

Самитова Эльмира Растямовна

**НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) У ДЕТЕЙ:
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ, ТАКТИКА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

3.1.22. – Инфекционные болезни

3.2.2. – Эпидемиология

Автореферат

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научные консультанты: **Мазанкова Людмила Николаевна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Акимкин Василий Геннадьевич - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Официальные оппоненты: **Лобзин Юрий Владимирович** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, президент Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», главный специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации по инфекционным болезням у детей, главный инфекционист г. Санкт-Петербурга, заслуженный деятель науки Российской Федерации;

Валишин Дамир Асхатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Фельдблюм Ирина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится « ____ » _____ 2024 года в _____ час. на заседании диссертационного совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д.3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте www.crie.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным Роспотребнадзора первые случаи заболевания COVID-19 у детей зарегистрированы в начале марта 2020 г. [Попова А.Ю., 2021]. Общее количество подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции в г. Москве с нарастающим итогом на 20 сентября 2022 г. достигло 3 177 014 человек, из них 330 636 составляли дети (от 0 до 1 года – 45 440; от 2 до 3 лет – 33 084; 4–6 лет – 49 460; 7–14 лет – 142 034; 15–17 лет – 60 618); их доля в общей структуре заболевших составляла 10,4%. 16 369 детей (5%) были госпитализированы в стационар по тяжести состояния или эпидемическим показаниям (из закрытых детских коллективов). Бессимптомные формы COVID-19 зарегистрированы у 30,8% [Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А. с соавт., 2021; Андреева Е.Е., 2020, 2021, 2022; Брико Н.И., Коршунов В.А., Краснова С.В. с соавт., 2022].

Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации, как и во всем мире, носил волнообразный характер, и по состоянию на 1 марта 2022 г. было зарегистрировано пять подъёмов заболеваемости COVID-19, обусловленных разными циркулирующими геновариантами SARS-CoV-2, характеризующимися особенностями клинических проявлений, продолжительностью и степенью вовлеченности разных возрастных групп населения в эпидемический процесс [Акимкин В.Г., Попова А.А., Плоскирева А.А. с соавт., 2022; Брико Н.И., Коршунов В.А., Краснова С.В. с соавт., 2022; Стародубов В.И., Береговых В.В., Акимкин В.Г. с соавт., 2022].

Секвенирование генома вируса SARS-CoV-2, выделенного в разных регионах мира, позволяет изучить его эволюцию и отследить географическое распространение в режиме реального времени. Генетическое разнообразие и эволюция биологических свойств SARS-CoV-2 в условиях глобального распространения обязывает совершенствовать молекулярно-генетический мониторинг изменчивости вируса SARS-CoV-2, циркулировавшего на территории г. Москвы [Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Шипулина О.Ю. с соавт., 2020; Осина Н.А., Краснов Я. М., Гусева Н. П. с соавт., 2021; World Health Organization, 2022]. В отечественной литературе практически отсутствуют систематизированные данные о характере течения новой коронавирусной инфекции в зависимости от циркулирующего геноварианта SARS-CoV-2 и уровня вирусной нагрузки у детей. Понимание эволюции вируса и закономерностей распространения COVID-19 имеет важное значение для практического здравоохранения при выборе методов диагностики, лечения и профилактики COVID-19 у детей.

Многие авторы склоняются к мнению о легком и бессимптомном течении заболевания в педиатрической практике, у большинства детей заболевание протекало по типу ОРВИ с отсутствием или минимальной клинической симптоматикой. Тяжелые и критические формы COVID-19 у детей, хотя и встречаются реже, чем у взрослых, все же представляют собой серьезную проблему [Мескина Е.Р., 2021; Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Афуков И.И. с соавт., 2022; CDC COVID-19 Response Team, 2020; Rawat M., Chandrasekharan P., Hicar M.D. et al., 2020; Ludvigsson J.F., 2020; Zimmermann P., Curtis N., 2020; Nikolopoulou G.B., Maltezou H.C., 2022]. По данным авторов, тяжелую форму болезни у детей регистрировали лишь в 0,2% всех случаев, что существенно ниже, чем у взрослых [Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID -19). Версия 1 (29.01.2020); Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. с соавт., 2020].

В апреле 2020 г. появились первые сообщения о мультисистемном воспалительном синдроме у детей, ассоциированном с COVID-19, и связанных с ним летальных случаях [Аврусин И.С. Белозеров К.Е., Купреева А.Д. с соавт., 2021; Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID -19). Версия 6 (28.04.2020); Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю. с соавт., 2020; Лобзин Ю.В., Усков А. Н., Скрипченко Н.В. с соавт., 2021; Cheung E.W., Zachariah P., Gorelik M. et al., 2020; WHO, 2020].

В литературе имеются малочисленные и противоречивые данные о фактах более тяжелого течения COVID-19 у детей групп риска, корреляции тяжести заболевания с коморбидными состояниями, кроме того, не определены особенности лечения и предикторы негативного исхода инфекционного заболевания [Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Акимкин В.Г. и соавт. 2022; Parri N., Lenge M., Cantoni V. et al., 2020; Fung M., Babik J. M., 2021; Misra A., Ghosh A., Gupta R. et al., 2021].

Актуальность представляет поиск новых терапевтических возможностей для детей с COVID-19: прежде всего этиотропной терапии, направленной как на элиминацию вируса, так и на прерывание его репликации на ранних стадиях болезни. В этом плане особого внимания заслуживают дети из групп риска тяжелого течения COVID-19, которые нуждаются не только в лечении, но и в предупреждении прогрессирования коморбидного заболевания, а также в доконтактной профилактике с использованием современных инновационных патогенетически обоснованных методов лечения COVID-19 в детском возрасте.

Пандемия новой инфекции, вызванной SARS-CoV-2, поставила перед медицинским сообществом задачи по поиску эффективных методов оказания медицинской помощи пациентам. Главными из этих задач стали разработка необходимых противоэпидемических мероприятий, диагностических тестов, инновационных лекарственных препаратов и вакцин. В условиях экспоненциального роста количества зарегистрированных случаев COVID-19 необходимо проведение научного исследования по совершенствованию профилактических и противоэпидемических мероприятий при COVID-19 в детском многопрофильном стационаре.

Вируснейтрализующие моноклональные антитела к SARS-CoV-2 стали значительным дополнением к методам лечения и профилактики COVID-19 у взрослых, эффективность и безопасность применения которых в педиатрической практике требуют дальнейших исследований [Хрипун А.И., Алексеева Е.И., Анциферов М.Б. с соавт., 2021; Фомина Д.С., Лебединка М.С., Маркина У.А. с соавт., 2022; Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств FDA, 2023; Kreuzberger N., Hirsch C., Chai K.L. et al., 2021].

Дальнейшие исследования в области совершенствования методов диагностики и терапии COVID-19 у детей, особенно с учетом коморбидных состояний, имеют решающее значение для улучшения исходов заболевания и адаптации к меняющимся геновариантам вируса SARS-CoV-2.

В современной литературе недостаточно исследований по клинико-эпидемиологическим особенностям, характеристике проявлений эпидемического процесса, молекулярно-генетическому мониторингу циркулирующих геновариантов среди детского населения, что и определяет актуальность данной работы.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время имеются ограниченные данные об особенностях течения COVID-19 у детей в периоды эпидемических подъёмов заболеваемости. Несмотря на проводимые отечественными и зарубежными учеными исследования, сохраняется большое количество нерешенных вопросов в отношении факторов, определяющих особенности течения заболевания, развития осложнений и неблагоприятных исходов в детской практике [Горелов А.В., Плоскирева А.А., Понежева Ж.Б. с соавт., 2021; Ahmed M., Advani S., Moreira A. et al., 2020; Castagnoli R., Votto M., Licari A. et al., 2020; Chang T.H., Wu J.L., Chang L.Y., 2020; World Health Organization, 2022].

Уже на ранних этапах пандемии, начиная с 2020 г., была необходима систематизация накопленных данных об эпидемиологических и клинко-патогенетических особенностях новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей для использования в практической работе врача, разработки алгоритмов обследования и лечения, а также медицинской реабилитации этой группы пациентов [Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), 2020, 2021, 2022, 2023; Белых Н.А., Соловьева О.А., Анিকেева Н.А. с соавт., 2021].

В РФ при описании случаев COVID-19 у детей, обусловленных разными геновариантами вируса SARS-CoV-2, не проводилась оценка клинко-лабораторных особенностей, имеются лишь описания отдельных клинических случаев течения болезни при идентифицированном геноварианте SARS-CoV-2 [Никонова А.А., Файзулов Е.Б., Грачева А.В. и соавт., 2021; Осина Н.А., Краснов Я. М., Гусева Н. П. с соавт., 2021].

Отсутствуют систематизированные данные о генетическом мониторинге и особенностях клинической картины новой коронавирусной инфекции, вызванной разными геновариантами SARS-CoV-2, у детей. Современными исследователями не дана оценка тяжести клинических проявлений новой коронавирусной инфекции у детей в зависимости от циркулирующих геновариантов вируса SARS-CoV-2.

В доступной литературе недостаточно сведений об исследованиях обнаружения РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в разных биологусах (слизь из носо- и ротоглотки, кровь и кал) у детей с COVID-19 и их влияния на форму и тяжесть заболевания. [Casanova J.L., Su H.C., 2020]. До конца не установлено влияние величины вирусной нагрузки SARS-CoV-2 на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 и риск прогрессирования заболевания. Одни авторы считают, что вирусная нагрузка SARS-CoV-2 в плазме связана с увеличением тяжести заболевания и смертности [Fajnzylber J., Regan J, Coxen K. et al., 2020].

Не изучено влияние коморбидной патологии у детей на тяжесть клинических проявлений болезни и ее исходы [Мартынова Г.П., Строганова М.А., Богвилене Я.А. и соавт., 2021; Avanzato V.A., Matson M.J., Seifert S.N. et al., 2020; Belsky J.A., Tullius B.P., Lamb M.G. et al., 2021].

В доступной литературе не дана оценка эффективных инновационных методов лечения с применением вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 и терапии высокими дозами рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами у детей с COVID-19, а также не разработаны алгоритмы диагностики и лечения пациентов с COVID-19 в детском стационаре в зависимости от полиморфизма клинических проявлений, тяжести течения заболевания, наличия коморбидной патологии и возраста ребенка, что послужило необходимостью проведения научных исследований в данной области.

Для совершенствования профилактических и противоэпидемических мероприятий при COVID-19 в детском многопрофильном стационаре не разработаны современные и безопасные схемы маршрутизации детей.

Исходя из актуальности рассмотренных выше вопросов, были сформулированы цель и задачи исследования.

Цель диссертационного исследования:

Оптимизировать тактику диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на основании изучения эпидемиологических и клинико-патогенетических особенностей COVID-19 у детей.

Задачи диссертационного исследования:

1. Проанализировать динамику уровня и структуры общей заболеваемости COVID-19 в Российской Федерации в целом, детского населения Российской Федерации и г. Москвы в период 2020–2022 гг.;

2. Определить структуру циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 на территории Российской Федерации и г. Москвы в различные периоды эпидемии и особенности их влияния на клиническое течение COVID-19 у детей;

3. Охарактеризовать клинико-патогенетический полиморфизм различных клинических форм COVID-19 и мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C), связанного с COVID-19, у детей разного возраста на основании клинико-лабораторных и иммунологических исследований;

4. Изучить влияние коморбидной патологии у детей на тяжесть клинических проявлений COVID-19 и ее исходы;

5. Дать оценку эффективности применения инновационных методов лечения у детей из групп риска тяжелого течения COVID-19;

6. Оценить эффективность применения высоких доз рекомбинантного интерферона альфа-2b при COVID-19 у детей;

7. Разработать алгоритм диагностики и лечения пациентов с COVID-19 в условиях детского инфекционного стационара в зависимости от полиморфизма клинических проявлений, тяжести течения заболевания, наличия коморбидной патологии и возраста ребенка;

8. Усовершенствовать систему профилактических и противоэпидемических мероприятий при COVID-19 в детском многопрофильном стационаре.

Научная новизна исследования

Выявлено, что заболеваемость COVID-19 в период с марта 2020 г. по май 2022 г. на территории Российской Федерации и г. Москвы характеризовалась волнообразной динамикой и имела пять подъёмов и спадов, каждый из которых отличался уровнем заболеваемости, клиническими проявлениями, тяжестью течения заболевания и необходимостью в госпитализации заболевших, в том числе в ОРИТ. Показатель заболеваемости детского населения г. Москвы был в 1,9 раза выше показателя заболеваемости детского населения в Российской Федерации ($p < 0,001$).

Установлено, что эпидемические подъёмы заболеваемости COVID-19 в детской популяции были зафиксированы с отставанием на 1–2 недели ($p < 0,001$) по сравнению со взрослой популяцией.

Доказано, что клинико-эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в г. Москве обусловлены циркулирующими

геновариантами SARS-CoV-2: «Уханьский» геновариант SARS-CoV-2 вызвал I подъем (с марта 2020 г. по июль 2020 г.) и II подъем (с сентября 2020 г. по февраль 2021 г.) заболеваемости COVID-19; геновариант Delta вызвал III подъем (с мая 2021 г. по июль 2021 г.) и IV подъем (с сентября 2021 г. по декабрь 2021 г.) - заболеваемости COVID-19; геновариант Omicron вызвал V подъем (с января 2022 г. по май 2022 г.) заболеваемости COVID-19 с последующей сменой сублиний (BA.1, BA.2), которые определяли тяжесть и течение заболевания COVID-19 в детской популяции и особенности осуществления профилактических и противоэпидемических мероприятий, а также тактику лечения детей.

Показано, что вирусная нагрузка SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках у детей не коррелировала с тяжестью заболевания COVID-19 и длительностью вирусовыделения в острый период заболевания. Длительность вирусовыделения РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальной мазке не имеет зависимости от количества копий вируса: у детей с низкой вирусной нагрузкой (10^3 – 10^4 ГЭ/мл) длительность вирусовыделения составила $10,65 \pm 5,5$ дня, а у детей с высокой вирусной нагрузкой (10^6 – 10^8 ГЭ/мл) – $9,2 \pm 3,8$ дня ($p > 0,05$). Высокая вирусная нагрузка SARS-CoV-2 определялась в назофарингеальных мазках у детей с COVID-19 в группах риска тяжелого течения (иммунокомпроментированные дети) и у детей до года (10^6 – 10^8 ГЭ/мл).

Доказано, что обнаружение РНК SARS-CoV-2 в фекалиях у детей с респираторными формами COVID-19 не влияет на клиническую форму COVID-19 и не всегда сопровождается гастроинтестинальными нарушениями.

Установлена эффективность и безопасность применения у детей групп риска тяжелого течения COVID-19 инновационной иммунобиологической терапии (вируснейтрализующие моноклональные антитела к SARS-CoV-2, иммуноглобулин человека против COVID-19 и рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6).

Доказана эффективность и безопасность применения высоких доз рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (суппозитории ректальные в сочетании с гелем для наружного и местного применения) в терапии легкой и среднетяжелой форм новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в возрасте от 1 года до 17 лет.

Научно обоснованы направления совершенствования системы профилактических и противоэпидемических мероприятий при COVID-19 в детском многопрофильном стационаре с учетом эпидемиологического анамнеза, анкетирования, экспресс-тестирования, ранней симптоматической диагностики и маршрутизации детей и лиц по уходу, что способствует предотвращению заноса и распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 внутри стационара.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в получении актуальных научных данных об уровне и структуре заболеваемости COVID-19 у детей. Определены роль и влияние циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 на эпидемические подъёмы заболеваемости в детской популяции, обуславливающих динамику заболеваемости и тяжесть клинического течения инфекции.

Впервые установлены дифференциально-диагностические критерии и лабораторные маркеры педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с COVID-19, и обоснована тактика терапии детей.

Усовершенствована и впервые внедрена в практическую деятельность врачей педиатров и инфекционистов клиническая классификация новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей на основании полиморфизма клинических вариантов течения.

Определена эффективность различных методов инновационной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей групп риска тяжелого течения. Применение вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 и иммуноглобулина человека против COVID-19 позволило оптимизировать лечение инфекции в детском возрасте. На фоне лечения вируснейтрализующими моноклональными антителами у 81,2% детей групп риска элиминация вируса SARS-CoV-2 происходила уже на 3–7 день с формированием высокого уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2 – 286,7 (142,3–317,1) ОЕ/мл, что достоверно значимо выше по сравнению с исходными антителами класса IgG ($p < 0,001$).

После введения иммуноглобулина человека против COVID-19 у детей с факторами риска развития тяжелых форм COVID-19 происходила элиминация SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке у всех пациентов к 11-му дню лечения, и выявлялся высокий уровень антител класса IgG – 132,2 (42,1–239,3) ОЕ/мл, что достоверно значимо выше по сравнению с исходными антителами класса IgG к SARS-CoV-2 – 1,3 [0,3–4,8] ОЕ/мл ($p < 0,001$) и предусматривает применение иммуноглобулина при COVID-19 у детей любого возраста независимо от сроков заболевания и формы тяжести заболевания. Полученные данные рекомендованы к применению в практической деятельности врача для выбора терапевтической тактики у детей групп риска тяжелого течения COVID-19, особенно у иммунокомпроментированных детей, и профилактики неблагоприятных исходов заболевания.

Рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (тоцилизумаб) показало свою эффективность и безопасность применения у детей групп риска тяжелого течения COVID-19 при развитии цитокинового шока в любом возрасте. Регистрировались крайне высокие показатели провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (ИЛ-6), которые значительно (в 3,5 раза, $p < 0,001$) уменьшались после проведения биологической терапии в среднем на 3–5 сутки от начала лечения тоцилизумабом, что совпадало с клиническим улучшением состояния больных (снижение лихорадки, уменьшение выраженности интоксикационного синдрома и т.д.). По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной полости, на 3–5 день после введения тоцилизумаба наблюдалось снижение объемов поражения легких до 50,7%. Проведенное исследование по усовершенствованию терапии рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к человеческому рецептору интерлейкина-6 (тоцилизумаб) имеет важное значение для раннего этапа патогенетической терапии тяжелых/критических форм COVID-19 у детей с коморбидными заболеваниями.

Разработаны и внедрены алгоритмы диагностики и лечения пациентов с COVID-19 в условиях детского многопрофильного стационара в зависимости от полиморфизма клинических проявлений, тяжести течения заболевания, наличия коморбидной патологии и возраста ребенка.

Разработаны современные эпидемиологически безопасные схемы маршрутизации детей с подтвержденным или подозрительным диагнозом COVID-19 в условиях детского многопрофильного стационара.

Методология и методы исследования

Методологическая основа данной диссертационной работы спланирована согласно поставленным цели и задачам. Основой для работы послужили исследования российских и зарубежных ученых в области инфекционных болезней и эпидемиологии. Спланированная работа включает в себя последовательное применение методов научного анализа эпидемиологических, клинико-лабораторных и статистических данных. Исследование эпидемиологических и клинических особенностей COVID-19 у детей выполнено по принципу сплошного скрининга. В проспективном наблюдательном когортном исследовании пациенты были разделены на пять групп в соответствии с периодами подъёмов заболеваемости COVID-19, а также на группы в соответствии с выделенным геновариантом SARS-CoV-2, клинической формой COVID-19, коморбидным заболеванием и применяемой инновационной и противовирусной терапией. Дизайн исследования включал применение эпидемиологических, клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов: описательной, сравнительной непараметрической статистики с использованием современных методик статистического анализа – логистической регрессии, кластерного бустинга и ROC-анализа. Полученные результаты проанализированы, систематизированы, изложены в главах собственных исследований. По результатам работы сформулированы выводы и практические рекомендации, обозначены перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

1. В период развития эпидемии COVID-19 в г. Москве с марта 2020 г. по май 2022 г. заболеваемость новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей характеризовалась волнообразной динамикой и имела пять подъёмов и спадов, каждый из которых отличался уровнем заболеваемости, клиническими проявлениями, тяжестью течения заболевания. Эпидемические подъёмы заболеваемости COVID-19 у детской популяции по сравнению со взрослой популяцией были зафиксированы с отставанием на 1–2 недели ($p < 0,001$) и были обусловлены сменой циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2. Максимальный показатель заболеваемости – 897,0 на 100 тыс. детского населения – зарегистрирован в 5-й подъём заболеваемости COVID-19, связанный с доминирующими геновариантами BA.1, BA.2 Omicron.

2. На основании последующей смены геновариантов SARS-CoV-2 у детей в г. Москве установлено, что геновариант Delta сменил «Уханьский» геновариант, а геновариант Omicron с преобладанием отдельных сублиний BA.1, BA.2, BA.5 полностью вытеснил геновариант Delta, что оказало существенное влияние на клинико-патогенетические особенности течения COVID-19 и возрастную структуру заболевших. Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках у заболевших детей не коррелировала с тяжестью заболевания COVID-19 и длительностью вирусовыделения в острый период заболевания.

3. Комплексная оценка характерных клинических симптомов, данных лабораторного обследования, результатов серологических тестов позволила установить многообразие клинических форм COVID-19, протекающих в том числе в тяжелой и критической форме у детей, что отражено в клинической классификации COVID-19 у детей и позволяет дифференцированно подходить к диагностике и тактике ведения инфекционных больных.

4. У 73% детей, госпитализированных в ОРИТ с тяжелой и критической формами COVID-19, отмечалась коморбидная патология. Основными факторами риска развития

тяжелого течения COVID-19 у детей являются неврологическая, эндокринологическая, онкогематологическая и иммунологическая патологии. Инновационные патогенетически обоснованные методы лечения и профилактики COVID-19 в детском возрасте с применением вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2, иммуноглобулина человека против COVID-19 и высокодозной интерферонотерапии являются клинически эффективными и безопасными и рекомендованы для включения в алгоритмы оказания медицинской помощи детям с COVID-19.

5. Научно обоснован и предложен комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий при COVID-19 в детском многопрофильном стационаре с учетом данных эпидемиологического анамнеза, анкетирования, экспресс-тестирования, ранней симптоматической диагностики и маршрутизации детей и лиц по уходу, что способствует предотвращению заноса и распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 внутри стационара.

Личное участие автора в получении результатов

Автору принадлежат идея диссертационной работы, научное обоснование и разработка дизайна исследования, формирование цели и задач исследования, анализ научных публикаций, сбор биологического материала, планирование и проведение исследований. Автор, являясь заместителем главного врача по инфекции ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» и научным сотрудником клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, принимала непосредственное участие в организации оказания медицинской помощи госпитализированным детям с COVID-19, а также в организации профилактических и противоэпидемических мероприятий COVID-19 в детском многопрофильном стационаре. Автором лично проведен анализ всех историй болезни детей, госпитализированных с диагнозом COVID-19, лично осуществлено внесение данных в электронный формат, построение сводных таблиц, анализ полученных результатов и статистическая обработка полученных данных. Автор является исполнителем всех этапов работы, от формулировки цели, постановки задач исследования до написания и оформления диссертации, подготовки научных докладов и публикаций по результатам исследования в тематических научных изданиях.

Внедрение результатов исследования

По материалам диссертации оформлен и получен патент ФГБУ «Федеральная служба по интеллектуальной собственности» № 2815303 от 25.12.2023 г. «Способ лечения COVID-19 у детей из групп риска тяжелого течения заболевания».

Получены Свидетельство № 2023686178 от 13.11.2023 г. о государственной регистрации программы для ЭВМ «Расчет клинко-эпидемиологической характеристики ребенка с COVID-19» и Свидетельство №2023624395 от 13.11.2023 г. о государственной регистрации базы данных «Электронная база данных для оценки течения COVID-19 у детей в разные периоды подъёма заболеваемости в зависимости от циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2».

Результаты исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения Москвы», Российской детской клинической больницы – филиала Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.

Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения Москвы», ГБУЗ «Детская инфекционная клиническая больница №6 Департамента здравоохранения Москвы».

Полученные в ходе диссертационного исследования научные данные вошли в руководство для врачей «Новая коронавирусная инфекция у детей» под ред. И.М. Османова, Л.Н. Мазанковой, И.Н. Захаровой (Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 344 с.).

Материалы диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, в деятельность клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора и используются в учебном процессе образовательного центра ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора для обучения врачей, клинических ординаторов и аспирантов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, которые соответствуют цели работы и поставленным задачам. Сформулированные в тексте диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на фактических данных, продемонстрированных в приведенных таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на Конгрессах и научно-практических конференциях различного уровня: VI, VII и VIII Московском городском съезде педиатров «Трудный диагноз в педиатрии» (г. Москва, Россия, 2020, 2021, 2022, 2023 гг.); XII, XIII, XIV, XV ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского (г. Москва, Россия, 2020, 2021, 2022, 2023 гг.); научно-практической конференции «Покровские чтения» (г. Москва, Россия, 2020, 2021, 2023 гг.); XI, XII, XIII Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (г. Санкт-Петербург, Россия, 2020, 2021, 2022 гг.); 19-м Конгрессе детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и иммунопрофилактики» (г. Москва, Россия, 2020 г.); XI и XII Междисциплинарном конгрессе с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» (г. Москва, Россия, 2021, 2022 гг.); Всероссийской научно-практической интернет-конференции с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» (г. Москва, Россия, 2021 г.); VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (г. Санкт-Петербург, Россия, 2021 г.); XII и XIV Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (г. Санкт-Петербург, Россия, 2021, 2023 гг.); II Всероссийском конгрессе с международным участием «Детская медицина» (г. Москва, Россия, 2022 г.); IV Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием (г. Москва, Россия, 2022 г.), II Всероссийском научно-практическом форуме «Педиатрия сегодня и завтра» (г. Москва, Россия, 2022 г.); VIII Научно-практической онлайн-конференции педиатров «Трудный диагноз: разбор клинических случаев» (г. Москва, Россия 2022 г.), III съезде

детских врачей Московской области (г. Красногорск, Россия, 2022 г.), XIV и XV Всероссийской научно-практической онлайн-конференции с международным участием «Инфекционные аспекты соматической патологии» (г. Москва, Россия, 2022, 2023 гг.); Международной научной медицинской конференции «World Islamic Health Union congress» (Малайзия, 2021 г.); Республиканской научно-практической конференции «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине» (г. Андижан, Узбекистан, 2022 г.); VII, VIII Международном экономическом саммите «Россия – Исламский мир: KazanSummit» (г. Казань, Россия, 2021, 2022 гг.); Международной конференции «Особенности COVID-19 у новорожденных и детей: эпидемиологические и клинические характеристики, отдаленные последствия и пути их преодоления» (г. Москва, Россия, 2022 г.); Научно-практической конференции с международным участием «Всероссийский дискуссионный клуб COVID-19 UPDATE» (г. Москва, Россия, 2022, 2023 гг.); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы организации оказания скорой, в том числе скорой специализированной медицинской помощи» (г. Москва, Россия, 2022 г.); IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» (г. Москва, Россия, 2023 г.).

В завершеном виде апробация диссертационной работы состоялась на заседании апробационного совета Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Роспотребнадзора и рекомендована к защите (протокол №75 от 05.03.2024 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленным цели, задачам и полученным результатам исследования соответствует паспорту научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, 3.2.2. Эпидемиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 2, 4, 6, 8 паспорта научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни и пунктам 1, 2, 3, 4 паспорта научной специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Публикации

Основные научные результаты исследования опубликованы в 37 печатных работах, 20 из них – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций по специальностям «Инфекционные болезни» и «Эпидемиология».

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 336 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием используемых материалов и методов исследования, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы. Диссертация иллюстрирована 61 рисунком, 35 таблицами, документирована 4 клиническими примерами. Список литературы содержит 321 источник, в том числе 87 отечественных и 234 – зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Научно-методическое обоснование системы эпидемиологического надзора и профилактики заболеваний, вызываемых SARS-подобными коронавирусами (2021-2025 гг.) (Рег. № АААА-А21-121011890131-4)» в клиническом отделе инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, на базе инфекционных отделений ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». Под наблюдением находились 3 393 ребенка в возрасте от 1 месяца до 17 лет, госпитализированных в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» с марта 2020 г. по май 2022 г. с установленным клиническим диагнозом «U07.1. Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов)».

Исследуемая группа детей с COVID-19 была поделена на пять подгрупп в соответствии с периодами подъема заболеваемости COVID-19 в г. Москве с марта по май 2022 г.: I подъем заболеваемости COVID-19 у детей (n=453) с марта по июль 2020 г.; II подъем заболеваемости COVID-19 у детей (n=814) с сентября 2020 г. по февраль 2021 г.; III подъем заболеваемости COVID-19 у детей (n=747) с мая по июль 2021 г.; IV подъем заболеваемости COVID-19 у детей (n=778) с сентября по декабрь 2021 г.; V подъем заболеваемости COVID-19 у детей (n=600) с января по май 2022 г.

Для решения поставленных задач использовали комплекс эпидемиологических, клинических (инструментальный, лабораторный), молекулярно-биологических и статистических методов исследования (таблица 1).

Таблица 1 – Методы и материалы исследований

Методы исследования	Материалы исследования	Количество
Клинический (инструментальный, лабораторный)	Медицинская карта стационарного больного (история болезни), форма 003/у	3 393
	Сбор анамнеза, клинический осмотр	3 393
	Рентгенологический (Rg, МСКТ ОГК),	14 178
	УЗИ легких	1 670
	ЭКГ	5 428
	ЭХО-КГ	2 264
	Клинический и биохимический анализы крови	22 985
	Общий анализ мочи	8 346
	Коагулограмма	11 875
	ИФА на IgM, IgG к SARS-CoV-2	7 231
Эпидемиологический	Сбор эпидемиологического анамнеза	3 393
	Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» (2020–2022 гг.)	3

	Форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» по г. Москве (март 2020 г. – май 2022 г.)	3
	Форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» по Российской Федерации (март 2020 г. – май 2022 г.)	3
	Форма 970 «Информация о случаях инфекционных заболеваний у лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию»	790
	Форма 1035 «Мониторинг количества заболевших коронавирусной инфекцией, в том числе внебольничными пневмониями, и летальных исходов»	790
	«Актуальная эпидемическая ситуация в России и мире» Информация о случаях заболевания COVID-19 с официального сайта Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (02.03.2020–01.05.2022)	852
Молекулярно-биологический	ПЦР РНК SARS-CoV-2 в биологических средах: назофарингеальный мазок (качественный)	5 246
	ПЦР РНК SARS-CoV-2 в биологических средах (количественный):	
	назофарингеальный мазок	420
	кровь	105
	кал	105
	Секвенирование генома РНК SARS-CoV-2	105
Статистический	Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Anaconda (R v.3.6, Python v.3.8). Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных данных осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation)	23 955

Методы исследования

Клинические (лабораторный, инструментальный) методы. Всем пациентам проводилось комплексное клиничко-лабораторное обследование: сбор жалоб и анамнеза; физикальное обследование; клинический анализ крови, биохимический анализ крови, определение уровня С-реактивного белка, ферритина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, билирубина, креатинкиназы, тропонина, NT-proBNP, электролитов, прокальцитонина, 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; определение уровня ИЛ-6. Серологическое исследование крови на антитела класса IgM и IgG к SARS-CoV-2.

Детям проводилось инструментальное обследование: пульсоксиметрия, МСКТ/рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов

брюшной полости, легких и плевральных полостей, электрокардиография, эхокардиография согласно действующему клиническому протоколу лечения детей с коронавирусной инфекцией COVID-19.

Клинические анализы крови и мочи, биохимические исследования крови, коагулограмма, КЩС крови, анализ на прокальцитонин выполнялись на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Mira Plus (производитель Hoffman-LaRoche, Швейцария). Определение ИЛ-6, концентрации тропонина I и NT-proBNP в сыворотке крови выполнялись в лаборатории ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. ИФА в сыворотке крови на специфические антитела к антигенам SARS-CoV-2 – класса IgM ОСЕ (полуколичественный) и класса IgG ед/мл (количественный) выполнялся методом хемилюминесцентного иммуноанализа с использованием тест-системы «Mindray». ИФА на определение в плазме крови специфических антител классов IgA, IgM, IgG к возбудителям респираторного микоплазмоза (*Mycoplasma pneumoniae*) и респираторного хламидиоза (*Chlamydomphila pneumoniae*) выполнялся в ГБУЗ «ДЦЛИ ДЗМ».

Эпидемиологический метод. Использованы описательно-оценочные (статистическое наблюдение, основанное на изучении отчетно-учетной документации), аналитические (когортное исследование) методы эпидемиологического анализа, оперативный и ретроспективный эпидемиологический анализ, проспективное эпидемиологическое наблюдение, рассчитывались интенсивные (заболеваемость, летальность) и экстенсивные (структура заболеваемости) показатели. Интенсивные показатели в отношении различных групп пациентов рассчитывались по соответствующим формулам. Заболеваемость – количество впервые зарегистрированных в текущем году случаев заболевания населения COVID-19, показатель рассчитан на 100 тыс. населения с учетом численности детского населения. Показатель заболеваемости отражает интенсивность эпидемического процесса.

Методологической основой исследования послужили труды отечественных авторов в области эпидемиологии: Белякова В.Д., Покровского В.И., Черкаского Б.Л., Брико Н.И.

Учёт показателей заболеваемости COVID-19 осуществлялся в рамках анализа статистических форм для проведения углубленного эпидемиологического анализа.

Молекулярно-биологические методы. Всем детям с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) проводилось исследование мазков из рото- и носоглотки на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в режиме реального времени (RT-PCR) с применением МАНК в трех биологических средах: слизь из носоглотки (качественный); ПЦР РНК SARS-CoV-2 в биологических средах (количественный); слизь из носоглотки, кровь, кал. При высокой вирусной нагрузке проводилось генетическое секвенирование генома SARS-CoV-2. Для проведения амплификации фрагментов генома и последующего секвенирования использовали разработанные в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора праймерные панели. Для секвенирования гена S-белка использовалась амплификация с набором праймеров (АмплиСенс®, Россия). Секвенирование проводилось и на платформе MinION от Oxford Nanopore Technologies с использованием набора «Midnight-Kit» (Oxford Nanopore Technologies).

Статистические методы. Материалы исследований были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Обработку и анализ данных выполняли с использованием пакета программ Anaconda (R v.3.6, Python v.3.8). В анализе

использовались стандартные методы описательной статистики: для числовых показателей оценка нормальности распределения проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка, рассчитывались стандартные описательные статистики: среднее (M), стандартная ошибка среднего (m), стандартное отклонение (σ), медиана (Me), 25% и 75% перцентили. Для категориальных и порядковых показателей оценивались абсолютные значения и доли. Сравнительный анализ в группах для числовых переменных проводился с помощью t-критерия Стьюдента, при распределении отличном от нормального использовали критерий Манна-Уитни, для категориальных переменных использован критерий χ^2 Пирсона, при невозможности его применить - точный тест Фишера. Статистическая значимость соответствовала $\alpha=0,05$. Для оценки динамики изменения показателей между группами во времени проведен регрессионный анализ, где в качестве фиксированных эффектов выступало влияние группы, времени и их взаимодействия, в качестве случайных эффектов оценивалась вариабельность, вносимая каждым пациентом с учетом группы терапии. Для анализа числовых показателей использованы смешанные линейные модели (выполнялось ранговое преобразование данных), для анализа бинарных показателей использована регрессия Пуассона с гипотезой о наличии автокорреляции 1-го порядка между соседними временными интервалами.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ динамики уровня и структуры общей заболеваемости COVID-19 в Российской Федерации в целом, детского населения Российской Федерации и г. Москвы в период 2020–2022 гг.

В ходе проведенного исследования установлено, что анализ динамики уровня и структуры заболеваемости COVID-19 детей в РФ и г. Москве в 2020–2022 гг. позволил выделить некоторые особенности. В частности, каждый из подъёмов заболеваемости характеризовался различиями в возрастной структуре заболевших, динамике заболеваемости, клинической симптоматике, тяжести состояния, необходимости в стационарном лечении, в том числе госпитализации в ОРИТ.

Уровень заболеваемости COVID-19 взрослого населения в период с 2020 по 2022 гг. на территории Российской Федерации характеризовался более высокими показателями, чем детского населения (127,2 на 100 тыс. населения, против 69,7 на 100 тыс. населения, соответственно), и был выше в 1,8 раза ($p<0,0001$). Уровень заболеваемости COVID-19 детского населения на территории г. Москвы по сравнению с уровнем заболеваемости детского населения РФ (130,6 на 100 тыс. населения, 69,7 на 100 тыс. населения, соответственно) достоверно был выше в 1,9 раз ($p<0,0001$).

Установлено, что в РФ в возрастной структуре заболевших COVID-19 доля детей в возрасте от 0 до 17 лет составила 10,6% в 2020 г., в 2021 г. увеличилась до 11,5%, а затем возросла до 17,6% в 2022 г. Другая картина наблюдалась в г. Москве: доля детей в возрасте от 0 до 17 лет составляла 10,5% в 2020 г., 10,7% в 2021 г. и 14,9% в 2022 г. В период исследования уровень заболеваемости COVID-19 у детей в г. Москве составлял 130,6 на 100 тыс. детского населения и по сравнению со взрослым населением г. Москвы (207,03 на 100 тыс. населения) был достоверно ниже ($p<0,0001$), но выше по сравнению с уровнем заболеваемости детского населения РФ (69,7 на 100 тыс. детского населения, $p<0,0001$).

Особенностью эпидемического процесса в РФ стал временной интервал между началом подъёмов заболеваемости у детей в г. Москве и в субъектах РФ – в г. Москве подъёмы заболеваемости начинались на 1-2 недели раньше.

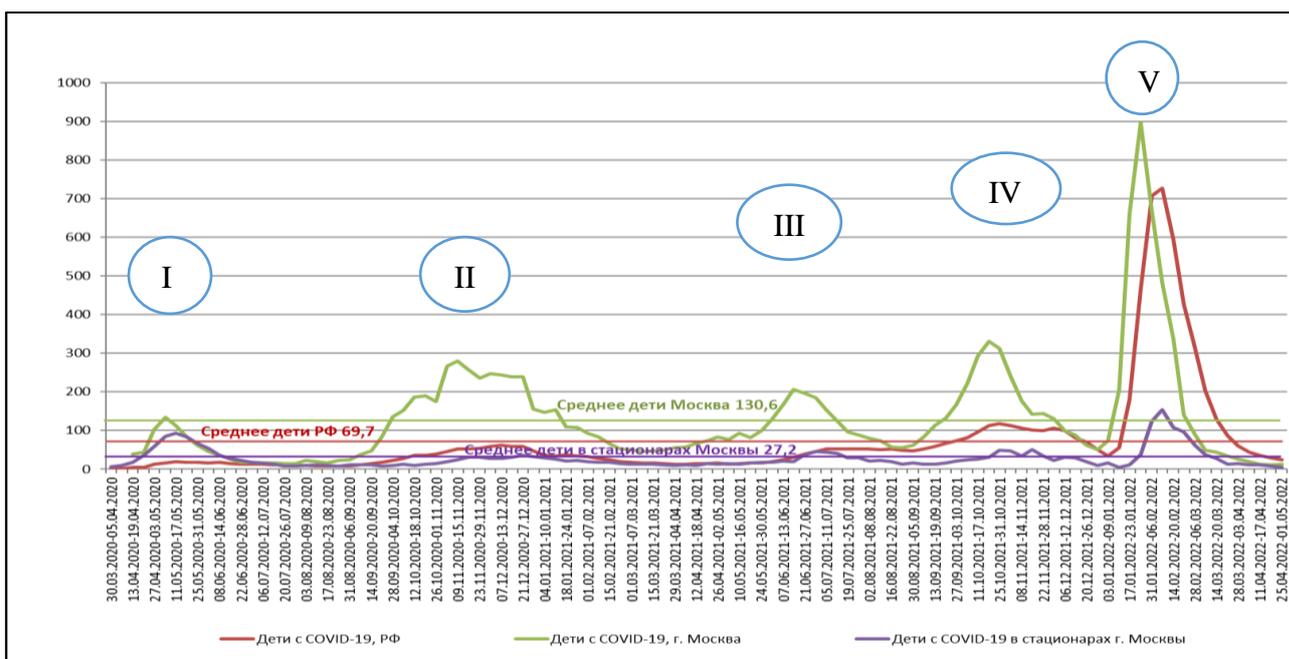


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости COVID-19 у детей в РФ, в г. Москве и среди детей, госпитализированных в стационары г. Москвы за период 2020–2022 гг. (на 100 тыс. детского населения)

В период с марта 2020 г. по май 2022 г. на территории г. Москвы у детей наблюдали пять эпидемических подъёмов заболеваемости COVID-19, каждый из которых различался по возрастной структуре, динамике заболеваемости, клиническим проявлениям, тяжести и необходимости в госпитализации, в том числе в ОРИТ (рисунок 1).

I подъём заболеваемости COVID-19 у детей зарегистрирован с марта по июль 2020 г. Наиболее высокий уровень заболеваемости детей пришелся на 7-ю неделю 2020 г. и составил 133,63 на 100 тыс. детского населения. Продолжительность периода составила 16-17 недель. Показатель числа госпитализаций детей в стационары достиг максимального значения (93,06 на 100 тыс. детского населения) на 20-й неделе 2020 г.

II подъём заболеваемости COVID-19 у детей в г. Москве зафиксирован с октября 2020 г. по февраль 2021 г., был самым протяженным и продлился 22 недели. Наиболее высокий уровень заболеваемости среди детей пришелся на 46-ю неделю 2021 г. и составил 279,0 на 100 тыс. детского населения. Показатель числа госпитализаций детей в стационары достиг максимального значения (35,61 на 100 тыс. детского населения) на 52 неделе 2020 г.

III подъём заболеваемости COVID-19 у детей зафиксирован у детей в г. Москве с мая по август 2021 г., длился 13 недель и был связан с преобладанием геноварианта SARS-CoV-2 Delta. Наиболее высокий уровень заболеваемости детей пришелся на 24-ю неделю 2021 г. и составил 206,58 на 100 тыс. детского населения. Показатель числа госпитализаций детей в стационары достиг максимального значения (44,78 на 100 тыс. детского населения) на 26-й неделе 2021 г.

IV подъём заболеваемости COVID-19 у детей в г. Москве зарегистрирован с сентября по декабрь 2021 г., был также связан с геновариантом SARS-CoV-2 Delta, протяженность подъёма составила 13 недель. Максимальный уровень заболеваемости детей был зарегистрирован на 42-й неделе 2021 г. и составил 330,96 на 100 тыс. детского населения. Показатель числа госпитализаций детей в стационары достиг

максимального значения на 43-й неделе 2021 г. и составил 48,05 на 100 тыс. детского населения.

V подъём заболеваемости COVID-19 у детей в г. Москве, самый короткий (6 недель), но самый высокий по уровню заболеваемости, зарегистрирован с января по май 2022 г., был связан с появлением нового геноварианта SARS-CoV-2 Omicron, характеризовался более высокими темпами прироста и снижения заболеваемости по сравнению с предыдущими. Максимальный уровень заболеваемости за всю эпидемию COVID-19 зафиксирован на 4-й неделе 2022 г. и составил 897,0 на 100 тыс. детского населения. Показатель числа госпитализаций детей в стационары достиг максимального значения (153,15 на 100 тыс. детского населения) на 6-й неделе 2022 г.

Проведенный анализ эпидемиологического анамнеза у детей, поступавших с COVID-19 в стационар, во время I и II подъёмов заболеваемости, указывал на наличие близкого контакта с больными в семье, в школе или в центрах содействия семейному воспитанию. Во время III и IV подъёмов заболеваемости наличие/отсутствие контакта с больными COVID-19 было пропорционально одинаковым, тогда как во время V подъёма заболеваемости родители и другие законные представители 63,7% детей, поступивших в стационар, отрицали какие-либо контакты с заболевшими COVID-19, что указывает на высокую контагиозность геноварианта SARS-CoV-2 Omicron, вызвавшего заболевание ($p < 0,05$).

В исследуемый период отмечена тенденция увеличения уровня заболеваемости COVID-19 у детей в динамике и частоты госпитализации, которые напрямую зависели от циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 в г. Москве. Потребность в госпитализации детей в г. Москве возросла через 1-2 недели от начала подъёма заболеваемости COVID-19, была самой низкой на 35-й неделе 2020 г. (7,49 случаев на 100 тыс. детского населения) и достигла пика на 6-й неделе 2022 г. (V подъём заболеваемости) с максимальным значением 153,152 на 100 тыс. населения (рисунок 2).

При анализе структуры заболеваемости COVID-19 по формам тяжести инфекции установлено, что преобладала среднетяжелая форма (91,2%), тяжелая и критическая формы были отмечены у 8,1% детей, легкая форма установлена у 0,7% детей из учреждений закрытого типа с круглосуточным пребыванием. В течение пяти эпидемических подъёмов заболеваемости COVID-19 доля тяжёлых клинических форм составляла 7,0% (I подъём), 7,2% (II подъём), 9% (III подъём), 8% (IV подъём), 9% (V подъём) от общего количества заболевших. Изменения были обусловлены, с одной стороны, циркулирующими в эпидемический период геновариантами SARS-CoV-2, с другой стороны – противоэпидемическими мероприятиями, а также совершенствованием тактики профилактики и лечения больных COVID-19, применением инновационных методов.

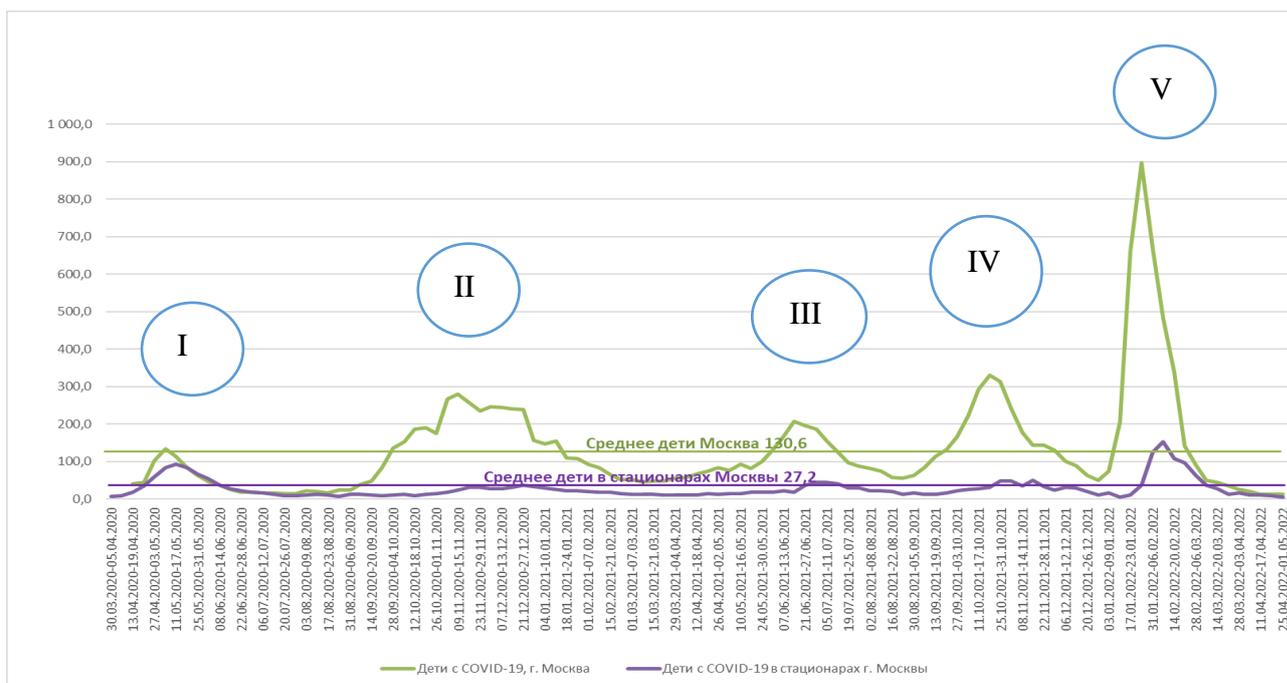


Рисунок 2 – Динамика заболеваемости COVID-19 у детей г. Москвы и у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы, на 100 тыс. детского населения

Временной интервал между эпидемическими подъёмами заболеваемости в Москве длился от 1,5 до 2,0 месяца и возникал благодаря введению ограничительных мероприятий, которые привели к снижению активности путей передачи возбудителя, не произошло «взрывного» роста заболеваемости на территории г. Москвы, и благодаря этому удалось подготовить медицинскую инфраструктуру для оказания эффективной и профессиональной помощи детям, заболевшим COVID-19.

Непрерывная эволюция вируса SARS-CoV-2 установила свои закономерности формирования эпидемического процесса COVID-19. Проведенные исследования показали, что наиболее высокий уровень заболеваемости COVID-19 среди детской популяции пришелся сначала на детей г. Москвы, затем через 1-2 недели на детей, проживающих в субъектах РФ.

Эпидемический процесс COVID-19 протекал в детской популяции аналогично взрослой с некоторым отставанием. У детей в г. Москве в отличие от взрослого населения были сдвинуты периоды подъема заболеваемости, что свидетельствует о более позднем вовлечении детей в эпидемический процесс.

Различия в возрастной структуре госпитализированных детей в различные периоды пандемии представлены на Рисунке 3. В I подъём заболеваемости COVID-19 среди госпитализированных преобладали дети из организованных коллективов: школьники 8–14 лет (33,8%) и дети из закрытых детских учреждений с круглосуточным пребыванием. Во II подъём заболеваемости COVID-19 среди госпитализированных увеличилась доля подростков старше 15 лет (32%) и школьников в возрасте 8–14 лет (28,8%). В III подъём заболеваемости COVID-19 доля детей-подростков старше 15 лет среди госпитализированных увеличилась до 37,2%, число госпитализированных в остальных возрастных группах составило: дети до года – 15,9%, от года до 3 лет – 12,8%, 4–7 лет – 14,5%, 8–14 лет – 19,1% детей. В период IV подъёма заболеваемости COVID-19 доля подростков составляла 30,2% от всех госпитализированных детей, изменений в других возрастных группах не регистрировали. В V подъём заболеваемости COVID-19 резко увеличилось число

госпитализаций детей в возрасте до года (25,3%) и в возрастной группе 1–3 года (23,7%) ($p < 0,05$).

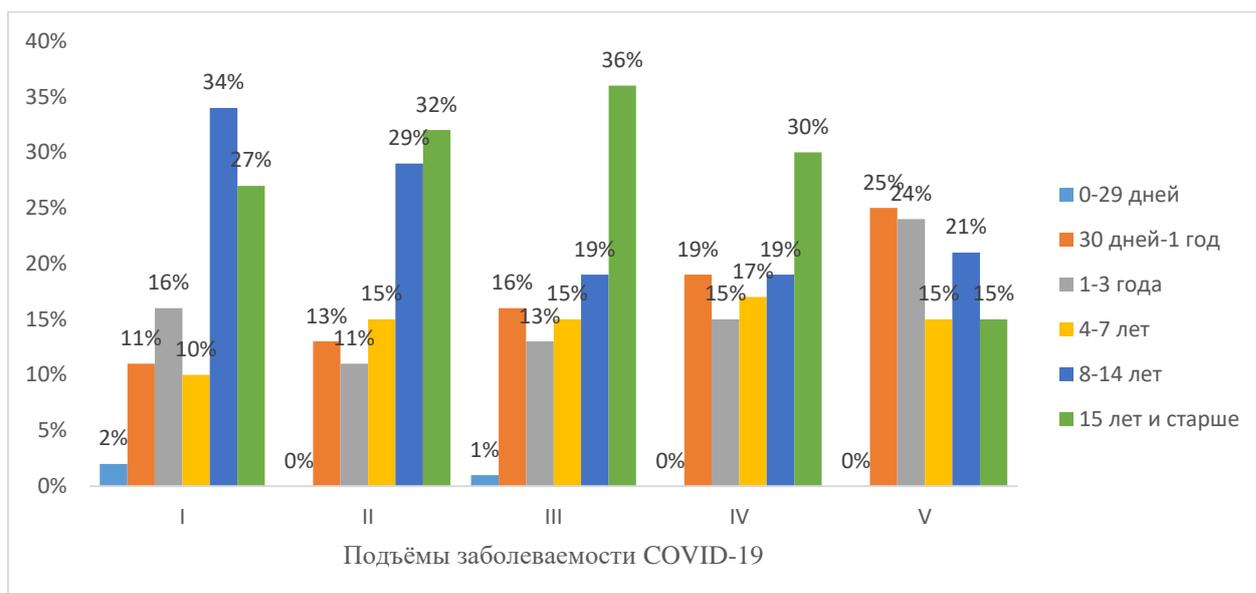


Рисунок 3 – Возрастная структура детей, госпитализированных с COVID-19 во время подъёмов заболеваемости COVID-19 с марта 2020 г. по май 2022 г., %

Проведенный анализ возрастной структуры детей с COVID-19, ассоциированной с геновариантом Omicron, показал, что в группе с COVID-19, вызванной сублинией BA.5 геноварианта Omicron, преобладали дети младшего возраста ($p < 0,01$) (рисунок 4).

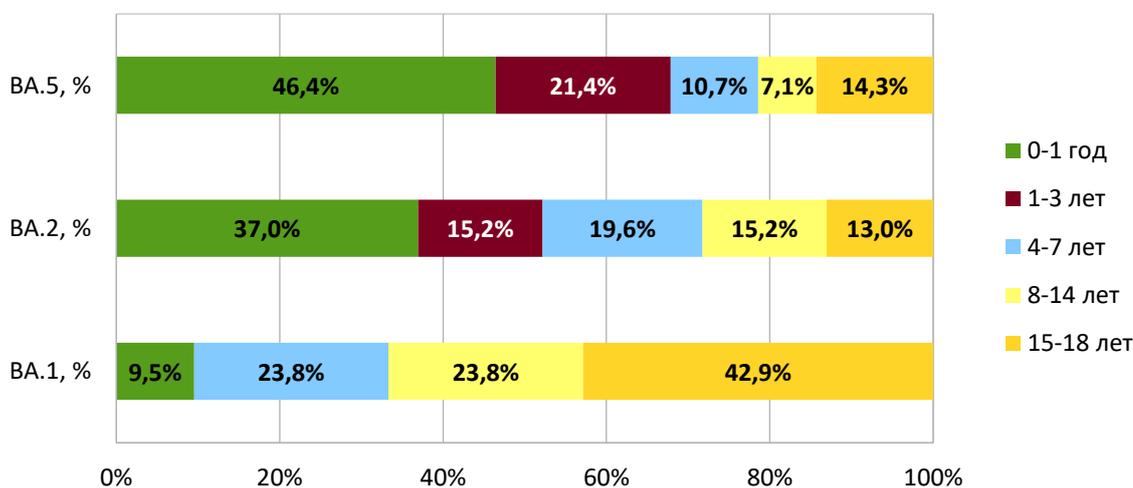


Рисунок 4 – Возрастная структура детей с COVID-19, вызванной различными сублиниями геноварианта Omicron

Таким образом, пандемия COVID-19 на территории РФ в период с марта 2020 г. по май 2022 г. имела два этапа и пять подъёмов и спадов заболеваемости, каждый из которых имеет свои особенности. Первый этап (с марта 2020 г. по январь 2021 г.) был вызван появлением нового возбудителя в популяции человека. Социальные и природные факторы способствовали развитию эпидемического процесса COVID-19. На втором этапе пандемии COVID-19 на территории РФ (с января 2021 г. по настоящее

время) произошли изменения в биологических свойствах вируса SARS-CoV-2, включая его генетическую трансформацию, а также началась массовая специфическая иммунопрофилактика. В результате появления новых генотипов вирус SARS-CoV-2 стал менее опасным для человека, но более заразным. Уровень заболеваемости населения увеличился, однако доля тяжелых форм инфекции снизилась. Была выявлена четкая тенденция развития эпидемического процесса COVID-19 на территории РФ, начиная с мегаполисов (Москва, Московская область и Санкт-Петербург), которые являются важными мегацентрами миграционной активности и транспортными узлами, и далее по регионам и областям РФ через внутренний транспортный поток.

Структура циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 на территории Российской Федерации и г. Москвы в различные периоды эпидемии и особенности их влияния на клиническое течение COVID-19 у детей

В ходе проведенного исследования определена структура циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 на территории РФ и г. Москвы. Проведенный мониторинг мутационной изменчивости вируса SARS-CoV-2, циркулировавшего на территории г. Москвы с декабря 2020 г., выявил смену геновариантов SARS-CoV-2, а именно с начала пандемии циркулировал «Уханьский» геновариант SARS-CoV-2, затем в небольшом количестве геноварианты Alpha и Beta, с апреля 2021 г. стал доминировать геновариант Delta, на смену которому в январе 2022 г. пришел новый геновариант SARS-CoV-2 Omicron с последующей сменой отдельных сублиний BA.1, BA.2... BA.5, что оказывало влияние на клинко-эпидемиологические особенности течения COVID-19 у детей (рисунок 5). Динамика заболеваемости COVID-19 в Москве, как и во всей Российской Федерации, была связана с появлением новых генетических вариантов вируса SARS-CoV-2. Эти варианты, обладая уникальными свойствами, могли влиять на уровень заболеваемости. Изменения в генетических свойствах вируса могли приводить к различным биологическим характеристикам, включая способность к передаче, степень тяжести заболевания и устойчивость к иммунному ответу.

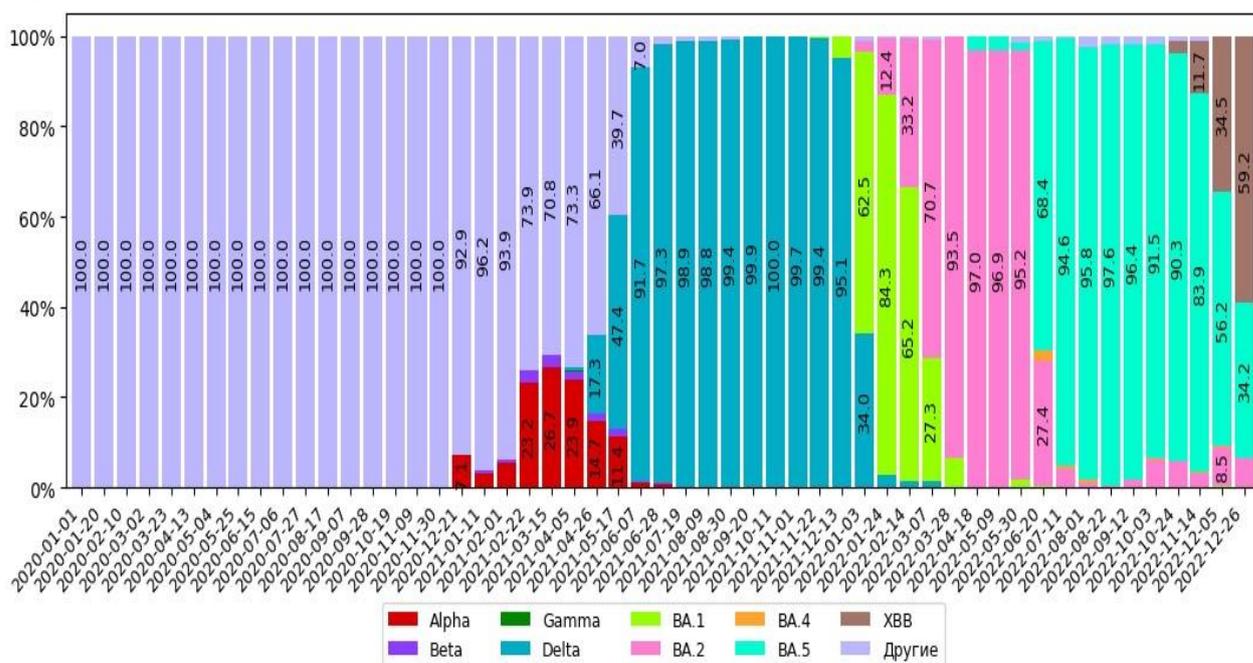


Рисунок 5 – Варианты SARS-CoV-2, циркулировавшие в Москве с января 2020 г. по декабрь 2022 г.

В исследование вошли 420 детей с COVID-19, госпитализированных в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» в период с ноября 2021 г. по июль 2022 г. В 105 назофарингеальных мазках методом ПЦР выявлена вирусная нагрузка РНК SARS-CoV-2 в концентрации 10^3 – 10^8 ГЭ/мл, в связи с чем эти пробы, а также кровь и кал пациентов (всего 315 проб от 105 детей) были направлены в лабораторию ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора на генетическое секвенирование SARS-CoV-2. Вирусная нагрузка в назофарингеальных мазках распределилась следующим образом: нагрузка менее 10^2 ГЭ/мл – у 315 детей (75%); очень низкая нагрузка (менее 10^3 ГЭ/мл) – у 7 детей (6,7%); низкая нагрузка (10^3 – менее 5×10^4 ГЭ/мл) – у 26 детей (24,7%); средняя нагрузка (5×10^4 – менее 10^6 ГЭ/мл) – у 23 детей (21,9%); высокая нагрузка (10^6 – менее 10^8 ГЭ/мл) – у 43 детей (40,9%); очень высокая нагрузка (от 10^8 ГЭ/мл) – у 6 детей (5,7%).

Средний показатель вирусной нагрузки в назофарингеальных мазках при геноварианте Omicron составил $2,4e^{+07}$ ГЭ/мл и при геноварианте Delta – $4,8e^{+06}$ ГЭ/мл, достоверной разницы не выявлено ($p=0,936$).

Наиболее высокий показатель 10^6 – 10^8 ГЭ/мл определяли в назофарингеальном мазке у детей с коморбидной патологией, что являлось основанием для применения ВНА, и у детей грудного возраста.

В нашем исследовании тяжесть COVID-19 и длительность вирусывыделения у детей не зависела от количества копий вируса в назофарингеальном мазке, исследованном количественным методом ПЦР с применением МАНК в острый период заболевания – 36% больных со среднетяжелой формой COVID-19 имели низкую и очень низкую вирусную нагрузку РНК SARS-CoV-2. Высокий уровень вирусной нагрузки РНК SARS-CoV-2 определялся у детей с COVID-19 из групп риска тяжелого течения (иммунокомпроментированные дети) и у детей в возрасте до 1 года и составлял 10^6 – 10^8 ГЭ/мл в назофарингеальных мазках.

Длительность обнаружения РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке с низкой вирусной нагрузкой (10^3 – 10^4 ГЭ/мл) составила $10,65 \pm 5,5$ дня, а у детей с очень высокой вирусной нагрузкой (10^6 – 10^8 ГЭ/мл) $9,2 \pm 3,8$ дня.

Проведенный нами корреляционный анализ не выявил достоверных зависимостей между тяжестью заболевания и количеством копий вируса в назофарингеальном мазке, как и между длительностью вирусывыделения и количеством копий вируса в мазке, исследованном методом ПЦР.

Клинико-патогенетический полиморфизм различных клинических форм COVID-19 и мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C), связанного с COVID-19 у детей разного возраста, на основании клинико-лабораторных и иммунологических исследований

В ходе проведенного многофакторного анализа на основании клинико-лабораторных и иммунологических исследований у детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в период наблюдения с марта 2020 г. по май 2022 г., госпитализированных в стационар, было установлено, что в структуре клинических форм COVID-19 преобладали ОРВИ – 92% ($p < 0,05$), из них острый ринофарингит – 43%. Доля вирусных пневмоний, вызванных SARS-CoV-2 в структуре клинических форм составила 26,5%. Наибольшее количество случаев (57,6% от числа всех зарегистрированных пневмоний за весь период наблюдения) пришлось на III и IV подъёмы заболеваемости COVID-19, что связано с циркуляцией геноварианта Delta. Гастроинтестинальная форма регистрировалась у 15% детей, из которых в сочетанной

форме встречалась у 11,5% детей. Реже встречались другие клинические формы: дерматит у 133 (4%) детей; сердечно-сосудистая форма: миокардит у 21 (0,61%) ребенка, перикардит у 35 (1%) детей; церебральная форма: менингит – у 15 (0,44%) пациентов, энцефалопатия – у 34 (1%) детей; anosmia или гипосмия – у 586 (17,2%) детей. Мультисистемный воспалительный синдром у детей, связанный с COVID-19 (MIS-C), регистрировался у 2,88% детей. Моноформы регистрировались у 73,7% и сочетанные формы - у 26,3% наблюдаемых детей с COVID-19 (таблица 2).

Таблица 2 – Клинические формы COVID-19 у детей в I–V подъёмы заболеваемости

Подъёмы заболеваемости COVID-19		I	II	III	IV	V
Всего детей (n=3393)		454	814	747	778	600
Моноформы, из них:	абс.	304	538	456	677	528
	%	67	66,1	61	86,9	88
– ОРВИ, из них:	абс.	279	498	425	434	468
	%	61,5	61,2	56,9	55,8	78
– ринофарингит	абс.	212	367	352	79	440
	%	47	45	47,1	10,2	73,3
Пневмония, из них:	абс.	19	33	17	219	18
	%	4,2	4	2,3	28,1	3
– пневмония без ДН	абс.	15	28	13	206	12
	%	3,3	3,4	1,7	26,5	2
– пневмония с ДН	абс.	4	5	4	13	6
	%	0,9	0,6	0,6	1,6	1
Гастроинтестинальная форма	абс.	6	7	14	24	42
	%	1,3	0,9	1,8	3	7
Смешанные варианты, из них:	абс.	150	276	291	101	72
	%	33	33,9	39	13,1	12
– ОРВИ + гастроинтестинальная форма	абс.	47	80	48	62	60
	%	10,4	9,8	6,4	8	10
– ОРВИ + пневмония	абс.	88	169	218	20	10
	%	19,4	20,8	29,2	2,6	1,6
– пневмония + гастроинтестинальная форма	абс.	3	9	3	18	2
	%	0,7	1,1	0,4	2,3	0,4
– ОРВИ + пневмония + гастроинтестинальная форма	абс.	12	18	22	1	0
	%	2,5	2,2	3	0,2	0

Результаты исследования показали, что у детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), ассоциированной с разными сублиниями BA.1, BA.2 и BA.5 геноварианта Omicron, клиническая картина заболевания отличалась по топике поражения. Клиническая форма ринофарингита в 1,6 раза чаще встречалась в группе детей с COVID-19, вызванной Omicron BA.5, при этом в этой же группе в 10 раз реже

регистрировались пневмонии ($p < 0,05$). Выявлены достоверные различия между клиническими формами COVID-19, вызванной сублиниями ВА.1 и ВА.5 геноварианта Omicron: формы ОРВИ (ринофарингит, ларинготрахеит, обструктивный бронхит) и вирусные пневмонии; формы ОРВИ (ринофарингит, ларинготрахеит, обструктивный бронхит) и гастроинтестинальная форма при геноварианте Omicron, $p < 0,05$. У детей с заболеванием, вызванным сублинией ВА.2 Omicron, в 19,5% случаев регистрировались сочетанные формы (рисунок 6).

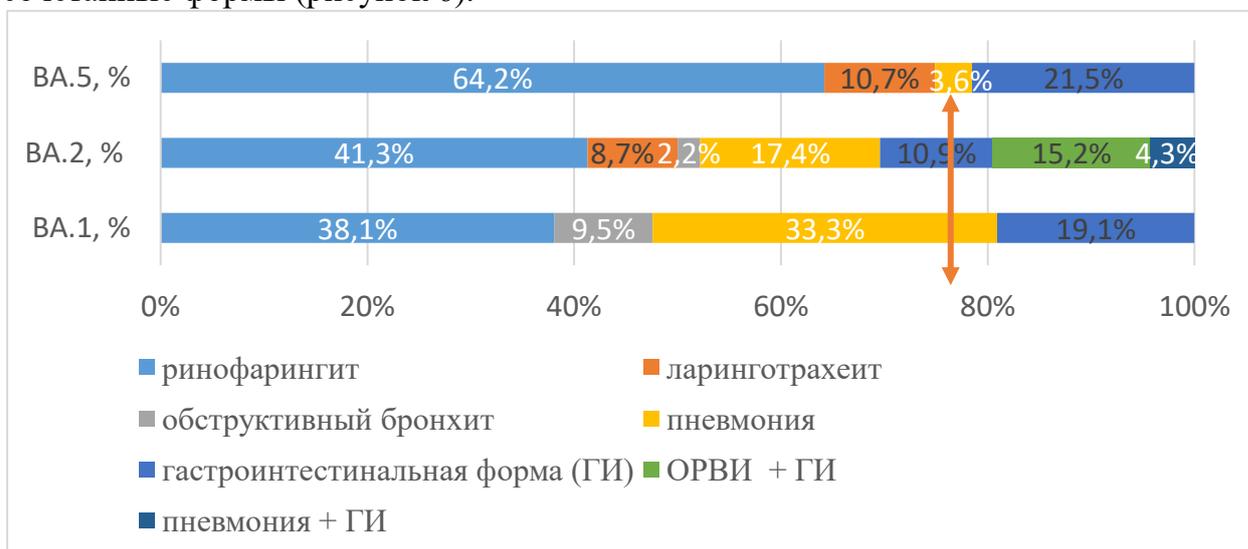


Рисунок 6 – Клинические формы COVID-19 у детей в зависимости от сублиний геноварианта Omicron, *ВА.1 – ВА.5 $p < 0,05$

У 1297 (38%) детей с COVID-19 наблюдалось осложненное течение заболевания, при этом подавляющее большинство (87,2%) пациентов имели осложнения бактериального характера, в том числе: у 392 (30,22%) детей имел место острый синусит, острый отит – у 555 (42,79%) детей, инфекция мочевыводящих путей – у 184 (14,9%) детей и сепсис – у 18 (1,39%) госпитализированных. Встречались также респираторные осложнения: ДН 1–3-й степени – у 116 (8,94%) детей, острый респираторный дистресс-синдром – у 23 (1,77%) пациентов и полиорганная недостаточность – в 9 (0,69%) случаях (рисунок 7).

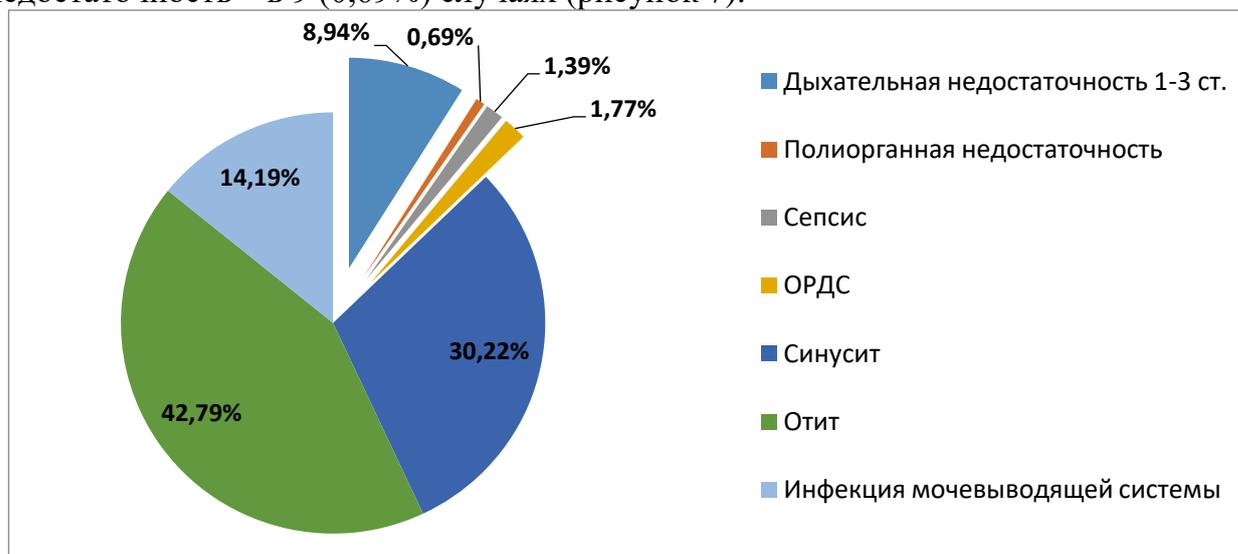


Рисунок 7 – Частота осложнений COVID-19 у детей, %

Вирусная пневмония, вызванная SARS-CoV-2. Выявлено, что наиболее число вирусных пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, встречались в структуре сочетанных форм у 17,5% детей, а в качестве моноформы – только у 9% детей. У детей выявлены различия по объему поражения легочной ткани при пневмониях, вызванных разными геновариантами SARS-CoV-2. В III и IV подъёмы заболеваемости COVID-19, связанные с циркуляцией геноварианта Delta, регистрировались вирусные пневмонии с большим объемом поражения легких КТ–3–4, а во время циркуляции геноварианта Omicron – только КТ–1 (рисунок 8). Достоверно чаще моноформные вирусные пневмонии регистрировались в IV подъём заболеваемости, связанный с циркуляцией геноварианта Delta, их доля составила 28,1% от всех вирусных пневмоний. Вирусные пневмонии, вызванные SARS-CoV-2, характеризовались минимальными физикальными проявлениями у 47,3% детей при выраженных изменениях на КТ ОГК и низкой частотой развития ДН. ДН 2–3-й степени чаще регистрировалась у детей подросткового возраста – 9,5%, особенно у детей с экзогенным ожирением, объем поражения легочной ткани у которых достигал КТ–3–4, на ИВЛ находилось 3% детей.

У детей грудного возраста с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, зарегистрированы самые высокие показатели острофазных маркеров воспаления в отличие от других возрастных групп: С-реактивный белок $19,1 \pm 6,3$ [0,0; 49,7] мг/л, ферритин $468,5 \pm 401,8$ [78,3; 1338,2] нг/мл, D-димер $1523,2 \pm 1073,7$ [0,0; 6229] нг/мл, что явилось показанием для назначения антибактериальной терапии и антикоагулянтов.

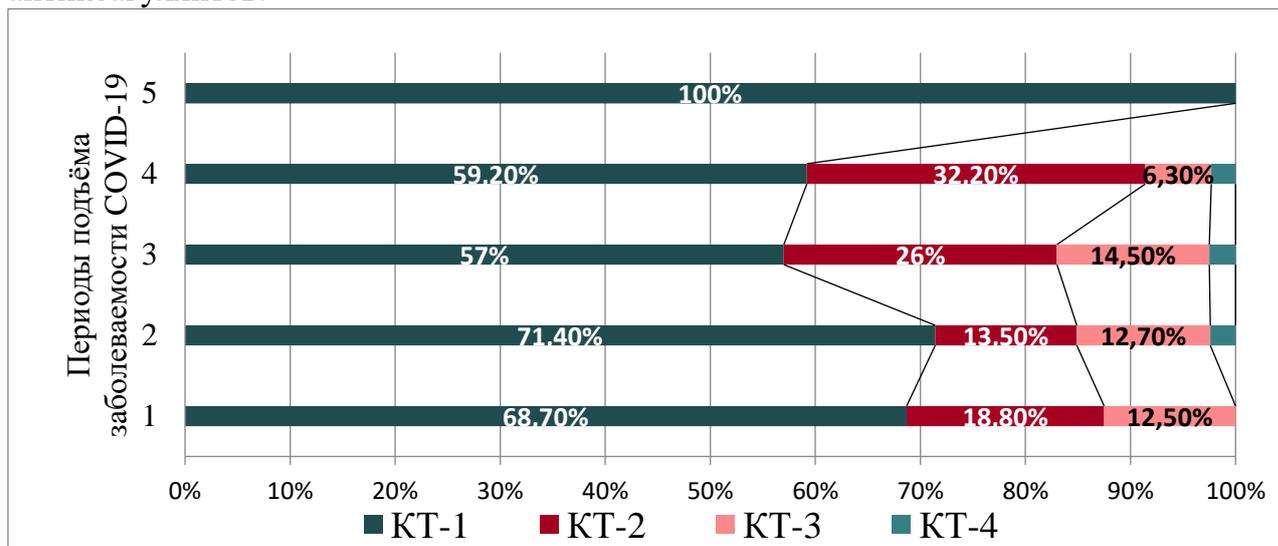


Рисунок 8 – Объем поражения легких по результатам МСКТ ОГК детей с вирусными пневмониями, вызванными SARS-CoV-2, в I–V подъёмы заболеваемости COVID-19

У подростков с COVID-19 вирусная пневмония, связанная с SARS-CoV-2, протекала как у взрослых пациентов, терапия проводилась по протоколу лечения взрослого пациента и чаще всего эти пациенты нуждались в назначении рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб) в случаях поражения легких объемом более 50–75% и/или наличия факторов риска прогрессии заболевания.

Таким образом, в структуре клинических форм вирусная пневмония, вызванная SARS-CoV-2, выявлена у 26,5% детей. Наиболее тяжелые формы были выявлены в период циркуляции геноварианта Delta у детей подросткового возраста.

Гастроинтестинальная форма COVID-19 у детей. В структуре клинических форм гастроинтестинальная форма была зарегистрирована у 14,08% детей, из них сочетанная форма встречалась у 11,34%, чаще протекала в виде острого гастроэнтерита (53,1% детей), у 30,5% детей грудного и младшего возраста – в виде острого энтерита, у 27 (5,6%) детей старшего возраста – энтероколита и у 51 (10,6 %) ребенка – с поражением печени и повышением трансаминаз.

Сочетанные гастроинтестинальные формы чаще (в 62,1% случаев) регистрировались в сочетании с ОРВИ и вирусной пневмонией, связанной с SARS-CoV-2. У 2-3% детей гастроинтестинальные нарушения были единственным проявлением заболевания.

Выявлены различия частоты развития гастроинтестинальной формы в разные периоды подъема заболеваемости COVID-19, вызванной различными циркулирующими геновариантами SARS-CoV-2, а именно в V подъём заболеваемости COVID-19 достоверно чаще (17,4%, $p < 0,05$) гастроинтестинальная форма регистрировалась у детей младшего возраста и протекала в виде острого энтерита с эксикозом, что требовало проведения инфузионной терапии.

Проведенное исследование показало, что у 42 детей обнаружение РНК SARS-CoV-2 в фекалиях у детей с респираторными формами COVID-19 не повлияло на клиническое течение COVID-19 и не всегда сопровождалось гастроинтестинальными нарушениями. Гастроинтестинальная форма была зарегистрирована у 14% детей с положительным ПЦР тестом на РНК SARS-CoV-2 в фекалиях, из которых у 2% детей являлась моноформой и у 12% – сочетанной формой (гастроинтестинальная форма с ринофарингитом – 7% и гастроинтестинальная форма с вирусной пневмонией – 5% детей). Сочетанные формы COVID-19 (респираторные и гастроинтестинальные) у детей протекают более тяжело. Атипичные желудочно-кишечные проявления COVID-19 могут представлять собой хирургическую диагностическую проблему: атипичный аппендицит, панкреатит, инвагинация и терминальный илеит. Высокая распространенность желудочно-кишечных симптомов у детей требует включения инфекции SARS-CoV-2 в дифференциальный диагноз ОКИ в период пандемии.

Мультисистемный воспалительный синдром у детей, связанный с COVID-19. Проведена оценка эпидемиологических данных, клинических проявлений, результатов лабораторно-инструментального обследования и объема проводимой терапии у 98 пациентов детского возраста с подтвержденным MIS-C, связанным с COVID-19, в период с апреля 2020 г. по декабрь 2021 г. Диагноз MIS-C был установлен у всех включенных в исследование детей с высокими титрами IgG к SARS-CoV-2 согласно критериям, ВОЗ и/или Центров по контролю и профилактике заболеваний. У 85 (87%) детей не было выявлено указаний в анамнезе на перенесенную ранее коронавирусную инфекцию (COVID-19), у 13 (13%) детей, перенесших инфекцию в легкой форме, MIS-C дебютировал через 30–49 дней (5–7 недель).

В I подъём заболеваемости COVID-19 MIS-C зарегистрирован у 14 (14,3%) детей, во II подъём – у 55 (56,1%) детей, в III подъём – у 15 (15,3%) детей, в IV подъём – у 15 (24,1%) детей от общего числа всех зарегистрированных случаев MIS-C за период

наблюдения. В V подъём заболеваемости COVID-19 дети с MIS-C в стационар не поступали (рисунок 9).

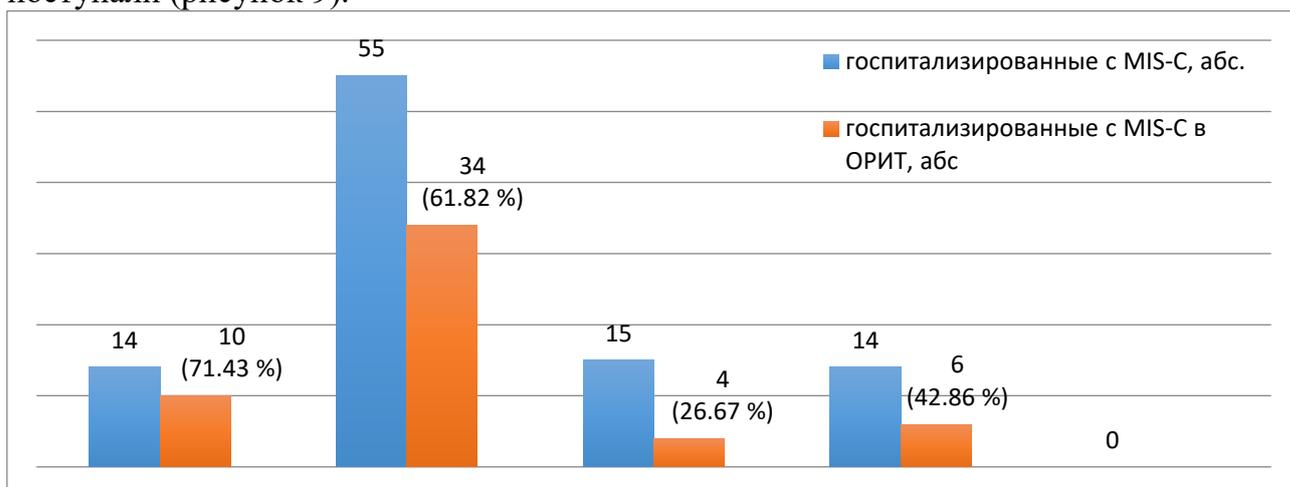


Рисунок 9 – Количество госпитализированных детей с MIS-C в разные подъёмы заболеваемости COVID-19, абс. (%)

В исследуемой группе пациентов с MIS-C в 36,7% случаях проводился дифференциальный диагноз с болезнью Кавасаки (учитывая характерную сыпь, поражение слизистых, отеки конечностей, лимфаденопатию), однако принимая во внимание старший возраст детей, доказательство ассоциации дебюта заболевания с SARS-CoV-2, особенности показателей маркеров системного воспаления и отсутствие поражения коронарных артерий в динамике диагноз болезни Кавасаки у этой группы пациентов был снят.

Клинические проявления MIS-C включали фебрильную лихорадку более 3-х дней у всех больных, гастроинтестинальные симптомы различной выраженности (тошнота, рвота, боли в животе, диарея) у 78,5% пациентов. Экзантема, представленная полиморфной (пятнистой, папулезной, геморрагической, эритематозной) сыпью отмечена у 62,2% детей и развивалась в среднем на 2–3-й день болезни, явления конъюнктивита/склерита отмечались у 64 (65,3%) пациентов, отек век, лица, конечностей – у 33,3% детей. Поражение ЦНС фиксировалось при наличии общемозговой симптоматики, менингеальных явлений, цереброастенического синдрома у 26,5% больных. Кардиоваскулярное поражение выявлено у 34,7%, в том числе с острым развитием недостаточности кровообращения в рамках шока у 17,3% пациентов, перикардита – у 13,2% пациентов. Острое почечное повреждение диагностировано у 9,2% больных, в единичных наблюдениях выявлены лимфаденит в 6,1%, артрит – в 3,1%, аппендицит – в 2,0%, орхит – в 1,0% случаев.

Повышение уровня лабораторных маркеров острофазного воспаления выявлено у всех пациентов с момента госпитализации в стационар, что характерно для MIS-C: СРБ Me составила 165,5 мг/л, D-димера – 3447,0 мкг/л, ферритина – 357,0 мкг/л, прокальцитонина – 2,5 нг/мл, NT-proBNP – 1722 пг/мл, ИЛ-6 – 95,1 пг/мл. Лимфопения менее 10% отмечена у 25,5% пациентов, тромбоцитопения уровня ниже референсных значений (<160 тыс/мкл) – у 66,3% детей.

Лечение MIS-C проводилось в соответствии с Клиническим протоколом лечения и наблюдения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (Приказ ДЗМ от 30.09.2020 № 1132) и включало назначение ВВИГ (диапазон доз 0,4–1,0 г/кг) 53% пациентов, начиная со 2 суток госпитализации в стационар; системных ГКС (преднизолон 2 мг/кг в течение 5 и более дней, либо пульс-терапия

метилпреднизолоном 10–30 мг/кг №3, либо дексаметазон 10–20 мг/м²/сутки) в 67 (68,3%) случаях; антибактериальных и противовирусных препаратов во всех случаях. Терапия тоцилизумабом в дозе 400 мг проводилась при отсутствии эффекта от глюкокортикоидной, антибактериальной и противовирусной терапии. 89,8% пациентов получали гепаринотерапию, ацетилсалициловая кислота в дозе 5 мг/кг/сутки назначена в стационаре 50% пациентам, с рекомендациями по дальнейшему применению на амбулаторном этапе в 100% случаях.

Проводимая терапия была эффективна у всех пациентов, медиана длительности нахождения в отделении интенсивной терапии составила 5,0 дней [3,0–7,0], медиана длительности стационарного лечения составила 17 [13,0–20,0] дней. Летальных исходов не было, все дети были выписаны на амбулаторное наблюдение с улучшением клинического состояния и нормализацией показателей маркеров системного воспаления с рекомендациями диспансерного наблюдения и реабилитации.

У каждого ребенка презентация и клиническое течение мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с COVID-19, может быть индивидуальным, от «Кавасаки-подобных» проявлений до катастрофического гемофагоцитарного синдрома, с ведущим поражением самых различных органов и систем, и терапия должна быть адаптирована к каждому конкретному случаю, с учетом консультаций профильных специалистов.

Таблица 3 – Классификация клинических форм COVID-19 у детей

Форма тяжести	Клинические формы
Острый период	
Бессимптомная	Отсутствие клиники с положительным тестом ПЦР/экспресс-тест на SARS-CoV-2
Легкая	Аносмия, гипосмия и/или наличие минимальных лабораторных изменений (лейкопения, лимфоцитоз, моноцитоз)
	Респираторная форма: ринофарингит, ларинготрахеит,
Среднетяжелая	Респираторная форма: ринофарингит, ларингит, трахеит, бронхит, бронхиолит
	Пневмония вирусная, вызванная SARS-CoV-2: КТ-1 (<25 % объема); КТ-2 (25–50% объема)
	Гастроинтестинальная форма: гастроэнтерит, энтерит, энтероколит, гепатит
	Дерматит
Тяжелая и критическая	Сердечно-сосудистая форма; острый миокардит; перикардит
	Пневмония вирусная, вызванная SARS-CoV-2: КТ-3 (50–75% объема); КТ-4 (>75% объема)
	Церебральная форма: менингит, энцефалопатия
Осложнения	Дыхательная недостаточность (ДН 1–3 ст.)
	Полиорганная недостаточность (СПОН)
	Сепсис, Септический шок
	ОРДС
	Бактериальные осложнения: синусит, отит, инфекция мочевыводящих путей
U10. Мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19 (MIS-C)	

На основании выявленных данных в диссертационной работе удалось усовершенствовать классификацию клинических форм COVID-19 у детей с учетом топике поражения и развития у детей мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с COVID-19: респираторная форма с поражением верхних дыхательных путей (ринофарингит, ларингит) и нижних дыхательных путей (трахеит, бронхит, бронхиолит); пневмония вирусная: КТ-1 (<25% объема поражения легких), КТ-2 (25–50% объема поражения легких), КТ-3 (50–75% объема поражения легких), КТ-4 (>75% объема поражения легких); гастроинтестинальная форма (гастроэнтерит, энтерит, энтероколит, гепатит); кожная форма: дерматит; сердечно-сосудистая форма (миокардит, перикардит); церебральная форма (менингит, энцефалопатия); с учетом тяжести течения (бессимптомная, легкая, среднетяжелая, тяжелая и критическая). К осложнениям относятся: ДН 1–3-й степени, полиорганная недостаточность, сепсис, септический шок, ОРДС и бактериальные осложнения: синусит, отит, инфекция мочевыводящих путей (таблица 3).

Влияние коморбидной патологии у детей на тяжесть клинических проявлений COVID-19 и её исходы

В ходе диссертационного исследования проведен детальный научный анализ зависимости тяжести инфекции от коморбидной патологии и ее исходы у детей с различными формами тяжести COVID-19 установил, что среди госпитализированных в период с марта 2020 г. по май 2022 г. пациентов 1018 (30%) детей с COVID-19 имели коморбидную патологию, из них 856 (84%) детей переносили заболевание средней степени тяжести. В структуре коморбидной патологии на 1 месте по частоте встречаемости отмечались аллергические заболевания (бронхиальная астма, аллергический и атопический дерматиты, медикаментозная аллергия и др.) – 48,8%. На 2 месте по частоте встречаемости отмечались неврологические заболевания (детский церебральный паралич (ДЦП), эпилепсия, гидроцефалия, нейроциркуляторная дистония, неврозоподобные состояния, задержка психического и речевого развития, аутизм, дети с паллиативным статусом и другие) – 30,1%. На 3 месте регистрировалась эндокринная патология у 8,6% детей в виде сахарного диабета, ожирения и белково-энергетической недостаточности, множественные врожденные пороки развития (МВПР) – у 4,4% детей, включая генетические заболевания (синдром Дауна, РАС-синдром и др.), затем иммунодефицитные состояния – у 4,0% детей, доля дети с сердечно-сосудистыми заболеваниями составляла 2,0%, с онкологическими заболеваниями – 1,6% и аутоиммунными заболеваниями – 0,4%.

Таким образом, у большинства (79%) детей с коморбидной патологией преимущественно в виде отягощенного аллергического и неврологического фона, COVID-19 протекала в среднетяжелой форме ($p < 0,05$) (рисунок 10).

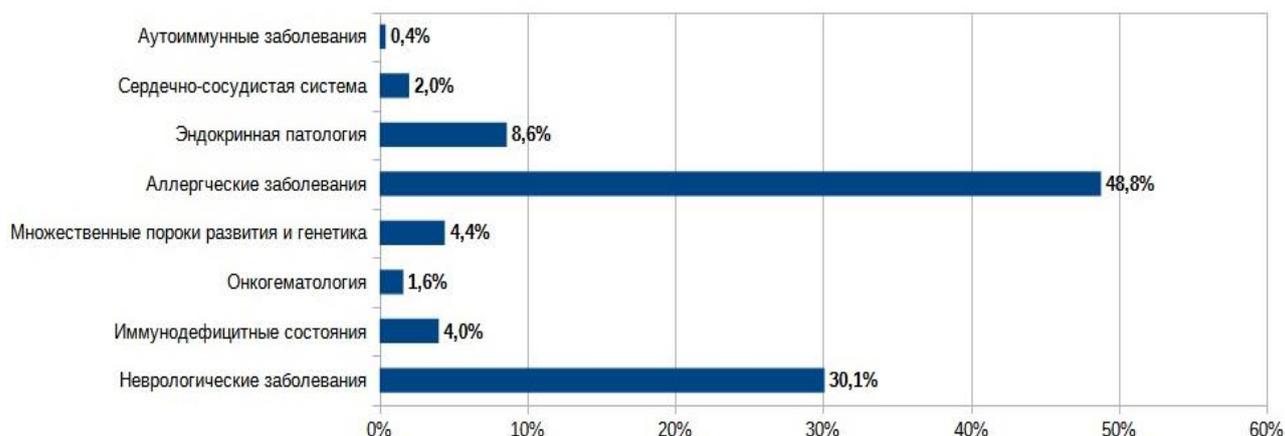


Рисунок 10 – Частота встречаемости коморбидной патологии у детей со среднетяжелой формой COVID-19 в период 2020–2022 гг.

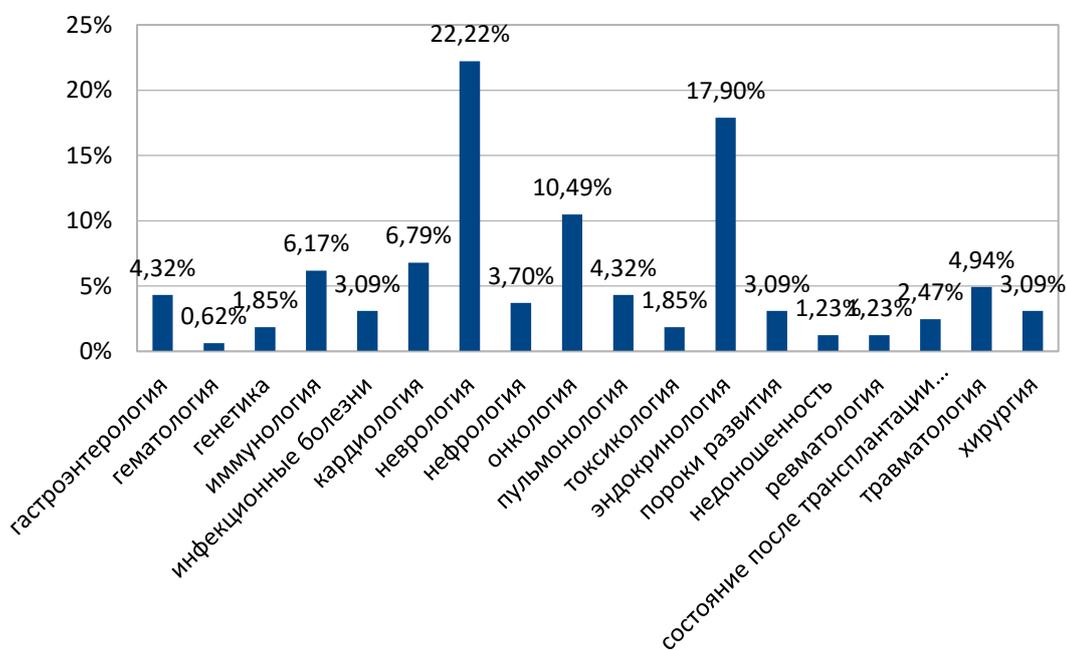


Рисунок 11 – Коморбидная патология у детей с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ в период 2020–2022 гг. (%)

Потребность в госпитализации в ОРИТ была ожидаемо выше среди детей с коморбидными заболеваниями, увеличиваясь с каждым подъёмом заболеваемости COVID-19, и составила 16% случаев из числа всех детей, поступивших в стационар с коморбидными заболеваниями. Коморбидная патология в 3 раза чаще встречалась у детей с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ ($p < 0,01$). У 73% детей с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, имели коморбидную патологию, средний возраст составил $9,5 \pm 5,5$ года. Максимальный её уровень отмечался среди лиц старше 8 лет, особенно у детей школьного и подросткового возраста, тяжесть заболевания COVID-19 ассоциировалась с наличием коморбидных заболеваний. Коморбидная патология является фактором риска развития тяжелых и критических форм новой

коронавирусной инфекции (COVID-19), повышая необходимость оказания медицинской помощи детям в ОРИТ.

Группу высокого риска тяжелого/критического течения составляют иммунокомпрометированные дети с онкологическими заболеваниями – 10,4% пациентов, ПИД – 6,2% пациентов, дети, принимающие иммуносупрессивную терапию после трансплантации внутренних органов (почки, печень, сердца и костный мозг), и с аутоиммунными заболеваниями, принимающие иммуносупрессивную терапию (ретуксимаб, метотрексат и др.) – 3,7% случаев (рисунок 11). Тяжесть их состояния была обусловлена развитием тяжелых пневмоний КТ 3–4 с полиорганной недостаточностью и септическими осложнениями. Основным фактором риска развития тяжелого течения COVID-19 у подростков 14–17 лет является наличие избыточной массы тела и ожирения (ИМТ ≥ 30 –35). При этом более высокий уровень ИМТ ассоциирован с более высоким риском развития тяжелой формы заболевания. Также в группу высокого риска входят дети с ДЦП с тяжелыми формами сколиоза 4–5 степени и дети с коммуникациями (трахеостома, гастростома, ВПШ и др.).

Влияние COVID-19 на утяжеление течения коморбидных заболеваний было выявлено у 25% детей, преимущественно с иммунопатологией и сахарным диабетом, госпитализированных в ОРИТ. У всех детей с иммунодефицитными состояниями регистрировалась генерализованная бактериально-грибковая инфекция, которая усугубляла течение COVID-19, сроки госпитализации составляли $45 \pm 7,5$ дней, с последующей реабилитацией, летальные исходы у детей не зафиксированы.

Проведенный анализ влияния коморбидной патологией у детей на тяжесть клинических проявлений COVID-19 и ее исходы в периоды подъема заболеваемости с марта 2020 г. по май 2022 г. показал, что потребность в госпитализации в ОРИТ была ожидаемо выше (73%) среди детей с коморбидными заболеваниями с тяжелым/критическими формами COVID-19. В то время как среди детей без коморбидной патологии частота госпитализации коррелировала с циркулирующим геновариантом SARS-CoV-2 в разные периоды эпидемического подъема заболеваемости и была высокой при циркуляции геноварианта Delta. Исходы заболевания напрямую зависели от сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи.

Эффективность применения инновационных методов лечения у детей из групп риска тяжелого течения COVID-19

В ходе проведенного нами наблюдательного (обсервационного) не интервенционного исследования были усовершенствованы методы применения инновационной терапии COVID-19 (ВНА, иммуноглобулин человека против COVID-19, ингибиторы рецепторов ИЛ-6) у детей групп риска тяжелого течения COVID-19, которые показали свою эффективность и безопасность применения.

Опыт совершенствования терапии COVID-19 у детей групп риска тяжелого течения с применением вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2. Полученные данные по использованию терапии вируснейтрализующими моноклональными антителами к SARS-CoV-2 у 128 детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами COVID-19 с коморбидными заболеваниями до 7–10 дня заболевания показали, что ВНА являются эффективным противовирусным методом лечения и позволяют предупредить дальнейшее прогрессирование COVID-19. У всех детей из группы риска развития тяжелого течения новой коронавирусной инфекции

(COVID-19), которые получали ВНА, отмечалась эффективность лечения. В частности, ни у одного ребенка не отмечалось клинической манифестации как основного заболевания, так и COVID-19, кроме того, у всех детей переносимость препарата была без побочных явлений. У 81,2% детей из групп риска на фоне лечения ВНА элиминация вируса SARS-CoV-2 происходит уже на 3–7 день с формированием высокого уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2 – 286,7 (142,3–317,1) ОЕ/мл, что достоверно значимо по сравнению с исходными антителами класса IgG (рисунок 12, рисунок 13).

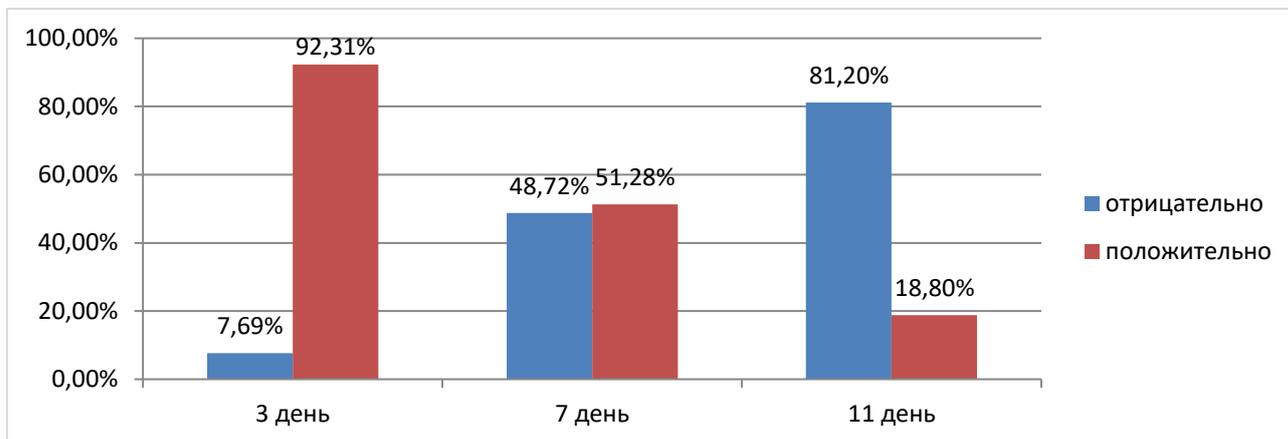


Рисунок 12 – Динамика выделения РНК SARS-CoV-2 после введения ВНА, %

Наличие высоких титров антител класса IgG к SARS-CoV-2 (норма < 10 ОЕ/мл) в первые дни заболевания при повторных заболеваниях COVID-19 у детей из групп риска тяжелого течения с положительным ПЦР/экспресс-тестом на антиген SARS-CoV-2 не является противопоказанием для назначения ВНА, в связи с ранее приобретенным антиген-специфическим иммунитетом после перенесенной инфекции COVID-19. Повторные заболевания COVID-19 у детей происходили при встрече с новым геновариантом SARS-CoV-2. Основаниями для введения ВНА у детей групп риска тяжелого течения COVID-19 являются наличие положительного ПЦР/экспресс-теста на антиген к SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке и сроки заболевания менее 7–10 дней.

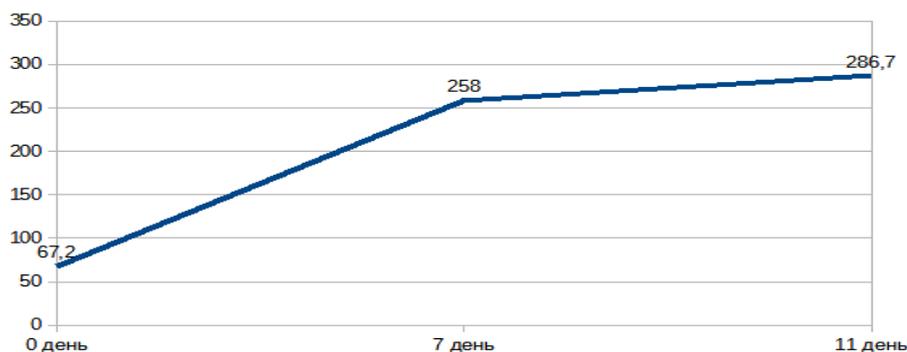


Рисунок 13 – Уровень средних значений иммуноглобулина класса IgG к SARS-CoV-2 в динамике после применения ВНА

Результаты сравнительного анализа сроков вирусывыделения на фоне применения ВНА показали, что при применении комбинации Бамланивимаб + Этесевимаб у пациентов с COVID-19 в период циркуляции геноварианта Delta элиминация вируса происходила на 2 дня раньше, чем при использовании Сотровимаба. В 2022 г. наблюдалась обратная картина – при использовании Сотровимаба у 39 детей из групп

риска тяжелого течения COVID-19 в период циркуляции геноварианта Omicron элиминация вируса SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках происходила раньше, чем у 89 детей, получавших лечение комбинацией Бамланивимаб + Этесевимаб. В разные эпидемиологические периоды подъёма заболеваемости COVID-19 определялась разнонаправленная чувствительность циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 к ВНА, что определяет необходимость постоянного изучения эффективности (чувствительности) и безопасности применения ВНА.

Опыт совершенствования терапии COVID-19 у детей групп риска развития тяжелого течения с применением антиковидной плазмы и иммуноглобулина человека против COVID-19. В ходе проведенного сравнительного анализа применения антиковидной плазмы у 11 детей с COVID-19 и коморбидной патологией в возрасте 8 (7–13) лет с января по октябрь 2021 г. и иммуноглобулина человека против COVID-19 у 45 детей с COVID-19 и коморбидной патологией в возрасте 5 (2–11) лет с ноября 2021 г. по июнь 2022 г. была усовершенствована тактика применения иммуноглобулина человека против COVID-19 у детей с факторами риска развития тяжелых форм COVID-19 в любом возрасте, независимо от сроков заболевания и формы тяжести COVID-19.

До введения антиковидной плазмы и иммуноглобулина человека против COVID-19 и на 11-й день после терапии в динамике оценивался уровень антител класса IgG к SARS-CoV-2 методом ИФА. На 11-й день после применения иммуноглобулина человека против COVID-19 был выявлен высокий уровень антител класса IgG – 132,2 (42,1–239,3) ОЕ/мл, что достоверно значимо по сравнению с исходными антителами класса IgG к SARS-CoV-2 – 1,3 (0,3–4,8) ОЕ/мл. При этом уровень антител класса IgG к SARS-CoV-2 при применении антиковидной плазмы был на 11-й день от введения несколько ниже и составил 119 (72–165) ОЕ/мл по сравнению с исходными антителами класса IgG к SARS-CoV-2 – 11,9 (0,9–29,6) ОЕ/мл.

У 63,6% детей положительные результаты ПЦР назофарингеального мазка на вирус SARS-CoV-2 сохранялись до третьего дня после введения антиковидной плазмы, у 36,4% детей положительный результат сохранялся до 7-го дня, и у 9,1% пациентов – свыше 11-го дня после введения препарата. Средняя продолжительность вирусыведения составила 32 (23–40) дня. Длительное получение положительного результата ПЦР на SARS-CoV-2, несмотря на инфузию реконвалесцентной плазмы, может свидетельствовать о том, что данные антитела могут быть неэффективными с точки зрения клиренса вируса.

Элиминация SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке у всех детей произошла к 11 дню после введения иммуноглобулина человека против COVID-19. Средняя продолжительность вирусыведения составила 18 (11–22) дней. Выявлена достоверная разница в продолжительности вирусыведения РНК SARS-CoV-2 после введения антиковидной плазмы и иммуноглобулина человека против COVID-19 ($p < 0,001$). Прекращение выделения РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках к 11 дню после введения иммуноглобулина человека против COVID-19 наблюдалось у всех пациентов, а в группе детей, получавших антиковидную плазму, только у 90,9% детей.

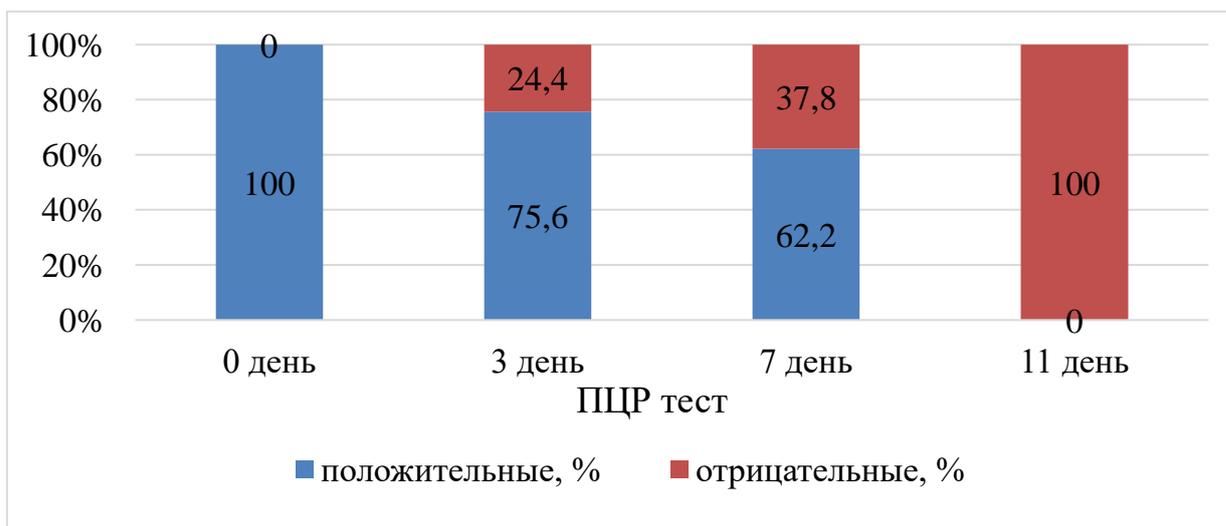


Рисунок 14 – Динамика выделения вируса SARS-CoV-2 после введения иммуноглобулина человека против COVID-19

Сравнительный анализ применения иммуноглобулина человека против COVID-19 у детей из группы риска тяжелого течения показал, что на 11-й день после введения иммуноглобулина человека против COVID-19 статистически значимо нарастает уровень антител класса IgG к SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами, получавшими антиковидную плазму, что сопровождается формированием устойчивого противовирусного иммунитета ($p < 0,05$) (рисунок 15).

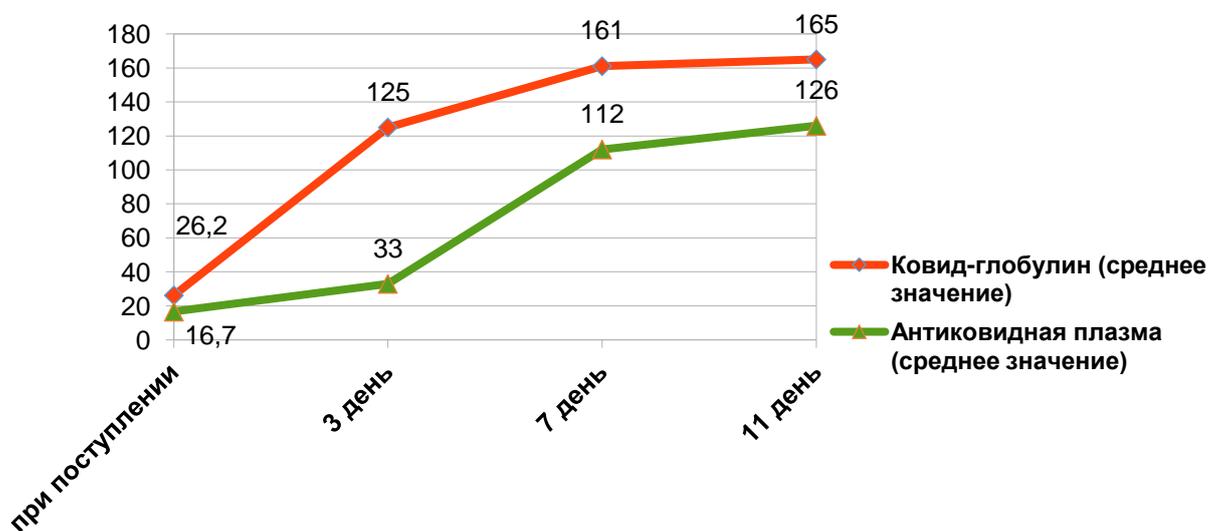


Рисунок 15 – Сравнительная динамика уровня средних значений антител класса IgG после применения антиковидной плазмы и иммуноглобулина человека против COVID-19 ($p < 0,05$)

При легкой и бессимптомной форме дополнительно к противовирусной терапии детям из групп риска тяжелого течения COVID-19 назначают иммуноглобулин человека против COVID-19 по схеме 0,3–1,1 мл/кг массы тела для профилактики тяжелого течения заболевания (допускается увеличение курсовой дозы $\geq 0,4$ –1 мл/кг) с контролем уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2 через 1-2 суток после введения.

При вирусывыделении SARS-CoV-2, длящемся 10–14 дней или более, дополнительно назначают иммуноглобулин человека против COVID-19 по схеме 1 мл/кг массы тела в 1–3 трансфузии с периодичностью 24–72 часа независимо от возраста больного. Перед каждым введением иммуноглобулина человека против COVID-19 проводят ПЦР-тест или экспресс-тест на SARS-CoV-2, а трансфузию проводят при наличии положительного результата.

Усовершенствованный способ применения иммуноглобулина человека против COVID-19 у детей с факторами риска развития тяжелых форм COVID-19 для купирования бактериальных осложнений у детей с иммунодефицитными состояниями после введения рекомбинантного гуманизованного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 (тоцилизумаб), включает проведение стандартной терапии (противовирусная, симптоматическая, антибактериальная по показаниям), при которой дополнительно проводят 1–3 трансфузии иммуноглобулина человека против COVID-19 в дозе 0,3–1,1 мл/кг массы тела. Первую трансфузию иммуноглобулина человека против COVID-19 проводят через 2–3 дня после начала лечения больного рекомбинантными гуманизованными моноклональными антителами к человеческому рецептору интерлейкина-6 (тоцилизумаб).

Предложенные схемы лечения детей с COVID-19 и коморбидными заболеваниями предусматривают применение иммуноглобулина человека против COVID-19 у детей более широко, в любом возрасте, независимо от дня заболевания и формы тяжести COVID-19, так как препарат доказал свою эффективность и безопасность применения у детей и позволяет предупредить прогрессирование болезни у детей из групп риска тяжелого течения COVID-19 и элиминировать из организма вирус SARS-CoV-2 у иммунокомпрометированных детей. Усовершенствованный способ применения не имеет противопоказаний по возрасту, что очень важно в детской практике, а также по тяжести заболевания и срокам.

Опыт совершенствования терапии COVID-19 у детей групп риска развития тяжелого течения с применением рекомбинантного гуманизованного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6. Полученные данные по применению рекомбинантного гуманизованного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 (тоцилизумаб) имело важное значение на раннем этапе патогенетической терапии тяжелых/критических форм COVID-19 у 47 детей с коморбидными заболеваниями в возрасте от 8 месяцев до 17 лет, включая иммунодефицитные состояния, при развитии «цитокинового шока», в связи с отсутствием альтернативного лечения в педиатрической практике.

Введение препарата тоцилизумаб осуществлялось в среднем на $9,9 \pm 5,5$ (5–18) сутки от момента начала заболевания с учетом показаний, изложенных в актуальных на момент проведения биологической терапии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID -19)» МЗ РФ по ведению пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19.

По данным клинического анализа крови достоверно значимых различий при оценке показателей до и после введения биологической терапии получено не было. При исследовании биохимических показателей крови и коагулограммы в динамике прослеживается значительное снижение уровня маркеров острофазного воспаления (СРБ, ферритина, ЛДГ и КФК), что указывает на уменьшение тканевого повреждения после введения тоцилизумаба и купирование системного воспаления. У большинства

пациентов регистрировались крайне высокие уровни провоспалительного цитокина ИЛ-6, которые значительно уменьшались в 3,5 раза после проведения биологической терапии в среднем на 3–5-е сутки от начала лечения тоцилизумабом, что совпадало с клиническим улучшением состояния больных ($p < 0,01$) (снижение лихорадки, уменьшение выраженности интоксикационного синдрома и т.д.).

До введения тоцилизумаба по данным МСКТ органов грудной полости объем поражения легких составлял в среднем $69,7 \pm 15,3\%$ (26-90). На 3–5-й день после введения биологической терапии наблюдалось снижение объемов поражения легких в среднем до $50,7 \pm 26,9\%$ (0-90), однако к 10–14-му дню у большинства пациентов сохранялись признаки вирусной пневмонии до $50,2 \pm 27,2\%$ (0-80) поражения легких без клинических проявлений.

Усовершенствованная терапия при развитии «цитокинового шока» у детей групп риска тяжелого течения COVID-19 с помощью применения рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 (тоцилизумаб), который показал свою эффективность и безопасность у детей из групп риска тяжелого течения COVID-19 в любом возрасте, открывает широкие перспективы и возможности для безопасного внедрения в практику врача педиатра и инфекциониста.

В связи с появлением новых мутаций SARS-CoV-2 и угрозой возникновения новых подъёмов заболеваемости COVID-19 необходимо постоянно совершенствовать технологии получения новых инновационных иммунобиологических препаратов для лечения и профилактики детей с COVID-19.

Эффективность высокодозной интерферонотерапии у детей с COVID-19

В ходе работы доказана эффективность и безопасность комбинированной терапии с использованием высоких доз рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (суппозитории ВИФЕРОН® 1 000 000 МЕ для детей в возрасте от 1 года до 7 лет и 3 000 000 МЕ для детей в возрасте от 8 лет до 17 лет) в комплексной терапии с гелем ВИФЕРОН® для наружного и местного применения в дозировке 36 000 МЕ/г.) в терапии среднетяжелой формы COVID-19 у детей в возрасте от 1 года до 17 лет. В контрольной группе «обычной дозы» пациенты получали в стандартной дозе рекомбинантный интерферон альфа-2b с антиоксидантами в лекарственной форме суппозитории ректальные согласно инструкции по медицинскому применению в дополнение к стандартной терапии COVID-19 и в контрольной группе дети, получившие препарат умифеновир в дополнение к стандартной терапии COVID-19. В анализ были включены только пациенты с положительным результатом ПЦР-теста на РНК SARS-CoV-2.

Применение препаратов интерферона альфа-2b с антиоксидантами в высокой дозе в дополнение к стандартной терапии COVID-19 сокращало время элиминации РНК SARS-CoV-2 из носоглотки и длительность кашля на 3 дня, обоняние восстанавливалось на 6-й дней быстрее, чем в контрольной группе детей, получивших умифеновир ($p < 0,05$), и на 2 дня меньше, чем в группе детей «ВИФЕРОН обычная доза». Статистическая значимость ($p < 0,05$) подтверждает, что наблюдаемое улучшение не является случайным и что высокие дозы «ВИФЕРОН» могут быть эффективным дополнением к стандартной терапии.

Во всех группах отсутствовали нежелательные явления и реакции в период терапии и последующего наблюдения. В каждой группе с первого дня терапии

наблюдалось снижение температуры тела, у большинства пациентов температура тела нормализовалась на 2-е сутки. ЧДД в период терапии в каждой группе составила в среднем 20 в минуту, уровень сатурации крови кислородом 98%. АД и ЧСС существенно не менялись в течение терапии. Лабораторные показатели крови и мочи в большинстве своем были в пределах диапазонов референсных значений. В клиническом анализе крови у пациентов наблюдался лимфоцитоз, несущественно увеличивающийся к концу терапии, и полное отсутствие базофилов как до, так и после лечения.

По данным ПЦР-диагностики содержания вируса в образцах кала дополнительная терапия существенно не повлияла на элиминацию вируса из ЖКТ.

Уровень антител класса IgM к SARS-CoV-2 в каждой группе возрастал после терапии на два порядка по сравнению со значением до начала терапии: в группе «ВИФЕРОН высокая доза» $0,42 \pm 0,33$ ОЕ/мл, в группе «Умифеновир» $0,55 \pm 0,56$ ОЕ/мл, в группе «ВИФЕРОН обычная доза» $0,67 \pm 0,58$ ОЕ/мл, однако статистически значимых различий между группами не установлено ($p=0,12$).

Доли пациентов с наличием антител класса IgG к SARS-CoV-2 во всех группах терапии существенно не отличались до лечения. После терапии уровень IgG к SARS-CoV-2 у пациентов вырос в группе детей, получивших «ВИФЕРОН высокая доза», и составил $162,44 \pm 293,89$ ОЕ/мл, что статистически выше по сравнению с группами детей, получивших умифеновир – $117,15 \pm 87,65$ ОЕ/мл и «ВИФЕРОН обычная доза» – $81,70 \pm 0,01$ ОЕ/мл.

Статистически подтверждено, что назначение высокодозного препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН суппозитории ректальные и ВИФЕРОН гель для наружного и местного применения) способствовало более быстрому купированию основных клинических симптомов COVID-19 к 11-му дню лечения и более высокому уровню формирования противовирусных защитных антител класса IgG к SARS-CoV-2 ($p < 0,05$), а также сокращало время элиминации SARS-CoV-2 из носоглотки на 3 дня по сравнению с контрольной группой на 1-й день – по сравнению с группой, получавшей интерферон альфа-2b в обычной дозе. Особенно важно отметить отсутствие побочных эффектов и нежелательных явлений при применении препарата интерферона альфа-2b с антиоксидантами в высокой дозе, что делает этот подход потенциально безопасным для широкого применения и позволяет включить этот препарат в стартовую терапию COVID-19 у детей.

Алгоритм диагностики и лечения COVID-19 в условиях детского инфекционного стационара в зависимости от полиморфизма клинических проявлений, тяжести течения заболевания, наличия коморбидной патологии и возраста ребенка

На основании полученных данных в ходе выполнения диссертационной работы, разработаны актуальные алгоритмы диагностики и лечения пациентов с COVID-19 с учетом наличия/отсутствия у ребенка фактора риска тяжелого течения COVID-19, клинической формы, тяжести заболевания, данных лабораторно-инструментальных исследований: МСКТ/Rg ОГК, ЭКГ, УЗИ, уровня острофазных лабораторных маркеров системного воспаления и возраста ребенка, что будет способствовать ранней диагностике и выбору эффективной тактики терапии.

Легкие формы новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей не являются показанием для стационарного лечения. При отсутствии показаний для госпитализации пациент направляется на лечение в амбулаторных условиях. Дети из групп риска тяжелого течения COVID-19, при наличии коморбидного заболевания, направляются в

стационар кратковременного пребывания многопрофильного детского стационара (Рисунок 16).

Алгоритм диагностики и лечения детей с бессимптомной и легкой формой COVID-19



Рисунок 16 – Алгоритм диагностики и лечения детей с бессимптомной и легкой формой COVID-19

Дети, страдающие от среднетяжелых, тяжелых и критических форм COVID-19, должны получать стационарное лечение. Это означает, что пациенты с среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания будут лечиться в многопрофильных медицинских учреждениях, в то время как те, кто находится в тяжелом/критическом состоянии, будут направлены в отделения реанимации и интенсивной терапии для получения специализированной медицинской помощи. (рисунок 17, рисунок 18).

Алгоритм диагностики и лечения детей со среднетяжелой формой COVID-19



Рисунок 17 – Алгоритм диагностики и лечения детей со среднетяжелой формой COVID-19

Алгоритм диагностики и лечения детей с тяжелой и критической формой COVID-19



Рисунок 18 – Алгоритм диагностики и лечения детей с тяжелой и критической формой COVID-19

При тяжелой и критической формах разработаны схемы применения инновационной терапии – ВНА, иммуноглобулина человека против COVID-19 и ингибитора рецепторов ИЛ-6. Научно разработанные алгоритмы диагностики и

лечения детей с COVID-19 позволят врачам более точно диагностировать и выбирать стратегии лечения для пациентов с COVID-19. Такие предложения направлены на улучшение клинических протоколов и учитывают степень тяжести заболевания и потенциальные осложнения. Это способствует более эффективному распределению ресурсов и более целенаправленному наблюдению за пациентами.

Совершенствование системы профилактических и противоэпидемических мероприятий при COVID-19 в детском многопрофильном стационаре

Получены данные по совершенствованию системы профилактических и противоэпидемических мероприятий при COVID-19 в детском многопрофильном стационаре, которые заключаются в организации оказания медицинской помощи детям с установленным диагнозом COVID-19 или с подозрением в стационарных условиях совместно с родителем по уходу: при поступлении всем пациентам и сопровождающим лицам, независимо от профиля отделения, проводится иммунохроматографическое экспресс-определение антигена SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке, бесконтактным способом измеряется температура тела ребенка и сопровождающего лица, проводится сбор эпидемиологического анамнеза, анкетирование и ранняя симптоматическая диагностика, а также принимаются во внимание социально-бытовые факторы семьи ребенка, которые помогут предотвратить занос и распространение COVID-19 в детском многопрофильном стационаре в период эпидемии (рисунок 19, рисунок 20).

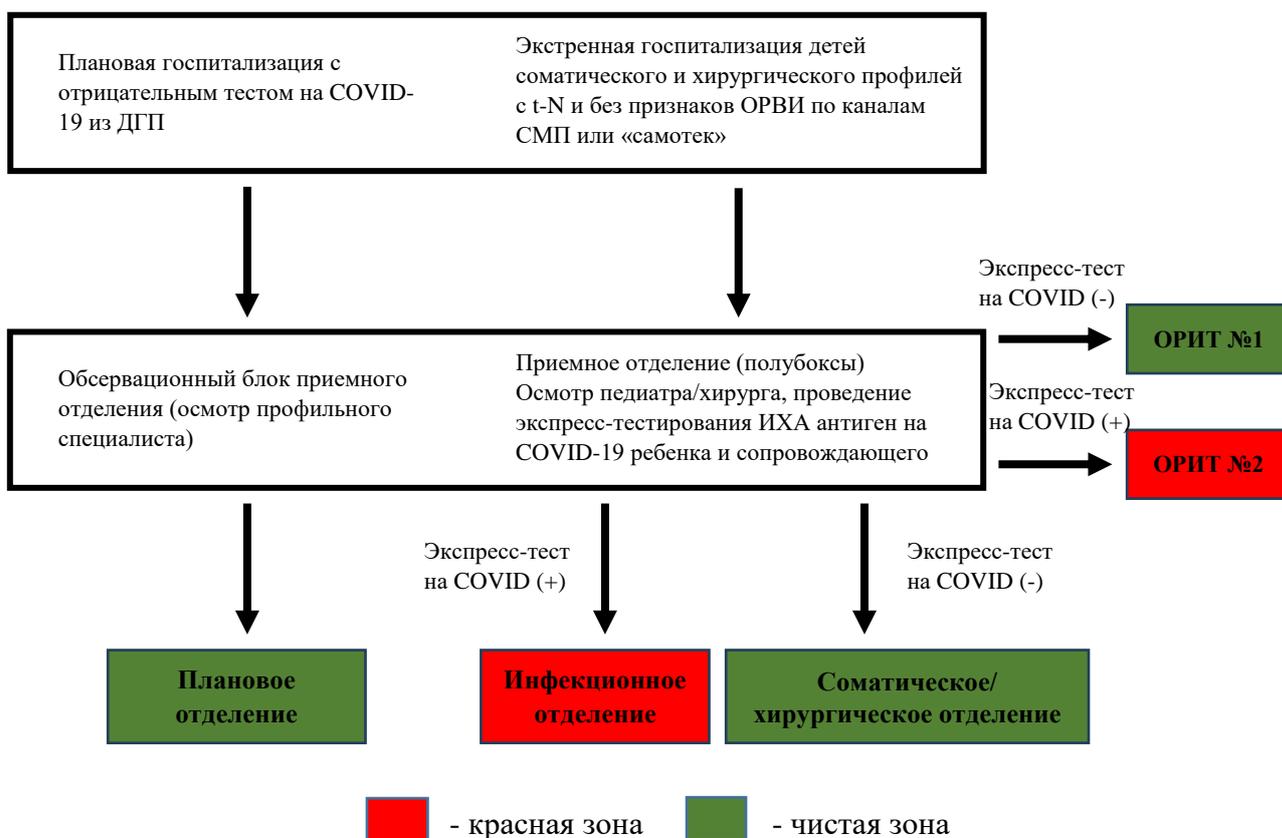
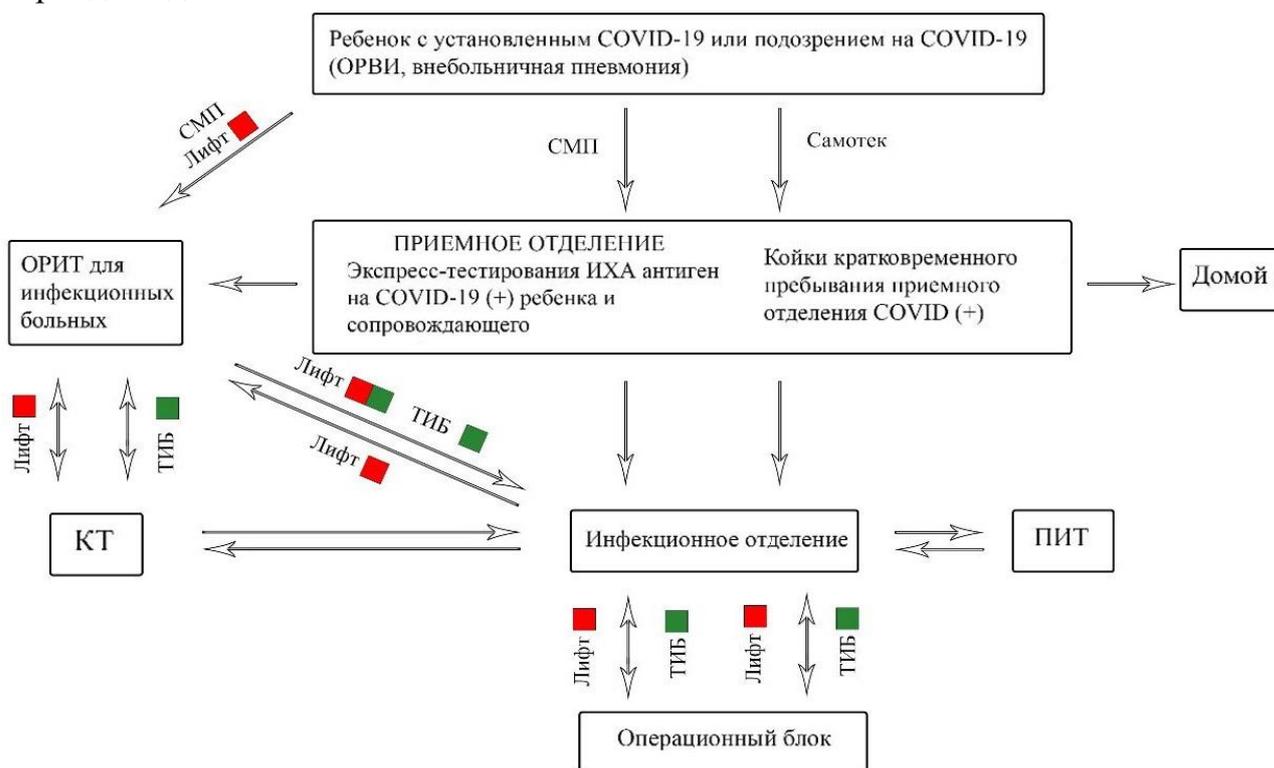


Рисунок 19 – Маршрутизация не инфекционных больных из приемного отделения в многопрофильный стационар в период эпидемии COVID-19

Предложено устанавливать в отделение реанимации и интенсивной терапии для инфекционных больных три санитарные зоны («красная», «серая» и «зеленая»),

которые разграничены между собой санитарными шлюзами: для детей с положительными результатами ПЦР назофарингеальных мазков на SARS-CoV-2 – «красная» зона, затем «серая» зона – обсервационная, куда поступают дети с подозрением на COVID-19, и «зеленая» зона для детей с отрицательными результатами мазков на SARS-CoV-2. Разграничение этих зон по территориальности и закрепленному медицинскому персоналу предотвращает внутрибольничную передачу инфекции и определяет эпидемиологическую безопасность оказания медицинской помощи детям и профилактику ИСМП в детском многопрофильном стационаре в период эпидемии COVID-19.



СМП – канал госпитализации «Скорая медицинская помощь»

ТИБ – изолирующий транспортировочный инфекционный бокс

ПИТ – палата интенсивной терапии

Рисунок 20 – Маршрутизация детей с подтвержденным COVID-19 или подозрением на территории детского многопрофильного стационара в период эпидемии COVID-19

Для профилактики возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), у пациентов с COVID-19 проводится комплекс мероприятий по обеспечению эпидемиологической безопасности оказания медицинской помощи, который включает схемы маршрутизации не инфекционных больных из приемного отделения в многопрофильный стационар и детей с подтвержденным COVID-19 или подозрением на территории детского многопрофильного стационара в период эпидемии COVID-19 (рисунок 19, рисунок 20).

Все предложенные профилактические и противоэпидемические мероприятия при COVID-19 в детском многопрофильном стационаре способствуют предотвращению заноса и распространения инфекции в детском многопрофильном стационаре в период эпидемии.

ВЫВОДЫ

1. Динамика заболеваемости населения Российской Федерации новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) характеризовалась периодическими подъемами и спадами заболеваемости, обусловленными изменением биологических свойств возбудителя. Уровень заболеваемости COVID-19 совокупного населения Российской Федерации в период с марта 2020 г. по май 2022 г. характеризовался более высокими показателями по сравнению с детским населением (127,2 и 69,7 на 100 тыс. населения, соответственно), и был достоверно выше в 1,8 раз ($p < 0,0001$). Уровень заболеваемости COVID-19 детского населения г. Москвы по сравнению с уровнем заболеваемости детского населения Российской Федерации (130,6 на 100 тыс. детского населения, 69,7 на 100 тыс. детского населения, соответственно) достоверно был выше в 1,9 раз ($p < 0,0001$). Доля детей в Российской Федерации в возрасте от 0 до 17 лет в общей структуре заболевших составила 10,6 % в 2020 г., в 2021 г. - увеличилась до 11,5%, а затем возросла до 17,6 % в 2022 г. Выявлены существенные различия в возрастной структуре госпитализированных детей с COVID-19: в 2020-2021 гг. преобладали дети в возрасте 7–17 лет (56,85%), в 2022 г. доля детей в возрасте до 3 лет увеличилась до 49%.

2. При проведении молекулярно-генетического мониторинга циркуляции SARS-CoV-2 в г. Москве установлена смена геновариантов SARS-CoV-2 с «Уханьского» на Delta, затем на Omicron с последующей сменой отдельных сублиний BA.1, BA.2, BA.5, что оказывало влияние на клинико-патогенетические особенности течения COVID-19 у детей. В период циркуляции сублинии BA.5 геноварианта Omicron в отличие от сублинии BA.1 и BA.2 отмечался рост заболеваемости и госпитализации детей в возрасте до 1 года в 5 раз и снижение частоты встречаемости вирусных пневмоний в 10 раз ($p < 0,001$). Достоверных различий между уровнем вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках у детей, тяжестью заболевания COVID-19 и длительностью вирусовыделения в острый период заболевания не выявлено.

3. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей в г. Москве в период первых двух подъёмов заболеваемости протекала преимущественно в виде ОРВИ (92%) с явлениями ринофарингита. В III и IV подъёмы заболеваемости COVID-19 увеличилась частота встречаемости вирусных пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, с большим объемом поражения легких КТ–3–4 до 34,8% и 32,3%, соответственно. В V подъём заболеваемости частота встречаемости вирусных пневмоний, вызванных SARS-CoV-2 составила 5% (КТ–1). У госпитализированных детей заболевание протекало в среднетяжелой форме у 91,2%, в тяжелой или критической формах – у 8,1% детей и в легкой форме – у 0,7% детей из учреждений закрытого типа с круглосуточным пребыванием.

4. Клинические формы COVID-19 у детей классифицированы с учетом топоки поражения и тяжести заболевания: респираторная форма с поражением верхних дыхательных путей (ринофарингит, ларингит) и нижних дыхательных путей (трахеит, бронхит, бронхиолит), вирусная пневмония, вызванная SARS-CoV-2; гастроинтестинальная форма (гастроэнтерит, энтерит, энтероколит, гепатит); кожная форма: дерматит; сердечно-сосудистая форма (миокардит, перикардит); церебральная форма (менингит, энцефалопатия); с учетом тяжести течения (бессимптомная, легкая, среднетяжелая, тяжелая и критическая). К осложнениям относятся: дыхательная недостаточность 1–3 ст., полиорганная недостаточность, сепсис, септический шок, острый респираторный дистресс-синдром и бактериальные осложнения: синусит, отит,

инфекция мочевыводящих путей. Развитие лихорадочного синдрома у детей в период пандемии COVID-19 в сочетании с гастроинтестинальными проявлениями, экзантемой, поражением слизистых, полисерозитом, склеритом, высоким уровнем лабораторных показателей антител класса IgG к SARS-CoV-2 и острофазных маркеров воспаления требует исключения/подтверждения мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C), связанного с COVID-19.

5. Коморбидная патология у госпитализированных детей с COVID-19 отмечалась в 30% случаев, из них у 84% детей была выявлена среднетяжелая форма болезни, преимущественно с аллергическими и неврологическими заболеваниями (79%). В госпитализации в ОРИТ нуждались 162 (16%) ребенка в возрасте $9,5 \pm 5,5$ лет с коморбидной патологией. Группу риска тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 составляют иммунокомпрометированные дети с онкологическими заболеваниями – 10,4%, с первичным иммунодефицитом – 6,2%, принимающие иммуносупрессивную терапию после трансплантации внутренних органов (почки, печень, сердца и костный мозг) и аутоиммунных заболеваний – 3,7%; тяжесть состояния была обусловлена развитием двусторонней пневмонии с объемом поражения легких КТ-3–4 и бактериальных осложнений.

6. Применение вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 (Сотровимаб и комбинация Бамланивимаб + Этесевимаб) до 7–10 дня болезни является эффективным патогенетическим и противовирусным методом лечения и позволяет предупредить дальнейшее развитие и утяжеление течения COVID-19 у детей из группы риска. Иммуноглобулин человека против COVID-19 у детей является эффективным и безопасным методом лечения, который позволяет предупредить прогрессирование болезни у детей из групп риска развития тяжелого течения COVID-19 и элиминировать из организма вирус SARS-CoV-2 у иммунокомпрометированных детей в любом возрасте, независимо от срока заболевания и формы тяжести COVID-19.

7. Комбинированная терапия препаратами рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами в суппозиториях в высоких дозах в сочетании с гелем при легкой и среднетяжелой формах COVID-19 у детей в возрасте от 1 года до 17 лет снижает длительность течения основных клинических симптомов заболевания на 2–4 дня, сокращает время элиминации SARS-CoV-2 из носоглотки на 3 дня по сравнению с контрольной группой и на 1 день по сравнению с группой, получавшей интерферон альфа-2b в обычных дозах ($p < 0,05$), и формирует высокий уровень антител класса IgG к SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами контрольной группы, что свидетельствует о формировании устойчивого противовирусного иммунитета.

8. В условиях детского многопрофильного стационара алгоритм диагностики и лечения пациентов с COVID-19 учитывает наличие/отсутствие у ребенка фактора риска тяжелого течения COVID-19, клиническую форму, степень тяжести заболевания, данные лабораторно-инструментальных исследований и возраст ребенка, что способствует ранней диагностике и выбору эффективной тактики терапии.

9. Предложен научно обоснованный комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий, включающий безопасные схемы маршрутизации детей с вероятным или подозрительным случаями COVID-19 в детском многопрофильном стационаре с учётом эпидемиологического анамнеза, анкетирования, экспресс-тестирования, ранней симптоматической диагностики для предотвращения заноса и распространения инфекции внутри стационара в период длительной эпидемии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью совершенствования эпидемиологического надзора за новой коронавирусной инфекцией COVID-19 целесообразно введение эпидемиологического и молекулярно-генетического мониторинга за циркулирующей различными геновариантами SARS-CoV-2, в том числе в детской популяции.

2. Проводить системный и статистический анализ результатов молекулярно-генетического мониторинга циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 на территории мегаполиса с целью прогнозирования подъемов заболеваемости COVID-19 на территории различных субъектов РФ.

3. Внедрить метод полногеномного секвенирования для расследования вспышек, установления взаимосвязей с мировыми штаммами, поиска новых клонов при изучении особенностей клинических форм COVID-19 у детей в разные периоды подъема заболеваемости.

4. Внедрить классификацию новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей, основанную на данных о полиморфизме клинических форм, в практическую деятельность врачей педиатров и инфекционистов, что предотвратит постановку ошибочных диагнозов.

5. В период пандемии детям при наличии желудочно-кишечных симптомов рекомендуется включить выявление РНК SARS-CoV-2 в фекалиях методом ПЦР в тактику обследования с целью дифференциальной диагностики ОКИ разной этиологии.

6. Для установления диагноза педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с COVID-19, необходимо проводить дифференциальный диагноз с болезнью Кавасаки, принимая во внимание сходную клиническую картину – лихорадку, наличие экзантемы, склерита, поражение слизистых, сердца, лимфаденопатию с учетом разнонаправленных показателей маркеров системного воспаления.

7. Детям из групп риска тяжелого течения COVID-19 показано применение вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 (ВНА) до 7–10 дня болезни, что позволяет предупредить прогрессирование COVID-19. Рекомендовано применение ВНА для профилактики и лечения COVID-19 с учетом чувствительности циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2.

8. Рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (тоцилизумаб) эффективно и безопасно для детей из групп риска тяжелого течения COVID-19 и может применяться при развитии «цитокинового шока» в любом возрасте.

9. Иммуноглобулин человека против COVID-19 назначают детям из групп риска тяжелого течения при вирусывыделении SARS-CoV-2 ≥ 10 –14 дней независимо от возраста больного для профилактики прогрессирования заболевания и элиминации вируса по схеме 0,3–1,1 мл/кг.

10. При установлении диагноза COVID-19 у детей при легких и среднетяжелых формах показана стартовая терапия с применением высоких доз рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами.

11. Необходимо постоянно совершенствовать систему профилактических и противоэпидемических мероприятий при COVID-19 в детском многопрофильном стационаре с учетом оказания медицинской помощи детям с родителями по уходу.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Необходимо дальнейшее изучение проблемы – проведение регулярного молекулярно-генетического мониторинга циркулирующих на территории РФ и г. Москвы геновариантов SARS-CoV-2 с целью выявления новых мутаций, влияющих на скорость передачи, патогенность, клинические особенности, эффективность терапии и вакцинации.

2. Необходимо продолжить изучение генотипического разнообразия SARS-CoV-2 в детской популяции и особенностей течения новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной разными новыми геновариантами SARS-CoV-2, у детей.

3. Необходимо продолжить поиск новых терапевтических возможностей: прежде всего этиотропной терапии, направленной на элиминацию вируса. Особого внимания заслуживают дети из групп риска тяжелого течения COVID-19, которые нуждаются не только в лечении, но и в предупреждении прогрессирования коморбидного заболевания, а также в доконтактной профилактике с использованием современных инновационных иммунобиологических препаратов.

4. Необходимо продолжить поиск эффективных способов оказания медицинской помощи пациентам: разработку необходимых противоэпидемических мер, диагностических тестов, лекарственных противовирусных препаратов, биологических препаратов, в том числе инновационных препаратов – вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 и вакцин.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Самитова Э.Р. Особенности клинических проявлений и лечения сочетания туберкулёза и новой коронавирусной инфекции у детей / Севостьянова Т.А., Богданова Е.В., Ноздреватых И.В., Османов И.М. // Туберкулёз и социально значимые заболевания. 2020, № 3, С 32-38.

2. Самитова Э.Р. Новая коронавирусная инфекция в детском возрасте: обзор литературы и клиническое наблюдение / Малахов А.Б., Гутырчик Т.А., и соавторы // Педиатрия. Consilium Medicum. 2020, № 4, С. 31-37.

3. Самитова Э. Р. Значение интерферонотерапии при COVID-19 у детей / Мазанкова Л. Н., Горбунов С.Г. // Детские инфекции. 2021, № 1, С. 34-38.

4. Самитова Э. Р. Диагностика и лечение детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19: клиническое наблюдение / Мазанкова Л. Н., Родионовская С.Р. и соавторы // Практика педиатра. 2021, № 2, С 4-9.

5. Самитова Э. Р. Симптоматическая терапия острых респираторных заболеваний у детей, в том числе при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Мазанкова Л. Н., Лобань Н.В., Попов А.А., Дубовец Н.Ф. // Практика педиатра. 2021, № 2, С. 11-15.

6. Самитова Э. Р. Течение коронавирусной пневмонии у подростка из очага инфекции / Мазанкова Л.Н., Османов И.М. и соавторы // Детские инфекции. 2020, № Том 19, № 3, С. 68-72.

7. Самитова Э. Р. Подросток с тяжелой формой COVID-19. Мазанкова Л.Н., Османов И.М. и соавторы / Российский вестник перинатологии и педиатрии // 2020, № Том 65, № 5, С 58-65.

8. Самитова Э.Р. Новая коронавирусная инфекция как триггерный фактор мультисистемного воспалительного синдрома у детей: обзор литературы и анализ собственных данных / Родионовская С.Р., Мазанкова Л. Н., Османов И.М. и соавторы // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020, № 6, С. 127-134.

9. Самитова Э. Р. Поражение кожи при мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с COVID-19, у детей / Тамразова О.Б., Османов И.М., Стадникова А.С., Мазанкова Л. Н. и соавторы // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020, № 6, С. 259-265.

10. Самитова Э.Р. Risk factors for long COVID in previously hospitalized children using the ISARIC Global follow-up protocol: A prospective cohort study / Османов И.М., Спиридонова Е., Бобкова П., Мазанкова Л.Н. и соавторы // EUROPEAN RESPIRATORY journal. 2021; DOI: 10.1183/13993003.01341-2021.

11. Samitova E. R. SARS-CoV-2 infection in children in Moscow in 2020: clinical features and impact on circulation of other respiratory viruses: SARS-CoV-2 infection in children in Moscow in 2020 / A. S. Yakovlev, I. K. Belyaletdinova, L. N. Mazankova, I. M. Osmanov // Int J Infect Dis. 2022 Mar;116:331-338. doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.358. Epub 2022 Jan 2. PMID: 34986407; PMCID: PMC8720385.

12. Самитова Э.Р. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей / Османов И.М., Мазанкова Л.Н. и соавторы // Практика педиатра. 2021, №3, с. 8-11.-3/2.

13. Самитова Э.Р. Клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в городе Москве в 2020-2021гг. / Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Афуков И.И., Драчева Н.А., Малахов А.Б., Гутырчик Т.А., Акимкин В.Г. // Детские инфекции - 2021; 20 (3), С.5-10 doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-5-10.

14. Самитова Э.Р. Поражение ЦНС при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей / Мазанкова Л.Н., Османов И.М. и соавторы // Детская реабилитация №2 (Том 3) 2021: С. 70—75.

15. Самитова Э.Р. Клинико-эпидемиологическое значение диареи при COVID-19 у детей / Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г., Османов И.М., Акимкин В.Г. и соавторы // Инфекционные болезни 2021, т. 19, №3, С. 30–36.

16. Самитова Э.Р. Случай ко-инфекции COVID-19 и кори у детей / Зверева Н.Н., Сайфуллин М.А, Мазанкова Л.Н., Акимкин В.Г. и соавторы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021; 20(6): <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-81-87>.

17. Самитова Э.Р. Организация оказания медицинской помощи детям с новой коронавирусной инфекцией в стационарных условиях на примере ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ / Османов И.М., Мазанкова Л.Н., и соавторы // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. Том 29, № 52, 2021, С.1343-1349.

18. Samitova E.R. Diagnosis and treatment of pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19: clinical case. pediatrician's / Mazankova L.N., Osmanov I.M. // Journal of the Meteorological Society of Japan. 2021. № 2. С. 4.

19. Самитова Э.Р. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у пациента с первичным иммунодефицитом / Мазанкова Л.Н., Ермак Т.Н., Акимкин В.Г., Плоскирева А.А. // В книге: Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского; IV Всероссийской научно-практической конференции; VI Всероссийского симпозиума. Москва 2021. С. 101-102.

20. Самитова Э.Р. Вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 в образовательном учреждении Москвы / Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Драчева Н.А., Акимкин В.Г. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(1):98-102. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1-98-102>.

21. Самитова Э.Р. COVID-19- многоликий Янус. К вопросу о классификации новой коронавирусной инфекции / Горелов А.В., Плоскирева А.А., Понежева Ж.Б., Омарова Х.Г., Николаева С.В, Маржохова А.Р. и соавторы // Инфекционные болезни, 2021, т. 19, №4, С. 103–111. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-4-103-111>.

22. Самитова Э.Р. Опыт применения биологической терапии (тоцилизумаб) у детей с тяжелыми формами / Мазанкова Л.Н., Османов И.М. и соавторы // Инфекционные болезни, 2022, т. 20, №1, С. 32–41. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2022-1-32-41> COVID-19.

23. Самитова Э.Р. COVID-19 и коморбидная патология у детей / Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Афуков И.И., Акимкин В.Г. и соавторы // Вопросы практической педиатрии, 2022, том 17, №1, С. 16–23. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-1-16-23>.

24. Самитова Э. Р. Сочетанные формы COVID-19 с острыми респираторными вирусными инфекциями у детей / Мазанкова Л.Н., Османов И.М., и соавторы // Детские инфекции 2022;21(1):16-22. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1>.

25. Самитова Э.Р. Тактика коморбидной иммунобиологической терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 у ребенка с иммунодефицитным состоянием / Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Акимкин В.Г., Драчева Н.А., Каурова Е.П., Лобань Н.В., Анцупова М.А. // Практика педиатра 2022, №2 С.4-11.

26. Самитова Э.Р. Совершенствование терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей групп риска по развитию тяжелого течения заболевания с применением вирус-нейтрализующих моноклональных антител / Токарев А.С., Османов И.М., Мазанкова Л.Н., Захарова И.Н., Котенко С.О. // Российский вестник перинатологии и педиатрии 2022; 67: (3) С.23-33 DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-23-33.

27. Самитова Э.Р. Клинико-эпидемиологические особенности течения COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в Москве в 2020–2022 годы / Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(5):38-48 DOI:10.31631/2073-3046-2022-21-5-38-48.

28. Самитова Э.Р. Особенности течения COVID-19 в сочетании с респираторным микоплазмозом у детей / Драчева Н.А., Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Климова О.И., Демина О.И. // Детские инфекции 2022; 21 (4), С. 8- 14.

29. Елмира Р. Самитова Приказ случаја повреде мозга у мультисистемском инфламаторном синдрому који је изазвао SARS-CoV-2 / Исмаил М. Османов, Маргарита А. Ансупова, Олга Ю. Шипулина, Људмила Н.Мазанкова, Антонина А. Плоскирева, Евгениј М. Воронин, Василиј Г. Акимкин // SERBIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH volum 96, №4, December 2022, 427-439 doi: 10.5937/serbjph2204427S.

30. Samitova E. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in moscow (stopcovid) / Pazukhina E., Andreeva M., Spiridonova E., Bobkova P., Shikhaleva A., El-Taravi Y., Rummyantsev M., Gamirova A., Bairashevskaja A., Petrova P., Baimukhambetova D., Pikuza M., Abdeeva E., Filippova Y., Deunezhewa S., Nekliudov N., Bugaeva P., Dunngalvin A., Bondarenko E., Korsunskiy A.A., Munblit D., Bulanov N., Avdeev S., Kapustina V., Guekht A., Borzakova S., Osmanov I.M., Comberiaty P., Peroni D.G., Apfelbacher C., Genuneit J., Reyes L.F., Brackel C.L.H., Fomin V., Svistunov A.A., Glybochko P., Butnaru D., Timashev P., Mazankova L., Miroshina A., Carson G., Sigfrid L., Olliaro P., Scott J.T., Greenhawt M., Buonsenso D., Semple M.G., Warner J.O., Needham D.M. // BMC Med. 6 июля 2022 года; 20 (1):244. doi: 10.1186/s12916-022-02448-4.

31. Самитова Э.Р. Актуальные проблемы медикаментозной терапии коронавирусной инфекции COVID-19 у детей / Османов И.М., Мазанкова Л.Н., Барзакова С.Н., Миронова А.К., Винокуров А.В., Котенко С.О. // Практика педиатра. – 2022.-№3.-С.50-62.

32. Самитова Э.Р. Результаты катамнестического наблюдения и особенности течения COVID-19 у пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев / Карпенко М.А., Овсянников Д.Ю., Щепкина Е.В., Быстрова О.В., Бондаренко Н.А., Алексеева О.В., Григориadis Н.К., Османов И.М., Габля Е.М., Ларина В.Н. // Педиатрия. Журнал им.Г.Н. Сперанского 2023, том 102, №1, С.64-70 DOI: 10.24110/0031-403X -2023-102-1-64-70.

33. Самитова Э.Р. Новая коронавирусная инфекция у детей / Османов И.М., Мазанкова Л.Н., Захарова И.Н., и соавторы // Руководство для врачей. Геотар-Медиа, 2023г. С.1-200.

34. Самитова Э.Р. Методы машинного обучения для прогнозирования исхода заболевания COVID-19 у детей / Кузнецова А.В., Воронин ЕМ. // Сборник научных трудов VII съезда биофизиков России 2023, том 2, С.219.

35. Самитова Э.Р. Опыт применения препаратов интерферона альфа 2-в (виферон) для лечения новой коронавирусной инфекции у детей в условиях стационара в рамках рандомизированного научного исследования / Османов И.М., Мазанкова Л.Н.,

Барзакова С.Н., Винокуров А.В., Каурова Е.П., Габриелян А.Э., Выжлова Е.Н., Шувалов А.Н., Гусева Т.С. // Практика педиатра 2023, №2 С.28-34.

36. Самитова Э.Р. COVID-19 и ожирение в детском возрасте: анализ 17 случаев новой коронавирусной инфекции у детей с ожирением и клиническое наблюдение / Гутырчик Т.А., Малахов А.Б., Бережанский П.В., Османов И.М., Горев В.В., Озерская И.В. // Практика педиатра. – 2024.-№1, С.53-59.

37. Самитова Э.Р. Сочетание COVID-19 и гриппа: клинико-иммунологические особенности у детей / Мазанкова Л.Н., Калюжин О.В., Драчева Н.А., Климова О.И. // Российский вестник перинатологии и педиатрии 2024, том 69, № 2, С. 92-100. doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-2-92-100.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины

ВНА – вируснейтрализующие моноклональные антитела к SARS-CoV-2

ВМР МЗ РФ – временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации

ВПС – врожденный порок сердца

ВППШ - вентрикулоперитонеальное шунтирование

ГКС – глюкокортикостероиды

ДН – дыхательная недостаточность

ДЦП – детский церебральный паралич

ЗЧМТ – закрытая черепно-мозговая травма

ИДС – иммунодефицитные состояния

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИСМП – инфекция, связанная с медицинской помощью

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН – интерферон

КТ ОГК – компьютерная томография органы грудной клетки

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МАНК – метод амплификации нуклеиновых кислот

МВНР – множественные врожденные пороки развития

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПИТ – палата интенсивной терапии

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СД – сахарный диабет

СИЗ – средства индивидуальной защиты

СМП – канал госпитализации «Скорая медицинская помощь»

СРБ – С-реактивный белок

ТИБ – изолирующий транспортировочный инфекционный бокс

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

MIS-C – мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19

NT-proBNP – про-натрийуретический N-концевой пептид B-тип

SpO₂ – сатурация кислорода