>или</i>	
Канакинумаб** (в сочетании с ГКС)	4 мг/кг (внутривенно однократно) 150 мг лиофилизата растворяют в 1 мл воды для инъекций. Приготовленный концентрат вводят во флакон с 250 мл 5% раствора глюкозы. Не встряхивают. Доза канакинумаба (объем концентрата для приготовления раствора) — 150 мг/мл
<i>или</i>	
Анакинра** (в сочетании с ГКС)	4–6 мг/кг однократно подкожно или внутривенно (растворить в 100 мл стерильного NaCl, вводить не более 1 часа)
Эмпирическая антибактериальная, антимикотическая терапия, в дальнейшем — по чувствительности микрофлоры	
Антикоагулянт для парентерального введения: препараты низкомолекулярного гепарина под контролем показателей свертываемости крови	
MIS-C С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ПРИЗНАКОВ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ	
Этиотропная терапия у пациентов в первые 10 дней болезни, или ПЦР+, или с положительным экспресс-тестом на выявление антигена SARS-CoV-2	
Ремдесивир* (у пациентов с ПЦР+)	При массе тела < 40 кг, возраст < 12 лет 1-й день: 5 мг/кг (в 0,9% растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно) Со 2-го дня: 2,5 мг/кг/внутривенно, 1 р/сут Общий курс 5–10 дней. При массе тела ≥ 40 кг, возраст ≥ 12 лет 1-й день: 200 мг (в 0,9% растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно). Со 2-го дня: 100 мг внутривенно 1 р/сут Общий курс 5–10 дней
<i>или</i>	
Иммуноглобулин человека против COVID-19**	1 мл/кг (внутривенно однократно)

Противовоспалительная и иммуномодулирующая терапия у всех пациентов	
Иммуноглобулин человека нормальный	2 г/кг (до 70–80 г), внутривенно, продленная инфузия в течение 12 часов; у пациентов с сердечной недостаточностью — в течение 16 часов. Альтернативная схема: курсовая доза делится на два введения с интервалом в 12 часов
Метилпреднизолон	При массе тела > 40 кг — 125 мг/введение/внутривенно каждые 6–8 ч. При массе тела < 40 кг — 2 мг/кг/введение/внутривенно 3 раза в сутки, или 10–20 мг/кг/введение/внутривенно один раз в сутки. Максимальная доза метилпреднизолона при всех режимах введения применяется в течение 3–4 суток. Доза метилпреднизолона снижается на 20–25% на введение каждые 1–2 суток в течение 3–4 суток, далее — на 50% каждые 1–2 суток до полной отмены
<i>или</i>	
Дексаметазон	10–20 мг/м ² сутки внутривенно за 2 введения. Максимальная доза применяется в течение 3–4 суток. Доза дексаметазона снижается на 20–25% на введение каждые 1–2 суток, далее — на 50% каждые 1–2 суток до полной отмены
Перед началом снижения дозы внутривенного ГКС назначается преднизолон/метилпреднизолон 0,5–1 мг/кг/сутки перорально. Максимальная доза применяется 7–10 дней. Доза преднизолона/метилпреднизолона снижается на 20–25% на прием каждые 1–2 суток, далее — на 50% каждые 1–2 суток до полной отмены	
За 30–40 мин до начала инфузии ГКС вводится антикоагулянт для парентерального введения: препараты низкомолекулярного гепарина в дозе 50–100 ЕД/кг для профилактики тромботических осложнений под контролем показателей свертываемости крови	
Ацетилсалициловая кислота	20–25 мг/кг перорально в 4 приема (суточная доза 80–100 мг/кг) при наличии симптомов болезни Kawasaki, коронарита/аневризм коронарных артерий
Неэффективность этиотропной и/или противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии в течение 48 часов	
Тоцилизумаб** (в сочетании с ГКС)	< 30 кг: 12 мг/кг (внутривенно однократно) ≥ 30 кг: 8 мг/кг (внутривенно однократно). Повторное введение через 12 часов в случае некупирования лихорадки и при исключении присоединения бактериальной и/или грибковой инфекции
<i>или</i>	
Канакинумаб** (в сочетании с ГКС)	4 мг/кг (внутривенно однократно) 150 мг лиофилизата растворяют в 1 мл воды для инъекций. Приготовленный концентрат вводят во флакон с 250 мл 5% раствора глюкозы. Не встряхивают. Доза канакинумаба (объем концентрата для приготовления раствора) — 150 мг/мл
<i>или</i>	
Анакинра** (в сочетании с ГКС)	4–6 мг/кг однократно подкожно или внутривенно (растворить в 100 мл стерильного NaCl, вводить не более 1 часа)
Эмпирическая антибактериальная, антимикотическая терапия, в дальнейшем — по чувствительности микрофлоры	

Антикоагулянт для парентерального введения: препараты низкомолекулярного гепарина под контролем показателей свертываемости крови	
MIS-C С ШОКОМ, МИОКАРДИТОМ, ПОЛИОРГАНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ И ВЫСОКИМ ФЕРРИТИНОМ СИНДРОМ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА/ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ	
Этиотропная терапия у пациентов в первые 10 дней болезни, или ПЦР+, или с положительным экспресс-тестом на выявление антигена SARS-CoV-2	
Ремдесивир*	При массе тела < 40 кг, возраст < 12 лет 1-й день: 5 мг/кг (в 0,9% растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно) Со 2-го дня: 2,5 мг/кг/внутривенно, 1 р/сут Общий курс 5–10 дней. При массе тела ≥ 40 кг, возраст ≥ 12 лет 1-й день: 200 мг (в 0,9% растворе натрия хлорида) (внутривенно однократно). Со 2-го дня: 100 мг внутривенно 1 р/сут Общий курс 5–10 дней
<i>или</i>	
Иммуноглобулин человека против COVID-19 ** (Ковид- глобулин)	1 мл/кг (внутривенно однократно)
Противовоспалительная и иммуномодулирующая терапия у всех пациентов	
Иммуноглобулин человека нормальный	2 г/кг/внутривенно (до 70–80 г) продленная инфузия в течение 12 часов; у пациентов с сердечной недостаточностью — в течение 16 часов. Альтернативная схема: курсовая доза делится на два введения с интервалом в 12 часов
Метилпреднизолон	При массе тела > 40 кг — 125 мг/введение/внутривенно каждые 6–8 ч. При массе тела < 40 кг– 2 мг/кг/введение/внутривенно 3 раза в сутки, или 10–20 мг/кг/введение/внутривенно один раз в сутки. Максимальная доза метилпреднизолона при всех режимах введения применяется в течение 3–4 суток. Доза метилпреднизолона снижается на 20–25% на введение каждые 1–2 суток в течение 3–4 суток, далее — на 50% каждые 1–2 суток до полной отмены
<i>или</i>	
Дексаметазон	10–20 мг/м ² сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 2 введения. Максимальная доза применяется в течение 3–4 суток. Доза дексаметазона снижается на 20–25% на введение каждые 1–2 суток, далее — на 50% каждые 1–2 суток до полной отмены
За 30–40 мин до начала инфузии ГКС вводится антикоагулянт для парентерального введения: препараты низкомолекулярного гепарина в дозе 50–100 ЕД/кг для профилактики тромботических осложнений под контролем показателей свертываемости крови	
Перед началом снижения дозы внутривенного ГКС назначается преднизолон/метилпреднизолон 0,5–1 мг/кг/сутки перорально. Максимальная доза применяется 7–10 дней. Доза преднизолона/ метилпреднизолона снижается на 20–25% на прием каждые 1–2 суток, далее — на 50% каждые 1–2 суток до полной отмены	

Тоцилизумаб** (в сочетании с ГКС и этиотропной терапией по показаниям)	< 30 кг: 12 мг/кг (внутривенно однократно) ≥ 30 кг: 8 мг/кг (внутривенно однократно). Повторное введение через 12 часов в случае некупирования лихорадки и при исключении присоединения бактериальной и/или грибковой инфекции
<i>или</i>	
Канакинумаб** (в сочетании с ГКС и этиотропной терапией по показаниям)	4 мг/кг (внутривенно однократно) 150 мг лиофилизата растворяют в 1 мл воды для инъекций. Приготовленный концентрат вводят во флакон с 250 мл 5% раствора глюкозы. Не встряхивают. Доза канакинумаба (объем концентрата для приготовления раствора) — 150 мг/мл
<i>или</i>	
Анакинра** (в сочетании с ГКС и этиотропной терапией по показаниям)	При неэффективности ГКС в сочетании с иммуноглобулином человека нормальным в течение 48 часов или ГФС — 4–6 мг/кг однократно подкожно. При прогрессирующем ГФС, шоке, СН — 2 мг/кг внутривенно (макс 100 мг) 4 раза в сутки (растворить в 100 мл стерильного NaCl, вводить не более 1 часа), или 2 мг/кг (макс. 100 мг) внутривенно одномоментно с последующим продленным введением всей суточной дозы, не больше 12 мг/кг или 400 мг
Ацетилсалициловая кислота (при наличии показаний)	20–25 мг/кг перорально в 4 приема (суточная доза 80–100 мг/кг) при наличии симптомов болезни Кавасаки, коронарита/аневризм коронарных артерий
Эмпирическая антибактериальная, антимикотическая терапия, в дальнейшем — по чувствительности микрофлоры	
Антикоагулянт для парентерального введения: препараты низкомолекулярного гепарина под контролем показателей свертываемости крови	

* Применение препарата разрешено у детей ≥ 12 лет или с массой тела ≥ 40 кг. В остальных случаях — по решению врачебной комиссии и при получении информированного согласия родителей или законных представителей.

** Назначается по решению врачебной комиссии и при получении информированного согласия родителей или законных представителей при отсутствии противопоказаний.

ФГАУ «НМИЦ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНЗДРАВА РОССИИ

Научно-практическое издание

ИНФЕКЦИЯ SARS-CoV-2 У ДЕТЕЙ

(опыт ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России)

Под редакцией А.П. Фисенко

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Выпускающий редактор У.Г. Пугачёва
Литературный редактор М.Н. Шошина
Верстка Е.А. Трухтанова

Подписано в печать 07.06.2022.
Формат 60x84/8. Усл. печ. л. 39,525.
Тираж 500 экз. Заказ 220030.

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»
119501, г. Москва, ул. Веерная, 22-3-48